

Susanne Wangler

Dr. med.

Charakterisierung von pro- und anti-inflammatorischen Prozessen in der Atherosklerose

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Gleißner

Allgemein hat sich heute die Vorstellung der Atherosklerose als eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Arterienwand entwickelt. Für andere chronisch-entzündliche Erkrankungen wie die Multiple Sklerose oder die rheumatoide Arthritis konnte die Bedeutung einer gestörten T-Zell-Homöostase mit einem verminderten Anteil an naiven T-Zellen und einer eingeschränkten TCR-Variabilität mit Hinweisen auf eine vorzeitige Alterung des Immunsystems nachgewiesen werden. Ob diese Veränderungen des Immunsystems auch eine Rolle im Rahmen der Atherosklerose spielen, wurde in dieser Studie untersucht. Hierfür wurde der prozentuale Anteil der einzelnen T-Zellsubgruppen aus dem peripheren Blut von Patienten mit Myokardinfarkt, stabiler KHK und gesunden Kontrollpersonen mittels sechsfach-Farben Durchflusszytometrie analysiert. Zudem wurde die TCR-Variabilität von T-Effektorzellen, regulatorischen T-Zellen und CD4⁺ T-Zellen aus Carotisplaques mittels CDR3-Spectratyping untersucht. In der hier vorgelegten Studie bestätigte sich eine erhöhte Aktivität des Immunsystems bei Patienten mit Myokardinfarkt, ausgedrückt durch einen erhöhten Anteil an CD4⁺ T-Zellen im peripheren Blut. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der T-Zell-Homöostase mit einem signifikant verminderten Anteil sowohl an naiven T-Effektorzellen als auch naiven regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit Myokardinfarkt vorliegt. Dabei scheint dieser Shift mit einer verminderten Neubildung von naiven Zellen im Thymus einherzugehen. Des Weiteren zeigte sich ein signifikant reduziertes TCR-Repertoire der regulatorischen T-Zellen, was auf eine eingeschränkte Fähigkeit zur Antigenerkennung dieser Zellpopulation hinweisen könnte. Die Fähigkeit zur Antigenerkennung der T-Effektorzellen scheint davon nicht betroffen zu sein. Diese Daten können zusammenfassend auf eine Voralterung des Immunsystems im Rahmen der Atherosklerose hindeuten. Die Veränderungen der T-Zell-Homöostase scheinen jedoch nicht mit der Entstehung von atherosklerotischen Plaquebildungen an sich assoziiert zu sein, sondern vielmehr eine Bedeutung in der Entstehung von instabilen, rupturgefährdeten Plaques mit nachfolgender Entstehung eines akuten Myokardinfarktes zu haben. Eine Mutmaßung

könnte sein, dass eine Veränderung der T-Zell-Homöostase mit einem Mangel an naiven T-Zellen und einer verminderten Fähigkeit der regulatorischen T-Zellpopulation zur Antigenerkennung eine Verschiebung in Richtung eines proinflammatorischen Milieus mit der Entwicklung zu einem vorgealterten, autoaggressiven Immunsystem begünstigt. Ob dieser Mangel an naiven T-Effektorzellen sowie naiven regulatorischen T-Zellen nun aber aufgrund eines erhöhten Verbrauchs im Rahmen einer chronischen Entzündung mit vermehrtem Antigenkontakt oder einer verminderten Neubildung beziehungsweise vorzeitigen Apoptose begründet ist, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Auch die Ursachen des eingeschränkten TCR-Repertoires der regulatorischen T-Zellen sollte in weiteren Studien genauer erleuchtet werden. Da im Tiermodell eine Wiederherstellung der Homöostase an regulatorischen T-Zellen mit einer Verringerung an atherosklerotischen Plaquebildungen einhergeht, legt dies die Vermutung nahe, dass eine immunmodulatorische Therapie mit einer Wiederherstellung der Homöostase an regulatorischen T-Zellen ein Weg zu einer neuen Therapiestrategie sein könnte.