

Martin Turinsky

Dr. med.

15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ als Kompensationsmechanismus der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Markus Hecker

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in der westlichen Welt dar. Viele der Todesursachen beruhen auf arteriosklerotischen Veränderungen, wie beispielweise die koronare Herzkrankheit. Der zugrundeliegende Prozess der Arteriosklerose beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren, der vaskulären Homöostase. In gesundem Zustand zeichnet sich die Endothelfunktion insbesondere durch eine ausreichende Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid aus. Dieser Zustand wird sowohl durch extrinsische Faktoren, wie den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, als auch durch intrinsische Faktoren, wie beispielsweise Einzelbasenaustausch-Polymorphismen gestört. In diesem Zusammenhang spielt der T-786C Einzelbasenaustausch-Polymorphismus in der Promotorregion des endothelialen Stickstoffmonoxid NO-Synthasegens eine möglicherweise wichtige Rolle. Der Austausch eines Thymins durch ein Cytosin führt zu einer stark abgeschwächten Aktivierbarkeit der Transkription des endothelialen Stickstoffmonoxid NO-Synthasegens durch physiologische Stimuli (wie eine Erhöhung der Wandschubspannung) in den betroffenen Endothelzellen.

Die klinischen Beobachtungen korrelierten jedoch nicht mit diesen *in vitro*-Erkenntnissen. Zwar zeigte sich bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine erhöhte Frequenz für das C-Allel, jedoch trat bei Patienten, die homozygot für dieses Allel sind (CC-Genotyp) die Erkrankung weder früher auf noch nahm sie einen schnelleren Verlauf. Dies ist ein deutliches Indiz für das Vorkommen von einem oder mehreren Kompensationsmechanismen, welche die resultierende, verminderte Stickstoffmonoxid-Bioverfügbarkeit teilweise ausgleichen. Einer dieser Mechanismen ist eine vermehrte Freisetzung von 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ als Antwort auf eine erhöhte Wandschubspannung bei humanen Endothelzellen, die homozygot für das C-Allel sind. *In vitro*-Untersuchungen zeigten, dass dieses als anti-inflammatorischer Modulator

bekanntes Prostaglandin zur Aufrechterhaltung der antiinflammatorischen Kapazität der Endothelzellen beiträgt, indem es u.a. die Transmigration und nachgelagerte proinflammatorische Aktivierung/Differenzierung von Monozyten wirksam inhibiert.

Um diesen Effekt in einen klinischen Zusammenhang zu bringen, wurde im Rahmen dieser Arbeit die 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 -Plasmakonzentrationen von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einer alterskorrelierten Kontrollgruppe analysiert. Hierbei fiel eine hochsignifikant um den Faktor 2,7 erhöhte 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 -Plasmakonzentration bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit auf. Dieser Unterschied bestand auch beim Vergleich der Geschlechter untereinander. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikamenteneinnahme wie Statine, ACE-Hemmer oder AT_1 -Antagonisten zeigten keinen Einfluss auf die 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin-Plasmakonzentration innerhalb der koronaren Herzkrankheit-Kohorte. Auch eine Korrelation der 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 -Plasmaspiegel mit der Konzentration des C-reaktiven Proteins, wie sie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bereits gezeigt wurde, konnte bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit nicht nachgewiesen werden. Eine in der Tendenz leicht erhöhte 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 -Plasmakonzentration bei Vorliegen des CC-Genotyps konnte bei den Kontrollen, nicht aber bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit beobachtet werden. Ferner ergab sich keine Korrelation zwischen der Höhe des 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 -Plasmaspiegels und dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass im Rahmen der koronaren Herzkrankheit und der damit verbundenen, weit fortgeschrittenen endothelialen Dysfunktion eine Kompensation durch eine ubiquitär verstärkte Freisetzung von 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 aus dem Endothel insbesondere der arteriellen Leitungsgefäße erfolgt. Dies könnte die 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 -Konzentration im Plasma zu einem äußerst nützlichen Marker im Rahmen des diagnostischen Ablaufs der koronaren Herzkrankheit machen. Die diesbezüglich durchgeführte ROC Analyse ergab eine AUC von 0,847. Hierfür werden allerdings weiterführende Studien benötigt, um diesen Zusammenhang sowie die Assoziation erhöhter 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J_2 -Plasmaspiegel mit der Arteriosklerose vergleichbaren, chronischen Entzündungserkrankungen wie z.B. der rheumatoiden Arthritis zu belegen.