

Xue Li

Dr. sc. hum.

Monocyte-targeted mRNA-Overexpression to Improve Healing after Myocardial Infarction

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med Florian Leuschner

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben experimentelle Studien und Tiermodelle die Mechanismen der Immunantwort nach Myokardinfarkt charakterisieren können. Sie haben die komplexe Wechselwirkung zwischen inflammatorischen und reparativen Phasen nach dem Myokardinfarkt verdeutlicht, wo Zytokine als pro- und antiinflammatorische Mediatoren eine Rolle spielen. IL10 wird von zahlreichen Immunzellen, unter anderen von Makrophagen, synthetisiert. Es unterdrückt dank seiner antiinflammatorischen Eigenschaften die Entzündungsreaktion. Außerdem hemmt IL10 die Differenzierung von Monozyten zu dendritischen Zellen und unterstützt Ihre Reifung zu Makrophagen. Basierend auf der ausgeprägten Reaktion von Makrophagen auf Ischämie und der antiinflammatorischen Wirkung von IL10, haben wir ein Verfahren mit Nanopartikeln entwickelt, um den Prozess zu modulieren. Diese Nanopartikeln enthalten modifizierte 3' Strukturen, die die mRNA von IL10 stabilisieren und ihre Translation optimieren. Wir haben gezeigt, dass LPX-IL10 von Monozyten/Makrophagen aufgenommen und erfolgreich in kurzer Zeit exprimiert werden kann. Die Überexpression von IL10 im beschädigten Myokard verändert den Makrophagenphänotyp; es verschiebt ihn von M1-Makrophagenphänotyp, gekennzeichnet mit den Markern $CD45^+CD11b^+Ly6C^{high}F4/80^{low}$, zum M2-Makrophagenphänotyp, gekennzeichnet mit den Markern $CD45^+CD11b^+Ly6C^{low}F4/80^{high}$.

Die Expression von IL10 in Monozyten/Makrophagen im ischämischen Herzen sollte die inflammatorische Infiltration von Immunzellen verringern und übertriebene Entzündungsreaktionen nach dem Myokardinfarkt im Herzgewebe unterdrücken. Die Verabreichung von LPX-IL10 im Anfangsstadium vom Infarkt kann die linksventrikuläre Dilatation vermindern und auf die langfristige Erhaltung der kardialen Funktion positiv wirken.