Stephanie Gorbatsch
Dr. med.

Die Rolle der CC-Chemokin Liganden 19 und 21 bei der Entstehung der Atherosklerose

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: PD Dr. med. Christian Erbel

Die Atherosklerose ist mit seinen lebensbedrohlichen Komplikationen wie beispielsweise dem akuten Myokardinfarkt und dem Schlaganfall noch immer die Haupttodesursache weltweit – Tendenz weiter steigend. Mit der aktuellen Studie sollte die Rolle der Chemokine CCL19 und CCL21 ihm Rahmen dieser chronisch-entzündlichen Erkrankung untersucht werden. Hierfür wurden mittels Knochenmarktransplantation erstmalig plt/plt/LDLr$^{-/-}$ Mäuse erzeugt.

Es wurden schließlich immunhistochemische Untersuchungen des Aortensinus, rt-qPCR-Analysen der thorakalen Aorta sowie Multiplex-ELISA Untersuchungen mit dem Serum der plt/plt/LDLr$^{-/-}$ Mäuse sowie von LDLr$^{-/-}$ Mäusen als Kontrolle durchgeführt. In den thorakalen Aorten der plt/plt/LDLr$^{-/-}$ Gruppe waren CCL19 und CCL21-Ser wie erwartet herunterreguliert, während CCL21-Leu und der Rezeptor CCR7 hingegen vermutlich kompensatorisch hochreguliert waren. Im Rahmen der erhöhten CCL21-Leu- und CCR7-Level konnte eine deutlich gesteigerte Zellrekrutierung von T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen in die Plaques festgestellt werden. Die verminderte Expression von CCL19 hingegen äußerte sich in einer signifikant reduzierten Zellaktivität sowie einer signifikant kleineren Zellgröße der Makrophagen. Anhand von in vitro Versuchen konnte bewiesen werden, dass CCL19 über die Expression von CD36 auf Makrophagen die oxLDL-Aufnahme derselben steigert und somit direkten Einfluss auf die Schaumzelldifferenzierung nimmt. Infolge der kleineren Makrophagengröße konnte trotz vermehrter Zellrekrutierung in den plt/plt/LDLr$^{-/-}$ Mäusen kein Unterschied hinsichtlich der Plaquegröße und des Stenosierungsgrades im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Während die Zahl der SMCs im Bereich der fibrösen Kappe signifikant vermehrt war ergab sich bzgl. des Kollagengehaltes kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt zeigten die plt/plt/LDLr$^{-/-}$ Mäuse jedoch im Rahmen der reduzierten Lymphozyten- und Makrophagenaktivierung und der damit verbundenen reduzierten Produktion

plaquedestabilisierender Moleküle und verstärkten SMC-Rekrutierung eine erhöhte Plaquestabilität.

Durch den immunmodulatorischen Therapieansatz der aktuellen Studie konnte die pro-inflammatorische und insbesondere pro-atherogene Wirkung von CCL19 und CCL21 untermauert werden. So ist anzunehmen, dass vornehmlich CCL21 die Rekrutierung verschiedener Immunzellen in atherosklerotische Plaques lenkt. Zudem konnte gezeigt werden, dass CCL19 neben einer nur geringen chemotaktischen Funktion in erster Linie Einfluss auf die Aktivierung von Makrophagen und Lymphozyten nimmt. Über die Expression von CD36 auf Makrophagen scheint CCL19 zudem direkt die oxLDL-Aufnahme durch Makrophagen und schließlich die Schaumzelldifferenzierung zu steigern. Weiterhin scheinen CCL19 und CCL21 zur Destabilisierung atherosklerotischer Plaques beizutragen und somit die lebensbedrohlichen Komplikationen wie bspw. den akuten Myokardinfarkt zu fördern. Die immunmodulatorische Modifikation der beiden Chemokine CCL19 und CCL21 ist daher ein vielversprechender Therapieansatz in der Behandlung der Atherosklerose und somit der Prävention ihrer oft tödlich endenden Komplikationen.