

Florian Sicklinger

Dr. med.

The role of basophils in the inflammatory response after myocardial infarction

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Leuschner

In den letzten Jahrzehnten haben humane und experimentelle Studien die wichtige Rolle des Immunsystems bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der Heilung nach einem Myokardinfarkt (MI) unterstrichen. Daher ist besseres Verständnis der komplexen Interaktionen innerhalb des Immunsystems durch eine umfassendere Charakterisierung eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit MI.

In der hier vorgestellten Studie wurde eine Einzelzell-Expressionsanalyse kardialer Immunzellen nach MI in Mäusen durchgeführt und eine unerwartete Anwesenheit basophiler Granulozyten im infarzierten Herzen aufgedeckt. Weitere durchflusszytometrische Analysen infarzierter Mäuseherzen bestätigten eine Akkumulation basophiler Granulozyten, welche zwischen Tag 3 und Tag 7 ihren Höhepunkt erreichte. Eine Antikörper-vermittelte und genetische Depletion der Basophilen führte zu einer verstärkten Ausdünnung der Infarkt Narbe und zu einer verschlechterten Herzfunktion nach experimentellem MI. Mechanistisch gesehen war die Basophilen-Depletion mit einer Verschiebung von reparativen Makrophagen hin zu vermehrten pro-inflammatorischen Monozyten verbunden, begleitet von einer geringeren kardialen Expression von Interleukin (IL)-4 und IL-13 in Abwesenheit von Basophilen. Eine Basophilen-spezifische IL-4/IL-13-Defizienz führte zu einem ähnlichen Phänotyp mit verminderten reparativen Makrophagen und einem verschlechterten Remodeling.

Im Gegensatz dazu konnte die IL-4-Induktion in Basophilen als eine vielversprechende therapeutische Strategie validiert werden, da die Verabreichung von IPSE/ α -1, einem sekretorischen Produkt von Schistosomen-Eiern, die Herzfunktion nach einem experimentellen MI bei Mäusen verbesserte. Korrelative Analysen von humanen Daten ergaben außerdem, dass eine anfänglich niedrige Anzahl von Basophilen im Blut bei Patienten mit akutem MI mit einem schlechteren kardialen Ergebnis nach einem Jahr verbunden war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Ergebnisse die erste Beschreibung von Basophilen im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind. Basophile werden in das infarzierte Myokard rekrutiert und setzen IL-4/IL-13 frei, was wiederum die sich ansammelnden Monozyten/Makrophagen in Richtung eines reparativen Phänotyps verschiebt und die Heilung nach einem Infarkt verbessert.