



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Protective Effekte von Hydroxychloroquin auf endotheliale und thrombozytäre Aktivitäts- und Progressionsmarker der Atherosklerose

Autor: Niels Florian Horst Wehrmann
Institut / Klinik: I Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Borggrefe

Die Atherosklerose ist eine langsam fortschreitende Krankheit der arteriellen Gefäßwände, die als Hauptursache für Schlaganfälle und Herzinfarkte gilt. Jedes Jahr versterben ca. 16,7 Millionen Menschen weltweit an ihren Folgen. Circa 50% der Todesursachen in der westlichen Gesellschaft gehen auf sie zurück. Der Interaktion zwischen Endothelzellen und Thrombozyten wird nach heutigem Stand der Wissenschaft eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose zugeschrieben. Auf Grund der hohen Prävalenz sucht man nach möglichen Wegen den Progress dieser Erkrankung beziehungsweise ihre Entstehung zu verhindern.

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war es am Beispiel dieses in Vitro Endothel-Thrombozyten-Modells eine mögliche atheroprotektive Wirkung von HCQ zu untersuchen. Hydroxychloroquin ist ein Antimalariamedikament, welches zum Großteil zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und des systemischen Lupus Erythematoses Verwendung findet. In mehreren klinischen Studien konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einer Hydroxychloroquin Behandlung ein niedrigeres Risiko hatten ein kardiovaskuläres Ereignis zu haben.

Mittels FACS-Messung wurden die Oberflächenmarker ICAM-1, VCAM-1 und uPAR auf den Endothelzellen gemessen. Auf den Thrombozyten wurden nach indirekter sowie direkter Inkubation mit HCQ die Oberflächenmarker CD40L und CD62P gemessen. ELISA-Messungen ermöglichten die semiquantitative Untersuchung der löslichen Proteine MMP-1, MMP-9, uPA und IL-6. Die human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) wurden für 24 Stunden mit HCQ (Konzentration 500, 1000 and 2000 ng/ml) inkubiert, anschließend erfolgte die Aktivierung der Thrombozyten mittels Thrombin und TNF- α . Als nächstes erfolgte die Stimulation der HUVECs mit den aktivierten Thrombozyten für eine Stunde.

In der FACS-Messung konnte eine signifikante konzentrationsabhängige Reduzierung der Oberflächenrezeptoren von ICAM-1 und uPAR gemessen werden. Bei ICAM-1 zeigte sich bereits ab einer HCQ-Konzentration von 1000 ng/ml eine Reduktion. Bei uPAR geschah dies erst ab einer HCQ-Konzentration von 2000 ng/ml. Ausserdem fiel bei direkter Stimulation mit HCQ von Thrombozyten eine Heraufregulation von CD40L auf. Bei CD62P hingegen zeigte sich ab einer Konzentration von 2000 ng/ml eine Reduktion. Eine über Thrombozyten vermittelte kardiovaskuläre protektive Wirkung des HCQ konnte in dieser Studie somit nicht sicher gezeigt werden.

Im Gegensatz dazu konnte, mittels ELISA-Messung, keine signifikante Reduktion der Freisetzung von löslichen Proteinen (MMP-1, MMP-9, IL-6, uPA) seitens der Endothelzellen gemessen werden. Dagegen zeigte sich eine konzentrationsabhängige Wirkung des HCQ mit einer Steigerung der Sekretion von MMP-1 und uPA.

Die gewonnenen Ergebnisse liefern weitere Hinweise darauf, dass die potenziell atheroprotektive Wirkung des HCQs konzentrationsabhängig und über eine Reduktion der endothelialen Aktivitätsmarker ICAM-1, uPAR sowie den thrombozytären Aktivitätsmarker CD62P vermittelt werden könnte. Eine Wirkung über eine verminderte Sekretion von löslichen Proteinen seitens der Endothelzellen konnte nicht nachgewiesen werden. Zur Bestimmung der genauen Wirkweise des HCQs müssen jedoch noch weitere Untersuchungen folgen.