

Olaf Jandt

Dr. med.

**Einfluss des C242T Polymorphismus der NAD(P)H-Oxidaseuntereinheit p22phox und der Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale in mononukleären Zellen auf die koronare Herzkrankheit**

Geboren am 21.07.1975 in Münster/ Westfalen

Staatsexamen am 04.12.2002 an der Universität Heidelberg

**Promotionsfach: Innere Medizin**

**Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Kreuzer**

Die NAD(P)H-Oxidase ist eine wichtige Quelle freier Sauerstoffradikale im menschlichen Körper. Die freien Sauerstoffradikale sind an der Pathogenese vieler menschlicher Erkrankungen, z.B. auch der koronaren Herzkrankheit (KHK), beteiligt. Der Polymorphismus einer NAD(P)H-Oxidaseuntereinheit, der sogenannte C242T Polymorphismus von p22phox, wurde wiederholt mit der Pathogenese arteriosklerotischer Läsionen, u.a. auch der KHK, in Zusammenhang gebracht. Bei diesem Polymorphismus resultiert im Exon 4 des p22phox Gens eine Aminosäuresubstitution von Histidin gegen Tyrosin an Position 72 der potentiellen Häm-Bindungsstelle.

Dieser Arbeit lag die Intention zugrunde, zu untersuchen, ob eine Korrelation des C242T Polymorphismus mit Auftreten und Schwere der KHK besteht. Zusätzlich sollte die Bedeutung des p22phox Polymorphismus für die Sauerstoffradikalfreisetzung beschrieben werden.

An 82 Patienten wurde der Einfluss des C242T Polymorphismus auf die KHK und die Sauerstoffradikalfreisetzung mononukleärer Zellen untersucht. Alle Patienten wurden koronarangiographiert und ihre Koronarangiographiefilme mit dem Severity-, Gensini- und Extentscore ausgewertet. Zudem wurde bei jedem Patienten entsprechend dem Monozytenchemilumineszenzassay die Sauerstoffradikalfreisetzung nach PMA-Stimulation bestimmt.

Es fand sich keine Korrelation des C242T Polymorphismus von p22phox zum Ausmaß der KHK sowie zu Risikofaktoren der KHK. Auch die mononukleäre Sauerstoffradikalfreisetzung zeigte sich unabhängig vom Genotyp der Patienten.

Die mononukleäre Sauerstoffradikalfreisetzung war jedoch mit dem Schweregrad der KHK, quantifiziert nach dem Extentscore, korreliert. Diese Korrelation war dabei unabhängig von anderen Messparametern und Risikofaktoren der KHK.

Ein nach Einschluss von Kontrollparametern signifikanter Einfluss von Medikamenten wie ASS,  $\beta$ -Blockern, Nitraten, Kalzium-Antagonisten und Statinen auf die Sauerstoffradikalfreisetzung konnte nicht gefunden werden.

Diese Arbeit identifiziert somit oxidativen Stress in Form der gesteigerten Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale in mononukleären Zellen durch die NAD(P)H-Oxidase als neuen Risikofaktor der KHK.

In dieser Studie wurde erstmals die gesamte Sauerstoffradikalfreisetzung an mononukleären Zellen bestimmt, die nach dem aktuellen Verständnis der Pathogenese arteriosklerotischer Läsionen eine zentrale Bedeutung besitzen.

Dem hier gezeigten Zusammenhang zwischen der Freisetzung freier Sauerstoffradikale durch die NAD(P)H-Oxidase und der KHK sollte die Bemühung folgen, Therapien auf antioxidative Effekte und klinischen Nutzen für Patienten mit KHK und anderen Arteriosklerosemanifestationen zu überprüfen.