

Rawa Arif
Dr. med.

Endotheliale Dysfunktion durch oxidativen Stress - neue therapeutische Ansätze durch Vardenafil und PARP-Inhibition (INO-1001)

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gabor Szabo, PhD

Meine Arbeit beschäftigte sich mit der Untersuchung der Verbesserung der endothelialen Dysfunktion der Rattenaorta durch oxidativen Stress durch die pharmakologische Inhibition der PDE-5 (Vardenafil) und PARP (INO-1001).

Der oxidative Stress wurde exemplarisch durch die in vitro Applikation von Hypochlorit und Wasserstoffperoxid verursacht. Dem sollte die Behandlung der Aorten mit dem PDE-5-inhibitor Vardenafil und dem PARP-Inhibitor INO-1001 entgegenwirken.

An Hand der Acetylcholin-induzierten endothelabhängigen und SNP-induzierten endothelunabhängigen Vasorelaxation wurde die Gefäßfunktion im Gefäßbad geprüft. Immunhistochemische Färbungen und die TUNEL-Methode dienten zur Bestimmung des zellulären Schadens und DNA-Schadens durch oxidativen Stress und deren pharmakologische Protektion durch Vardenafil und INO-1001

Meine Ergebnisse konnte eine Verbesserung der Hypochlorit-induzierten endothelialen Dysfunktion durch Vardenafil und INO-1001 zeigen.

Ebenso eine Verbesserung der H₂O₂-unduzierten endothelialen Dysfunktion durch INO-1001, jedoch nicht durch die von mir verwendete Konzentration an Vardenafil.

Insgesamt unterstützt meine Arbeit die These, dass der NO→cGMP→PKG-Signalweg und der Oxidativer Stress→DNA-Schädigung→PARP-Aktivierung-Mechanismus eine Bedeutende Rolle im Pathomechanismus der endothelialen Dysfunktion darstellen, welche klinisch Gesehen in vaskulären Pathogenesen, wie u.a. dem Hypertonus, Ischämie/Reperfusion, Diabetes, Remodelling zu trage kommt.

Die genau zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen müssen weiterhin abgeklärt werden. Klar ist, dass INO-1001 den Energielevel der Zelle vor einem Crash bewahren kann und dadurch die Endothelzelle nicht konsekutiv dem Zelltod erliegen muss.

Ebenso ist die erhöhte NO- und erniedrigte Ca²⁺-Sensitivität des Gefäßendothels durch Vardenafil hinreichend dargelegt worden. Offen bleiben aber zahlreiche weitere Mechanismen, wie die protektiven Wirkungen gegenüber oxidativem Stress durch den erhöhten cGMP-Level. Hier bedarf es weiterer intensiver Forschung.

Beide Signalwege (NO/cGMP, DNA/PARP-Aktivierung) spielen in der akuten und der chronischen Entstehung der o.g. kardiovaskulären Erkrankungen eine große Rolle.

Ebenso aber auch in Pathogenese, die durch iatrogenen Einfluss verursacht werden, wie das beispielweise der Fall ist beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und der anschließenden Reperfusion des Gewebes.

Das von mir verwendete Modell lässt darauf hoffen, dass in Zukunft weitere klinische Studien zu durch oxidativen Stress induzierten chronischen und akuten kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt werden und die protektiven Einflüsse des INO-1001 und des Vardenafils näher untersucht werden. Als Beispiel sei hier nochmals für eine Akutsituation der Herzinfarkt genannt. Durch die Hemmung der PARP oder die Erhöhung des cGMP-Levels könnten in Zukunft große Nekrosen und die dadurch oftmals konsekutive Kardiopathie teilweise verhindert werden.