

Einfluss der inneren Uhr bei Atherosklerose

LMU-Forscher weisen erstmals nach, welchen Einfluss die innere Uhr bei Atherosklerose hat. Ihre Studie gibt einen entscheidenden Hinweis, wie sich therapeutische Ansätze verbessern lassen.

Die innere Uhr steuert alle lebenswichtigen Funktionen im Körper. Sowohl die Körpertemperatur, als auch der Blutdruck oder die Ausschüttung bestimmter Enzyme unterliegen tagesrhythmischen Schwankungen, den sogenannten zircadianen Rhythmen. Ein Team um Professor Oliver Söhnlein hat nun erstmals den Einfluss zircadianer Rhythmen bei Atherosklerose aufgezeigt – einer Gefäßerkrankung, die letztlich zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen kann. Seine Studie, die soeben im Fachjournal *Cell Metabolism* erschienen ist, könnte entscheidend für die Verbesserung therapeutischer Ansätze sein.

Oliver Söhnlein forscht am Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislauferkrankungen über die molekularen Mechanismen bei Atherosklerose. Bei der Erkrankung bilden sich in den Arterien Ablagerungen in der Gefäßinnenwand. Zellen des Immunsystems wandern aus dem Blut an die geschädigte Stelle und locken über Signalstoffe immer weitere Zellen an, bis schließlich die Immunantwort entgleist. Die atherosklerotische Entzündung entwickelt sich über Jahre, doch die Rekrutierung der Zellen unterliegt tagesrhythmischen Schwankungen, wie Söhnlein nun im Mausmodell nachgewiesen hat. „Zu bestimmten Tageszeiten sind dreimal so viele Leukozyten zur Entzündungsstelle unterwegs wie sonst“, sagt Söhnlein. Ihr Rhythmus ist dabei um circa zwölf Stunden verschoben gegenüber ihrem Vorkommen in der Mikrozirkulation in den Venen.

Genau diese Verschiebung zwischen den beiden Gefäßsystemen ist aus therapeutischer Sicht interessant. „Die Rekrutierung der weißen Blutkörperchen in der Mikrozirkulation ist wichtig bei akuten Infektionen wie etwa einer Blutvergiftung“, erläutert Oliver Söhnlein. Im Idealfall sollte daher die Rekrutierung der Immunzellen bei der atherosklerotischen Entzündung gestoppt werden, nicht aber in der Mikrozirkulation.

Das ist den LMU-Forschern in ihrer Arbeit bei einem frühen Stadium von Atherosklerose gelungen: Sie haben zum einen den molekularen Mechanismus identifiziert, wie sich die Rekrutierung der Leukozyten stoppen lässt – dafür blockierten sie das Enzym CCL2 und verhinderten so, dass dieses Signale aussendet, was weitere Leukozyten herbeirufen würde. Indem sie die tagesrhythmischen Schwankungen berücksichtigt haben, konnten sie zudem die Rekrutierung nur an die atherosklerotischen Entzündungsstellen stoppen. „Unsere Studie zeigt, wie zirkadiane Muster für zeitlich gezielte therapeutische Intervention genutzt werden können“, sagt Söhnlein.

In weiteren Studien wollen die Forscher untersuchen, inwiefern zirkadiane Rhythmen zur Destabilisierung bei fortgeschrittener Atherosklerose beitragen. Zudem wollen sie verstärkt die zirkadiane Regulierung von Prozessen in den atherosklerotischen Ablagerung selbst untersuchen, etwa die Frage, ob der Zelltod zirkadian gesteuert wird.

Publikation:

O. Söhnlein u.a.: Chrono-pharmacological targeting of the CCL2-CCR2 axis ameliorates atherosclerosis. In: *Cell Metabolism* 2018

<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Prophylaxe-und-Epidemiologie-d...>

Mehr zur Forschung von Oliver Söhnlein:

http://www.uni-muenchen.de/forschung/news/2017/soehnlein_hnp1.html

http://www.uni-muenchen.de/forschung/news/2016/soehnlein_atherosklerose.html

http://www.uni-muenchen.de/forschung/news/2015/soehnlein_monozyten.html