Zusammenfassung

Qianyi Huang

Dr. med.

Radiation-induced heart fibrosis: Interactions between cardiac fibroblasts and macrophages

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Huber

Die Strahlentherapie von Patienten mit Tumoren in der Thoraxregion wie z.B. bei Brustkrebs, Lungenkrebs oder Morbus Hodgkin, kann zu einer unerwünschten Bestrahlung des Herzens führen. Da das Herz im Allgemeinen als relativ strahlenresistent gilt, kann es Jahre bis Jahrzehnte dauern, bis sich die Symptome einer strahlentherapiebedingten Herzerkrankung (RIHD) wie Herzfibrose manifestieren. Aufgrund der steigenden Überlebensrate von Krebspatienten gewinnt die RIHD zunehmend an Bedeutung. Die RIHD kann bei Überlebenden von Krebserkrankungen in erheblichem Maße zu tödlichen kardialen Ereignissen führen. Trotz der vielen klinischen Daten, die auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Strahlentherapie, Strahlenimmunantwort und Herzschiidigung hindeuten, sind präklinische, molekulare und mechanistische Untersuchungen spärlich. Daher wurden bislang auch keine wirksamen therapeutischen Modalitäten präklinisch entwickelt, und es gibt bis heute auch keine klinisch zugelassene medikamentöse Behandlung für radiogene Herzfibrosen.

Wegen der anzunehmenden Beteiligung des Immunsystems an der radiogenen Herzfibrose wurde in dieser Arbeit die Hypothese aufgestellt, dass das Zusammenspiel von Immunzellen mit kardialen Fibroblasten eine Rolle bei der strahleninduzierten kardialen Fibrogenese spielt. Zu diesem Zweck wurde ein strahleninduziertes in-vitro- Aktivierungsmodell zwischen primären humanen Herzfibroblasten (HCF) und humanen Makrophagen (aus PBMC-Monozyten) entwickelt. Gemessen wurden an den Zellen radiobiologische Parameter wie Zellproliferation und klonogenes Überleben, sowie Seneszenz (β -gal), proteomische Veränderungen (Proteinexpression anhand Western Blot und Elisa sowie Legendplex-Array) und transkriptomische Veränderungen

in den Zellen allein und in Kokultur mit und ohne spezifische niedermolekulare Inhibitoren der PDGF- und TGF β -Signalübertragung (Sunitinib/Galunserib-Analoga).

Es wurde gefunden, dass die Bestrahlung die Expression von profibrotischen Genen in HCF wie α -SMA, Col 1a1, Col 3a1, Col 4a1, Col 5a1, TGF- β 1, und CTGF erhöht; außerdem induziert Bestrahlung Chemokine wie IL-6 und Wachstumsfaktoren wie VEGF, G-CSF, M-CSF und GM-CSF und Seneszenzmarker in HCF auf mRNA- oder Proteinebene. Die Hochregulierung der profibrotischen Modulatoren war nach Kokultur der HCF mit Makrophagen, bei direkter und indirekter Zellkommunikation und zusätzlich nach Bestrahlung deutlich erhöht. Dieser profibrotische und auch promigratorische (für HCF in Richtung Makrophage) Makrophageneffekt war mit einer Verschiebung hin zu einem mehr M2-ähnlichen Polarisationsstatus (z.B. CD163-Expressionsanstieg, bestimmt durch FACS) verbunden, welcher durch HCF-Kokultur ausgelöst werden konnte, durch Bestrahlung weiter verstärkt wurde, sowie mit der Induktion von IL-10 und IL-1 β einherging. Vermutlich waren durch Bestrahlung seneszent gewordene HCF und ihre SASP-Faktoren vermutlich an der M2-Verschiebung der Makrophagen beteiligt. HCF waren auch intrinsisch relativ strahlenresistent (Klonogenes Assay gegenüber Vergleichs-Fibroblasten) und HCF waren darüber hinaus teilweise vor Strahlenschäden (reduzierte Apoptose, verringerte Proliferationsreduktion) durch M2-ähnliche Makrophagen (durch Kokultivierung) geschützt. Die gegenseitigen „Schutzeffekte“ und die hohe Strahlenresistenz der Herzfibroblasten könnte daher auch mitverantwortlich für die relativ hohe Strahlenresistenz des Herzens als Gesamtorgan sein. Im Hinblick auf potenzielle antifibrotische Behandlungen wurde hier gefunden, daß PDGF- und TGF- β - Signalinhibitoren diese Makrophagen Polarisation in Richtung M2 reduzierten und insgesamt die profibrotischen Effekte des Kokultursystems besonders nach Bestrahlung verringerten.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass komplizierte Interaktionen zwischen menschlichen Makrophagen und kardialen Fibroblasten eine zentrale Rolle bei der Entstehung von radiogener kardialer Fibrose spielen, dass TGF- β und PDGF bei diesen Vorgängen beteiligt sind, und dass Inhibitoren dieser Signalwege in der Lage sein könnten, strahlenbedingte Herzfibrosen (RIHD, RIMF) abzuschwächen.