

Stefan Sebastian Kaßner
Dr. med.

Über die Veränderungen der Plasma oxLDL Spiegel und die Expression proapoptotischer, proinflammatorischer bzw. proadhäsiver Gene / Proteine in Leukozytensubpopulationen von Patienten mit Alzheimer Demenz bzw. Schlaganfall

Geboren am 05. Januar 1980 in Mönchengladbach
Staatsexamen am 27. November 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Ralf Kinscherf

M. Alzheimer

Fast 2% der industrialisierten westlichen Welt sind von AD betroffen. Der pathogenetische Prozess, der zu dieser neurodegenerativen Erkrankung führt, ist trotzdem bis zum heutigen Tage noch nicht vollständig untersucht. Aus diesem Grund führten wir die vorliegende Studie durch, um neue pathophysiologische Aspekte der AD zu untersuchen. Unsere Hypothese war, dass MNZ von AD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine erhöhte Expression proinflammatorischer (COX-2, TNF- α , CD40), proapoptotischer (PARP), adhäsionsrelevanter (CD38) oder AD assoziierter (C99, BACE, Presenilin-1) Proteine sowie erhöhte proinflammatorische biochemische Plasmaparameter zeigen. Daher wurden MNZ von AD Patienten und im Alter passende gesunde Kontrollpersonen mit einer zwei Farben Durchfluss-zytometrie Analyse untersucht. Außerdem wurde die Konzentration des Plasma oxLDL und von TNF- α mit ELISA gemessen. Wir fanden einen signifikant erhöhten prozentualen Anteil TNF- α^+ , CD40 $^+$, PARP $^+$, CD38 $^+$, C99 $^+$ oder Presenilin-1 $^+$ MNZ in AD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Durchflusszytometrische Analyse zeigte außerdem, dass der prozentuale Anteil C99 $^+$ oder Presenilin-1 $^+$ MNZ, die gleichzeitig TNF- α , COX-2, PARP oder CD38 exprimieren, ebenfalls in AD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht ist. Zusätzlich waren bei AD Patienten die Plasma oxLDL-Spiegel und Plasma TNF- α -Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht. Weiterhin fanden wir signifikant positive Korrelationen zwischen den individuellen Plasma oxLDL-Spiegeln oder TNF- α Konzentration und dem prozentualen Anteil TNF- α^+ , COX-2 $^+$ oder PARP $^+$ sowie Presenilin-1 $^+$, C99 $^+$ oder BACE $^+$ MNZ. Unsere Daten zeigen, dass immunzytologische Untersuchungen, basierend auf Immunophänotypisierung von AD relevanten Proteinen kombiniert mit Messungen der proinflammatorischen, proapoptotischen oder adhäsionsrelevanten Proteine in MNZ, zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der AD führen könnten. Außerdem kann ein Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma oxLDL- bzw. TNF- α -Spiegeln und der Expression der oben genannten Proteine in MNZ sowie eine Progredienz der Erkrankung vermutet werden.

Schlaganfall

Der akute Schlaganfall führt zu einer schweren Immunsuppression, die mit hohen Infektionsraten einhergeht und einen negativen Effekt auf den klinischen Verlauf hat. Da MNZ eine wichtige Rolle bei der zellulären Abwehr spielen, wurde ihre Antwort auf einen akuten Schlaganfall für einen Zeitraum bis zu drei Tage nach dem Akutereignis untersucht. Dafür wurden Patienten mit der Diagnose eines akuten Schlaganfalls, bei denen das Akutereignis nicht länger als sechs Stunden zurücklag in die Studie eingeschlossen. Neben

Routineblutparametern und den individuellen Plasma oxLDL Spiegel, wurden die Subpopulationen der MNZ mittels Dynabeads isoliert und die Expression proinflammatorischer (CD40, TNF- α), proapoptotischer (Caspase-3, PARP) und adhäsionsrelevanter (CD38) Gene mittels quantitativer PCR unmittelbar nach Schlaganfall und am Tag 1 und 3 nach dem Akutereignis gemessen. Schlaganfall-patienten hatten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bis zum Tag 3 signifikant erhöhte Plasma oxLDL-Spiegel und signifikant verminderte Lymphozytenzahlen. Der überwiegende Teil der Lymphozyten und Monozyten/Makrophagen von Schlaganfall-patienten zeigte eine erhöhte Expression proinflammatorischer, -apoptotischer oder adhäsionsrelevanter Gene bis zu drei Tage nach Schlaganfall im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Expression dieser Gene in MNZ korrelierte signifikant positiv mit den Plasma oxLDL-Spiegeln. Die erhöhte Expression proinflammatorischer, -apoptotischer und adhäsionsrelevanter Gene in MNZ Subpopulationen nach akutem Schlaganfall sowie am Tag 1 und 3 nach dem Akutereignis trägt möglicherweise im Zusammenhang mit den erhöhten Plasma oxLDL-Spiegeln zu einer Immunsuppression im Sinne eines CIDS bei. Außerdem zeigen unsere Daten ein proinflammatorisches und prothrombogenes Milieu in Schlaganfallpatienten, sehr wahrscheinlich durch die MNZ dieser Patienten beeinflusst, das möglicherweise entscheidend zur Progression und Induktion des Schlaganfalls beiträgt. Der Einsatz Blutlipid senkender Pharmaka, wie z. B. Statine, könnte über die Senkung des individuellen Plasma oxLDL-Spiegels eine protektive und präventive Wirkung haben.