

Neue Erkenntnisse zur Atherosklerose

TREM2, ein Rezeptor auf der Oberfläche von Makrophagen, könnte eine wichtige Rolle bei der Atherosklerose spielen

Eine Publikation in Nature Cardiovascular Research vom Uniklinikum Würzburg (UKW) und der Medizinischen Universität Wien zeigt sowohl Mechanismen, über die der Rezeptor TREM2 auf die Atherosklerose einwirkt, als auch einen möglichen therapeutischen Ansatz mit dem agonistischen TREM2-Antikörper 4D9.

Würzburg/Wien. Atherosklerose ist eine chronische Erkrankung der Gefäßwand. Ablagerungen von Lipiden, insbesondere von Cholesterin, treiben die Entstehung von Plaques in der innersten Schicht von Arterien voran. Diese Ablagerungen können das Innere der Gefäße verengen und den Blutfluss behindern. Im schlimmsten Fall führen sie zu Blutgerinnseln, die je nach betroffenem Teil des Gefäßsystems Herzinfarkte oder Schlaganfälle verursachen können, welche weltweit für rund ein Drittel der Todesfälle verantwortlich sind.

Wie Immunzellen die Entwicklung der Atherosklerose steuern

Seit Jahren erforschen Prof. Dr. Alma Zernecke-Madsen und Clément Cochain, PhD, vom Institut für Experimentelle Biomedizin II sowie Prof. Dr. Christoph Binder vom Klinischen Institut für Labormedizin der Medizinischen Universität Wien diese chronische Erkrankung der Gefäße. Ein Fokus ihrer Untersuchungen liegt auf dem Immunsystem, welches in allen Phasen der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielt. So können Makrophagen, die auch als Fresszellen des Immunsystems bekannt sind, durch Aufnahme von Lipiden zu so genannten Schaumzellen werden, die sich besonders in atherosklerotischen Plaques ablagern.

„Wir wussten bereits, dass diese Schaumzellen den Rezeptor TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2) auf der Oberfläche tragen und dieser Rezeptor die Makrophagenfunktion in unterschiedlichen Pathologien wie Alzheimer oder Fettleibigkeit reguliert. Die Mechanismen, über die der Rezeptor auf die Atherosklerose einwirkt, waren jedoch noch nicht vollständig bekannt“, erläutert Alma Zernecke-Madsen, die das Institut für Experimentelle Biomedizin am UKW leitet.

Einen wichtigen Baustein lieferten die Arbeitsgruppen aus Würzburg und Wien nun in der neuesten Publikation im renommierten Journal Nature Cardiovascular Research. „Wir haben den Einfluss von TREM2 auf die frühe und späte Atherosklerose sowie auf die Makrophagenfunktionen in zwei unterschiedlichen Laboren, in Wien und in Würzburg, unabhängig voneinander untersucht, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse noch unterstreicht“, betonen die drei Studienleiter.

TREM2 reguliert Makrophagenfunktion

Gemeinsam konnten die Forschenden zeigen, dass TREM2 für Makrophagen entscheidend an der Aufnahme von Lipiden und dem effizienten Abräumen von toten Zellen im Gewebe beteiligt ist, der so genannten Efferozytose. TREM2 fördert das Überleben von Schaumzellen. Auf diese Weise scheint TREM2 das Gleichgewicht zwischen dem Absterben von Schaumzellen und ihrer Beseitigung in atherosklerotischen Läsionen zu steuern.

Schützende Funktion eines agonistischen TREM2-Antikörpers

Einen möglichen therapeutischen Ansatz lieferten Untersuchungen an so genannten LDLR-/Mäusen. Da bei den Mäusen das LDLR-Gen ausgeschaltet wurde, haben sie eine erhöhte Konzentration von LDL-Cholesterin im Blut, was das Risiko für die Entwicklung von Atherosklerose erhöht. Diese Mäuse wurden mit einem von Kai Schlepckow und Christian Haass vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in München hergestellten agonistischen TREM2-Antikörper namens 4D9 behandelt, wodurch die Aktivität von TREM2 verstärkt wurde. Es hat sich gezeigt, dass durch die Stimulation von TREM2 die Bildung nekrotischer Kerne innerhalb der atherosklerotischen Plaques begrenzt wurde (siehe Abbildung).

Diese protektive Funktion von TREM2 könnte Alma Zerneck-Madsen, Christoph Binder und Clément Cochain zufolge sehr wichtig sein, da die Ansammlung von abgestorbenen Plaquezellen maßgeblich die Stabilität der Ablagerungen und damit klinische Komplikationen der Atherosklerose beeinflusst. Das heißt: Wenn zu viele Zellen durch Nekrose absterben und die geschädigten Zellen nicht effizient entfernt werden, kommt es zu Entzündungen und nachfolgenden schädlichen Effekten. Durch die Gabe von 4D9 sterben jedoch weniger Zellen aufgrund von Nekrose ab.

TREM2 könnte bei Atherosklerose diagnostisch und therapeutisch nutzbar sein

Darüber hinaus konnten die Forschenden Daten erheben, die TREM2 im menschlichen Serum bei der Atherosklerose nachweisen. „Das im Blut lösliche TREM2 („sTREM2“) korrelierte mit dem weiteren Wachstum von Plaques in der Halsschlagader der Patientinnen und Patienten“, schildert die Ko-Erstautorin Dr. Florentina Porsch. „Zusammen mit den Ergebnissen aus den präklinischen Tiermodellen könnte dies darauf hindeuten, dass TREM2 diagnostisch wie auch therapeutisch nutzbar sein könnte, was in den nächsten Jahren weiter erforscht werden muss“, fasst Ko-Erstautorin Marie Piollet zusammen. Aktuell untersucht Clément Cochain gemeinsam mit Alma Zerneck-Madsen und Antoine-Emmanuel Saliba vom Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) mit ihren jeweiligen Arbeitsgruppen am Standort Würzburg die Funktion von TREM2 auch in anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt und bei Herzinsuffizienz. Die Untersuchungen finden unter anderem im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Sonderforschungsbereichs SFB 1525 „Interaktion zwischen Herz und Immunsystem“ statt, dessen stellvertretende Sprecherin Alma Zerneck-Madsen ist.

Originalpublikation:

*Marie Piollet, *Florentina Porsch, Giuseppe Rizzo, Frederieke Kapser, Dirk J.J. Schulz, Máté G. Kiss, Kai Schlepckow, Estrella Morenas-Rodriguez, Mustafa Orkun Sen, Julius Gropper, Sourish Reddy Bandi, Sarah Schäfer, Tobias Krammer, Alexander M. Leipold, Matthias Hoke, Mária Ozsvár-Kozma, Hannah Beneš, Martin Schillinger, Erich Minar, Melanie Roesch, Laura Göderle, Anastasiya Hladik, Sylvia Knapp, Marco Colonna, Rudolf Martini, Antoine-Emmanuel Saliba, Christian Haass, #Alma Zerneck, #Christoph J. Binder, #Clément Cochain. TREM2 protects from atherosclerosis by limiting necrotic core formation. Nature Cardiovascular Research. NCVR-2023-05-1780B, DOI: 10.1038/s44161-024-00429-9