LS18-090 - Beyond lipid lowering - defining residual risk of cardiovascular events

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen nicht nur die häufigste Todesursache weltweit dar, sondern beeinträchtigen auch die Lebensqualität vieler Menschen. Ein Herzinfarkt ist dabei eine akute Verschlechterung einer oft stillen Erkrankung der Herzkranzgefäße. Viele Faktoren können diese zugrundeliegende Krankheit bedingen oder beeinflussen wie zum Beispiel erhöhte Blutfettwerte, Bluthochdruck und Diabetes. Warum es aber auch nach Optimierung dieser Einflüsse zu einer Verschlechterung kommen kann, ist mechanistisch noch wenig erforscht. In unserem Projekt haben wir das Zusammenspiel von positiven und negativen Wirkfaktoren im Herzinfarkt auf Entzündungszellen untersucht.

Wir konnten zeigen, dass zum Zeitpunkt eines Herzinfarkts viele kleine membranumhüllte Vesikel von Zellen in die Blutbahn freigesetzt werden, die den Zustand ihrer Ursprungszelle repräsentieren und als interzelluläre Mediatoren fungieren. Vor allem Vesikel weißer Blutzellen waren gekennzeichnet durch die Präsentation entzündungsfördernder oxidierter Membranen an der Oberfläche. Eine genauere Untersuchung zeigte, dass diese Vesikel die Eigenschaft hatten neutrophile Granulozyten zu aktivieren. Aktivierung von neutrophilen Granulozyten kann im Allgemeinen zu verschiedenen Effekten führen: 1) Sekretion von entzündungsfördernden Botenstoffen, 2) Bildung von Sauerstoffradikalen, 3) Freisetzung von neutrophilen extrazellulären Fallen aus DNA-Netzen (NETs). Die Bildung von NETs im Gefäßsystem ist problematisch, da sie rote Blutzellen und Blutplättchen einfangen können und somit zur Blockade von Herzkranzgefäßen durch Thrombosen und einem Herzinfarkt beitragen können. Diese gegenseitige Aktivierung fördert unseren Ergebnissen nach einen Entzündungskreislauf, der im Anschluss mit einer schlechteren Herzfunktion verbunden ist.

Im Zuge dieser Ergebnisse haben wir uns mit körpereigenen Schutzfaktoren beschäftigt, die einen solchen Teufelskreis durchbrechen könnten. Das Immunsystem verfügt über angeborene, schützende Antikörper vom Typ IgM, die automatisch für den Körper gefährliche Strukturen erkennen und neutralisieren. Dazu gehören die oben genannten oxidierten Oberflächen wie sie auf oxidierten Lipoproteinen, aber auch sterbenden Zellen oder deren Vesikel vorkommen. Die Zugabe von spezifischem IgM konnte in unserem Experiment die Freisetzung von NETs bedeutend reduzieren. Auch in Patienten, die höhere Spiegel dieser schützenden Antikörper hatten, konnten wir eine verringerte Produktion von NETs nachweisen. Gleichzeitig bedeuteten hohe Spiegel dieser IgM Antikörper eine bessere Herzfunktion nach einem Herzinfarkt.

Somit zeigen unsere Daten, dass erhöhte Produktion von entzündungsfördernden Faktoren durch die Anwesenheit von schützendem IgM kompensiert werden kann. Damit wird nicht mehr nur das akute Geschehen beurteilt, sondern auch die Anwesenheit von Resilienzfaktoren.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Internal medicine (50%) | Cardiology (25%) | Immunology (25%)

Schlagworte:
acute coronary syndrome, atherosclerosis, neutrophils

Principal Investigator:	Irene Lang
Institution:	Medical University of Vienna
Co-Principal Investigator(s):	Christoph J Binder (Medical University of Vienna) Taras Afonyushkin (Medical University of Vienna)

Status: Abgeschlossen (01.02.2019 – 29.02.2024)
GrantID: 10.47379/LS18090

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter
https://www.wwtf.at/funding/programmes/ls/LS18-090/