

Claus Usinger

Dr. med.

Zur Pathologie der Atherosklerose: Die Bedeutung mitochondrialer Antioxidantien in Makrophagen

Geboren am 22. April 1967 in Frankfurt am Main

Staatsexamen am 22. November 1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. J. Metz

Das Ziel dieser Studie war, die intrazelluläre antioxidative Antwort von Makrophagen zu analysieren, die erhöhten Spiegeln von Low Density Lipoproteinen (LDL) ausgesetzt waren. Es wurden Mangan-Superoxid-Dismutase (MnSOD) und Glutathion in humanen Makrophagen und atheromatösen Arterien von genetisch hyperlipidämischen (HHL-) Kaninchen untersucht. Weiterhin wurden zur detaillierteren Charakterisierung apoptotischer Makrophagen (TUNEL – Technik) in atherosklerotischen Läsionen diese immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Mac-1 (CD11b/CD18), CD44, MHC Klasse I und II, MnSOD sowie RAM-11 analysiert.

Eine Inkubation von menschlichen Makrophagen mit oxidiertem LDL (ox-LDL) resultierte in einer Induktion von MnSOD mRNA Produktion, die mit Hilfe der RT-PCR nachgewiesen werden konnte. Die Lokalisation der MnSOD-Immunreaktivität (IR) wurde innerhalb der Mitochondrien von Makrophagen gefunden.

Bei HHL Kaninchen stieg die MnSOD Aktivität und die GSH Konzentration in der atherosklerotischen Intima verglichen mit der Media der Aorta signifikant an. Beide waren jedoch in größeren Plaques verglichen mit kleineren signifikant geringer ($p < 0.01$), so dass eine signifikante inverse Korrelation von MnSOD Aktivität ($r = -0.67$, $p < 0.001$) und GSH Konzentration ($r = -0.57$, $p < 0.01$) mit der Plaquesgröße resultierte. Immunhistologisch wurde in der atherosklerotischen Intima MnSOD-IR in Mac-1 und RAM-11 positiven Makrophagen von Kaninchenarterien kolokalisiert gefunden. Die Zelldichte von MnSOD-ir Makrophagen nahm mit Fortschreiten der Plaques ab.

Dieses Resultat ging mit den biochemischen Ergebnissen konform. Die meisten MnSOD-ir Makrophagen in atherosklerotischen Plaques wiesen TUNEL positive Kerne - ein Hinweis auf DNA Strangbrüche - sowie p53-IR auf. Untersuchungen über die Kolo-kalisation zeigten apoptotische Makrophagen in Plaques, die ebenso MnSOD-, Mac-1-, CD44- sowie MHC Klasse I- und II- immunreaktiv waren. Anhand von computerassistierten morphometrischen Analysen war eine positive Korrelation der Flächendichte von MnSOD-immunreaktiven Makrophagen zu der von Mac-1 und CD44-immunreaktiven Makrophagen zu ermitteln.

Wir schliessen aus unseren Ergebnissen, dass apoptotische Makrophagen, die in der atherosklerotischen Gefäßwand lokalisiert sind, aktiviert sind, Antigene präsentieren, Integrine exprimieren und oxidativ gestresst sind. Da bisher nur für einen erhöhten oxidativen Stress eine Induktion des programmierten Zelltodes bei Makrophagen nachgewiesen wurde, messen wir diesem Pathomechanismus bei der Regulation inflammatorischer Prozesse bei der Atherosklerose eine größere Bedeutung zu.