

Peter Breitenbach
Dr. med.

Auswirkung des Akut-Phase-Proteins Serum Amyloid A auf die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen

Geboren am 23.05.1969 in Heilbronn
Reifeprüfung am 27.06.1988 in Beilstein
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis SS 1996
Physikum am 10.09.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg
Staatsexamen am 25.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med J. Kreuzer

Serum Amyloid A (SAA) ist ein Akut-Phase-Protein, das sich vorwiegend auf den High Density Lipoprotein (HDL) Partikeln befindet und dessen Konzentration im Serum u.a. beim Myokardinfarkt und bei der instabilen Angina pectoris (IAP) um ein vielfaches ansteigt. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß hohe SAA Spiegel bei der IAP mit einer höheren Infarktinzidenz korrelieren. Um den zugrunde liegenden Mechanismus zu untersuchen, wurde SAA-HDL aus dem Serum von Patienten 48 h nach durchgemachtem Herzinfarkt isoliert und mit dem Fluoreszenzfarbstoff DiI markiert. Menschliche Monozyten, welchen ebenfalls eine Rolle bei der Progredienz der IAP zugeschrieben wird, wurden mittels Elutriation isoliert und für 10 Tage kultiviert. Die zu Makrophagen differenzierten Monozyten wurden teilweise mit Lipopolysaccharid (LPS) stimuliert, anschließend wurde die Aufnahme von SAA-HDL mittels Fluorometrie quantifiziert. Sezerniertes Interleukin 1 β (IL-1 β) und Prostaglandin E₂ wurde mittels ELISA bestimmt. Die Chemotaxis von Monozyten wurde nach 2-stündiger Präinkubation mit SAA-HDL oder HDL in einer Konzentration von 100 μ g/ml untersucht.

Die SAA-HDL Aufnahme unstimulierter bzw. mit LPS-stimulierter Makrophagen war 1,7 bzw. 1,74 mal größer als die Aufnahme von normalem HDL (n-HDL). Bei den Makrophagen wurde die DiI-n-HDL Aufnahme durch n-HDL im 25-fachem Überschuß kompetitiert, wogegen die Aufnahme von DiI-n-HDL durch SAA-HDL im 25-fachem Überschuß gesteigert wurde. Bei Inkubation mit höheren Lipoproteinkonzentrationen wurde die Sekretion von IL-1 β durch SAA-HDL gegenüber n-HDL signifikant gesteigert. Die Chemotaxis von Monozyten wurde durch Vorinkubation mit SAA-HDL gegenüber n-HDL bzw. nicht vorinkubierten Zellen signifikant gesteigert.

Die vorliegende Arbeit deutet auf eine wichtige proinflammatorische Funktion von SAA hin. Dieser Mechanismus könnte bei Patienten mit einer instabilen Angina pectoris und erhöhten SAA-Spiegeln zur Progression der Erkrankung beitragen.