



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Die Wirkung von Ezetimib (Ezetrol®) auf zelluläre Aktivitäts- und Progressionsmarker der Atherosklerose in einem Endothelzellmodell

Autor: Melanie Schmitt
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. T. Kälsch

Die Atherosklerose wird zunehmend als Erkrankung verstanden, die gekennzeichnet ist durch eine lokale Entzündungsreaktion in der Gefäßwand, begleitet von einer systemischen Antwort. In den letzten Jahren konnte in einigen prospektiven Studien gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen systemisch messbaren Inflammationsmarkern wie Zytokinen (zum Beispiel IL-6), Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1 und CD40L) und verschiedenen Akute-Phase-Proteinen, wie zum Beispiel C-reaktives Protein (CRP), besteht.

Bei atherosklerotischen Erkrankungen sowie Patienten mit erhöhten Serum-Lipidwerten ist die medikamentöse lipidsenkende Therapie wesentlicher Bestandteil der Therapie, sowohl als Primär- als auch Sekundärprophylaxe. Dazu werden vielfältige Substanzen, wie zum Beispiel Statine (HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, CSE-Hemmer) und auch Nikotinsäure eingesetzt. Zuletzt konnten für die Statine neben ihren bekannten lipidsenkenden Eigenschaften auch pleiotrope Effekte nachgewiesen werden. Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob auch das neue lipidsenkende Pharmakon Ezetimib (Ezetrol®), über seine bereits nachgewiesenen lipidsenkenden Eigenschaften hinaus, möglicherweise pleiotrope anti-inflammatorische Effekte auf das Endothel, die Konzentration von inflammatorischen Zytokinen und auf die an der Pathogenese und Progression der Atherosklerose beteiligten Thrombozyten hat.

Um die in den Gefäßen ablaufenden Prozesse möglichst genau wissenschaftlich abzubilden, wurde in dieser Arbeit ein in-vitro Endothelzellmodell verwendet. Im Rahmen der in-vitro Experimente wurde dabei eine allgemeine Entzündungsreaktion simuliert. Verschiedene endotheliale und thrombozytäre Aktivitäts- und Progressionsmarker der Atherosklerose wurde mit Hilfe der Durchflusszytometrie quantitativ bestimmt. Im Einzelnen waren das ICAM-1, VCAM-1, uPAR und MT1-MMP auf Endothelzellen, sowie CD40L und CD62P auf Thrombozyten (TZ). Die Konzentrationen der Zytokine IL-6, MMP-1 und MCP-1 in Zellüberständen wurden mit Hilfe von ELISA quantifiziert. In den Versuchen wurden zur Ermittlung einer eventuellen Dosisabhängigkeit Ansätze mit der Testsubstanz Ezetimib in verschiedenen Konzentrationen (1, 50, 100 und 1000 ng/ml) durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Reduktion einiger Marker nach Inkubation mit Ezetimib kam. Die erhöhte Expression von uPAR auf Endothelzellen unter proinflammatorischer Stimulation mit LPS und unter direktem endotheliale Kontakt mit aktivierten Thrombozyten konnte durch Vorinkubation mit Ezetimib in den Konzentrationen 100 ng/ml und 1000 ng/ml signifikant verringert werden. Thrombozyten ohne Kontakt mit dem Endothel, die direkt mit Ezetimib inkubiert wurden, zeigten im Vergleich mit Thrombozyten, die nicht mit Ezetimib inkubiert wurden, eine signifikant verminderte Oberflächenexpression von CD40L und CD62P. Zudem zeigten Thrombozyten in direktem Kontakt mit HUVEC, die mit Ezetimib vorinkubiert wurden, eine signifikant reduzierte Oberflächenexpression von CD62P. Diese Effekte sind bezüglich der Thrombozyten teilweise endothelzellvermittelt, teils aber offenbar auch direkt durch Ezetimib hervorgerufen. Die Messung der relevanten Zytokin-Konzentrationen zeigte einen signifikant reduzierten Spiegel von IL-6 in HUVEC Überständen, die mit Ezetimib in einer Konzentration von 50 ng/ml und 1000 ng/ml vorinkubiert wurden. Auch die Konzentration von MMP-1 war erniedrigt, wenn auch nicht signifikant. Auf die Oberflächenexpression von ICAM-1, VCAM-1 und MT1-MMP auf HUVEC hatte Ezetimib in keiner Konzentration einen signifikanten Effekt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Ezetimib die Aktivierung von Thrombozyten vermindert und signifikante endothelzellvermittelte Effekte auf ausgewählte Marker der Atherosklerose in vitro hat. Es kann somit über einen möglichen klinisch relevanten pleiotropen Effekt von Ezetimib

auf Thrombozyten und Endothelzellen spekuliert werden. Der Stellenwert von Ezetimib im Therapieregime der medikamentösen lipidsenkenden Therapie könnte sich, sofern sich die Ergebnisse bestätigen und in-vivo nachvollziehen lassen, wesentlich verändern.