

Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2018 · 32:242–247  
<https://doi.org/10.1007/s00398-018-0227-9>  
 Eingegangen: 2. März 2018  
 Angenommen: 12. März 2018  
 Online publiziert: 10. April 2018  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2018



J.-P. Minol<sup>1</sup> · I. Reinsch<sup>1</sup> · M. Luik<sup>1</sup> · A. Leferink<sup>2</sup> · M. Barth<sup>1</sup> · A. Assmann<sup>1</sup> ·  
 A. Lichtenberg<sup>1</sup> · P. Akhyari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie; Forschungsgruppe für Experimentelle Chirurgie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

<sup>2</sup> Labor für Geweberegeneration, MIRA Institut, Universität Twente, Enschede, Niederlande

## Reaktive Sauerstoffspezies und Gefäßdegeneration

Reaktive Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS) werden zunehmend als ursächlicher Faktor in der Pathophysiologie der degenerativen kardiovaskulären Erkrankungen wie z. B. arterieller Hypertonie [1], Thrombose [2] und Atherosklerose [3] erkannt. Insbesondere innerhalb der komplexen Signalkette in der Atherosklerose sind die diskutierten Interaktionsmuster der ROS mannigfaltig. Oxidativer Stress beeinträchtigt die Endothelfunktion, verstärkt die Proliferation glatter Muskelzellen, die Inflammation und die Genese von Schaumzellen durch die Oxidation von „low-density lipoprotein“ (LDL, [4]). Darüber hinaus kann eine Kalzifikation von Gefäßen durch ROS-induzierte osteo-/chondrogene Transkriptionsfaktoren gefördert werden [5].

### Hintergrund

Die meisten publizierten Modelle, die oxidativen Stress im Kontext der Gefäßdegeneration und Atherosklerose in vivo untersuchen, verwenden enzymatische oder nutritive Einflussfaktoren [6, 7]. Diese stehen in der Kritik, durch einen systemischen Effekt nichtabschätzbare Interaktionsmechanismen zu verursachen, die den eigentlichen Effekt des oxidativen Stresses auf das Gefäß überlagern.

Eine andere Möglichkeit der fokalen Induktion von oxidativem Stress ist

die fotodynamische Reaktion (PDR). In dieser werden aus einer sonst inerten Substanz (Fotosensitizer) mithilfe der Lichtenergie eines Lasers unterschiedliche Sauerstoffderivate abgespalten, die in ihrer Summe als ROS vorliegen [8–12].

» Mithilfe durch Laserenergie freigesetzter ROS kann in der Aorta oxidativer Stress erzeugt werden

Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt eine kürzlich publizierten Studie vor, in der das Potenzial einer solchen PDR zur Induktion einer fokalen Gefäßdegeneration im Sinne einer Atherosklerose analysiert wurde [13].

### Material und Methoden

In der Vorbereitung erhielten männliche Ratten eine Diät aus Standardfutter, angereichert mit 300.000 IU/kgKG Vitamin D, 1,5 % Dikalziumphosphat und 2 % Cholesterin, beginnend eine Woche vor sowie bis zu 28 Tage nach der Intervention. Der Effekt dieser Diät wurde bei der Euthanasie serologisch analysiert.

Die infrarenale Aorta der Ratten wurde nach Injektion des Biosensitizers „Bengalrot“ (40 mg/kg KG) fokal für 60 min einer fotodynamischen Reaktion mithilfe eines Lasers („continuous wave“; 543 nm; 1 mW; 0,1 mW/cm<sup>2</sup>) ausgesetzt (ROS-Gruppen,  $n = 5$ ).

Parallel dazu erhielten die Tiere der Kontrollgruppen ( $n = 5$ ) lediglich eine Bestrahlung mit demselben Laser ohne

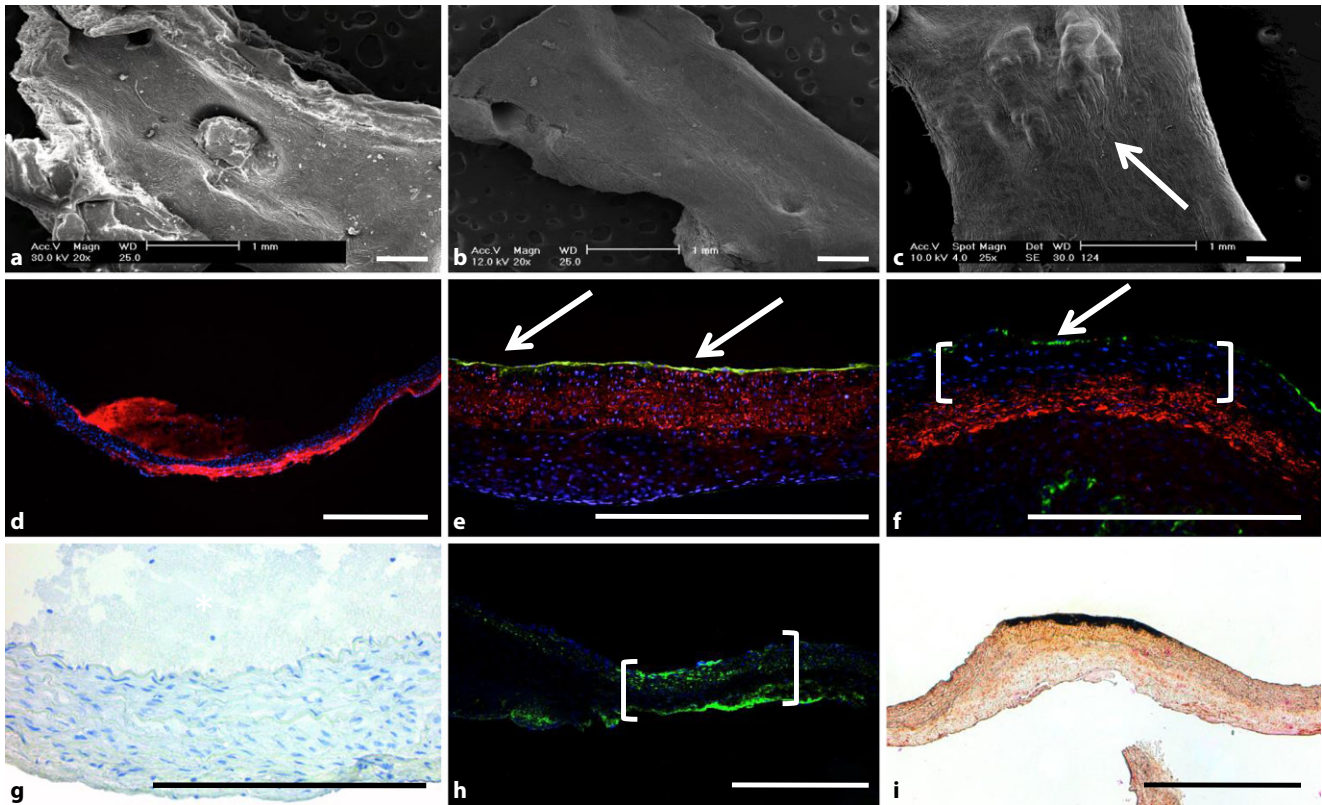
Applikation des Biosensitizers. Die so aufgestellten Gruppen wurden nach 0, 2, 4, 8, 28 und 56 Tagen euthanasiert. Dopplersonographische Untersuchungen erfolgten unmittelbar nach der PDR und kurz vor der Euthanasie. Zudem wurden Gewebeproben der ROS- und der Kontrollgruppen ( $n = 3$ ) in Follow-up-Perioden von 0, 8, 28 und 56 Tagen separat mithilfe der Rasterelektronenmikroskopie (REM) analysiert. Neben der topografischen Analyse per REM erfolgten histologische Färbungen nach von Kossa. Der indirekte Nachweis von oxidativem Stress wurde über die immunhistochemische Bestimmung der 3-Nitrotyrosin-Aktivität geführt. Das Ausmaß einer möglichen Apoptose wurde per immunhistologischer Caspase-3-Reaktion bestimmt. Die In-situ-Zymographie diente der Bestimmung der Matrix-Metalloprotease (MMP)-Aktivität. Zudem wurden immunhistologischen Untersuchungen auf Von-Willebrand-Faktor (vWF) und „ $\alpha$ -smooth muscle actin“ ( $\alpha$ -SMA) vorgenommen.

### Ergebnisse

Die Serumanalysen ergaben initial signifikant erhöhte Kalzium-Level bis zum Zeitpunkt  $t = 28$  Tage ( $p < 0,001$ ). Das Phosphat-Serum-Level war nur zum Zeitpunkt  $t = 0$  Tage signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Die Spiegel für Cholesterin und Triglyzeride zeigten keinerlei signifikante Erhöhung.

In den dopplersonographischen Untersuchungen konnte zu keinem Zeitpunkt eine Veränderung des Flussprofils festgestellt werden. In der REM-

Dieser Beitrag ist eine leicht modifizierte Version der englischsprachigen Publikation „Focal induction of ROS-release to trigger local vascular degeneration“ [13].



**Abb. 1** ▲ Acht Tage nach einer initialen Thrombusbildung (a) zeigte sich eine völlig unauffällige luminal Oberfläche (b). Nach 56 Tagen war eine deutliche subendotheliale Raumforderung zu erkennen (c, *Pfeil*). Die fotodynamische Reaktion (PDR) konnte ein fokales Milieu von reaktiven Sauerstoffspezies in der Gefäßwand erzeugen (d, *rot*). In der Latenzphase nach der PDR fand sich unter dem intakten Endothel (e, *Pfeile* und *grün*) in der Media eine bereite Schicht glatter Muskelzellen, die „ $\alpha$ -smooth-muscle-actin“ ( $\alpha$ -SMA) exprimierten (e, *rot*). Diese  $\alpha$ -SMA-Expression war innerhalb der Raumforderung nach 56 Tagen deutlich reduziert (f, *Klammern*). Die Endothelzellschicht war weiterhin intakt (f, *Pfeil* und *grün*). Zu keinem Zeitpunkt konnte ein Hinweis auf eine erhöhte Apoptoserate gefunden werden (g). Acht Tage nach der PDR zeigte sich eine lokal erhöhte Matrix-Metalloprotease (MMP)-Aktivität (h, *Klammern*). Erstmals nach 56 Tagen war eine fokale Kalzifikation zu erkennen (i). a–c Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen; d immunhistochemische Färbung: 3-Nitrotyrosin; e, f Immunfluoreszenzfärbung: Von-Willebrand-Faktor (*grün*) und  $\alpha$ -SMA (*rot*); g immunhistologische Färbung: Caspase-3; h In-situ-Zymographie (*grün* MMP-Aktivität); i Von-Kossa-Färbung. *Balken* in allen Abbildungen 500- $\mu$ m-Maßstab. (Aus Minol et al. [13])

Untersuchung stellte sich ein fokaler Thrombus zum Zeitpunkt  $t=0$  Tage dar (Abb. 1a). Demgegenüber war zum Zeitpunkt  $t=8$  Tage eine vollkommen unveränderte luminal Oberfläche auch im Vergleich zu den Kontrollgruppen zu erkennen (Abb. 1b). Nach 56 Tagen imponierte eine deutliche subendotheliale Gefäßwandverdickung (Abb. 1c).

### » Nach 56 Tagen imponierte eine deutliche subendotheliale Gefäßwandverdickung

Die Analyse von 3-Nitrotyrosin zeigte eine deutliche und fokale ROS-Entwicklung zum Zeitpunkt  $t=0$  Tage (Abb. 1d), die in den folgenden Zeit-

punkten kaum mehr nachweisbar war (Abb. 2a). Die immunhistologische Untersuchung mithilfe von Caspase-3 konnte eine Apoptose zu jedem Zeitpunkt weitgehend ausschließen (Abb. 1g). In der In-situ-Zymographie stellte sich eine fokale und signifikante Erhöhung der MMP-Aktivität bei  $t=8$  Tage dar ( $p < 0,001$ ; Abb. 1h und 2c).

### » Wichtige Aspekte des klassischen Vollbilds der Atherosklerose fehlten

Die weitere histologische Aufarbeitung demonstrierte nach der Lyse des Thrombus, spätestens aber zum Zeitpunkt  $t=28$  Tage (Abb. 1e), eine durchge-

hende vWF-Expression in der Intima. Innerhalb der Media zeigte sich eine homogene  $\alpha$ -SMA-Expression. Demgegenüber veränderte sich das Bild zum Zeitpunkt  $t=56$  Tage (Abb. 1f). Die beschriebene fokale Verdickung wies unter einer intakten Endothelzellschicht eine Media auf, deren Zellanteil in einem breiten Gebiet die Expression von  $\alpha$ -SMA eingestellt hatte. In der Von-Kossa-Färbung war neben einer signifikanten Zunahme der relativen Mediaschichtdicke ( $p < 0,001$ ) in eben diesem Areal eine fokale und signifikante Kalzifikation zu erkennen ( $p < 0,01$ ; Abb. 1i und 2b, d).

Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2018 · 32:242–247 <https://doi.org/10.1007/s00398-018-0227-9>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

J.-P. Minol · I. Reinsch · M. Luik · A. Leferink · M. Barth · A. Assmann · A. Lichtenberg · P. Akhyari

## Reaktive Sauerstoffspezies und Gefäßdegeneration

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erlangen in der derzeitigen Diskussion um die Genese der kardiovaskulären Degeneration eine zunehmende Betrachtung als Schlüsselfaktor. Verschiedene Modelle versuchen, über nutritive oder enzymatische Ansätze deren kausale Rolle zu klären, gehen jedoch mit systemischen Effekten und nichtabschätzbaren Interaktionsmustern einher.

**Ziel der Arbeit.** In dieser aktuellen Studie wurde das Potenzial einer fotodynamischen Reaktion (PDR), in einem fokalen begrenzten Gebiet oxidativen Stress zu induzieren, analysiert. Dabei sollten die initiierten Prozesse und Ergebnisse mit dem klassischen Bild einer atherosklerotischen Gefäßdegeneration verglichen werden.

**Material und Methoden.** Die infrarenale Aorta von Ratten wurde einer PDR aus Bengalrot

und einem Niedrigenergie-Laser ausgesetzt. Es wurden Exposition(ROS)-Gruppen und Kontrollgruppen ( $n = 5$ ) mit 6 verschiedenen Follow-up-Zeitpunkten etabliert. Die Proben wurden sowohl hinsichtlich der morphologischen Veränderungen als auch der Zellkomposition und der Dynamik einer Zellmigration analysiert.

**Ergebnisse.** Im Gegensatz zu den Kontrollgruppen wiesen die ROS-Tiere initial einen Thrombus auf, der spätestens zum Zeitpunkt  $t = 8$  Tage nicht mehr nachweisbar war. Nach einer Phase der morphologischen Latenz mit signifikant erhöhter Matrix-Metalloprotease(MMP)-Aktivität zeigten sich in dem ROS-exponierten Areal eine signifikante Verdickung der Media ( $p < 0,001$ ) ebenso wie eine fokale und signifikante Kalzifikation ( $p < 0,01$ ). Parallel dazu war in

diesem Bereich die Expression von „ $\alpha$ -smooth muscle actin“ ( $\alpha$ -SMA) deutlich reduziert.

**Schlussfolgerung.** Die PDR kann kurzfristige morphologische Effekte induzieren, die nach 8 Tagen nicht mehr nachweisbar sind. Nach einer Latenzperiode zeigen sich bestimmte Aspekte einer atherosklerotischen Degeneration. Demgegenüber fehlen jedoch Schlüsselemente wie Schaumzellen oder eine verstärkte Inflammation. Dennoch ist das etablierte Versuchsmodell geeignet, die Rolle von ROS im Rahmen der Gefäßdegeneration zu analysieren.

### Schlüsselwörter

Kardiovaskuläre Erkrankungen · „ $\alpha$ -smooth muscle actin“ · Metalloproteasen · Von-Willebrand-Faktor · Kalzifikation

## Reactive oxygen species and vascular degeneration

### Abstract

**Background.** In the current considerations of the genesis of cardiovascular degeneration, reactive oxygen species (ROS) have come into focus as a potential key factor. Several models of nutritive and enzymatic approaches have tried to analyze its causative role; however, they are accompanied by systemic effects and unforeseeable interaction patterns.

**Objective.** This study analyzed the photodynamic reaction (PDR) regarding its potential to initiate a focal, non-systemic impact of oxidative stress. The induced processes and results were characterized by comparing them with the current perception of atherosclerotic vascular degeneration.

**Material and methods.** A PDR was applied to the infrarenal aorta of rats by the combination

of rose bengal and a low-power laser. The rats in the ROS and control groups (each  $n = 5$ ) were killed at six points of time. All specimens were analyzed regarding gross morphological changes as well as detailed cell composition and the dynamics of cell migration.

**Results.** Contrary to the controls, the ROS groups displayed an initial thrombus formation that disappeared not later than at  $t = 8$  days. After a period of morphological latency accompanied by a significantly increased matrix metalloproteinase (MMP) activity, the ROS-exposed area displayed a significant thickening of the media ( $p < 0,001$ ) as well as a significant focal calcification ( $p < 0,01$ ). This was accompanied

by a focally reduced alpha-smooth muscle actin (alpha-SMA) expression.

**Conclusion.** The PDR induces morphological short-term effects that disappear after not later than 8 days. After a latency period, certain aspects of an atherosclerotic degeneration were obvious. In contrast, key aspects, such as increased inflammation and foam cells were missing. Nevertheless, the established concept is a suitable model to investigate the role of ROS in vascular degeneration.

### Keywords

Cardiovascular diseases · Alpha-smooth muscle actin · Metalloproteases · von Willebrand factor · Calcification

## Diskussion

In dieser Arbeit konnte die Möglichkeit einer ROS-vermittelten, fokalen Gefäßdegeneration durch eine PDR demonstriert werden. Hierbei konnten Apoptose und Nekrose als Schlüsselfaktoren ausgeschlossen werden. Nach bisherigen Arbeiten ist die initiale Thrombusbildung am ehesten einer beeinträchtigten Endothelfunktion zuzuschreiben [14, 15].

Nichtsdestotrotz zeigen spätere Zeitpunkte der Beobachtung ein intaktes Endothel ohne Bildung einer Neointima. In einer morphologischen Latenzphase demonstrierte die In-situ-Zymographie eine erhöhte MMP-Aktivität. Gemäß den Ergebnissen der In-vitro-Studien von Rajagopalan et al. kann dies auf eine Aktivierung von glatten Muskelzellen durch oxidativen Stress hindeuten [16]. Byon et al. beschrieben weiter, wie

oxidativer Stress die Induktion eines Phänotypwechsels von glatten Muskelzellen hin zu einem osteo-/chondrogenen Phänotyp bewirken kann [5]. Diese Theorie steht ebenfalls im Einklang mit den vorgestellten Beobachtungen der fokalen nichtnekrotischen Kalzifikation zum Zeitpunkt  $t = 56$  Tage und der verminderten Expression von  $\alpha$ -SMA in diesem Gebiet. Dennoch fehlten wichtige Aspekte des klassischen Vollbilds

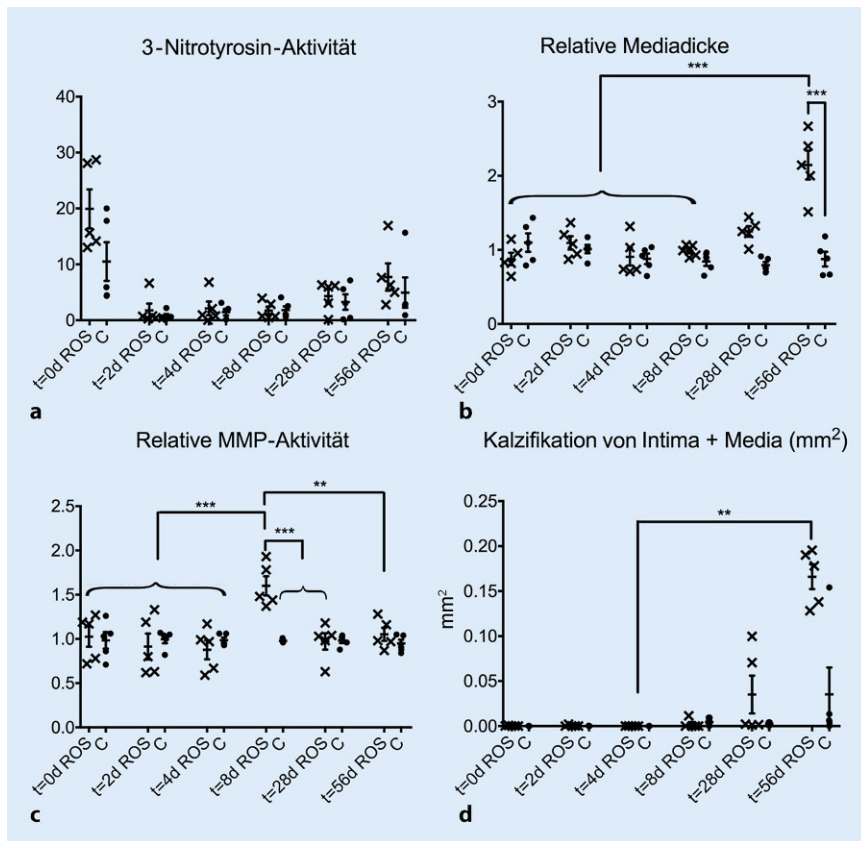
## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J.-P. Minol, I. Reinsch, M. Luik, A. Leferink, M. Barth, A. Assmann, A. Lichtenberg und P. Akhyari geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle nationalen Richtlinien zur Haltung und zum Umgang mit Labortieren wurden eingehalten, und die notwendigen Zustimmungen der zuständigen Behörden liegen vor.

## Literatur

1. Touyz RM, Briones AM (2010) Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res* 34:5–14
2. Leopold JA, Loscalzo J (2009) Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 47:1673–1706
3. Gielis JF, Lin JY, Winkler K, van Schil PEY, Schmidt HH, Moens AL (2011) Pathogenetic role of eNOS uncoupling in cardiopulmonary disorders. *Free Radic Biol Med* 50:765–776
4. Hajjar DP, Gotto AM (2013) Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases. *Am J Pathol* 182:1474–1481
5. Byon CH, Javed A, Dai Q, Kappes JC, Clemens TL, Darley-Usmar VM, McDonald JM, Chen Y (2008) Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling. *J Biol Chem* 283:15319–15327
6. Nomura J, Busso N, Ives A, Matsui C, Tsujimoto S, Shirakura T, Tamura M, Kobayashi T, So A, Yamanaka Y (2014) Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep* 4:4554
7. Tie G, Messina KE, Yan J, Messina JA, Messina LM (2014) Hypercholesterolemia induces oxidant stress that accelerates the ageing of hematopoietic stem cells. *J Am Heart Assoc* 2014(3):e241
8. Wilson CA, Hatchell DL (1991) Photodynamic retinal vascular thrombosis. Rate and duration of vascular occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:2357–2365
9. Westrick RJ, Winn ME, Eitzman DT (2007) Murine models of vascular thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2079–2093
10. Jernigan HM, Desouky MA, Geller AM, Blum PS, Ekambaram MC (1993) Efflux and hydrolysis of phosphorylethanolamine and phosphorylcholine in stressed cultured rat lenses. *Exp Eye Res* 56:25–33
11. Lambert CR, Kochevar IE (1996) Does rose bengal triplet generate superoxide anion? *J Am Chem Soc* 118:3297–3298
12. Cho K-S, Lee EH, Choi J-S, Joo C-K (1999) Reactive oxygen species-induced apoptosis and necrosis in bovine corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40:911–919
13. Minol J-P, Reinsch I, Luik M, Leferink A, Barth M, Assmann A, Lichtenberg A, Akhyari P (2017) Focal induction of ROS-release to trigger local vascular degeneration. *PLoS ONE* 12(6):e179342
14. Hirata Y, Umehara K, Kondoh K, Uematsu T, Nakashima M (1994) Experimental intimal thickening studies using the photochemically induced thrombosis model in the guinea-pig femoral artery. *Atherosclerosis* 107(1):117–124



**Abb. 2** **a** Semiquantitative Analyse von 3-Nitrotyrosin in der Gefäßwand (0: totale Dunkelheit; 255: maximale Helligkeit); **b** quantitative Analyse der relativen Mediadicke im bestrahlten Fokus; **c** semiquantitative Analyse der relativen Matrix-Metalloprotease(MMP)-Aktivität; **d** quantitative Analyse der Kalzifikation in Intima und Media. C Kontrollgruppe, ROS „Reactive-oxygen-species“-Gruppe, d Tage; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . (Aus Minol et al. [13])

der Atherosklerose, wie sie von Stocker and Keaney in verschiedenen Stadien beschrieben wurden [17]. So konnten weder Schaumzellen noch eine ausgeprägte Inflammation nachgewiesen werden. Zudem konnten keine Hinweise auf eine signifikante Proliferation glatter Muskelzellen gefunden werden.

## Fazit für die Praxis

- Es konnte ein Tiermodell zur Analyse einer umschriebenen Gefäßdegeneration nach fokaler Induktion von oxidativem Stress durch eine PDR etabliert werden.
- Dieses Modell unterstützt die Idee, dass oxidativer Stress Migration und Transdifferenzierung von glatten Muskelzellen triggert und somit zur vaskulären Kalzifikation führen kann.
- Wichtige Aspekte einer klassischen atherosklerotischen Läsion fehlen.

**Dies deutet darauf hin, dass oxidativer Stress allein kein hinreichender Faktor ist, um das Vollbild einer Atherosklerose zu generieren.**

## Korrespondenzadresse



**Dr. J.-P. Minol**  
Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie; Forschungsgruppe für Experimentelle Chirurgie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Düsseldorf, Deutschland  
Jan-Philipp.Minol@med.uni-duesseldorf.de

Dr. J.-P. Minol Jahrgang 1982, ist Assistenzarzt in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und forscht mit Schwerpunkt im Bereich des Einflusses von oxidativem Stress auf kardiovaskuläre Strukturen. Sein klinischer Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie.

15. Kikuchi S, Umemura K, Kondo K, Saniabadi AR, Nakashima M (1998) Photochemically induced endothelial injury in the mouse as a screening model for inhibitors of vascular intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(7):1069–1078
16. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS (1996) Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 98:2572–2579
17. Stocker R, Keaney JF Jr. (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 84:1381–1478

## Hemmstoff des Proteinabbaus bremst schweren Verlauf von Herzmuskelentzündungen aus

**Wie schwer eine virale Herzmuskelentzündung verläuft, hängt eng mit der Immunantwort der betroffenen Person zusammen. Ein Hemmstoff des Immunoproteasoms, eines Proteinabbaukomplexes in Immunzellen, reduziert das Ausmaß der Entzündung und damit auch die Schäden am Herz während einer Herzmuskelentzündung.**

DZHK-Wissenschaftlerin Prof. Dr. Antje Beling vom Institut für Biochemie an der Charité–Universitätsmedizin Berlin hat mit ihrem Team einen Hemmstoff des Immunoproteasoms, ONX 0914, mit dem Ziel eingesetzt, schwere Verläufe einer viralen Herzmuskelentzündung abzumildern. Das Immunoproteasom ist ein Proteasekomplex mit verschiedenen Enzymaktivitäten, der vor allem in menschlichen Zellen des Abwehrsystems vorkommt und dort Proteine abbaut. In einem Tiermodell, das sehr empfänglich für schwer verlaufende virale Herzmuskelentzündungen angelegt war, konnte dieser Hemmstoff die zerstörerische Entzündungsreaktion eindämmen. Es wurden Mäuse mit dem CoxsackievirusB3 infiziert, das auch menschliche Herzmuskelzellen befällt, und mit Beginn der Infektion mit dem Inhibitor ONX 0914 behandelt. Obwohl die Anzahl der Viren durch den Inhibitor nur minimal sank, war weniger Herzgewebe geschädigt und die Herzfunktion blieb stabil. „Mit dem Inhibitor treten keine starken Entzündungen auf, die die Füllung des Herzmuskels beeinträchtigen und das Herzmuskelgewebe schädigen. Deshalb kann das Herz auch unvermindert pumpen“, erläutert Beling.

### Inhibitor bremst Botenstoffe aus

Die Berliner Forscher beobachteten, dass ONX 0914 zwar zu einer verstärkten Mobilisierung von Monozyten aus dem Knochenmark führte. Aber diese Zellen produzierten während der Infektion wesentlich weniger entzündungsfördernde Botenstoffe. Insbesondere durch die geringe Produktion von Monozyten-anlockenden Molekülen im Herzmuskel konnte sich auch keine starke, gewebeschädigende Entzündung entwickeln. „Die Unterdrückung der Produktion von entzündungsfördernden Botenstoffen ist der Haupteffekt des Inhibitors ONX 0914, der zu einem besseren Verlauf der Herzmuskelentzündung führt“, sagt Beling. Während einer Virusinfektion konnten die Wissenschaftler bei unbehandelten Mäusen

beobachten, dass die Anzahl der Lymphozyten im Körper stark zurückging, was durch die Behandlung mit ONX 0914 komplett verhindert wurde. Ebenso fanden sie nach Gabe des Hemmstoffs mehr gegen das Virus gerichtete Antikörper, was darauf hindeutet, dass die Antikörperantwort des Immunsystems intakt blieb bzw. durch ONX 0914 sogar noch verbessert wurde. Neutrophile Abwehrzellen reagierten zwar deutlich auf die Behandlung mit ONX 0914, das beeinflusste jedoch nicht den Krankheitsverlauf.

### Großes therapeutisches Potenzial

Momentan arbeiten die Forscher daran, auf molekularer Ebene zu entschlüsseln, wie die Hemmung des Immunoproteasoms die Produktion der entzündungsfördernden Botenstoffe drosselt. Sie konnten bereits herausfinden, dass ein bestimmter Signalweg in Zellen, der sogenannte MAP-Kinase-Weg, an der Übermittlung der Wirkung beteiligt ist. Außerdem überprüfen Beling und ihre Kollegen in einem anderen Modell zur Herzmuskelentzündung, ob ONX 0914 dort die gleiche schützende Wirkung entfalten kann. „Der Wirkstoff birgt ein großes Potenzial, nicht nur für die Herzmuskelentzündung, sondern auch für andere Krankheitsbilder, die maßgeblich durch eine überschießende Immunantwort entstehen“, so Beling. Ein Analog des Hemmstoffs ONX 0914 wird schon in klinischen Studien Phase I/II bei Patienten mit entzündlichen Autoimmunerkrankungen getestet.

**Originalarbeit: Althof N, Goetzke CC, Kespohl M et al. *The Immunoproteasome-Specific Inhibitor Onx 0914 Reverses Susceptibility to Acute Viral Myocarditis. EMBO Mol Med. 2018;10(2):200-218, <https://doi.org/10.15252/emmm.201708089>***

Hier steht eine Anzeige.

