

Christian Erbel

Dr. med.

Functional Profile of Activated Dendritic Cells in Unstable Atherosclerotic Plaques

Geboren am 12.08.1976 in Koblenz

Staatsexamen am 30. Mai 2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. C. M. Weyand

Hintergrund- Die instabile arteriosklerotische Plaque ist gekennzeichnet durch ein Infiltrat aus aktivierten Makrophagen und T Zellen. Diese Studie untersuchte die funktionelle Rolle von im Plaque befindlichen dendritischen Zellen (DC) mit dem Ziel, die in situ T Zell Aktivierung durch Antigenpräsentation über DC näher zu charakterisieren.

Methode- Plaques aus humanen Karotiden wurden von 19 asymptomatischen und 38 symptomatischen Patienten nach Thrombendarterektomie gesammelt. Zusätzlich wurden von 7 Patienten, die einen tödlichen Myokardinfarkt erlitten, jeweils eine Gewebeprobe von einer normalen Koronararterie, von einem stabilen Plaque und von einem instabilen Plaque gesammelt. Mittels quantitativen PCR und Immunohistochemie wurde das Gewebe bezüglich Markern von aktivierten DC (CD83, CD86, CCL19, CCL21) untersucht und diese mit denen der aktivierten T Zelle (IFN- γ , TNF- α) korreliert.

Resultate- In Karotidenplaques von symptomatischen im Vergleich zu asymptomatischen Patienten wurden sowohl signifikant mehr T Zellen detektiert ($P < 0,01$) als auch eine signifikant höhere Zytokinproduktion von T Zellen wie IFN- γ ($P = 0,001$) und TNF- α ($P = 0,006$) festgestellt. Weiterhin enthielten Karotidenplaques von symptomatischen Patienten mehr CD83 als spezifischem Marker für aktivierte dendritische Zellen ($P < 0,001$; $P < 0,007$ in Koronarien) und es wurde eine höhere Ausschüttung von Chemokinen von DC wie CCL19 ($P = 0,001$, $P < 0,005$ in Koronarien) und CCL21 ($P < 0,02$) detektiert.

In instabilen Plaques der Koronarien fand sich im Vergleich zu stabilen Plaques und normalen Arterien eine signifikant erhöhte Anzahl von T Zellen ($P = 0,001$) und auch eine vermehrte Expression von Zytokinen der T Zelle wie IFN- γ ($P = 0,001$) und TNF- α ($P = 0,002$). Weiterhin konnte eine vermehrte Präsenz von DC in instabilen Plaques im Vergleich zu stabilen Plaques und normalen Koronararterien festgestellt werden.

Die Immunohistochemie bestätigte die Anwesenheit von CD83⁺ DC in der Schulterregion von instabilen arteriosklerotischen Läsionen. In diesem Bereich wurde eine erhöhte Expression kostimulatorischer Faktoren wie CD86 und der Chemokine CCL19 und CCL21 festgestellt. In aufeinanderfolgenden Kryoschnitten konnte die unmittelbare Nachbarschaft von DC mit T Zellen (CD40L+) detektiert werden.

Zusammenfassung- Die Ergebnisse der Studie deuten auf eine Beteiligung der aktivierten und entwickelten DC an der Entzündungskaskade hin, welche charakteristisch ist für instabile Koronar- und Karotidenplaques. Diese DC produzieren Chemokine, und scheinen an der Regulation und Zellmigration beteiligt zu sein. Dieses Umfeld in der arteriosklerotischen Plaque für die Aktivierung von T Zellen ähnelt dem Milieu in organisierten Lymphgeweben.