

Statine und das Immunsystem: hört der Segen denn nie auf?

4S, WOSCOP, CARE, AFCAPS/TexCAPS: diese und viele andere klinische Studien berichten vom Benefiz der Statine in der Sekundär- und Primärprävention der Atherosklerose, und zwar bei Individuen mit erhöhten, aber auch solchen mit «normalen» LDL-Cholesterinwerten. Daten von herztransplantierten Patienten zeigen zudem einen Statineffekt auf die Graftarteriosklerose, deren Pathogenese (Intimaverdickung durch Proliferation von glatten Muskelzellen) sich von der «herkömmlichen» Form der Atheromatose mit lipid- und makrophagenreichen Läsionen unterscheidet. Unabhängig von ihrem lipidsenkenden Effekt stabilisieren Statine die Endothelfunktion über eine Hochregulation der endothelialen NO-Synthase, was eine entzündungshemmende Wirkung zur Folge hat. Nun zeigt eine kardiologische Forschergruppe aus dem Genfer Universitätsspital erstmals, dass Statine auch eine immunmodulierende Wirkung haben. In Primärkulturen von menschlichen Endothelzellen und Makrophagen hemmen Atorvastatin, Lovastatin und Pravastatin dosisabhängig die Interferon- γ -induzierte Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen, wie flowzytometrische und Immunfluoreszenzanalysen zeigen. Der Statin-

effekt auf MHC II ist auch auf Stufe Messenger-RNA nachweisbar und geht offensichtlich über die Regulation eines MHC-II-spezifischen Transaktivatorproteins. MHC Klasse I und nicht-induzierbare, konstitutiv exprimierte MHC II auf dendritischen Zellen oder Lymphozyten werden dagegen nicht beeinflusst. Im funktionellen Test mittels gemischter Lymphozytenkultur führt die Vorbehandlung mit Statinen zu einer Reduktion des Endothelzellen- oder Makrophagen-induzierten Wachstums allogener T-Lymphozyten.

Ob und mit welchen Konsequenzen eine Hemmung der MHC-II-Expression und damit der T-zellvermittelten Helferreaktion auch in vivo auftritt, ist noch ungeklärt. Bislang ist jedenfalls trotz weitverbreitetem Einsatz über keine immunsupprimierenden Wirkungen der Statine berichtet worden. Klinische Studien werden diese und andere Fragen klären müssen. Die Popularität der Statine jedenfalls bleibt wohl bis auf weiteres ungebrochen.

Nature Medicine 2000;6:1399–1402. Editorial: 1311–2.
www.nature.com/nm/

J. Rutishauser, Bruderholz

Caspases: Dirigenten in der Symphonie der hypoxischen Hirnschädigung?

In der Klinik sind wir täglich konfrontiert mit den Folgen des Hirnschlags. Trotz den Bemühungen, in Analogie zum akuten Myokardinfarkt auch beim ischämischen Hirninfarkt die Thrombolyse zu evaluieren und etablieren, bleiben unsere therapeutischen Optionen allzu oft beschränkt und die Therapieergebnisse enttäuschend. Um so wichtiger ist es, die hypoxieinduzierten Vorgänge, die zum Zelltod führen, auf molekularer Ebene verstehen zu lernen, um daraus therapeutische Optionen entwickeln zu können. Die zerebrale Ischämie

schädigt nicht nur die Neuronen, sondern auch die Oligodendrozyten der weissen Substanz, die einzige Population von myelinbildenden Zellen im ZNS. Eine japanische Gruppe weist in diesem Zusammenhang in einer eleganten Arbeit auf die Rolle der sogenannten *caspases* (cysteine-dependent, aspartate-specific proteases) hin. Diese Enzyme haben eine wichtige Funktion in der Steuerung der Apoptose, dem programmierten Zelltod, und werden in Oligodendrozyten durch verschiedene Reize, z.B. Zytocrom-C-Freisetzung, Hypoxie, γ -Strah-

lung oder TNF- α , aktiviert. Da Apoptose für die normale Organentwicklung nötig ist, ist die generelle Elimination (knockout) verschiedener *caspases* im Tiermodell letal. Es wurden deshalb transgene Mäuse gezüchtet, in denen ein breit wirksamer *caspase*-Inhibitor, p35, selektiv in Oligodendrozyten exprimiert wird. Währenddem ex vivo von Wildtyptieren gewonnene Oligodendrozyten in der Zellkultur sehr empfindlich auf Hypoxie reagieren (50% der Zellen sterben nach einer 6stündigen Hypoxiephase), sind Zellen aus p35-transgenen Tieren gegen den hypoxischen Stress weitgehend resistent. Wird solchen Tieren selektiv die A. cerebri media verschlossen, verlieren sie über 24 Stunden nur etwa 20% ihrer kortikalen Oligodendrozyten; beim Wildtyp sind es dagegen über 50%. Die Forscher konnten zudem

zeigen, dass ein Vertreter der *caspase*-Familie, caspase-11, wahrscheinlich die Schlüsselrolle beim hypoxischen Zelltod einnimmt. Entsprechend waren Oligodendrozyten von *caspase*-11-Knockout-Mäusen sowohl in vivo als auch in der Kultur gegenüber dem hypoxischen Ereignis tolerant. Obschon die Autoren keine Daten über den klinischen Benefiz ihrer Strategie und das Überleben von Neuronen präsentieren, glauben sie, dass die Inaktivierung der *caspases* auch bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt eine therapeutische Option darstellen könnte.

J Clin Invest 2000;106:643–53.
www.jci.org

J. Rutishauser, Bruderholz