

Moritz Rudolf Franz Valerius Milewski
Dr. med.

Über die Bedeutung des 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ als Kompensator des Einzelbasenaustauschs T-786C im Promotor des Gens der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase für TH1-Zellen und chronisch entzündliche Erkrankungen

Fach/Einrichtung: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Markus Hecker

Die Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Subintima der Gefäße. Pathophysiologische Gemeinsamkeiten bestehen mit der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis-Arthritis, die beide mit der Atherosklerose assoziiert sind. Die Pathogenese der Atherosklerose beginnt mit der Dysfunktion des Endothels. Dysfunktional ist das Endothel insbesondere dann, wenn es nicht ausreichend Stickstoffmonoxid sekretiert. Stickstoffmonoxid ist beteiligt an multiplen Prozessen. Es wirkt unter anderem anti-inflammatorisch, anti-thrombotisch und vasodilatatorisch. Die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase wird in Endothelzellen unter dem Einfluss der unidirektionalen Schubspannung exprimiert und synthetisiert Stickstoffmonoxid aus L-Arginin. Durch einen Gendefekt, den Einzelnukleotidpolymorphismus (SNP) T-786C im Promotor des Gens der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase, wird das Gen unter unidirektionaler Schubspannung vermindert exprimiert und damit die basale Freisetzung von Stickstoffmonoxid bei einer Erhöhung der Schubspannung gesenkt. Aufgrund dieser genetisch determinierten endothelialen Dysfunktion sind Patientinnen und Patienten, die homozygote Träger dieses Einzelbasenaustausches sind, häufiger von koronarer Herzkrankheit betroffen. Ihren von dem SNP betroffenen Endothelzellen steht jedoch ein Kompensationsmechanismus zur Verfügung, welcher dessen Auswirkungen abmildert. So exprimieren Endothelzellen von Individuen mit dem CC-Genotyp vermehrt die Typ 2 Superoxid-Dismutase, welche das Stickstoffmonoxid vor der Neutralisierung durch Superoxid-Anionen schützt, sowie die Lipocalin Typ-Prostaglandin-D-Synthase, welche indirekt zu einer Erhöhung der Produktion und Freisetzung eines anti-inflammatorischen Eikosanoids, dem 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) führt. Laminarer Fluss und damit unidirektionale Schubspannung tritt in unverzweigten Gefäßabschnitten auf und nicht-laminarer Fluss und damit eine oszillierende Schubspannung an Gefäßverzweigungen und Biegungen, insbesondere der großen Leitungsarterien, auf, den Prädispositionsstellen für die Atherosklerose. 15d-PGJ₂ wirkt anders als viele andere Prostaglandine anti-inflammatorisch und anti-atherogen über Bindung an den Transkriptionsfaktor PPAR-g. In vorangegangenen Studien konnten im Plasma von Patientinnen und Patienten und mit koronarer Herzkrankheit erhöhte 15d-PGJ₂-Werte gemessen werden. In der Zellkultur wurden Monozyten, die bereits in frühen Stadien der Atherosklerose an deren Progression beteiligt sind, signifikant von 15d-PGJ₂ gehemmt. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es daher, die 15d-PGJ₂-Freisetzung aus Endothelzellen unter nicht-laminarem Flussbedingungen, d.h. bei oszillierender Schubspannung, zu bestimmen sowie den Einfluss von 15d-PGJ₂ auf Typ 1-T-Helferzellen, welche ebenfalls relevant sind für das Fortschreiten der Atherosklerose sind, mittels Durchflusszytometrie zu untersuchen. Ferner sollte die Genotypenverteilung und die 15d-PGJ₂-Plasmakonzentration bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis mittels Restriktionslängenfragment-Analyse sowie Flüssigkeits-Chromatographie und Tandem-Massenspektrometrie erfasst werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel von 15d-PGJ₂ auch Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis und rheumatoider Arthritis gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht sind. Ebenso war der

T-786C SNP signifikant mit der Diagnose rheumatoide Arthritis assoziiert, nicht aber mit der Psoriasis-Arthritis. 15d-PGJ₂ hemmte sowohl die Transmigration von TH1-Zellen entlang eines chemotaktischen Gradienten durch eine Einzelzellschicht von humanen Endothelzellen als auch die Interleukin-2- und Interferon- γ -Produktion der ausdifferenzierten TH1-Zellen. Insofern stellt die Freisetzung von 15d-PGJ₂ aus Endothelzellen bei chronischen Entzündungserkrankungen einen wichtigen generellen Schutzmechanismus dar, der bei Vorliegen einer genetisch determinierten endothelialen Dysfunktion als Kompensationsmechanismus genutzt werden kann und dessen Plasmaspiegel möglicherweise einen prädiktiven Wert bei diesen chronischen Entzündungserkrankungen hat.