

lipoprotein and atherosclerosis: Diagnostics and treatments. Proceedings of the 8th International Dresden Lipid Symposium, June 10-12, 1994, pp 34-42, ed. by Jaroß, W. et al., G. Fischer, Jena - Stuttgart - New York 1995

6. Menschikowski, M., Jaroß, W., Kasper, M., Lattke, P., Schiering, A. Secretory group-II phospholipase A₂ - a new inducer of foam-cell formation in human atherosclerotic lesion? In: Atherosclerosis X, Proceedings of the 10th International Symposium on Atherosclerosis, Montreal, October 9-14, 1994, ed. by Woodford, E.P. et al., pp 607-609, Elsevier 1995
7. Aufenanger, J., Zimmer, W., Kattermann, R. Characteristics and clinical application of a radiometric *Escherichia coli*-based phospholipase A₂ assay modified for serum analysis. Clin. Chem. 1993; 39: 605-613

Anschrift der Verfasser:

Dr. M. Menschikowski, Technische Universität, Klinikum „Carl Gustav Carus“, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Fetscherstraße 74, D-01307 Dresden

Genetische Atherosklerosedisposition

J. Thiery, D. Teupser, A.K. Walli und D. Seidel, München

Es ist heute unstrittig, daß Low Density Lipoproteine (LDL) und cholesterinreiche VLDL-Remnants bei der Entstehung und Progression von Gefäßkrankheiten als entscheidende Kausalfaktoren wirken. Ebenso ist aber durch klinische Beobachtungen auch gut dokumentiert, daß es immer wieder Patienten gibt, die trotz Hypercholesterinämie vor der frühzeitigen Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (KHK) verschont bleiben. Selbst in der Hochrisikogruppe von Patienten mit einer heterozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie liegt die Häufigkeit einer vorzeitigen KHK unter 30 %. Auch unter Einbeziehung bekannter KHK-Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetes, Rauchen, Lp(a), Fibrinogen und niedriges HDL lassen sich nur etwa die Hälfte der Koronarereignisse und weniger als 50 % der interindividuellen Variabilität des Schweregrades einer Koronararterienerkrankung erklären. Möglicherweise wird die individuelle Atherosklerosedisposition durch genetische Faktoren auf

zellulärer Ebene der Arterienwand oder durch humorale Einflußgrößen bestimmt, wie dies u. a. Langzeitbeobachtungen an monozygoten und dizygoten Zwillingen vermuten lassen. Bisher ist jedoch nicht bekannt, welche Faktoren für die immer wieder zu beobachtende Atheroskleroseresistenz bei Hypercholesterinämie und anderen Risikofaktoren verantwortlich sein könnten. Spekuliert wird u. a. über eine disponierende Rolle der Apo E-Isoformen und der Lipoproteinlipase.

Eine hohe Variabilität der cholesterininduzierten Atherosklerose ist auch im Tierreich zu beobachten, beispielsweise bei bestimmten Inzuchtmäusen und im klassischen Atherosklerosemodell des hypercholesterinämischen Kaninchens. Zur Untersuchung der genetisch bedingten Atheroskleroseresistenz haben wir ein eigenes Tiermodell entwickelt. Wir konnten zwei Kaninchenlinien züchten, die sich bei gleicher diätinduzierter Hypercholesterinämie signifikant in der Atheroskleroseentwicklung unterscheiden. Kaninchen der atheroskleroseempfindlichen Linie (HAR, high atherosclerotic response) entwickeln erwartungsgemäß nach 16 Wochen Cholesterindiät eine ausgeprägte Atherosklerose von etwa 80 % der Aortenoberfläche. Dagegen zeigen Kaninchen der atheroskleroseresistenten Linie (LAR, low atherosclerotic response) im selben Zeitraum nur geringgradige atherosklerotische Läsionen, die bis zu 20 % der Aortenoberfläche betreffen. HAR- und LAR-Kaninchen entwickeln unter der Cholesterindiät eine vergleichbare Hypercholesterinämie und weisen keine signifikanten Unterschiede im Verteilungsmuster ihrer Plasmalipoproteine oder deren Zusammensetzung auf. Bei beiden Tierstämmen ist kein geschlechtsabhängiger Einfluß auf das Ausmaß der Aortenatherosklerose zu beobachten.

Wir haben uns zunächst die Frage gestellt, ob HAR- und LAR-Kaninchen zellbiochemische Unterschiede im Initialprozeß der Atherosklerose aufweisen. Dies betrifft u. a. die zellvermittelte LDL/ β VLDL-Oxidation, die Adhäsion peripherer mononukleärer Zellen an das Endothel sowie die Induktion und Regulation der Scavenger-Rezeptoraktivität in Makrophagen und glatten Muskelzellen der Gefäßwand.

Kaninchen-LDL und β VLDL der beiden Linien wiesen keinen Unterschied in ihrem Oxidationsverhalten auf. Humane LDL wurden durch Makrophagen von HAR- und LAR-Kaninchen vergleichbar stark oxidiert. Dagegen sprechen erste Daten für eine verminderte Expression von zellulären Adhäsionsmembranproteinen (VCAM-1) bei hypercholesterinämischen LAR-Kaninchen, wodurch eine geringere Adhäsion monozytärer Makrophagen an das Endothel und somit auch eine Verzögerung der Atherosklerose erklärt werden könnte. Für eine genetisch determinierte Atherosklerosedisposition der LAR- und HAR-Linie könnten auch individuelle Regulationsmechanismen der Speicherung modifizierter Lipoproteine durch Gefäßwandzellen von Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang kommt dem Azetyl-LDL- oder Scavenger-Rezeptor eine besondere Rolle zu. Wir fanden für kultivierte glatte Muskelzellen der Aorta von LAR-Kaninchen eine ausgeprägte Resistenz der Scavenger-Rezeptoraktivierung nach Präinkubation mit Phorbolestern (PMA) oder PDGF-BB. PMA-präinkubierte glatte Muskelzellen von HAR-Kaninchen bildeten dagegen erwartungsgemäß eine hohe Scavenger-Rezeptoraktivität aus, die durch die Aufnahme von azetyliertem LDL (125 J-acLDL und Dil-acLDL) bestimmt wurde. Dieser Befund könnte insbesondere für die bisher noch nicht geklärte Transformation von glatten Muskelzellen zu Schaumzellen von Bedeutung sein.

Die Identifikation von Faktoren, welche für die unterschiedliche Atherosklerosedisposition der HAR- und LAR-Kaninchen verantwortlich sind, könnte dazu beitragen, die genetisch bedingte Variabilität der Atheroskleroseentstehung aufzuklären und neue diagnostische Ansätze in der Prävention von Gefäßkrankheiten zu entwickeln.

Anschrift der Verfasser:

Dr. J. Thiery, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, Institut für Klinische Chemie, Marchioninstraße 15, D-80366 München

Drei Polymorphismen im Gen für den humanen B2-Bradykinin-Rezeptor Neue Marker bei Bradykinin-assoziierten Erkrankungen mit genetischem Beitrag

A. Braun und A.A. Roscher, München

Das Nonapeptid Bradykinin (BK) spielt bei einer Vielzahl von physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen wie Vasodilatation, erhöhter Gefäßpermeabilität, Kontraktion glatter Muskulatur, Auslösung von Schmerz und Entzündung, Bronchokonstriktion sowie Zellproliferation eine wichtige Rolle. Darüber hinaus wird ein Teil der kardioprotektiven Effekte von ACE-Inhibitoren durch lokal erhöhte BK-Konzentrationen erklärt. Diese Effekte werden überwiegend durch spezifische Rezeptoren vom B2-Bradykinin-Rezeptor Subtyp vermittelt. Das B2-Bradykinin-Rezeptor-Gen gilt somit als eines der Kandidatengene, das in die komplexen genetischen Zusammenhänge häufiger chronischer Erkrankungen wie essentieller Hypertonie oder ischämischer Herzkrankheit involviert sein könnte.

Die Aufdeckung der Genstruktur mit seinen drei Exons und zwei Introns und die Identifikation der Promotorregion ermöglichte uns die systematische Suche nach polymorphen Regionen in diesem Gen. Mit Hilfe der SSCP (single strand conformation polymorphism)-Elektrophorese und einfacher submariner Agarose-Elektrophorese identifizierten wir bisher drei polymorphe Loci. In Exon 1, nahe der Promotor Region, ist ein Tandem-Repeat-Polymorphismus lokalisiert, der aus drei häufigen Allelen besteht. In Exon 2, an der Nukleotidposition 181 entsprechend der cDNA, führt eine C zu T-Transition zu einer Arginin zu Cystein-Substitution an der Aminosäureposition 14 des Rezeptorproteins (R14C). Ein komplexer Repeat-Polymorphismus in der nicht-translatierten Region der cDNA, gelegen in Exon 3, besteht aus zwei häufigen und mindestens zwei varianten Allelen.

Die biologische Relevanz der Polymorphismen könnte in allelenspezifischen Veränderungen der Genexpression (Exon 1), der Rezeptoraffinität (Exon 2) oder der Stabilität der mRNA (Exon 3) liegen. Die Überprüfung dieser Hypothesen erfordert *in vitro*-Expressionsversuche und/oder