

DPG – Paper of the Month Mai 2022

Developmental endothelial locus-1 protects from hypertension-induced cardiovascular remodeling via immunomodulation

Failer T, Amponsah-Offeh M, Neuwirth A, Kourtzelis I, Subramanian P, Mirtschink P, Peitzsch M, Matschke K, Tugtekin SM, Kajikawa T, Li X, Steglich A, Gembardt F, Wegner AC, Hugo C, Hajishengallis G, Chavakis T, Deussen A, Todorov V. & Kopaliani I.

Bluthochdruck ist nach wie vor der Mortalitätsfaktor Nummer eins mit weltweit hoher sozio-ökonomischer Bedeutung. Bluthochdruck ist weiterhin ein führender Risikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die kausale Rolle des Immunsystems bei bluthochdruckbedingten Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist offensichtlich und erfordert die Entwicklung spezifischer immunmodulatorischer Therapien. In dieser Arbeit untersuchten Physiologen um **Theresa Failer**, **Michael Amponsah-Offeh** und **Irakli Kopaliani** vom **Institut für Physiologie der Technischen Universität Dresden** die mögliche therapeutische Rolle des endogenen anti-inflammatorischen Faktors DEL-1 (developmental endothelial locus-1) beim hypertoniebedingten kardiovaskulären Remodeling. Durch die Verwendung mehrerer methodischer Ansätze konnten wir die schützende Wirkung von DEL-1 umfassend dokumentieren sowie seine Wirkmechanismen untersuchen. DEL-1 wurde in zwei experimentellen Hypertoniemodellen kritisch getestet, eines mit Infusion von Angiotensin II und anderes mit DOCA (Desoxycorticosteronacetat)-Salz-induzierter Hypertonie. In beiden Modellen zeigte DEL-1 eine starke schützende Wirkung auf die Entwicklung des kardiovaskulären Remodelings während der Hypertonie. DEL-1 zeigte eine hohe Wirksamkeit beim Schutz vor Entwicklung der hypertensiven Kardiomyopathie. Unter DEL-1 waren im Vergleich zu Placebo sowohl die Herzfunktion als auch die Koronarperfusion sowie die Gefäßfunktion der Aorta verbessert. DEL-1 Gabe reduzierte das Ausmaß der Blutdrucksteigerung durch eine Hemmung des durch Angiotensin II ausgelösten kardiovaskulären Remodelings. Die experimentelle therapeutische Wirksamkeit von DEL-1 geht über die rein präventive Wirkung hinaus und zeigt auch nach Bluthochdruckentstehung eine solide interventionelle Wirksamkeit. Dies zeigt sich darin, dass DEL-1 seine Remodeling hemmende Wirkung auch bei experimentell-therapeutischer Anwendung ausübte, wenn seine Gabe nach Etablierung der Hypertonie bei den Mäusen begonnen wurde. Die umfangreichen Datenerhebungen legen drei Wirkmechanismen nahe, durch die DEL-1 seine protektiven Wirkungen ausgeübt hat. Erstens hemmt DEL-1 die $\alpha\beta3$ -Integrin-abhängige Aktivierung von pro-MMP2 in aktives MMP2 in kardiovaskulären Geweben. Zweitens stabilisierte DEL-1 $\alpha\beta3$ -Integrin-abhängige anti-inflammatorische CD25+FoxP3+ Treg-Zellen und IL-10-Spiegel. Schließlich führte die Anwendung von DEL-1 zu einer verminderten pro-inflammatorischen Zellrekrutierung und einer verminderten Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen in kardiovaskulären Geweben. Die dargestellten Wirkungen inklusive der immunmodulierenden Mechanismen von DEL-1 weisen auf ein innovatives Wirkprinzip hin, über das Angiotensin II vermitteltes kardiovaskuläres Remodeling und die begleitende Blutdrucksteigerung wirksam gemildert werden können.

J Clin Invest. 2022 Mar 15;132(6):e126155. doi: 10.1172/JCI126155.

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.