

Antonia Wolf

Dr. med.

Prävalenz von S100A8+MMP7+CD68+ M4-Makrophagen in humanen atherosklerotischen Plaques

Fach: Innere Medizin

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

Das Plättchen-Chemokin CXCL4 nimmt als Botenstoff vielfältige Funktionen in der Kommunikation, Interaktion und Proliferation von Zellen ein. Aktuelle Arbeiten legen nahe, dass CXCL4 einen proatherogenen Einfluss besitzt, und konnten zeigen, dass CXCL4 einen spezifischen Makrophagensubtyp, den sogenannten M4-Makrophagen, induziert. Da die Diversität der Makrophagensubtypen einen wichtigen Einflussfaktor für die Stabilität und Progressionsneigung von atherosklerotischen Plaques darstellt, ist die genauere Untersuchung der Makrophagensubtypen in atherosklerotischen Läsionen von großem wissenschaftlichem Interesse. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Bedeutung von M4-Makrophagen innerhalb humaner atherosklerotischer Läsionen zu untersuchen und zu prüfen, ob ihr Vorkommen mit ungünstigen Plaquecharakteristika assoziiert ist.

Hierzu wurden die Koronararterien von 32 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM) sowie von 19 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM), welche als Kontrollgruppe dienten, untersucht. Das Gewebe war im Rahmen einer klinisch erforderlichen Herztransplantation asserviert worden. Mittels Dreifach-Immunfluoreszenz wurde die Prävalenz von MMP7⁺S100A8⁺CD68⁺ M4-Makrophagen in atherosklerotischen Plaques und den verschiedenen Gefäßkompartimenten untersucht und ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass M4-Makrophagen bei allen Patienten des untersuchten Kollektivs nachweisbar und am häufigsten in der Adventitia, gefolgt von Intima und Media, zu finden waren. Die vorliegende Arbeit konnte damit, basierend auf Vorarbeiten, erstmals M4-Makrophagen *in vivo* in einem größeren Patientenkollektiv mit koronarer Herzkrankheit nachweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass M4-Makrophagen direkt am Ort der Plaqueentstehung zu finden sind. Dass M4-Makrophagen auch in großer Zahl in der

Adventitia existieren, könnte ein Hinweis darauf sein, dass sie an weiteren Prozessen beteiligt sind und atherosklerotische Vorgänge möglicherweise auch von adventitialer Seite aus beeinflussen.

Im Vergleich von ICM- und Kontrollgruppe konnte gezeigt werden, dass M4-Makrophagen sowohl in der gesamten Gefäßwand als auch in den jeweiligen anatomischen Kompartimenten Intima, Media und Adventitia signifikant häufiger ($p=0,001$ bzw. $p=0,002$, $p=0,046$, und $p=0,006$) vorkommen als in der Kontrollgruppe mit allenfalls milder Koronarsklerose. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Hypothese einer proatherogenen Wirkung von M4-Makrophagen und dient gleichzeitig auch als Erklärungsmodell für den proatherogenen Einfluss von CXCL4, welcher durch M4-Makrophagen vermittelt sein könnte.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Prävalenz von M4-Makrophagen mit histologischen Zeichen der Plaquestabilität (bestimmt nach der Sary-Klassifikation) assoziiert ist. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Plaquestabilität sowie der Prävalenz von M4-Makrophagen in der Intima ($p=0,009$) und Media ($p=0,001$) sowie ein nicht-signifikanter Trend im Kompartiment der Adventitia ($p=0,053$). Interessanterweise bestand zwischen der Gesamtzahl aller Makrophagen und den Sary-Kriterien keine signifikante Korrelation, was erneut die Wichtigkeit unterstreicht, den unterschiedlichen Subtypen von Makrophagen ausreichende Bedeutung beizumessen.

Zusammenfassend liefern die Ergebnisse dieser Arbeit über die Induktion von M4-Makrophagen ein bislang nicht genauer untersuchtes potentiell Erklärungsmodell für die proatherogene Wirkweise des Plättchen-Chemokins CXCL4. Zudem konnten neue Erkenntnisse hinsichtlich der Prävalenz von M4-Makrophagen im Zusammenhang mit der Plaquestabilität gewonnen werden und damit M4-Makrophagen als proatherogenen Makrophagensubtyp mit mutmaßlich plaquestabilisierenden Eigenschaften identifizieren. M4-Makrophagen könnten somit möglicherweise zukünftig als diagnostische Zielstruktur zur Einschätzung der Plaquestabilität, darüber hinaus aber möglicherweise auch als therapeutisches Target, dienen.