Fabian Linden

Dr. med.

S100A8-Expression in CXCL4-induzierten M4-Makrophagen: Identifikation, Expressionsmuster und potentielle klinische Relevanz in der humanen Atherosklerose

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christian A. Gleissner

Atherosklerose und ihre Folgeerscheinungen die die koronare Herzkrankheit, die zerebrale Atherosklerose und die periphere arterielle Verschlusskrankheit sind die häufigsten zum Tod führenden Erkrankungen weltweit. Makrophagen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression der atherosklerotischen Läsion. Während generell angenommen wird, dass Monozyten und von Monozyten abstammende Makrophagen pro-atherogen sind, werden diese doch im Krankheitsmodell stark durch zusätzliche Faktoren, wie das Krankheitsstadium, das Mikromilieu und durch die Interaktionen mit anderen Zelltypen beeinflusst. Durch das pro-atherogene Plättchenchemokine CXCL4 induzierte M4-Makrophagen haben ein einzigartiges Transkriptom und unterscheiden sich von bisher gekannten Makrophagenpolarisationen. Die exakte pathophysiologische Rolle der durch CXCL4 induzierten M4-Makrophagen in der Atherosklerose ist bislang noch unklar. Das Ziel der Arbeit war es, hierzu einen methodischen sowie einen inhaltlichen Beitrag zu leisten.

Konkret waren drei Schritte vorgesehen:

1. Zunächst sollte ein leicht zu handhabender Score entwickelt werden, mit dessen Hilfe auf Basis vorliegender Transkriptomdaten von M4- und anders polarisierten Makrophagen spezifische M4-Gene identifiziert werden können.
2. Anhand geeigneter Kandidatengene sollte im Weiteren untersucht werden, inwieweit diese tatsächlich durch CXCL4 im Rahmen der Monozyten-Makrophagen-Differenzierung induziert werden.
3. Unter Zuhilfenahme humaner Patientenproben sollte schließlich in einer Pilotstudie für einen der potentiellen Marker untersucht werden, ob klinisch relevante Korrelationen zwischen den gemessenen CXCL4-Plasmaspiegeln, den Spiegeln des potentiellen Markers und gegebenenfalls weiteren klinischen Parametern vorliegen.

Auf Basis von Genexpressionsdaten unterschiedlich polarisierter Makrophagentypen konnte ein Score entwickelt werden, mit dessen Hilfe wir eine Reihe potentieller Marker-Kandidaten für M4-Makrophagen identifizierten. Für die pro-inflammatorischen Proteine S100A8 und S100A9 wurde im folgenden auf Proteinebene untersucht, inwieweit ihre Expression in Makrophagen durch CXCL4 induziert wird. Hierzu wurde *in vitro* ein Monozyten-Makrophagen-Kulturmodell verwendet. Wir konnten zeigen, dass S100A8 in M4-Makrophagen signifikant höher exprimiert wird als in M0-Makrophagen. Diese Überexpression basiert allerdings nicht wie erwartet auf einer durch CXCL4 bewirkten

Induktion des S100A8-Gens während der Monozyten-Makrophagen-Differenzierung, sondern vielmehr durch eine (im Vergleich zu MCSF) verminderte Herunterregulation während dieses Prozesses.

Es konnte schließlich in einem Pilotexperiment in Plasmaproben von Patienten mit angiographisch bestätigter koronarer Herzkrankheit gezeigt werden, dass sich die erwartete Korrelation zwischen CXCL4- und S100A8-Spiegeln nicht nachweisen lässt. Die möglichen Ursachen für die fehlende Korrelation von CXCL4 und S100A8-Plasmaspiegeln sind vielfältig. Es ist zu vermuten, dass die Effekte von CXCL4 auf Makrophagen innerhalb atherosklerotischer Läsionen nur einen marginalen Effekt auf die S100A8-Plasmaspiegel haben.

Zusammenfassend wurde in der Arbeit ein Score entwickelt, mit dessen Hilfe basierend auf bekannten Transkriptomdaten Marker für M4-Makrophagen (theoretisch aber auch für andere Zelltypen) schnell und einfach identifiziert werden können. Die initial vermutete Heraufregulation von S100A8 und S100A9 während der Differenzierung von M4-Makrophagen konnte ebensowenig bestätigt werden wie die erwartete Korrelation der Plasmaspiegel von CXCL4 und S100A8. Es ist hierbei davon auszugehen, dass die im Mikromilieu der atherosklerotischen Läsion stattfinden sich nicht in den Spiegeln bestimmter Plasmaproteine niederschlagen, was die genannten Proteine als Biomarker für die koronare Herzkrankheit eher ungeeignet erscheinen lässt.