

## Kurzfassung

Ein früher und entscheidender Schritt in der Entwicklung der Atherosklerose ist das „Rollen“ von Monozyten an der Endothelzelloberfläche und die Adhäsion der Monozyten an den Endothelzellen. Die Adhäsion von Monozyten wird vermittelt über Adhäsionsmoleküle (VCAM-1, ICAM-1), die an der Zelloberfläche der Endothelzellen exprimiert werden. Die Expression wird ihrerseits über eine Kaskade von Zytokinen gesteuert. Bei der Aktivierung spielt das Sauerstoffradikal  $O_2^{\bullet -}$  und der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B eine entscheidende Rolle. Ein Abfangen der Sauerstoffradikale durch Antioxidantien bzw. eine Hemmung des Transkriptionsfaktors vermindert die Expression von VCAM-I und reduziert somit die Zahl adhärerender Monozyten.

Für Salicylate wurde bereits eine hemmende Wirkung auf die Aktivierung von NF- $\kappa$ B beschrieben.

Ebenso wurden schon antioxidative Effekte von Salicylaten formuliert, die nicht allein mit einer Hemmung der Cyclooxygenase erklärt werden können.

In der hier vorliegenden Studie wurden die Effekte von Ibuprofen, Salicylsäure, Acetylsalicylsäure und dem NO $^{\bullet}$ -freisetzendem ASS-Derivat NCX-4016 auf die Adhäsion von Monozyten an stimulierten Endothelzellen, die Bildung von VCAM-I und die Bildung von 8-iso-Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  als Indikator für oxidativen Stress untersucht. Desweiteren wurden die Einflüsse der Salicylate auf die NF- $\kappa$ B-Aktivierung und die Ferritin-Bildung eruiert.

Die Adhäsionsversuche erfolgten als in-vitro-Versuch mit einer kultivierten humanen Endothelzelllinie (ECV-304) und Monozyten der humanen Zelllinie THP-I.

Die Endothelzellen wurden mit TNF- $\alpha$  (200 U/ml), oxLDL (30 mg/dl) oder nLDL (300 mg/dl) stimuliert und danach mit den Monozyten für 30 Minuten inkubiert. Im Anschluß wurden die nach Waschen verbliebenen Monozyten bildanalytisch quantifiziert. Die Adhäsion von Monozyten an das stimulierte Endothel wurde durch alle Salicylsäurederivate konzentrationsabhängig negativ beeinflusst. Die Wirkung in Konzentrationen von 0,5 bis 1 mM war vergleichbar mit den Effekten, die auch die Antioxidantien Vitamin C und Vitamin E hatten. Ibuprofen hatte auf die Monozytenadhäsion keinen hemmenden Effekt.

Durch Salicylate wurde auch die Expression des Adhäsionsmoleküls VCAM-I - gemessen mit Hilfe eines ELISA - vermindert, während Ibuprofen keinen Einfluß auf die Expression hatte.

Die Freisetzung des 8-iso-PGF $_{2\alpha}$  aus mit nLDL stimulierten Endothelzellen wurde durch die Salicylate ASS und NCX-4016 konzentrationsabhängig hemmend beeinflusst. 8-iso-PGF $_{2\alpha}$

kann als ein Marker für oxidativen Streß angesehen werden, da es nichtenzymatisch durch Sauerstoffradikale gebildet wird. Durch eine Inkubation mit Ibuprofen wurde dagegen die Freisetzung des auf oxidativem Wege gebildete Isoprostans nicht reduziert.

Die durch LDL stimulierte redoxsensitive NF- $\kappa$ B-Aktivierung aus Endothelzellen wurde durch alle Salicylate in 1 mmolarer Konzentration genauso stark gehemmt wie durch 0,1 mM des NF- $\kappa$ B-Inhibitors Pyrrolidindithiocarbamat. Ibuprofen zeigte auch hier keinerlei hemmende Wirkung.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, daß Salicylate im Gegensatz zu Ibuprofen die Adhäsion von Monozyten an das stimulierte Endothel über einen antioxidativen Mechanismus beeinflussen.