

Elias Karakas

Dr.med.

## **Charakterisierung von Makrophagen in atherosklerotischen Plaques und im Myokard hypercholesterinämischer hetero- und homozygoter Komplement C6 defekter Kaninchen**

Geboren am 20.07.1971 in Darmstadt

(Staats-)Examen am 09.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Metz

In dieser Studie wurden bei hypercholesterinämischen Komplement C6 defekten Kaninchen die Ausprägung und Zellularität atherosklerotischer Plaques in der thorakalen Aorta und der Phänotyp mononukleärer Zellen im interstitiellen Myokard untersucht. Die C6 Komplementkomponente ist ein essentieller Bestandteil des terminalen, Membranen-attackierenden C5b-9 Komplexes, der durch modifizierte Lipoproteine aktiviert werden kann. Jeweils sechs heterozygot und homozygot Komplement C6 defekte Kaninchen wurden verblindet mit 0,5% Cholesterin angereichertem Futter über 12 Wochen gefüttert. Bei den Tieren wurde mit Hilfe morphometrischer, computerassistierter Methoden in der thorakalen Aorta die Fläche und Lumenstenose atherosklerotischen Plaques bestimmt und in diesen sowie im Myokardgewebe die Zellzahl und Zelldichte mononukleärer Zellen gemessen, die aufgrund ihrer Immunreaktion mit Antikörpern gegen Oberflächenadhäsionsmoleküle (Homing-Rezeptor CD44), Oberflächenproteine (Mac-1;  $\alpha_M\beta_2$ -Integrin), zytosolische Proteine spezifisch für Makrophagen (RAM-11) und dendritische Zellen (S100), Histokompatibilitätsmoleküle (MHC II; Klon LN3) und Marker für erhöhten oxidativen Stress (Mangansuperoxiddismutase [MnSOD] und Ras) identifiziert wurden.

Bei gleichen signifikant erhöhten Blutlipidkonzentrationen (ca. 1400 mg/ dl) in beiden Tiergruppen wiesen die homozygot Komplement C6 defekten Kaninchen signifikant kleinere atherosklerotische Plaques in 10 Segmenten der thorakalen Aorta auf. Zusätzlich bestanden zwischen beiden Tiergruppen zum Teil signifikante Unterschiede in der Plaquezusammensetzung auf zellulärer Ebene. Keine signifikanten Unterschiede bestanden in der Zelldichte mononukleärer Zellen (Mac-1), der Anzahl Antigen präsentierender Zellen

(LN3), von Ras ir Zellen, während MnSOD und CD44 immunreaktive Zellen in den atherosklerotischen Plaques homozygot Komplement C6 defekten Kaninchen signifikant weniger vorkamen. Im interstitiellen Myokard homozygot Komplement C6 defekter Kaninchen war die Flächendichte LN3, RAM-11 und S100 immunreaktiver Zellen (nicht signifikant) geringer als bei den heterozygoten Tieren. Damit konnte in dieser Studie erstmals gezeigt werden, dass in den signifikant kleineren Plaques homozygot Komplement C6 defekter Kaninchen der oxidative Stress und die Aktivierung - bei gleicher Zelldichte - der mononukleärer Zellen signifikant geringer ist.

Wir schließen aus unseren Ergebnissen, dass die signifikante Reduktion der Atherogenese und des atherosklerotische Plaquewachstums bei den Komplement C6 defekten hypercholesterinämischen Kaninchen u. a. durch eine geringere Immigration, Aktivierung und geringeren oxidativer Stress mononukleärer Zellen sowie, dadurch bedingt, reduzierte proinflammatorische Stimuli erklärt werden kann. Parallelen zum atherosklerotischen Prozess beim Menschen, bei dem eine signifikante Komplementaktivierung in der atherosklerotischen Gefäßwand nachgewiesen wurde, sind damit mehr als wahrscheinlich.