



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

**Effekt von Hydroxychloroquin auf die Expression der endothelialen
und thrombozytären Aktivitäts- und Progressionsmarker der
Atherosklerose im arteriellen System**

Autor: Vanessa Janssen
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Borggreffe

Die Aktivierung von Thrombozyten ist wesentlich an der Entstehung atherosklerotischer und thrombotischer Erkrankungen beteiligt und trägt somit zur Progression kardiovaskulärer Ereignisse bei. Eine wichtige pathophysiologische Rolle spielt dabei die Interaktion zwischen Thrombozyten und Endothelzellen. Hierbei kommt es zu einer vermehrten Expression inflammatorischer Aktivitätsmarker sowohl auf den Thrombozyten als auch auf den Endothelzellen.

Verschiedene Studien zeigten bereits Hinweise auf eine mögliche atheroprotektive und antithrombotische Wirkung von Hydroxychloroquin.

Die vorliegende Arbeit untersuchte anhand eines in-vitro Thrombozyten-Endothelzellen-Modells die Wirkung von Hydroxychloroquin auf etablierte Aktivitäts- und Progressionsmarker der Atherosklerose. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Hydroxychloroquin über eine Reduktion der löslichen Proteine IL-6 und MMP-1 sowie über eine Verminderung der CD40L-Sekretion durch Thrombozyten eine atheroprotektive und antiinflammatorische Wirkung aufweist

Es kam außerdem zu einer erhöhten Sekretion von MMP-9, welches möglicherweise einen protektiven Effekt auf schwangerschaftsbedingte Erkrankungen wie HELLP oder Präeklampsie haben könnte. Zudem konnte gezeigt werden, dass ICAM-1, welches in der Pathogenese der retinalen Nebenwirkungen des Hydroxychloroquins eine Rolle spielt, hochreguliert wird.

Unter inflammatorischen Bedingungen sind bestimmte Marker, darunter ICAM-1 und VCAM-1 auf Endothelzellen sowie CD40L auf Thrombozyten erhöht. Dadurch kommt es unter anderem zu einer Adhäsion und Migration von Leukozyten und Monozyten in die Gefäßwand. Zudem werden entzündungsfördernde Substanzen wie IL-6 und MMP-1 vermehrt sezerniert. Durch Hydroxychloroquin konnte in den hier beschriebenen Experimenten eine signifikante Reduktion einiger dieser Marker beschrieben werden.

Der Wirkungsmechanismus von Hydroxychloroquin ist noch nicht abschließend geklärt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die atheroprotektive Wirkung durch Reduktion von thrombozytär sezerniertem CD40L vermutlich über einen Endothelzell-vermittelten Mechanismus ausgeübt wird.

Insgesamt konnte die hier vorliegende experimentelle Arbeit zu einem tieferen Verständnis der Pathogenese der Atherosklerose, hydroxychloroquinbedingter Nebenwirkungen sowie schwangerschaftsbedingter Erkrankungen beitragen. Dies könnte zukünftig als Prophylaxe atherosklerotischer und thrombotischer Ereignisse sowie schwangerschaftsbedingter Erkrankungen eine zunehmende Bedeutung erlangen.