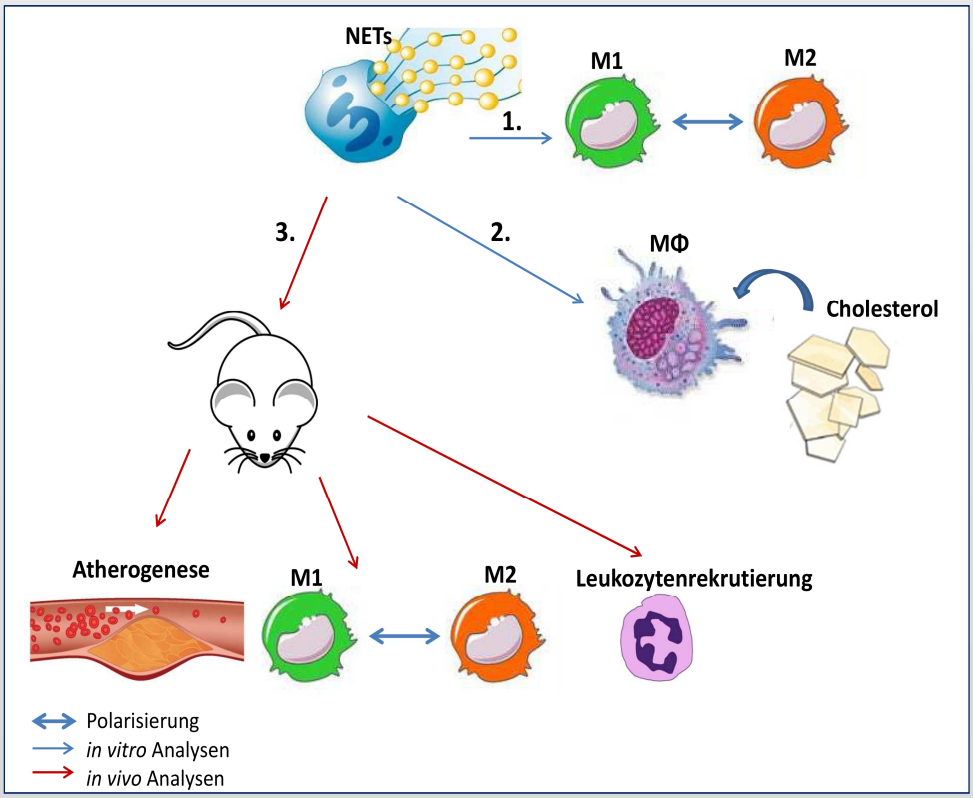
Pathologische Relevanz von Neutrophil Extracellular Traps für die Atherogenese

Zusammenfassung

Herz-Kreislauferkrankungen stellen heutzutage immer noch die häufigste Todesursache dar. Jeder 3. Patient mit Myokardinfarkt verstirbt noch bevor er die Klinik erreicht. Als pathologische Ursache wird die Plaqueruptur und nachfolgende Bildung von Blutgerinnsel angesehen, die letztlich zu einer Minderdurchblutung der betroffenen Herzkranzarterie bis hin zum Absterben des Herzmuskelgewebes (Herzinfarkt) führen.
Die Entwicklung eines Infarktes, des sog. akuten Koronarsyndroms (ACS), wird entscheidend durch Entzündungsprozesse geprägt, an denen u.a. Leukozyten, wie neutrophile Granulozyten (PMN) und Makrophagen (Fresszellen), maßgeblich beteiligt sind. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass diese Leukozyten in atherosklerotischen Läsionen dominieren. Man unterscheidet generell zwischen entzündungsfördernden M1-Makrophagen und antiinflammatorischen M2-Makrophagen. Eine Verschiebung Richtung inflammatorische M1-Makrophagen ist mit einer gesteigerten Inflammation, Verschlechterung des klinischen Outcomes und zunehmender Vernarbung assoziiert. Die Mediatoren dieser Verschiebung sind bis dato nicht vollständig identifiziert. Studien belegen, dass PMN aus dem Blut von ACS-Patienten hochaktiviert sind und vermehrt „Fangnetze“ aus extrazellulären DNA-Fasern (sog. Neutrophil Extracellular Traps, NETs) ausschütten. PMN sowie NETs sind in atherosklerotischen Läsionen bereits nachgewiesen worden. Durch die Wechselwirkung mit anderen Zellen sind NETs in der Lage Entzündungsprozesse zu modulieren. Es ist bislang jedoch nicht klar ob ihre Wirkung schädlich oder förderlich ist.

Im Rahmen dieses Projektes möchten wir klären welchen Einfluss NETs auf die Funktion von Makrophagen und Entstehung der Atherosklerose ausüben. Anhand eines etablierten Atherosklerosemodels an der Maus (ApoE$^{-/-}$) soll geklärt werden ob eine NETs-Depletion in der Zirkulation in eine Unterdrückung der Atherogenese mündet. Hierfür werden ApoE$^{-/-}$ Chimäre durch Transplantation von Knochenmark aus ApoE$^{-/-}$/Pad4$^{-/-}$ Mäusen generiert. . Letztere sind nachweislich nicht in der Lage NETs auszubilden. Durch dieses innovative Strategieverfahren erhoffen wir uns Aufschluss über das mögliche Potential von NETs als therapeutische Targets zur Eindämmung der Atherogenese bzw. Progression der Atherosklerose zu erhalten.



1. Effekte auf die Polarisierung von Makrophagen
2. Effekte auf die Cholesterolaufnahme
3. Effekte auf die läsionale Leukozytenrekrutierung, Inflammation und Atherogenese