



Botenstoff APRIL schützt vor atherosklerotischen Herzerkrankungen

(Wien, 26-08-2021) Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Gefäßerkrankung, die ursächlich für die Entstehung von Herzinfarkten und Schlaganfällen verantwortlich und damit die weltweit häufigste Todesursache ist. Die Entstehung der Atherosklerose wird in erster Linie durch die Ablagerung von LDL-Cholesterin und die Ansammlung von Entzündungszellen in der Innenwand der Gefäße verursacht, was in weiterer Folge zum Aufbau atherosklerotischer Plaques führt. ForscherInnen des Klinischen Institutes für Labormedizin der Medizinischen Universität Wien in Zusammenarbeit mit KollegInnen der Universität Lausanne (Schweiz) und der Universität Cambridge (England) haben nun entdeckt, dass ein Botenstoff namens „A Proliferation Inducing Ligand (APRIL)“ einen wesentlichen Schutz vor der Entstehung atherosklerotischer Plaques bietet. Die Studie wurde nun im Top-Journal „Nature“ publiziert.

Die ForscherInnen fanden im Tiermodell heraus, dass Mäuse, die APRIL nicht exprimieren, mehr Atherosklerose entwickelten. In weiterer Folge konnten sie auch zeigen, dass die Injektion von APRIL-neutralisierenden Antikörpern zur Entstehung größerer atherosklerotischer Plaques führt. Erstautor Dimitros Tsiantoulas von der MedUni Wien erklärt: „APRIL bindet an Immunrezeptoren, die hauptsächlich an der Oberfläche von B-Lymphozyten exprimiert werden und reguliert dadurch die Produktion von Antikörpern und das Überleben Antikörper-produzierender Zellen.“ Aus diesem Grund wird APRIL auch als mögliche Zielstruktur zur Therapie von Autoimmunerkrankungen untersucht.

„Unsere ursprüngliche Hypothese war, dass APRIL aufgrund seiner Fähigkeit, die Eigenschaften von B-Lymphozyten - die eine wesentliche Rolle bei der Atherosklerose spielen - zu regulieren, vor der Entstehung atherosklerotischer Plaques schützt. Diese Hypothese stellte sich jedoch als falsch heraus. Wir haben uns daher einer anderen - weniger bekannten - nicht-immunologischen Eigenschaft von APRIL zugewandt, nämlich dessen Eigenschaft, sogenannte Proteoglykane zu binden“ sagt der Forschungsgruppenleiter am Klinischen Institut für Labormedizin der MedUni Wien.

Die AutorInnen fanden zudem heraus, dass APRIL in großen Mengen von Arterien selbst produziert wird und dort das Proteoglykan Perlecan (oder Heparan Sulfate Proteoglycan 2) bindet. Perlecan ist ein großes Molekül, das einen wesentlichen Bestandteil der inneren Schicht von Arterien darstellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung eines APRIL-neutralisierenden Antikörpers in Mäusen, die eine Form von Perlecan exprimieren, welche APRIL nicht bindet, keinen Effekt mehr auf die Entstehung atherosklerotischer Plaques hatte. „Diese Daten zeigen eindeutig, dass die protektive Wirkung von APRIL in der Atherosklerose durch seine Eigenschaft, Proteoglykane in Arterien zu binden, vermittelt wird“, sagt Christoph



Binder, Professor für Atheroskleroseforschung am Klinischen Institut für Labormedizin der MedUni Wien und Senior-Autor der Studie.

Zuvor war bereits gezeigt worden, dass Perlecan die Ablagerung von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand fördert, was dieser Studie zufolge durch APRIL reduziert wird. In weitere Folge konnten die StudienautorInnen einen spezifischen Antikörper identifizieren, der die Bindung von APRIL an Proteoglykane verstärkt und dadurch die Entstehung von Atherosklerose in Mäusen hemmte. „Die Entwicklung von Therapien, die die Bindung von APRIL an Proteoglykane erhöhen, könnte einen neuartigen Ansatz zur Behandlung atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen“, betont Tsiantoulas.

Darüber hinaus untersuchten die AutorInnen auch die Bedeutung von APRIL bei atherosklerotischen Gefäßerkrankungen im Menschen. Mithilfe verschiedenster Methoden, entwickelt von Pascal Schneider, Senior Researcher an der Universität Lausanne und Studien-Co-Autor, entdeckten sie eine weitere, bisher unbekannte Form von APRIL im menschlichen Blut, die sie „non-canonical APRIL“ (nc-APRIL) nannten. Im Unterschied zur bekannten Form von APRIL, welche sie nun als „canonical APRIL“ (c-APRIL) bezeichneten, bindet nc-APRIL ausschließlich Proteoglykane und nicht Immunrezeptoren. „Durch die Analyse von mehr als 3.000 Patientenproben konnten wir zeigen, dass die Blutspiegel von nc-APRIL das Risiko der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen vorhersagen. Das ist ein starker Hinweis dafür, dass die Bindung von APRIL an Proteoglykane auch eine wesentliche Rolle bei atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Menschen spielt“, so Binder.

Service: Nature

"APRIL limits atherosclerosis by binding to heparan sulfate proteoglycans." Dimitrios Tsiantoulas, Mahya Eslami, Georg Obermayer, Marc Clement, Diede Smeets, Florian J. Mayer, Máté G. Kiss, Lennart Enders, Juliane Weißer, Laura Göderle, Jordi Lambert, Florian Frommlet, André Mueller, Tim Hendrikx, Maria Ozsvar-Kozma, Florentina Porsch, Laure Willen, Taras Afonyushkin, Jane E. Murphy, Per Fogelstrand, Olivier Donzé, Gerard Pasterkamp, Matthias Hoke, Stefan Kubicek, Helle F. Jörgensen, Nicolas Danchin, Tabassome, Simon, Hubert Scharnagl, Winfried März, Jan Borén, Henry Hess, Ziad Mallat, Pascal Schneider, Christoph J. Binder. DOI: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03818-3>



Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.