

Sotirios Sotiriou
Dr. med.

Die Rolle der Interaktion zwischen dem leukozytären Mac-1-Integrin und dem Lipoprotein(a) für die Rekrutierung von inflammatorischen Zellen in die atherosklerotische Gefäßwand.

Geboren am 19/09/1978 in Thessaloniki (Griechenland)
Staatsexamen am 14/05/2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. P.P. Nawroth

Lipoprotein(a) besteht aus LDL und Apolipoprotein(a). Apo(a) enthält Kopien von Sequenzen, die dem Kringle IV des Plasminogens homolog sind. Lp(a) ist ein etablierter Risikofaktor für die Atherosklerose. Allerdings sind die Mechanismen der proatherogenen Wirkung von Lp(a) nicht völlig aufgeklärt. In dieser Arbeit befassen wir uns mit einem neuen Mechanismus, bei dem das Lp(a) über eine Induktion der Rekrutierung von Entzündungszellen zur Atherogenese beitragen kann.

Lp(a) dient über seinen Apo(a) Teil als ein adhäsives Substrat für Monozyten. Der wichtigste Rezeptor auf den Monozyten der diese Interaktion vermittelt ist das Integrin Mac-1. In dieser Interaktion sind die $\alpha_M I$ -Domäne von Mac-1 und die Lysinbindungsstellen von Apo(a) beteiligt. Auf dieser Weise könnte Lp(a), was reichlich in den atherosklerotischen Plaques vorhanden ist, direkt die Zellrekrutierung induzieren. Weiterhin war die Adhäsion der Monozyten stärker an die Apo(a) Isoformen, die eine kleinere Anzahl an Kringles haben, und kleinere Apo(a) Isoformen sind mit einem größeren KHK-Risikofaktor assoziiert. Die Mac-1-Lp(a)/Apo(a) Interaktion konnte von Homozystein, einem weiteren proatherogenen Faktor potenziert werden. Neben der Lp(a)-vermittelten Induktion der Leukozytenrekrutierung konnte Lp(a) über die Interaktion mit Mac-1 die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κB induzieren und darüber hinaus die NF- κB -abhängige Expression des Tissue-Faktors, was auf eine prothrombotische Wirkung von Lp(a)/Apo(a) hinweisen kann. Desweiteren wurde in histologischen Präparaten von atherosklerotischen Läsionen Lp(a) in unmittelbarer Nähe von Mac-1 auf infiltrierten mononukleären Zellen lokalisiert, was darauf hinweisen kann, dass diese Interaktion auch in vivo stattfinden kann.

Dementsprechend können diese Befunde neue Erkenntnisse über das atherogene Potential des Lp(a) liefern und eine neue proinflammatorische Interaktion im Rahmen von atherosklerotischen Erkrankungen definieren.