

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und endotheliale Progenitorzellen: ein neuer therapeutischer Ansatz?

Hochegger K, Rosenkranz AR

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2007; 11

(3), 12-14

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und endotheliale Progenitorzellen: ein neuer therapeutischer Ansatz?

K. Hochegger, A. R. Rosenkranz

Endotheliale Progenitorzellen (EPCs) sind einer der Hauptakteure in der Reparatur von kardiovaskulären ischämischen Komplikationen von verschiedenen Erkrankungen wie Hypertonie oder DM2. Neben experimentellen und klinischen Studien, die Gen- oder Zelltherapie verwenden und zum Ziel haben, neue Strategien zu entwickeln und zu evaluieren, ist es interessant, daß Pharmaka wie Statine oder ARB und wahrscheinlich auch noch andere Substanzen EPCs mobilisieren und ihre Proliferationskapazität und/oder Lebensspanne erhöhen können. Diese Mechanismen könnten von therapeutischer Relevanz sein und zu den positiven Effekten dieser Substanzen bei der Verhinderung von kardiovaskulären Komplikationen beitragen. Und letztendlich wurde bisher der Zusammenhang zwischen der Zahl der zirkulierenden EPCs und dem kardiovaskulären Risiko von DM2-Patienten noch nicht untersucht, um weitere Aufschlüsse zur Pathogenese dieser Erkrankung zu finden.

*Endothelial progenitor cells (EPCs) are one of the main actors involved in the repair mechanisms in cardiovascular ischemic complications due to diseases like type 2 diabetes (DM2) or hypertension. Besides experimental and clinical studies using gene- or cell-based new therapeutic strategies, it is interesting to see that pharmaceutical substances like statins or Angiotensin-II-receptor blockers and probably also other substances, can mobilize EPCs and increase their life span and capacity to proliferate. These mechanisms could be of therapeutic relevance and add to the positive effects of those substances already known to inhibit cardiovascular complications. Interestingly, the link between the numbers of circulating EPCs and the cardiovascular risk in type 2 diabetes patients has so far not been investigated. We think that this could lead to a better understanding of the pathogenesis of diseases like hypertension or DM2. **J Hyperton 2007; 11 (3): 12–14.***

In den Medien ist die Therapie mit Stammzellen, zum Beispiel bei Herzinfarkt, in den letzten Jahren breit präsentiert und diskutiert worden. Diese Therapieform geht davon aus, daß die Bildung neuer Kapillaren notwendig ist, um die Sauerstoffversorgung von ischämischem Gewebe zu gewährleisten. Bisher meinte man, daß dies durch Proliferation und Migration von bereits existierenden Endothelzellen möglich ist. In den letzten Jahren verdichteten sich die Hinweise, daß zirkulierende Vorläuferzellen des Endothels in Gebiete der Ischämie durch entsprechende Signale geleitet werden und so zur Neovaskularisation des Erwachsenen beitragen. Man kann davon ausgehen, daß dies einen bedeutenden Mechanismus bei der Adaptation im Rahmen von ischämischen Erkrankungen, aber auch der Hypertonie darstellt. Insbesondere ist die Ischämie eine Hauptkomponente der meisten Endorganschädigungen, welche durch Hypertonie entstehen. Experimentelle Stammzelltherapie bei ischämischen Erkrankungen zeigte bisher große Erfolge, muß jedoch in großangelegten, prospektiven und verblindeten Studien entsprechend bestätigt werden. Bis dahin könnte ein pharmakologischer Therapieansatz in diese Richtung neue und unerwartete Effekte für Patienten mit Hypertonie und Endorganschädigung mit sich bringen. Rezente Studien, die Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) verwendeten, konnten hier einen entsprechenden positiven Effekt auf die endothelialen Progenitorzellen (EPCs) feststellen und somit in manchen Situationen eine Stammzelltherapie ersetzen [1].

Was sind EPCs?

Schon 1997 beobachteten Asahara und Mitarbeiter, daß CD34-positive mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut an Stellen von Gefäßverletzungen zu finden waren. Diese Zellen differenzierten sich dann zu vaskulären Endo-

thelzellen aus [2]. Die Entdeckung von EPCs läßt daher annehmen, daß die postnatale Neovaskularisation nicht ausschließlich auf dem Aussprossen von vorbestehenden Blutgefäßen beruht. Vielmehr werden EPCs aus dem Knochenmark rekrutiert und dann in das geschädigte Endothel inkorporiert und tragen so zur Neovaskularisation bei.

EPCs bei kardiovaskulären Erkrankungen

Bereits Dimmeler und Mitarbeiter zeigten, daß Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) eine Verringerung der Anzahl zirkulierender EPCs aufweisen [3]. In großen Untersuchungen ergab die Anwendung eines Risikoscores, welcher Alter, Geschlecht, Hypertonie, Diabetes, Rauchen und LDL-Cholesterin heranzog, eine indirekte Korrelation mit der Anzahl der zirkulierenden EPCs (hoher Score und damit hohes Risiko ist mit erniedrigter Zahl zirkulierender EPCs vergesellschaftet). In einer späteren Arbeit zeigte sich wiederum diese inverse Beziehung zwischen zirkulierenden EPCs und dem Schweregrad der KHK [4]. Auch die Arbeitsgruppe um Gere Sunder-Plassman (Medizinische Universität Wien) konnte rezent in einem Kollektiv von über 100 nierentransplantierten Patienten die Korrelation zwischen EPCs und den entsprechenden kardiovaskulären Ereignissen bestätigen [5]. Und letztlich zeigte Per Stenvinkel, daß bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, welche eine kardiovaskuläre Hochrisikogruppe darstellen, eine Imbalance zwischen abgeschilferten zirkulierenden Endothelzellen und EPCs besteht [6].

Im Tierexperiment konnte durch Knochenmarkstransplantation, bei denen gesunde Mäuse als Spender dienten, bei diabetischen Mäusen der Prozeß der Neovaskularisation in einem Ischämiemodell wieder normalisiert werden; das Kontrollexperiment (Spenderzellen aus diabetischen Mäusen) zeigte bei weitem nicht denselben Effekt. Die Dysfunktion der diabetischen Knochenmarkszellen könnte auf der Tatsache beruhen, daß diese Zellen sich deutlich weniger in EPCs differenzieren und letztendlich damit nicht an der Bildung von gefäßähnlichen Strukturen, wie

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: alexander.rosenkranz@med.ac.at

unter Laborbedingungen gezeigt, teilnehmen [7]. In gleicher Weise wurde festgestellt, daß EPCs von Patienten mit Typ-2-Diabetes (DM2) eine verringerte Fähigkeit zur Proliferation aufweisen, ebenso verminderte Adhäsionseigenschaften an das Endothel und damit nicht unerwartet ein geringeres Vorkommen dieser EPCs in neuen Gefäßstrukturen. Alle diese Studien weisen darauf hin, daß EPCs ein bedeutendes diagnostisches und therapeutisches Ziel darstellen.

Derzeit sind mehrere Studien bereits abgeschlossen oder noch unterwegs, um den Effekt der Verabreichung von EPCs oder mononukleären Zellen des Knochenmarks auf ischämisches Gewebe, wie z. B. Myokardinfarkt oder pAVK, zu untersuchen. Die Daten dieser experimentellen Studien sind überwiegend positiv, müssen jedoch durch großangelegte, randomisierte und verblindete Studien bestätigt werden. In diesem Zusammenhang scheint es von großem Interesse zu sein, dieses Konzept der Vermehrung von EPCs, deren Proliferation, Mobilisation und Teilnahme an der Neovaskularisierung in ischämischem Gewebe, durch einfache pharmakologische Intervention zu bestätigen.

Bisher gab es solche Untersuchungen nur für Statine. Sowohl experimentelle als auch klinische Studien ließen annehmen, daß diese Substanzgruppe die Hypoxie-induzierte Neovaskularisation aktiviert und so die Prognose von Patienten mit ischämischen Krankheiten verbessert. Weiters wurde in Studien, die einen Vorteil für Statine aufzeigten, dieser Effekt sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention der KHK unabhängig von der Cholesterinsenkung gesehen [8, 9]. Ein positiver kardiovaskulärer Effekt von Statinen wurde auf verschiedene Mechanismen und Signalwege zurückgeführt. Von Statinen konnte gezeigt werden, daß sie die Bioverfügbarkeit von endothelzellfreigesetztem Stickoxid (NO) erhöhen und damit die endotheliale Dysfunktion und auch die Progression der Atherosklerose hintanhaltend [3]. Gleichfalls können Statine die Freisetzung von Sauerstoffradikalen in glatten Gefäßmuskelzellen und kardialen Myozyten hemmen und tragen so zu ihrer antiinflammatorischen Wirkung bei. Und letztlich führte die Verabreichung von Statinen in Ratten über 2 Wochen zu einer 2- bis 4fachen Erhöhung der Zahl der zirkulierenden EPCs. Diese Zellen nahmen an der Wiederherstellung der mechanischen Gefäßschäden teil und liefern somit die Evidenz, daß EPC-Mobilisierung eine funktionelle Konsequenz der Statintherapie darstellt.

Angiotensin II, Entzündung und EPCs

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) ist mit DM2 assoziiert. Therapeutische Strategien, die in dieses System eingreifen, haben sich bei Patienten mit DM2 als äußerst effizient in der Behandlung und Prävention der diabetischen Komplikationen erwiesen. Angiotensin erhöht den oxidativen Streß sowie die Entzündungsreaktion und verändert die endotheliale Funktion [7]. Oxidativer Streß ist für eine Reihe von Mechanismen bei kardiovaskulären Erkrankungen, welche Hypertonie und DM2 beinhalten, verantwortlich. Die Hauptquelle für Sauerstoffradikale stellt die NADPH-Oxidase dar, welche durch proatherogene Stimuli wie Angiotensin II (ATII) hochreguliert wird. Der resultierende proinflammatorische Zustand kann durch die Aktivierung von Redox-sensitiven Transkriptionsfaktoren wie NFκB und dem Leukozytenadhäsionsmolekül VCAM-1 sowie durch ATII-abhängige Signalwege gefördert werden [10]. Zusätzlich wurde gezeigt, daß ARB antioxidative und vasoprotektive Wirkung

bei Patienten mit KHK haben, und dies steht in direktem Zusammenhang zur Niederregulation der vaskulären NADPH-Oxidase-Expression [11]. Die Behandlung mittels ACE-Hemmer oder ARB führte zu einer Absenkung der Sauerstoffradikalenspiegel. Allerdings konnte in einer rezenten Metaanalyse ein über den Blutdruck hinausgehender Effekt im Vergleich zwischen ACE-Hemmer und ARB nur für ACE-Hemmer – bei vergleichbarer Blutdrucksenkung – gefunden werden [12]. Eine Erklärung für diese Ergebnisse ist allerdings noch ausständig.

Eine rezente Studie von Bahlman und Fliser dokumentiert, daß der ARB Olmesartan die Zahl der EPCs bei Patienten mit DM2 erhöht. Dies scheint ein Klasseneffekt für ARB zu sein, weil es mit der Standarddosis von zwei verschiedenen, langwirksamen ARBs (Olmesartan und Irbesartan) gezeigt wurde [1]. Im Gegensatz dazu fanden die Autoren mit anderen Standardantihypertensiva keinen positiven Effekt auf die Anzahl der zirkulierenden EPCs. Zwei rezente Publikationen unterstützen die Wichtigkeit der Blockade des RAAS: Die beiden ACE-Hemmer Enalapril und Ramipril erhöhen die Anzahl der EPCs sowohl in der Zirkulation als auch den Einbau in die geschädigten Gefäßbezirke [13, 14].

Eine kürzlich erschienene experimentelle Arbeit scheint die Wichtigkeit von Angiotensin weiter zu unterstützen. Die Autoren gehen davon aus, daß die Alterung von EPCs über AT1-Rezeptoren mittels Induktion von oxidativem Streß vermittelt wird [15]. Wurden EPCs in einer Zellkultur ATII ausgesetzt, wurde der Alterungsprozeß beschleunigt, ebenso wurde die proliferative Kapazität dieser Zellen dramatisch herabgesetzt. Dies konnte durch Vorbehandlung mit dem ARB Valsartan oder dem Sauerstoffradikalenblocker Superoxid-Dismutase (SOD) signifikant inhibiert werden. ATII vermindert signifikant die Telomeraseaktivität, was wiederum für die zelluläre Seneszenz verantwortlich wäre – ein Effekt, der von beiden Substanzen, sowohl dem ARB als auch dem Sauerstoffradikalenhemmer, geblockt wurde.

Literatur:

1. Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D. Stimulation of endothelial progenitor cells – a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005; 45: 526–9.
2. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964–7.
3. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, Rutten H, Fichtlscherer S, Martin H, Zeiher AM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; 108: 391–7.
4. Kunz GA, Liang G, Cuculi F, Gregg D, Vata KC, Shaw LK, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C, Taylor DA, Peterson ED. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *Am Heart J* 2006; 152: 190–5.
5. Steiner S, Winkelmayr WC, Kleinert J, Grisar J, Seidinger D, Kopp CW, Watschinger B, Minar E, Horl WH, Fodinger M, Sunder-Plassmann G. Endothelial progenitor cells in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 599–606.
6. Rodriguez-Ayala E, Yao Q, Holmen C, Lindholm B, Sumitran-Holgersson S, Stenvinkel P. Imbalance between detached circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2006; 24: 196–202.
7. Tamarat R, Silvestre JS, Le Ricousse-Roussanne S, Barateau V, Lecomte-Raclet L, Clergue M, Duriez M, Tobelem G, Levy BI. Impairment in ischemia-induced neovascularization in diabetes: bone marrow mononuclear cell dysfunction and therapeutic potential of placenta growth factor treatment. *Am J Pathol* 2004; 164: 457–66.

8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
10. Wolin MS. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1430–42.
11. Rueckschloss U, Quinn MT, Holtz J, Morawietz H. Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1845–51.
12. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951–8.
13. Min TQ, Zhu CJ, Xiang WX, Hui ZJ, Peng SY. Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 203–9.
14. Wang CH, Verma S, Hsieh IC, Chen YJ, Kuo LT, Yang NI, Wang SY, Wu MY, Hsu CM, Cheng CW, Cherng WJ. Enalapril increases ischemia-induced endothelial progenitor cell mobilization through manipulation of the CD26 system. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41: 34–43.
15. Imanishi T, Hano T, Nishio I. Angiotensin II accelerates endothelial progenitor cell senescence through induction of oxidative stress. *J Hypertens* 2005; 23: 97–104.



Dr. Kathrin Hochegger

Geboren 1978 in Wien. Sie schloß ihr Medizinstudium 2002 an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien ab. Als wissenschaftliche Mitarbeiterin war sie für ein halbes Jahr am Institut für Immunologie in Wien tätig. Danach wechselte sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin in die Arbeitsgruppe „Experimentelle Nephrologie“ an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck. Seit 2005 ist Frau Dr. Hochegger in der Facharztausbildung zur Internistin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie in Innsbruck.



Ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz

Geboren 1962 in Wien. Er schloß sein Medizinstudium 1989 an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien ab. Als wissenschaftlicher Mitarbeiter war er vorerst am Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ) und später als Universitätsassistent am Institut für Immunologie Wien tätig. 1993 begann Dr. Rosenkranz seine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse der Universität Wien. Er unterbrach seine Ausbildung für 2 Jahre, indessen er als Research Fellow an der Vascular Research Division der Harvard Medical School tätig war. 1999 wechselte Dr. Rosenkranz an die Klinische Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck, schloß zum Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzfach Nephrologie ab und habilitierte 2001. Derzeit ist Dr. Rosenkranz stationsführender Oberarzt, leitet die Arbeitsgruppe „Experimentelle Nephrologie“ an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck und ist Sekretär der Österr. Gesellschaft für Nephrologie.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)