



Für seine Forschungsarbeiten erhielt Kai-Uwe Jarr, Arzt und Wissenschaftler in der Universitätsklinik Heidelberg, den Wilhelm P. Winterstein-Preis der Deutschen Herzstiftung.

Mit Antikörpern gegen Arteriosklerose?

Ein neuer Therapieansatz lässt darauf hoffen, die Arterienverkalkung mithilfe des Immunsystems aufzuhalten und Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall zu verhindern.

Das Immunsystem arbeitet unermüdlich. Es erkennt, was fremd ist, etwa Eindringlinge wie Viren und Bakterien, und schaltet aus, was dem Organismus gefährlich werden kann. Zu den Hauptakteuren der Abwehr zählen die Makrophagen, spezielle Immunzellen, die alles verschlingen, was nicht eindeutig als körpereigen gekennzeichnet ist. Intakte körpereigene Zellen sind deshalb vor dem Angriff der „Riesenfresszellen“ geschützt: Sie tragen auf ihrer Oberfläche ein spezielles Protein, den Rezeptor CD47. Er signalisiert den Makrophagen „don't eat me“ – „friss mich nicht“. Alternde oder sterbende Zellen verlieren die CD47-Rezeptoren und werden von Makrophagen gezielt aus dem Verkehr gezogen.

Aus der Krebsforschung ist bekannt, dass dieser Prozess bei Tumorerkrankungen gestört ist: Krebszellen sind genetisch verändert und präsentieren auf ihrer Oberfläche zu viel CD47, sodass die bösartigen Zellen vom Immunsystem fälschlicherweise als intakt bewertet und nicht entfernt werden. Diese wichtige Erkenntnis hat man sich bei der Behandlung von Krebserkrankungen bereits zunutze gemacht: Speziell entwickelte Antikörper richten sich gezielt gegen CD47, blockieren das Signal und heben so die immundämpfende Wirkung auf. Auf diese Weise kommt eine körpereigene Abwehrreaktion gegen den Tumor in Gang. Im Fachjargon werden die Antikörper „Checkpoint-Inhibitoren“ genannt, weil sie an wichtigen Schaltstellen

– den „Checkpoints“ – in die Regulation der Immunantwort eingreifen.

Mittlerweile weiß man, dass es auch bei anderen Erkrankungen zu einer folgenschweren Toleranz des Immunsystems gegenüber krankhaft veränderten Zellen kommt, etwa bei der Arteriosklerose, der sogenannten Arterienverkalkung. Dabei entstehen in den Arterien aufgrund von Fettablagerungen schwebende entzündliche Gefäßwandveränderungen, die im weiteren Verlauf verkalken. Die „Plaques“ verengen die Gefäße und behindern den Blutfluss. Sind von der Arteriosklerose diejenigen Gefäße betroffen, die den Herzmuskel mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen (Herzkranzgefäße), entsteht die „koronare Herzkrankheit“. Wird dadurch die Blutversorgung kritisch vermindert oder verschließt ein Herzkranzgefäß gar komplett, kommt es zum Herzinfarkt.

Bislang konzentrieren sich Ärzte bei der Behandlung der Arteriosklerose darauf, Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Bewegungsmangel zu minimieren und Risikokrankheiten wie Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Diabetes mit Medikamenten zu therapieren. Die Checkpoint-Hemmung verspricht einen gänzlich neuen Ansatz: Das Immunsystem und der „Appetit“ der Makrophagen sollen angeregt werden, damit sie frühzeitig kranke und veränderte Zellen entfernen, die den arteriosklerotischen Entzündungsprozess antreiben.

FOLGENSCHWERE TOLERANZ

Die Idee wird gestützt von Untersuchungen, die zeigen, dass CD47 während der Gefäßentzündung übermäßig gebildet wird. „Normalerweise würden Makrophagen kranke und veränderte Zellen in der Gefäßwand wegräumen“, erklärt Dr. Kai-Uwe Jarr, Arzt und Wissenschaftler in der Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Universitätsklinik Heidelberg. Das Auftreten des CD47-Signals im Übermaß führe jedoch bei der Arteriosklerose dazu, dass sich krankheitsbegünstigende Zellen dem Angriff durch das Immunsystem entziehen.

FORSCHUNG NAH AM PATIENTEN

Der „Wilhelm P. Winterstein-Preis“ wird alljährlich für eine wissenschaftlich herausragende Arbeit auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bevorzugt aus einem patientennahen Forschungsbereich, vergeben. Benannt ist der Preis nach Wilhelm P. Winterstein, der aus eigener Krankheitserfahrung dankbar für die medizinische Hilfe war. „Es gibt nichts Gutes, außer man tut es“, begründete Wilhelm P. Winterstein seinen Entschluss, gemeinsam mit seiner Frau Ursula den jährlichen Förderpreis der Herzstiftung in Höhe von 10 000 Euro zu spenden.

Weitere Informationen unter:

www.herzstiftung.de/herzstiftung-und-forschung/forschung-und-foerderung/wissenschaftspreise

Ein internationales Wissenschaftlerteam unter Leitung von Jarr und Professor Nicholas Leeper (Stanford Universität) hat maßgebliche Schritte aufgezeigt, wie eine Immuntherapie gegen Arteriosklerose funktionieren könnte. Die Forscher haben dazu einen bestimmten Antikörper (Magrolimab) – er richtet sich gegen den Zelloberflächenmarker CD47 – bei Patienten mit Gefäß- und Herzerkrankungen untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Checkpoint-Hemmung die Gefäßentzündung bereits nach neunwöchiger Behandlung verringern kann. Die vielversprechenden Ergebnisse dieser Forschungsarbeit sind im Frühjahr 2021 im „New England Journal of Medicine“ publiziert und nun mit dem Winterstein-Preis der Herzstiftung ausgezeichnet worden.

Weitere klinische Studien sollen nun zeigen, ob die neue Therapieoption nicht nur die Entzündung beeinflussen, sondern tatsächlich auch das Wachstum von Plaques und deren schwere Folgen verhindern kann. Die von den Heidelberger Wissenschaftlern und ihren Kollegen vorgestellten Ergebnisse seien eine wichtige Grundlage für zukünftige Arbeiten, lobt Professor Thomas Voigtländer, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Herzstiftung: „Sie zeigen auf elegante Weise den gelungenen Transfer von Erkenntnissen aus der Immuntherapie gegen Krebs zur Entwicklung neuer Behandlungsmethoden für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.“ cem

Originalpublikation: Jarr, K.-U. et al. (2021): Effect of CD47 Blockade on Vascular Inflammation. doi: 10.1056/NEJMc2029834.