

Lutz Stemler

## **EFFEKTE DER ISOPRENYLIERUNGSHEMMUNG AUF DIE CHEMOTAXIS MENSCHLICHER MONOZYTEN**

Geboren am 18.03.1963 in Saarbrücken

Reifeprüfung am 25.06.1982

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis SS 1992

Physikum am 15.03.1988 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Drittes Staatsexamen am 20.11.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. E. von Hodenberg

Das Einwandern von Monozyten/Makrophagen in den Subendothelialraum der Gefäßwand stellt einen frühen Schritt in der Pathogenese der Arteriosklerose dar. Ziel dieser Arbeit war es, zu überprüfen, ob das chemotaktische Potential menschlicher Monozyten/Makrophagen durch eine Hemmung der Isoprenylierung beeinflusst wird. Die Isoprenylierung bedeutet für eine Vielzahl wichtiger Proteine eine notwendige Voraussetzung zur Erfüllung ihrer biologischen Funktion.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, daß die Inkubation von U937-Zellen -ein geeignetes Modell zur Beurteilung der Chemotaxis menschlicher Monozyten- mit Pravastatin bzw. Simvastatin in einer Abnahme der Chemotaxis resultiert. Dieser Effekt der beiden HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren konnte durch gleichzeitige Zugabe von Mevalonat aufgehoben werden. Somit kann der zugrundeliegende Mechanismus darin bestehen, daß eine verminderte Bereitstellung von Geranyldiphosphat und Farnesyldiphosphat als Mevalonatstoffwechselprodukte stattfindet. Dies hat eine unzureichende Geranyl-Geranylierung bzw. Farnesylierung von z. B. GTP-bindenden Proteinen zur Folge, so daß deren essentielle Funktion bei der inter- und intrazellulären Signalübertragung nicht gewährleistet ist. Dies führt konsekutiv zu einer Hemmung der Monozytenchemotaxis.

Aufbauend auf diesem Ergebnis wurde im 2. Teil der Arbeit untersucht, ob die klinische Anwendung der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zu analogen *in vivo*-Effekten führen kann. Eine Behandlung von Patienten mit Pravastatin bzw. Simvastatin in therapeutischer Dosierung resultierte nicht in einer Hemmung der Chemotaxis der aus dem Patientenblut isolierten Monozyten. Unter diesem Aspekt ist keine systemische Beeinträchtigung von Chemotaxis-abhängigen physiologischen Funktionen der Monozyten unter Therapie mit den Statinen zu erwarten.

Ob unter den spezifischen pathophysiologischen Bedingungen der arteriosklerotischen Läsion lokal begrenzte Effekte der HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren mit potentiell therapeutischem Nutzen auftreten können, ist mit anderen Methoden zu untersuchen.