

Vaskuläres CXCR4 reduziert Atherosklerose durch Aufrechterhaltung der arteriellen Integrität

Beweise aus Maus- und Humanstudien

Yvonne Döring & Heidi Noels

Circulation. 2017;136:388–403

Die CXCL12/CXCR4-Chemokin-Ligand/Rezeptor-Achse spielt eine wichtige Rolle in der (Vorläufer-)Zellhomöostase und der Einwanderung von Zellen in verschiedene Gewebe. Bisher konnte eine atheroprotektive Rolle von CXCL12/CXCR4 allerdings nur durch pharmakologische Interventionen nachgewiesen werden, da die somatische Deletion des CXCR4-Gens in Mäusen embryonal tödlich ist. Darüber hinaus fehlten bisher Erkenntnisse zu zellspezifische Effekten und zugrunde liegenden Mechanismen von CXCR4 in der Arterienwand, was uns dazu veranlasst hat, die Relevanz von CXCR4 in vaskulären Zelltypen zu untersuchen:

Um die Rolle von vaskulärem CXCR4 in der Atherosklerose aufzuklären verwendeten wir Apolipoprotein E-defiziente Mäuse, welche darüber hinaus noch eine induzierbare endothelzell- (BmxCreERT2-driven) oder glattmuskelzell-spezifische (SMC, SmmcCreERT2- oder TaglnCre-kontrolliert) Deletion von CXCR4 aufwiesen.

Die zellspezifische Deletion von CXCR4 in arteriellen Endothelzellen oder glatten Muskelzellen erhöhte die atherosklerotische Läsionsbildung in hyperlipidämischen Mäusen deutlich. Wir konnten außerdem zeigen, dass die endotheliale Barrierefunktion durch CXCL12/CXCR4 Aufrecht erhalten wird. Umgekehrt verursachte eine endotheliale CXCR4-Defizienz eine erhöhte Permeabilität des arteriellen Endothels und begünstigte dadurch eine inflammatorische Leukozytenrekrutierung während der Atherogenese. In arteriellen glatten Muskelzellen untertützt CXCR4 eine normale vaskuläre Reaktivität und kontraktile Reaktion, während die CXCR4-Defizienz einen synthetischen glatten Muskelzellphänotyp, das Auftreten von makrophagenähnlichen glatten Muskelzellen in den Läsionen und einen verminderten Cholesterolefflux begünstigte. Darüber hinaus korrelierten Regressionsanalysen beim Menschen das C-Allel des *single nucleotide polymorphism* (SNP) rs2322864 innerhalb des CXCR4-Locus mit einem erhöhten Risiko für KHK. Außerdem zeigten C/C-Risikogenotypträger eine reduzierte CXCR4-Expression in atherosklerotischen Plaques der Karotisarterie, welche außerdem mit einem symptomatischen Krankheitsbild assoziiert waren.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass vaskuläres CXCR4 eine atherosprotektive Funktion hat: i) durch Aufrechterhaltung der arteriellen Integrität durch Erhaltung der endothelialen Barrierefunktion; und ii) durch Stabilisierung eines normalen kontraktiven glatten Muskelzellphänotyps. Eine gezielte Verstärkung dieser protektiven Funktionen von arteriell exprimiertem CXCR4 durch selektive Modulatoren könnten neuartige therapeutische Optionen in der Therapie der Atherosklerose eröffnen.