

Volker Dietz
Dr. med.

Die pharmakologische Beeinflussung des Sepiapterin-induzierten Anstiegs von zyklischen Guanosinmonophosphat in humanen Endothelzellen.

Geboren am 15.04.1976 in Wertheim am Main
Reifeprüfung am 26.06.1995 in Tauberbischofsheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996 bis SS 2002
Physikum am 07.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg (Schwetzingen) und Canterbury (University of London, GKT)
Staatsexamen am 22.10.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. C. P. Tiefenbacher

Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen und Diabetes mellitus zählen zu den Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose. Bereits das Vorliegen dieser Risikofaktoren führt zu einer Beeinträchtigung der Funktion des Gefäßendothels, gleichbedeutend mit einem Frühstadium dieser Erkrankung. Die endotheliale Funktionsstörung ist durch eine verminderte Bioverfügbarkeit des Stickstoffmonoxids, einem Molekül mit einer Vielzahl antiatherogener Eigenschaften, gekennzeichnet. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, daß ein Mangel an Tetrahydrobiopterin, einem essentiellen Kofaktor der NO-Synthase, dabei eine zentrale Stellung einnimmt. Auch eine vermehrte Belastung mit Sauerstoffradikalen trägt zu einer Verringerung der NO-Konzentration bei. Über die Interaktion verschiedener, die Risikofaktoren der Atherosklerose beeinflussender Pharmaka mit Sepiapterin, einem Vorläufermolekül bei der Tetrahydrobiopterinsynthese, und über deren Einfluß auf die NO-Synthese ist noch wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde in humanen umbilikalvenösen Endothelzellen (HUVEC) untersucht, inwieweit der Sepiapterin-induzierte Anstieg des intrazellulären cGMP, dem Botenstoff von Stickstoffmonoxid, durch Lisinopril, Candesartan, Fluvastatin, Lovastatin und Superoxiddismutase beeinflusst wird. Zur Simulation pathologischer Bedingungen mit einer vermehrten Sauerstoffradikalsynthese wurden die Versuche unter zusätzlicher ANG II-Inkubation durchgeführt. Gemessen wurde cGMP im Überstand eines Endothelzellsats nach Inkubation und Stimulation durch ein Enzymimmunoassay.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß schon eine kurzfristige (45 min.) Inkubation der HUVEC mit Sepiapterin (10^{-4} M) zu einer durchschnittlichen Erhöhung der cGMP-Synthese um das 3,5fache führt. ANG II, sowohl nach kurzer (45 min.) als auch längerfristiger Gabe beeinflusste den Anstieg nicht. Durch Gabe von SOD konnte der cGMP-Gehalt vor allem

nach Sepiapterin- und ANG II-Vorbehandlung um 75% gesteigert werden, was auf eine vasoprotektive Interaktion zwischen SOD und Sepiapterin schließen läßt. Auch Lisinopril (5×10^{-5} M) verbesserte die cGMP-Synthese unter Sepiapterinbehandlung um weitere 100%, was ebenfalls durch eine Interaktion mit Sepiapterin erklärt werden könnte. Die Sepiapterin-bedingte Erhöhung der intrazellulären cGMP-Spiegel konnte durch Candesartan (10^{-6} M) besonders bei gleichzeitiger ANG II-Inkubation verstärkt werden (132,3%). Dieser Effekt läßt sich durch eine Verminderung der Radikalsynthese über den AT_1 -Rezeptor, eine gesteigerte Stimulation der eNOS über den AT_2 -Rezeptor und einer verbesserten Funktion der eNOS aufgrund einer vermehrten BH₄-Bereitstellung erklären. Fluvastatin verbesserte die Sepiapterin-bedingte cGMP-Produktion in einer Konzentration von 10^{-7} M (53,3%) nur nach längerbestehender ANG II-Inkubation für 24 Stunden und in einer Konzentration von 10^{-6} M ebenfalls nur in Verbindung mit ANG II (50,4%). Offensichtlich entfaltet sich der antioxidative Effekt von Fluvastatin erst unter pathologischen Bedingungen. Lovastatin unterstützte analog zu Fluvastatin den Sepiapterin-induzierten cGMP-Anstieg in einer Konzentration von 10^{-7} M erst bei einer 24stündigen Vorinkubation von ANG II (147,9%). L-NAME und DPI verhinderten erwartungsgemäß den NO-vermittelten cGMP-Anstieg nach Sepiapterininkubation.

Die intrazelluläre cGMP-Synthese läßt sich demnach durch Gabe von Sepiapterin rasch erhöhen. Eine weitere Steigerung kann durch zusätzliche Gabe von Lisinopril und Candesartan erreicht werden. Vor allem aber unter den Bedingungen der ANG II-Vorinkubation zeigt sich der vasoprotektive Effekt der Kombination aus Sepiapterin und Lisinopril, Candesartan, Fluvastatin, Lovastatin oder SOD. Dieser könnte vor allem auf einen antioxidativen Wirkmechanismus und eine positive Interaktion der Pharmaka mit Sepiapterin und damit einer Verbesserung der NO-Verfügbarkeit zurückzuführen sein.

Die genannten Medikamente könnten daher vor allem in Kombination mit Tetrahydrobiopterin einen vielversprechenden Ansatz in der Behandlung der endothelialen Dysfunktion darstellen. In welchem Ausmaß sie dauerhaft die Prognose von Patienten mit Atherosklerose beeinflussen, muß Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.