

Matthias Bäuerle  
Dr. med.

Auswirkungen einer Growth-Differentiation-Factor (GDF)-15 Deletion auf die Initiation und Progression atherosklerotischer Läsionen in einem hyperlipidämischen Mausmodell

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Bea

Atherosklerose wird heute als entzündliche Erkrankung verstanden. Makrophagen sind dabei die Hauptquelle einer Vielzahl von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die zu Entstehung und Progression der atherosklerotischen Läsionen beitragen. Das Zytokin Growth-differentiation-factor 15 (GDF-15) ist ein kürzlich entdecktes Mitglied der TGF- $\beta$  Gruppe. GDF-15 wirkt bei den Entzündungsprozessen in Gefäßwänden mit und wird hauptsächlich von Makrophagen innerhalb der Läsionen sezerniert. In der vorliegenden Studie sind die Auswirkungen einer GDF-15 Deletion in Makrophagen auf die Atherosklerose in einem Mausmodell erforscht worden.

Knochenmark von GDF-15  $-/-$  und GDF-15  $+/+$  Mäusen wurde LDL-Knockout Tieren transplantiert, die zuvor mit einer für das Knochenmark letalen Dosis von 9 Gy bestrahlt wurden. Die Versuchstiere erhielten für 24 Wochen eine atherogene Diät. Dann wurden die Läsionsgröße und die Makrophagenakkumulation in der Aortenwurzel quantifiziert. Zusätzlich wurden Kriterien der Plaquestabilität (nekrotischer Kern, Ausdünnung der fibrösen Kappe, Einblutungen und Kalzifikation) evaluiert.

Die Transplantation von GDF-15  $-/-$  Knochenmark resultierte in einer verstärkten Makrophagenakkumulation innerhalb der Läsionen (Verhältnis Makrophagen / Läsion: 0,51 gegenüber 0,31;  $p < 0,05$ ) und in einer signifikanten Ausdünnung der fibrösen Kappe (30,5 $\mu$ m gegenüber 48,5 $\mu$ m;  $p < 0,05$ ). Immunhistochemisch wurde eine verstärkte Expression von ICAM, MCP-1 und TF in den atherosklerotischen Arealen der GDF-15  $-/-$  Mäusen gezeigt. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der absoluten Läsionsgröße festgestellt werden.

In vitro wurden peritoneale Makrophagen von den Mäusen gewonnen und mit TNF $\alpha$  stimuliert. Die Zellkulturexperimente zeigen eine signifikant stärkere Expression von ICAM-1, Tissue Factor und MCP-1 bei den GDF-15  $-/-$  Makrophagen nach Stimulation mit TNF $\alpha$ .

Unsere Daten lassen vermuten, dass das Zytokin GDF-15 vor Makrophagenakkumulation innerhalb atherosklerotischer Läsionen schützt und zur Plaquestabilität beiträgt. Das ist vermutlich auf die Hemmung von ICAM, MCP-1 und Tissuefactor mittels Smad- und NF $\kappa$ B-vermittelter Signalkaskaden zurückzuführen.

Dies ist die erste Studie, die einen Zusammenhang zwischen dem Zytokin GDF-15 und der Makrophagenadhäsion sowie deren Akkumulation bei der Entstehung der Atherosklerose demonstriert. Weitere Studien, die sich der Erforschung von GDF-15 im menschlichen Organismus widmen, erscheinen deshalb äußerst viel versprechend.