

**FRRESSEN
UND**

**GEFRRESSEN
WERDEN**

FRESSEN UND GEFRESSEN WERDEN

NÜTZLICHE KANNIBALEN

KAI-UWE JARR

Wenn sich Blutfette, zerfallene Zellen und Verkalkungen in den Gefäßwänden einlagern, verhärten und verengen sich die vormals weichen und elastischen Blutgefäße. Das Blut kann nicht mehr richtig fließen, es drohen Herzinfarkt und Schlaganfall. Die Atherosklerose, umgangssprachlich Arterienverkalkung genannt, ist bislang unheilbar. Ein neuer Forschungsansatz lässt erstmals auf Medikamente hoffen, die die gefährlichen Ablagerungen in den Gefäßen auflösen können.

W

„Wir leben nicht, um zu essen; wir essen, um zu leben.“ Was Sokrates über die Bedeutung der Ernährung für den menschlichen Körper sagte, gilt auch für jede einzelne unserer Zellen. Selbst dann noch, wenn Körperzellen wie Kannibalen über andere Körperzellen herfallen und sie verspeisen. Was grausam klingt, ist lebensnotwendig und ein präziser biologischer Prozess. Gerät das Verschlingen der Zellen aus dem Gleichgewicht, entstehen schwere Erkrankungen. Ein prominentes Beispiel dafür ist die Atherosklerose, umgangssprachlich als Arterienverkalkung bekannt. Sie ist die häufigste Todesursache der Welt und fordert mehr Menschenleben als alle Krebsarten zusammen.

Diese bislang unheilbare Erkrankung, die vormals weiche, elastische Blutgefäße verhärten und verengen lässt, beginnt damit, dass sich überschüssige Fette in die Gefäßwand einlagern. In der Folge kommt es zu einer schwelenden Gefäßentzündung. Typischerweise bildet sich im Innern der Gefäßablagerung ein „nekrotischer Kern“, der als eine Art Friedhof veranschaulicht werden kann: Hier lagern sterbende und tote Zellen, veränderte Blutfette, instabile Blutgefäße, Verkalkungen und weitere Komponenten. Die Gefäßablagerungen, fachsprachlich „atherosklerotische Plaques“ genannt, werden von einer festen Kappe aus Bindegewebe bedeckt. Sie schirmt die Plaques gegen das Blut ab, kann jedoch ausdünnen und einreißen. Bestimmte Faktoren begünstigen das Einreißen der Kappe, etwa die Größe des nekrotischen Kerns, eine aktive Entzündung des Gefäßes, und auch erbliche Faktoren spielen eine Rolle. Auf einen Riss der Kappe reagiert der Körper wie auf eine Verletzung eines Blutgefäßes. Diejenigen Zellen des Blutes, die für die Blutgerinnung zuständig sind (Blutplättchen oder Thrombozyten), lagern sich an, um

„Bei Patienten mit Atherosklerose ist der natürliche Prozess des Verspeisens von Zellen durch Makrophagen gestört – warum das so ist, ist erst in Ansätzen verstanden.“

den Riss zu reparieren. Dabei bilden sie einen Blutpfropf (Thrombus), der das ohnehin schon verengte Gefäß komplett verstopft. Am Gehirn entsteht dadurch ein Schlaganfall, am Herz ein Herzinfarkt.

Lebensnotwendige Aufräumarbeiten

Normalerweise sind Makrophagen, die „Fresszellen“ des Immunsystems, dafür zuständig, Bestandteile der Plaques zu entfernen und so einer folgenschweren schwelenden Gefäßentzündung vorzubeugen. Um sicherzugehen, dass sich die Makrophagen bei ihren Aufräumarbeiten nicht etwa funktionstüchtige Zellen einverleiben, hat die Natur ein ausgeklügeltes System von „Friss mich“- und „Friss mich nicht“-Signalen entwickelt. Eine junge, vitale Zelle, die ihr Leben noch vor sich hat,

trägt auf ihrer Oberfläche eine große Zahl von „Friss mich nicht“-Proteinen, die sie vor den hungrigen Makrophagen schützt. Eine alte, eine beschädigte oder eine sterbende Zelle hingegen präsentiert auf ihrer Oberfläche überwiegend „Friss mich“-Aufforderungen. Das derart gut vorbereitete Verspeisen von sterbenden Zellen durch Makrophagen wird fachsprachlich „Efferozytose“ genannt, abgeleitet vom lateinischen Verb „efferre“ für „zu Grabe tragen“. Entscheidend ist, dass dieser Prozess nicht entzündlich abläuft, sondern häufig sogar entzündungshemmend ist. Die Efferozytose erfolgt in drei Schritten: In der „Geruchsphase“ werden Makrophagen dazu animiert, aus dem Blut in die Plaques einzuwandern; in der „Geschmacksphase“ prüfen die Makrophagen das Verhältnis von „Friss mich“- und „Friss mich nicht“-Signalen auf der Oberfläche der Zellen; und in der „Verdauungsphase“ verleiben sich die Makrophagen die als „Friss mich“ gekennzeichneten Zellen ein und produzieren entzündungshemmende Botenstoffe.

Bei Patienten mit Atherosklerose ist dieser natürliche Prozess gestört – warum das so ist, ist erst in Ansätzen verstanden. Als gesichert gilt, dass die sterbenden Zellen in den atherosklerotischen Plaques zu viele „Friss mich nicht“-Signale präsentieren, was den Makrophagen den Appetit verdirbt. In der Folge werden in den krankhaften Ablagerungen Substanzen freigesetzt, die eine Entzündung und damit das Risiko von Gefäßverschlüssen begünstigen. Es ist also nicht allein das Wachstum der Plaques, das das Risiko für einen drohenden Gefäßverschluss erhöht. Eine verminderte Efferozytose ist somit auch Quelle für gefährliche Botenstoffe, die Entzündungszellen des Immunsystems anlocken und eine chronische, nicht heilende Entzündung in der Gefäßwand hervorrufen.

Appetithäppchen für Fresszellen

Was während der gestörten Efferozytose auf Ebene der Zellen schief läuft, ist ebenfalls noch nicht vollständig verstanden. Vereinfacht lässt sich festhalten, dass sterbende Zellen für die Makrophagen entweder „ungenießbar“ geworden sind oder sich der „Appetit“ der Fresszellen

verringert hat. Für beide Erklärungen gibt es Anhaltspunkte. Fälschlicherweise produzierte Antikörper des Immunsystems können beispielsweise die „Friss mich“-Signale sterbender Zellen blockieren. Dann sinkt die Fähigkeit der Fresszelle, ihrer natürlichen Aufgabe nachzukommen, denn sie erkennen nicht mehr die Aufforderung, diese Zellen wegzuräumen. Zwischen den entzündlichen Vorgängen und dem gestörten Fressverhalten von Makrophagen scheint zudem eine enge Verbindung zu bestehen. Während einer chronischen Entzündung werden vermehrt Proteine gebildet, die „Friss mich“-Signale auf der Oberfläche von Zellen aufspalten und damit unkenntlich machen.

Bislang gibt es erstaunlicherweise keine Möglichkeit beziehungsweise keine Therapie, mit der die Ablagerungen in der Gefäßwand unmittelbar beeinflusst werden können. Das Fortschreiten der Atherosklerose kann allenfalls indirekt gebremst werden, indem man zusätzliche negative Einflüsse wie Bluthochdruck oder erhöhte

Blutfettwerte konsequent behandelt. Das Minimieren von Risikofaktoren stellt zwar durchaus einen Meilenstein in der Behandlung der Atherosklerose dar, dennoch ist sie noch immer die weltweit häufigste Todesursache. Neue zielgerichtete therapeutische Ansätze sind daher dringend erforderlich.

Eine Idee wäre, die begleitende Gefäßentzündung – einen wesentlichen Antreiber für einen lebensbedrohlichen Verlauf der Erkrankung – mit entzündungshemmenden Medikamenten zurückzudrängen. Solche Medikamente gibt es, sie haben aber leider zahlreiche Nebenwirkungen, da sie nicht nur begrenzt am Ort der Entzündung, sondern im ganzen Körper wirken. Auch das Immunsystem wird von ihnen beeinflusst, so dass es zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen kommt. Ideal wäre es, passgenau „nur“ die Gefäßentzündung zu behandeln. Für eine derart definierte Therapie bieten sich die Makrophagen an. Gemeinsam mit Wissenschaftlern der Universität Stanford (USA) haben wir uns daher die Frage gestellt, wie wir auf Makrophagen einwirken können. Könnte man ihnen gleichsam ein Appetithäppchen servieren, das ihre Freude am Fressen wiederherstellt und sie dazu anregt, entschlossen gegen die Plaques vorzugehen?

Dieser innovative Ansatz basiert auf dem Wissen über das raffinierte System von „Friss mich“- und „Friss mich nicht“-Signalen, die allesamt von Proteinen auf der Oberfläche von Zellen vermittelt werden. Eines dieser Oberflächenproteine ist CD47 – ein wichtiges „Friss mich nicht“-Signal. CD47 wird bei Atherosklerose krankhafterweise vermehrt präsentiert, wodurch das gesamte System aus der Balance gerät. Wie wäre es also, das „Friss mich nicht“-Signal CD47 gezielt zu blockieren und so das verlorene Gleichgewicht wiederherzustellen? Dieser Ansatz verspricht einen direkten anti-atherosklerotischen Effekt – und das gleich in mehrfacher Hinsicht. Aus Untersuchungen mit Tieren wissen wir bereits, dass eine CD47-Blockade der Atherosklerose nicht nur vorbeugen kann, sondern sich bestehende Gefäßablagerungen sogar verkleinern, der nekrotische Kern schrumpft und das gefährliche Aufreißen der Binde-

„Unsere Forschungsergebnisse zeigen erstmals den potenziellen Nutzen einer gezielten Antikörpertherapie bei der folgenschweren Atherosklerose.“



DR. KAI-UWE JARR arbeitet seit 2011 in der Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Heidelberg unter Leitung des Ärztlichen Direktors Prof. Dr. Norbert Frey und lehrt an der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg. Sein Studium der Humanmedizin absolvierte er in Heidelberg, an der Université Catholique de Lille (Frankreich) und der McGill University in Montreal (Kanada). Nach seiner Promotion 2015 war er von 2018 bis 2021 Postdoktorand in der Arbeitsgruppe des Kardiologen Prof. Dr. Nicholas J. Leeper an der Stanford University (USA). Gemeinsam mit Nicholas Leeper erforscht Kai-Uwe Jarr mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Deutschen Herzstiftung e.V. neue Therapien für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

Kontakt: kai-uwe.jarr@med.uni-heidelberg.de

gewebskappen verhindert wird. Diese Erkenntnis könnte einen neuen Meilenstein in der Atherosklerosetherapie darstellen, zumal der gesteigerte Hunger der Makrophagen nicht das Risiko für Infektionen erhöht.

In einem nächsten Schritt haben wir diesen neuen Ansatz mit der bisherigen Standardtherapie kombiniert. Viele Menschen, die an Atherosklerose erkrankt sind, nehmen Statine ein – Medikamente, die erhöhte Blutfettwerte senken. In Untersuchungen mit Tieren ließ sich mit der gemeinsamen Gabe von CD47-blockierenden Antikörpern und Statinen sogar ein addierender Effekt in der Therapie von Gefäßablagerungen erzielen.

Auf dem Weg zum Ziel

Aber nicht alles, was in einem Mausmodell gelingt, lässt sich auf den Menschen übertragen, und der Weg von Untersuchungen im Labor bis zu einem Medikament, das Patientinnen und Patienten helfen kann, ist bekanntlich lang und hürdenreich. Glücklicherweise ist allerdings eine Substanz, die das „Friss mich nicht“-Signal CD47 blockieren kann, für den Menschen bereits verfügbar. Es handelt sich um einen Antikörper, der derzeit bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Krebserkrankung der Lymphknoten in klinischen Studien erprobt wird. Diejenigen, die an diesen Studien teilnahmen, waren aufgrund ihres Alters häufig auch an Atherosklerose erkrankt. Während der Behandlung mit dem Antikörper, der sich gegen CD47 richtet, zeigte sich, dass sich bereits nach einer neunwöchigen Therapie die atherosklerotische Gefäßentzündung der Halsschlagader verringerte. Das Nachlassen der Entzündung konnten wir mit bildgebenden Verfahren nachweisen, die im Rahmen der klinischen Studie durchgeführt wurden. Diese Beobachtung zeigt erstmals den potenziellen Nutzen einer gezielten „pro-efferozytischen“ Therapie der Atherosklerose im Menschen.

Einschränkend ist zu sagen, dass bislang nur wenige Patientinnen und Patienten mit dem Antikörper behandelt worden sind. Es gab auch keine Kontrollgruppe, die ein Placebo, also eine Scheinbehand-

lung, erhielt, wie es bei großen klinischen Studien normalerweise üblich ist. Dennoch lassen unsere Daten erstmals darauf hoffen, dass das gestörte Fressverhalten von Makrophagen bei Atherosklerose mit einer gezielten Antikörpertherapie normalisiert werden kann und die Fresszellen des Immunsystems dazu veranlasst werden können, gegen die gefährlichen Gefäßablagerungen vorzugehen. Weiterführende klinische Studien sind notwendig, um unser Wissen über die Zusammenhänge zu vertiefen und den vielversprechenden Behandlungsansatz weiter voranzutreiben. ●

EAT OR BE EATEN

USEFUL CANNIBALS

KAI-UWE JARR

Atherosclerosis is a life-threatening disease and the leading cause of death worldwide. To date, there is no targeted therapy available to cure this disease. In atherosclerosis, the build-up of fatty substances, dying cells and other material causes a thickening or hardening of the formerly elastic arteries. There is strong evidence that an “eating disorder” of the body’s immune cells, which should keep the blood vessels clear of the morbid deposits, is involved in the development of atherosclerotic lesions. For the first time, a new research approach promises to target directly this pathological process. It may thus provide an orthogonal and effective treatment strategy. ●

DR KAI-UWE JARR joined the Department of Cardiology, Angiology and Pneumology (Chief: Prof. Dr Norbert Frey) at Heidelberg University Hospital in 2011; he also teaches at Heidelberg University's Medical Faculty in Heidelberg. He studied human medicine in Heidelberg, at the Université Catholique de Lille (France) and at McGill University in Montreal (Canada). He was awarded his doctorate in 2015, and he completed a postdoctoral fellowship under the supervision of Prof. Nicholas J. Leeper at Stanford University (USA) from 2018 to 2021. Together with Nicholas Leeper, Kai-Uwe Jarr hopes to develop new therapies for cardiovascular diseases. His research is supported by the German Research Foundation (DFG) and Deutsche Herzstiftung e.V.

Contact: kai-uwe.jarr@
med.uni-heidelberg.de

“In patients with atherosclerosis, the natural process by which macrophages engulf and digest cells is disrupted for reasons still largely unknown.”