

Carolein, Angelique, Henriette Pfeiffer

Dr. med.

Proinflammatorische Effekte von Angiotensin II in humanen glatten Gefäßmuskelzellen

Geboren am 29.05.1973 in Enschede, Niederlande

Reifeprüfung am 12. Juni 1992 in Enschede, Niederlande

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999

Propädeutikum am 31. Aug. 1993 an der Rijksuniversiteit Leiden, Niederlande

Klinisches Studium in Leiden, Homburg (Saar), Heidelberg

Praktisches Jahr am Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden und an der Rijksuniversiteit Leiden, Niederlande

Arztexamen (niederländische Approbation) am 16. April 1999 an der Rijksuniversiteit Leiden, Niederlande

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. R. Kranzhöfer

Die chronische Entzündung spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Sowohl Zytokine als auch zellgebundene Faktoren, wie das CD40/CD154-System, sind Regulatoren dieser Entzündungsreaktion. Außer den klassischen Immunzellen sind auch glatte Gefäßmuskelzellen an der Entzündung beteiligt. Sie produzieren Zytokine und exprimieren zellgebundene proinflammatorische Moleküle, wie CD40, auf ihrer Oberfläche. Das vasoaktive Peptid Angiotensin II, das für die Blutdruckregulierung und das Natriumgleichgewicht verantwortlich ist, spielt möglicherweise auch bei der Pathogenese der Atherosklerose eine Rolle. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Angiotensin II eine proinflammatorische Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen besitzt. Hierzu wurde in kultivierten humanen glatten Gefäßmuskelzellen die Wirkung von Angiotensin II auf die Zytokinproduktion, die Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- κ B und die Aktivierung des CD40/CD154 Systems untersucht. Beispielfhaft für die proinflammatorische Zytokinproduktion wurde die Sekretion des Interleukins-6 bestimmt. Angiotensin steigerte die IL-6-Freisetzung in glatten Gefäßmuskelzellen und aktivierte den proinflammatorischen Transkriptionsfaktor NF- κ B. Die IL-6-Freisetzung wurde durch das Antioxidans PDTC unterdrückt, was auf eine Beteiligung von freien Radikalen an der Signaltransduktion hinweist. Angiotensin II steigerte auch die Signaltransduktion über das

CD40/154 System. Hierbei konnte keine Änderung der CD40-Expression festgestellt werden. Es fand sich jedoch eine Steigerung der Expression von dem bei der CD40-vermittelten NF- κ B-Aktivierung wichtigen TRAF2-Protein. Die Befunde weisen darauf hin, dass Angiotensin an zwei unterschiedlichen Stellen in die Entzündungsreaktion in glatten Gefäßmuskelzellen eingreifen kann. Die klinischen Erfolge der Therapie mit Angiotensinkonversionsenzymhemmern und Angiotensinrezeptorantagonisten bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen könnten zum Teil durch eine anti-inflammatorische Wirkung dieser Medikamente auf die Gefäßwand bedingt sein.