

Atherosklerose: spielen Proteoglykane eine Schlüsselrolle?

Die Atherosklerose mit ihren Folgekrankheiten wie z.B. Hirnschlag und Myokardinfarkt ist weiterhin die häufigste Todesursache in westlichen Zivilisationen. Der arteriosklerotische Prozess beginnt sehr früh im Leben und äussert sich in der zuerst klinisch noch nicht symptomatischen Gefässeinlagerung von Cholesterin, welches aus zirkulierenden Lipoproteinen stammt und die typischen «fatty streaks» hervorruft. Die genauen pathophysiologischen Vorgänge, welche sich vor allem in der **initialen** Phase des arteriosklerotischen Prozesses abspielen, sind teilweise noch unbekannt. Um diese frühe Phase der Gefässveränderung besser verstehen zu können, wurden mögliche Interaktionen zwischen dem Apolipoprotein Apo-B 100, einem Bestandteil der «low-density»-Lipoproteine (LDL), und von Proteoglykanen studiert. Proteoglykane sind Komponenten der Extrazellulärmatrix, welche z.B. von in Plaques der Arterienwand eingewanderten glatten Muskelzellen produziert werden können. Man geht davon aus, dass Proteoglykane in der Initiierung der atherosklerotischen Gefässveränderung infolge einer Retention von Lipoproteinen in den subendothelialen Raum, eine Schlüsselrolle spielen könnte. Um diese Vorgänge besser verstehen zu können, wurde die Atherogenese in transgenen Mäusen unter-

sucht, welche Mutationen im Apo-B-100-Gen aufweisen. Diese Mutationen führen zu einer stark verminderten Affinität von Apo-B 100 zu Proteoglykanen. Diese transgenen Mäuse wie auch Kontroll-Mäuse (Wild-Typ) wurden mit einer lipidreichen Diät während 20 Wochen gefüttert, um danach das Ausmass der Arteriosklerose der Aorta bestimmen zu können. Das Ausmass der Arteriosklerose korrelierte in allen Mäusen (transgene wie Wild-Typen) mit der Plasmakonzentration von Apo-B 100. Transgene Mäuse, welche den Proteoglykan-Bindungsdefekt aufwiesen, d.h. welche das mutierte Apo-B-100-Protein exprimierten, hatten jedoch signifikant weniger atherosklerotische Veränderungen als Wild-Typ-Mäuse. Dieses Resultat zeigt, dass LDL, welches einen Proteoglykan-Bindungsdefekt aufweist, ein erniedrigtes atheromatöses Potential aufweist. Dies impliziert, dass die direkte Bindung von LDL an subendotheliale Proteoglykane der Arterienwand eine Schlüsselrolle in der frühen Atherogenese darstellt.

Hans-Peter Kohler, Inselspital Bern

– Skalen K, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002;417:750–4.

