



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

**Protektive Effekte von 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 auf endotheliale  
und thrombozytäre Aktivitäts- und Progressionsmarker der  
Atherosklerose**

Autor: Ksenija Stach  
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. T. Kälisch

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 auf etablierte Aktivitäts- und Progressionsmarker auf Endothelzellen und Thrombozyten in einem in vitro Modell untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 durch Abschwächung der Thrombozytenaktivität und Herabregulation der Oberflächenrezeptoren vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) und membrane type 1 matrixmetalloprotease (MT1-MMP) auf Endothelzellen ein antiinflammatorisches und vor allem atheroprotektives Potential aufweist. Diese Resultate unterstreichen die in mehreren Studien gezeigten Ergebnisse, dass im Umkehrschluss unter Vitamin-D-Mangel ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und eine erhöhte Mortalität bestehen.

In den hier beschriebenen Experimenten konnte gezeigt werden, dass 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 einen signifikant unterdrückenden Effekt auf die Expression von VCAM-1 und MT1-MMP auf den Endothelzellen und CD62P auf den Thrombozyten hat. Diese Marker sind unter inflammatorischen Bedingungen bei der Adhäsion und Penetration der Monozyten durch die Gefäßwand und bei der Entstehung der atherosklerotischen Plaques beteiligt, unter Vitamin D3 werden diese Prozesse unterdrückt. Die Wirkung von 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 wird soweit bisher bekannt über den Vitamin-D-Rezeptor vermittelt. Im Zellkern assoziiert der Vitamin-Rezeptor-Komplex an die DNA und verändert dort die Transkription verschiedener Gene. Um den genauen Wirkungsmechanismus von Vitamin D herauszufinden, wurde die Expression von reaktiven Sauerstoffspezies gemessen. Reaktive Sauerstoffspezies, auch „Sauerstoffradikale“ genannt, sind für den Organismus schädliche Formen des Sauerstoffs, die bei oxidativen Stress und damit bei verschiedensten Erkrankungen sowie beim Altern eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielen. Diese Studie zeigte, dass reaktive Sauerstoffspezies unter 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 nach Stimulation der Endothelzellen mit Lipopolysaccharid reduziert wurden im Vergleich zu Endothelzellen, die nicht mit 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 inkubiert wurden. Um noch andere mögliche Wirkungsmechanismen aufzuzeigen wurde die Produktion der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) mittels Western-Blot gemessen. In dieser Studie konnte kein Unterschied bei der Behandlung der Endothelzellen mit und ohne 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 festgestellt werden. Im Gegensatz konnten bereits publizierte Studien jedoch zeigen, dass eNOS unter 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 heraufreguliert wird.

Die hier beschriebenen und untersuchten Wirkmechanismen von 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D3 führen zu einer weiteren Vertiefung des Verständnisses der Atherogenese und Atheroprogression und könnten zukünftig bei der Prävention atherosklerotischer Erkrankungen sowie als prophylaktische Option der Therapie atherosklerotischer Erkrankungen und somit zur Reduktion der kardiovaskulären Mortalität eine zunehmende Bedeutung erlangen.