

Verena Hafner
Dr. med.

**Aldosereduktase –
Ein neues Detoxifikationsenzym für Lipidperoxidation in Vaskulitis**

Geboren am 11.09.1973 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 11.05.1993 in Ladenburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/1994 bis WS 2000/2001
Physikum am 24.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg/Dornach, Schweiz
Staatsexamen am 19.06.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. C. M. Weyand

Arteriitis temporalis ist eine chronische Entzündung vor allem mittelgroßer und großer Arterien. Die Arterienwände sind von T-Zellen und Makrophagen infiltriert. Betroffen sind ältere Menschen. Die systemische Vaskulopathie kann unbehandelt zu Erblindung und Schlaganfall führen. Um Gene zu identifizieren, die an dem Entzündungsprozeß beteiligt sind wurde kürzlich die Methode der DD-PCR angewandt. Eine der überexprimierten Sequenzen stammte vom Gen des Enzyms Aldosereduktase, einer Aldehydreduktase.

Mittels Immunfluoreszenzfärbung gegen Epitope der Aldosereduktase konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, daß Aldosereduktase nur in entzündlich veränderten Temporalarterien stark exprimiert wird. Arterien von Personen, die nicht an Arteriitis temporalis erkrankt waren, wiesen keine Expression auf. In den entzündeten Temporalarterien exprimierten sowohl gewebstypische Zellen (glatte Muskelzellen), als auch Zellen des Infiltrates (T-Zellen und Makrophagen) das Enzym Aldosereduktase.

Oxidativer Streß und daraus hervorgehende Lipidaldehyde wie das toxische Hydroxynonenal (HNE) wurden als an der Pathogenese der Arteriitis temporalis beteiligt beschrieben. Daher wurde in dieser Arbeit ein möglicher Zusammenhang der Aldosereduktase mit dem Lipidaldehyd HNE untersucht.

Die Lokalisation des Enzyms Aldosereduktase innerhalb der Temporalarterie der Patienten mit Arteriitis temporalis wies eine ausgeprägte Kolo-kalisation mit dem toxischen Lipidaldehyd HNE auf. Vor allem in der von Gewebsdestruktion besonders betroffenen Media ließ sich eine verstärkte Formation von HNE und eine verstärkte Expression der Aldosereduktase nachweisen.

Um die Rolle der Aldosereduktase in vivo zu untersuchen, wurden SCID-Mäuse verwendet. Diesen wurden entzündlich veränderte Temporalarterienstücke von Patienten mit Arteriitis temporalis implantiert. Ein Teil dieser SCID-Mäuse wurde über einen Zeitraum von einer Woche mit einem Aldosereduktaseinhibitor behandelt. Der Kontrollgruppe wurde nur das Solvent appliziert. Die Nieren der so behandelten SCID-Mäuse wurden mittels eines Lipidperoxidationsassays auf die Konzentration von HNE untersucht. In den Nieren der mit dem Aldosereduktaseinhibitor behandelten SCID-Mäuse wurden signifikant höhere HNE Werte gemessen.

Auch die Temporalarterien von Patienten mit Arteriitis temporalis, die in SCID-Mäuse implantiert wurden, welche dann mit einem Aldosereduktaseinhibitor behandelt wurden, wiesen eine erhöhte Bildung von HNE auf. Diese erhöhte HNE-Konzentration ging mit einer signifikant vermehrten Anzahl an apoptotischen Zellen in den Temporalarterien einher.

Aus diesen experimentellen Ergebnissen ergibt sich die Schlußfolgerung, daß Aldosereduktase in der entzündeten Gefäßwand eine gewebsschützende Funktion ausübt und Apoptose verhindert. Der zugrundeliegende Mechanismus ist die Metabolisierung und damit Detoxifikation von reaktiven Sauerstoffprodukten insbesondere des Hydroxynonenals. Eine Modulation von Aldosereduktase im Gewebe bietet sich eventuell als eine neue therapeutische Intervention bei Arteriitis temporalis an.