

Steffen Lutzi

Dr. med.

Spezifische Hemmung der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ-1-Expression in humanen arteriellen glatten Muskelzellen durch Gemfibrozil.

Geboren am 14. Juli 1971 in Groß-Gerau

Reifeprüfung am 12. Juni 1990 in Bensheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1999/2000

Physikum am 28. März 1995 an der Universität Heidelberg Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Karlsbad-Langensteinbach

Staatsexamen am 19. November 1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med T. Nordt

Atherosklerose führt am Herzen zur koronaren Herzkrankheit und ihren Komplikationen wie dem Myokardinfarkt. Neben den etablierten Risikofaktoren wie Rauchen, Dyslipidämie und arterielle Hypertension wird seit Neuem auch eine verminderte endogene Fibrinolyse auf dem Boden erhöhter Plasmaspiegel des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ-1 (PAI-1) als Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose angesehen. Aus den Ergebnissen der Helsinki Heart Studie wird ersichtlich, daß die Verminderung der kardialen Zwischenfälle unter Therapie mit Gemfibrozil nicht nur auf den positiven Effekt von Gemfibrozil auf die Serumlipide, sondern auch auf die günstige Modulation der endogenen Fibrinolyse zurückzuführen ist.

In humanen glatten Muskelzellen der Gefäßwand (HASMC's) senkt Gemfibrozil in einer Konzentration von 100 μ M (500 μ M) im konditionierten Zellmedium signifikant die durch 1 ng/ml Transforming Growth Factor- β_1 (TGF- β_1) stimulierte Synthese von PAI-1 um 33,4 % (72,98 %). Die Wirkung von Gemfibrozil war abhängig von der eingesetzten Konzentration, der Einwirkdauer, jedoch nicht von der eingesetzten Konzentration von TGF- β_1 (0 ; 0,01; 0,1; 1; 10 ng/ml). Die Veränderungen der PAI-1-Protein-Synthese stimmten mit den beobachteten Veränderungen der Expression des PAI-1-Gens (Quantifizierung der PAI-1-mRNA mittels

Northern blotting), überein. Die Hemmung der PAI-1-Expression war spezifisch, weil sowohl die Synthese von Gesamt-Protein als auch die mRNA-Synthese eines Standard-Proteins (GAP) von Gemfibrozil unbeeinflusst blieb. Andere untersuchte Fibrate erzielten nicht im selben Umfang den Effekt auf die PAI-1-Synthese wie Gemfibrozil. Von den unersuchten Fibraten kam Bezafibrat vom Wirkspektrum dem Gemfibrozil am Nächsten. Ein Nachweis einer gesteigerten Digestion der extrazellulären Matrix unter PAI-1-Wirkung konnte mit dem humanen Zellmodell nicht geführt werden.

Gemfibrozil hemmte die basale und durch TGF- β_1 gesteigerte PAI-1-Synthese in Konzentrationen, wie sie wahrscheinlich auch an glatten Muskelzellen der Gefäßwand vorliegen direkt und spezifisch. Aufgrund seiner Wirkung auf die endogene Fibrinolyse stellt Gemfibrozil zur Behandlung von Patienten mit geeignetem Lipidprofil, sowie als Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer eine vielversprechende Option dar.