

Mohammadreza Akhavanpoor

Dr. med.

Auswirkungen von tumor necrosis factor superfamily-14 (TNFSF-14) auf die Entstehung und Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen

Promotionsfach: Innere Medizin

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

In den letzten Jahren haben sich neue bahnbrechende Erkenntnisse in der Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose gezeigt. Die Atherosklerose wird heute als ein chronisch inflammatorischer Prozess angesehen. Dieser inflammatorischer Prozess wird durch viele verschiedene pro-inflammatorische Zellen, Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle reguliert.

Die TNF und die TNFR Superfamilie spielen eine wichtige Rolle in inflammatorischen Prozessen. TNFSF-14 ist ein Mitglied dieser Proteingruppe und ist in verschiedenen chronisch inflammatorischen Erkrankungen (wie rheumatoide Arthritis, Hepatitis) beteiligt. TNFSF-14 scheint zudem die pro-inflammatorischen Prozesse nach einer Organtransplantation zu beeinflussen. Eine Blockade von TNFSF-14 zeigte eine reduzierte Transplantatvaskulopathie und Organabstoßungsreaktionen (graft versus host disease).

Eine hohe Expression von TNFSF-14 auf Immunzellen in atherosklerotischen Läsionen, die Rolle von TNFSF-14 bei der Endothelzellaktivierung und Thrombozytenadhäsion weisen auf mögliche Effekte von TNFSF-14 im inflammatorischem Prozess der Atherosklerose hin.

Die Auswirkungen einer therapeutischen Blockade der TNFSF-14-Entzündungskaskade in der Atherosklerose ist bisher noch nicht untersucht worden. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluss von TNFSF-14 durch seine Blockierung mittels mTR2hIgG auf die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose im Apoe^{-/-} Mausmodell eruiert. Durch den adenoviralen Gentransfer gelang es, ein TNFSF-14-bindendes rekombinantes Fusionsprotein aus murinem TR2 (ein Rezeptor von TNFSF-14) und dem Fc-Anteil des humanem IgG-1

temporär zu exprimieren. Die Expression des Fusionsprotein konnte im Mausserum nachgewiesen werden.

Die aktuelle Studie zeigte erstmals eine bedeutende Rolle des pro-inflammatorischen Zytokins TNFSF-14 auf die Entwicklung der Atherosklerose. Eine Inhibition des pro-inflammatorischen Zytokins TNFSF-14 verminderte die Entwicklung der atherosklerotischen Läsion signifikant. Es zeigte sich eine höhere Plaquestabilität wie auch eine Reduktion der läsionalen Inflammation. Damit stellt die Blockierung von TNFSF-14 womöglich einen vielversprechenden Therapieansatz zur Behandlung der Atherosklerose und deren Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall dar. Um dieses Ziel zu erreichen, muss mit Hilfe von weiteren Studien die Effekte des proinflammatorische Zytokins TNFSF-14 weiter eruiert werden. Zusätzlich müssen die Ergebnisse in humanen Atherosklerosemodellen weitergehend erforscht werden.