

Gregor Fabian Rupp

Dr. med.

Regulation der Aldose-Reduktase-Expression in humanen Makrophagen

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas J. Dengler

Während der Atherogenese wandern Monozyten aus dem Blut in die Gefäßwand aus und differenzieren dort zu Makrophagen und Schaumzellen. Makrophagen stellen den häufigsten Leukozytentyp innerhalb atherosklerotischer Läsionen dar. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass es sich bei Makrophagen im Allgemeinen und Makrophagen in atherosklerotischen Plaques im Speziellen nicht um einen einheitlichen Zelltyp handelt. So konnte gezeigt werden, dass durch verschiedene Zytokine unterschiedliche Muster von Oberflächenrezeptoren und Enzymen in Makrophagen induziert werden. Analog zu T-Zellen konnte die Existenz von unterschiedlichen Makrophagenpolarisierungen in vitro und in vivo demonstriert werden. Während M1-Makrophagen in der Lage sind Interleukin-12 und Interferon- γ (typischerweise von Th1-Zellen exprimiert) zu produzieren, sezernieren M2-Makrophagen Zytokine wie Interleukin-4 oder -10 (typischerweise von Th2-Zellen exprimiert). Ziel der Arbeit war es zu zeigen, dass die Aldose-Reduktase-Expression je nach Makrophagenpolarisierung unterschiedlich ist. Dabei wurde im Detail auf die zugrundeliegenden Mechanismen der unterschiedlichen Aldose-Reduktase-Expression in Makrophagen eingegangen. Aldose-Reduktase wird in Verbindung mit erhöhten Blutzuckerspiegeln eine pro-atherosklerotische und pro-inflammatorische Wirkung zugeschrieben.

Um zu testen, ob die AR-Expression in Makrophagen mit deren Polarisierung assoziiert ist, wurden primäre humane Makrophagen nach Standardprotokollen mittels Interferon- γ und Lipopolysaccharid zu M1- oder mittels Interleukin-4 zu M2-Makrophagen differenziert. In M1-Makrophagen zeigte sich eine signifikant höhere Aldose-Reduktase-Genexpression als in den entsprechend polarisierten M2-Makrophagen. Die höhere Aldose-Reduktase-Expression in M1-Makrophagen konnte mittels intrazellulärer Färbung durchflusszytometrisch und in einem Aktivitätsassay auf Proteinebene bestätigt werden. Die Regulation der Aldose-Reduktase in humanen Makrophagen scheint insgesamt sehr komplex zu sein. Die Aldose-Reduktase-Expression ist unter bestimmten Bedingungen differentiell reguliert. Durch eine Hyperglykämie und synergistisch durch IFN γ /LPS in M1-Makrophagen und zu einem geringen Grad ausschließlich in M2-Makrophagen PPAR γ vermittelt. Es konnte nur in M1-Makrophagen, unter hyperglykämischen Bedingungen von 30 mM im Vergleich zu 0 und 5 mM, eine Induktion der Aldose-Reduktase-Expression erreicht werden.

Dies gibt uns einen weiteren möglichen Mechanismus des pro-atherosklerotischen Einflusses von M1-Makrophagen bei der diabetischen Atherogenese. Der klinische Einsatz von PPAR γ -Agonisten z.B. Rosiglitazon scheint in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll zu sein, wenn man davon ausgeht Aldose-Reduktase fördert die diabetische Atherogenese. Konsistent mit

früheren Studien in Mäusen scheint eine therapeutische Aldose-Reduktase-Hemmung vor allem für Diabetiker sinnvoll. Methoden, die gezielt AR-positiven und damit potentiell besonders pro-atherogenen M1-Plaque-Makrophagen angehen, könnten die Grundlage einer spezifischen anti-atherosklerotischen Therapie darstellen. Es bleibt abzuwarten was die laufenden Studien mit Aldose-Reduktase-Inhibitoren am Menschen ergeben werden.