

Frederik Jahn
Dr. med.

Influence of Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 14 on the Development of Atherosclerotic Lesions

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian Erbel

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit weiterhin eine der häufigsten Todesursachen. Atherosklerose als zugrunde liegende Pathologie wurde über lange Zeit als das Resultat passiver Ansammlungen von Cholesterin in der Gefäßwand der Arterien betrachtet. Die fortschreitende Forschung und die damit einhergehenden zunehmenden Erkenntnisse haben in den letzten zwei Jahrzehnten jedoch zu einem neuen Konzept geführt, welches Inflammation und die Mechanismen des Immunsystems in die Pathogenese miteinbezieht. Heute wird Atherosklerose als chronisch inflammatorische Erkrankung betrachtet. Daher stehen im Hinblick auf neuartige Therapiestrategien nun auch die Signalwege und Mechanismen des Immunsystems im Fokus der Forschung.

Tumor necrosis factor superfamily member 14 ist ein neu identifiziertes Mitglied der Tumor Nekrose Faktor Superfamilie. Die Mitglieder der Tumor Nekrose Faktor Superfamilie Proteingruppe sind wesentliche Regulatoren des Immunsystems, da sie inflammatorische Reaktionen induzieren und die Homöostase des Immunsystems durch essentielle Signale wie Zellüberleben und Zelltod vermitteln. Tumor necrosis factor superfamily member 14 übt hierbei zellkontextspezifische Funktionen aus wie die Co-Stimulation bei Aktivierung naiver T-Zellen, die Unterstützung der B-Zellproliferation und Produktion von Immunglobulinen, oder die Induktion der Produktion von Zytokinen durch Immunzellen. Neben der Beteiligung an diversen chronisch inflammatorischen Erkrankungen deuten einige Studien nun auch darauf hin, dass tumor necrosis factor superfamily member 14 auch in den inflammatorischen Prozess der Atherosklerose involviert ist.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass tumor necrosis factor superfamily member 14 die Produktion von Zytokinen in Makrophagen über den Rezeptor herpes virus entry mediator induziert, welcher in atherosklerotischen Läsionen stark exprimiert wird und dass es Endothelzellen aktiviert, in dem es deren Expression von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen stimuliert. Weiterhin wurde tumor necrosis factor superfamily member 14 in koronarem Thrombusmaterial von Patienten mit akutem Myokardinfarkt nachgewiesen und erhöhte Blutplasmaspiegel in Patienten mit instabiler Angina pectoris festgestellt.

Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung der Rolle von tumor necrosis factor superfamily member 14 im Kontext der Entstehung und Entwicklung atherosklerotischer Läsionen und tertiärer lymphatischer Organe der Aorta. Zu diesem Zweck wurden die Auswirkungen einer Inhibierung der durch tumor necrosis factor superfamily member 14 vermittelten Signale in einem Tiermodell *in vivo* gezeigt, indem *Apoe*-knockout Mäusen ein rekombinantes Fusionsprotein verabreicht wurde, welches aus dem murinen Rezeptor herpes virus entry mediator und dem Fc-Anteil von humanem IgG1 bestand und somit tumor necrosis factor superfamily member 14 bindet. Die anschließenden Untersuchungen konnten eine verminderte Entwicklung der atherosklerotischen Läsionen und der assoziierten tertiären lymphatischen Organe in den Mäusen zeigen, in denen die Signalvermittlung von tumor necrosis factor superfamily member 14 durch das Fusionsprotein inhibiert wurde. Zudem resultierte die Inhibierung von tumor necrosis factor superfamily member 14 in reduzierter zellulärer Infiltration der atherosklerotischen Läsionen und verminderter Expression von Adhäsionsmolekülen und pro-inflammatorischen Chemokinen und Zytokinen, wohingegen die Plaquestabilität nicht beeinflusst wurde.

Zusammenfassend scheint tumor necrosis factor superfamily member 14 eine wichtige und eher atherogene Funktion im Prozess der Atherogenese auszuüben, indem es den inflammatorischen Prozess in atherosklerotischen Läsionen und tertiären lymphatischen Organen der Aorta fördert. Um das Potenzial der Inhibierung von tumor necrosis factor superfamily member 14 im Kontext eines therapeutischen Ansatzes zu bewerten, sind weitere Studien erforderlich, um die Interaktionen von tumor necrosis factor superfamily member 14 mit seinen verschiedenen Rezeptoren im Prozess der Atherosklerose detaillierter zu untersuchen und das erlangte Verständnis schließlich in den Prozess der humanen Atherosklerose zu übertragen.