

Tim Wörth  
Dr. med.

## **Die Expression von Monocyte Chemoattractant Protein-1 und ihre Beeinflussung durch 17 $\beta$ -Estradiol in vitro und in vivo**

Geboren am 17.10.1975 in Mannheim  
Reifeprüfung am 23.06.1995 in Philippsburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/1997 bis SS 2003  
Physikum am 09.09.1998 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Ludwigsburg  
Staatsexamen am 21.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Kreuzer

Weibliche Geschlechtshormone haben weitreichenden Einfluß auf den Gesamtorganismus über mannigfaltige molekulare Mechanismen, deren genaue Erforschung noch nicht abgeschlossen ist. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war der Einfluß von 17 $\beta$ -Estradiol auf die Expression von MCP-1 in der HUVEC-Kultur. Ferner wurde in einem klinischen Abschnitt der Arbeit die MCP-1-Konzentration im Serum prä- und postmenopausaler Frauen verglichen und ihre Beeinflussbarkeit durch eine Hormonersatztherapie untersucht.

Die Experimente an der HUVEC-Kultur ließen zunächst erkennen, dass 17 $\beta$ -Estradiol in vitro die allein durch die Kulturbedingungen stimulierte MCP-1-Expression zu hemmen vermag. Die Induktion der MCP-1-Expression erfolgt hier vermutlich über die Akkumulation von Metaboliten bzw. über die Entstehung nutritiver Defizite im Medium nach einer gewissen Inkubationsdauer. Der Effekt der Hemmung fällt umso stärker aus, je länger 17 $\beta$ -Estradiol die Chance hat, auf die Zellen einzuwirken (s.Abb. 1-5), d.h. es handelt sich v.a. um einen Langzeiteffekt. Hierbei bestand keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, sondern sehr verschieden hohe Konzentrationen an E2 entfalteten den größenordnungsmäßig gleichen hemmenden Effekt.

Die Frage, über welchen Signaltransduktionsweg E2 seine hemmende Wirkung entfaltet, lässt sich hier nicht abschließend bewerten. Die Tatsache, dass der Effekt besonders nach langen Inkubationszeiten deutlich zu beobachten war, spricht dafür, dass E2 seine Wirkung als Steroidhormon – nach Bindung an cytosolische Rezeptoren und Transport in den Zellkern – an Estrogen-sensitiven Elementen der DNA entfaltet.

Die vorliegenden Experimente konnten ferner bestätigen, dass MCP-1 in vitro durch das Cytokin TNF- $\alpha$  stark stimulierbar ist (s.Abb. 6-10). Hierbei tritt bei den gemessenen Inkubationszeiten keine Sättigung ein; im Gegenteil induziert TNF- $\alpha$  die MCP-1-Expression umso mehr, je länger es Zeit hat einzuwirken.

Auch unter der Stimulation mit TNF- $\alpha$  erbrachte E2 seinen hemmenden Effekt auf die MCP-1-Expression. Wie schon an der unstimulierten Kultur, handelte es sich wiederum um

einen Langzeiteffekt, der sich am eindrucklichsten in den späten Inkubationszeiten darstellte. Darüber hinaus ließ sich ebenfalls erneut bestätigen, dass die höchste E2-Dosis nicht unbedingt immer den größten Effekt erzielt. Es zeigte sich ein annähernd U-förmiger Zusammenhang zwischen E2-Dosis und dem durch sie erzielten Effekt; keinesfalls jedoch besteht zwischen beidem eine lineare Abhängigkeit.

Bemerkenswert ist bei all diesen Experimenten, dass sich die E2-Dosen, die eine deutliche hemmende Wirkung auf die Expression von MCP-1 hatten, etwa im Bereich der physiologischen E2-Konzentration des prämenopausalen weiblichen Organismus befanden.

Von besonderem Interesse war nun, ob sich der beschriebene Effekt des E2 auf die MCP-1-Konzentration im Serum in vivo bestätigen ließ.

Der Vergleich prä- und postmenopausaler Patientinnen zeigte eindeutig, dass MCP-1 im Serum postmenopausaler Frauen in signifikant höherer Konzentration vorliegt als im Serum der prämenopausalen Patientinnen bei naturgemäß signifikant niedrigerer E2-Konzentration (s.Abb. 14). Diese Diskrepanz ließ sich bei den postmenopausalen Frauen durch eine Hormonersatztherapie dergestalt umkehren, dass die Serumkonzentration an MCP-1 statistisch signifikant gesenkt wurde (s.Abb. 15) und somit der Serum-E2-Spiegel und die MCP-1-Konzentration wieder die Werte prämenopausaler Frauen erreichten.

Inwieweit sich derartige Befunde der vorliegenden Experimente und der einschlägigen Literatur nun dahingehend deuten lassen, dass Estrogene vor der Entstehung oder der Verschlimmerung arteriosklerotischer Erkrankungen schützen, ist derzeit noch in der Diskussion. Studien wie die „Nurses' Health Study“ (54), die „HERS“ (27) oder die „WHI-Studie“ (63) zeichnen ein ambivalentes Bild mit z.T. widersprüchlichen Aussagen. Eine abschließende Wertung dieses Sachverhaltes bleibt wohl randomisierten, kontrollierten Studien vorbehalten, deren Ergebnisse in naher Zukunft zu erwarten sind.