

Neuer Signalweg gefunden: Atherosklerose besser verstehen

Ein Team um die LMU-Mediziner Christian Weber und Yvonne Döring hat neue Mechanismen nachgewiesen, die an der Entstehung entzündlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt sind.

Atherosklerose ist eine chronische entzündliche Erkrankung an den Innenwänden von Blutgefäßen und damit für viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich. Dabei spielen sogenannte dendritische Zellen eine Rolle, deren Funktion es ist, Fremdstoffe im Körper zu erkennen und eine Immunantwort dagegen einzuleiten. Sie produzieren das Signalprotein CCL17, welches einen regulatorischen Einfluss auf die Aktivität und Mobilität von T-Zellen hat, die wiederum infizierte Körperzellen aufspüren und die Krankheitserreger bekämpfen. CCL17 kann aber auch Gefäßkrankheiten begünstigen. Bei Personen, die an einer kardiovaskulären Krankheit leiden, oder besonders anfällig dafür sind, tritt der Signalstoff in erhöhtem Maße auf. Sowohl bei Menschen als auch bei Mäusen steht ein höherer CCL17-Serumspiegel in Verbindung mit einem gesteigerten Risiko für Atherosklerose und entzündliche Erkrankungen des Herz-Kreislauf- und Verdauungssystems. Wie genau das von den dendritischen Zellen hergestellte CCL17 die T-Zellen reguliert, ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Eine kürzlich im Fachmagazin Nature Cardiovascular Research erschienene Studie hat nun wichtige Mechanismen der beteiligten Signalketten aufgeklärt. „Wir wissen aus unserer früheren Arbeit, dass ein genetischer Mangel oder eine Antikörperblockade von CCL17 das Fortschreiten der Atherosklerose verringert“, sagt Professor Christian Weber, Direktor des Instituts für kardiovaskuläre Prävention am LMU Klinikum und einer der Hauptautoren der neuen Publikation. Bislang sei aber nur ein Signalrezeptor bekannt gewesen, der zur Rekrutierung und zu den Funktionen von T-Zellen beitrage. Fehlt dieser Rezeptor, schützt das jedoch nicht vor den negativen Auswirkungen von CCL17, wie Webers Team an Mäusen nachweisen konnte. Mäuse, die den untersuchten Rezeptor nicht besaßen, hatten bei erhöhtem CCL17-Spiegel weiterhin dieselben Symptome. Würde das Signalprotein direkt und ausschließlich auf diesen Rezeptor wirken, müsste sein Ausschalten dieselben Folgen haben wie das Fehlen von CCL17.

Die Schlussfolgerung: Es muss noch eine weitere Signalkette geben, an der CCL17 beteiligt ist. Eine ebensolche konnten die Forschenden im Zuge der neuen Studie nachweisen und beschreiben. „Wir liefern eindeutige Beweise dafür, dass CCL17 auf diesen alternativen Rezeptor mit hoher Affinität wirkt und so einen Signalweg auslöst, der die Unterdrückung von T-Zellen zur Folge hat“, erklärt Webers Kollegin und Erstautorin Professorin Yvonne Döring. Die gehemmten T-Zellen könnten dann nicht mehr gegen die Entzündungen vorgehen. Indem sie im Zuge ihrer Experimente gezielt einzelne Rezeptoren der untersuchten Signalkette hemmten, konnten die Autoren zeigen, dass diese eine entscheidende Rolle für die negativen Auswirkungen von CCL17 spielen. Weber ist sich sicher, dass damit ein großer Schritt bei der Erforschung entzündlicher Erkrankungen gelungen ist: „Der von uns identifizierte Reaktionsweg stellt einen hochrelevanten Mechanismus bei chronischen Entzündungskrankheiten dar und könnte ein wichtiger Ansatzpunkt für vielfältige therapeutische Interventionen sein.“

Originalpublikation:

Yvonne Döring et al.: Identification of a non-canonical chemokine-receptor pathway suppressing

regulatory T cells to drive atherosclerosis. Nature Cardiovascular Research 2024
<https://doi.org/10.1038/s44161-023-00413-9>