

## Thrombozyten als inflammatorische Mediatoren kardiovaskulärer Erkrankungen

Meinrad Gawaz

### Wissenschaftliche Grundlagen

Historisch gehören Thrombozyten zum Koagulationssystem. Neuere Ergebnisse implizieren, dass Thrombozyten auch als inflammatorische Zelle wirken können, an Infektionen (Fitzgerald *Nat Rev Microbiol* 2006) oder pathogen-unabhängiger Inflammation (Gawaz, Langer, May. *JCI* 2005) partizipieren und sogar für die adaptive Immunantwort wichtig sind (Elzey, *Immunity* 2003). Vor wenigen Jahren konnten unsere sowie eine weitere Gruppe unabhängig voneinander aufzeigen, dass Thrombozyten Atherosklerose, eine inflammatorische chronische Erkrankung der arteriellen Gefäße, bereits im frühen Stadium fördern (Massberg, *J Exp Med* 2002, Huo, *Nat Med* 2003). In aktuellen Untersuchungen in einem in vivo Modell der experimentell induzierten Autoimmunen zephalomyelitis (EAE) konnten wir zeigen, dass Thrombozyten im Bereich von inflammatorischen Läsionen vorhanden sind, mit inflammatorischen Zellen interagieren und so die Pathophysiologie der Erkrankung beeinflussen (Abb. 3). Dies war abhängig von einem Rezeptor/Liganden Paar auf Thrombozyt bzw. inflammatorischer Zelle, GPIIb/IIIa. Weiterhin konnten wir eine Interaktion von Thrombozyten mit dendritischen Zellen in vivo im Bereich vaskulärer Läsionen nachweisen (Langer, *ATVB* 2007). Neben Zell-Zell-Interaktionen zwischen Thrombozyten und Leukozyten könnten inflammatorische Effekte durch Thrombozyten auch parakrin vermittelt sein. Fundierte Untersuchungen sind notwendig, um die genauen Mechanismen der thrombozytenvermittelten Inflammation zu charakterisieren.

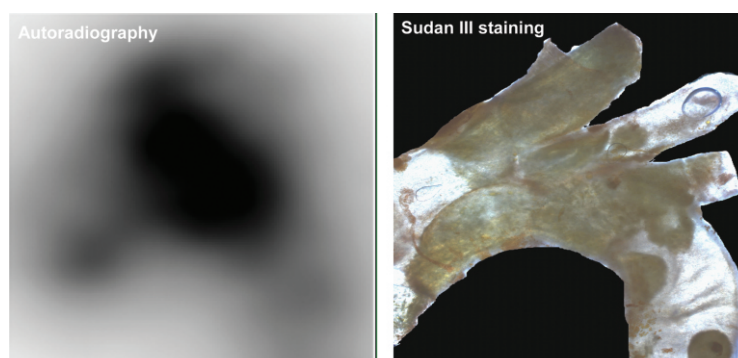
### Ziele

Im geplanten Vorhaben soll die Rolle von

Thrombozyten für inflammatorische kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Myokardinfarkt, Myokarditis, inflammatorische Kardiomyopathie und vaskuläres Remodelling, für welche Mausmodelle in der Arbeitsgruppe etabliert sind, evaluiert werden. Zugrundeliegende Mechanismen der Promotion oder Modulation inflammatorischer Prozesse durch Thrombozyten sollen in geeigneten Knockout Mausmodellen untersucht sowie etablierte (z.B. Clopidogrel) wie in klinischer Erprobung befindliche neue Thrombozyteninhibitoren (z.B. Thrombinantagonisten) getestet werden. So könnten neue Therapieoptionen basierend auf hypothetischen Modellen, die (patho-)physiologische Bedeutung von Thrombozyten als Vermittler von Inflammation in Betracht ziehen, aufgedeckt werden.

### Strategie

Basis für die Evaluation der Rolle von Thrombozyten für inflammatorische Prozesse in kardiovaskulären Erkrankungen bilden die etablierten Mausmodelle der Atherosklerose (apoE<sup>-/-</sup> Maus; Abb. 1), der akuten Myokarditis (Abb. 2), der autoimmun vermittelten inflammatorischen Kardiomyopathie, des Myokardinfarkts sowie der/des vaskulären Regeneration/ Remodellings. Mittels pharmakologischer Ansätze (z.B. Depletion von Thrombozyten) oder genetischen Mausmodellen mit thrombozytenspezifischer Defizienz (z.B. GPIIb/IIIa<sup>-/-</sup> Maus) wird die Rolle von Thrombozyten per se für die verschiedenen Stadien der Erkrankungen sowie Mechanismen identifiziert, wie Thrombozyten Inflammation modulieren, zum Beispiel über die verstärkte Rekrutierung oder die lokale Aktivierung inflammatorischer Zellen.



**Fig. 1:** Atherosclerotic lesion on apoE<sup>-/-</sup> mice and detection of vulnerable plaque areas by radiolabelled GPVI.

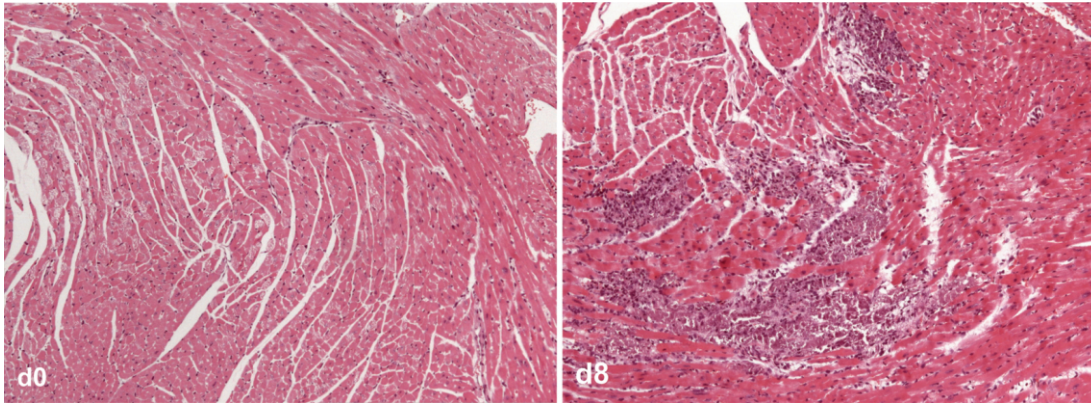


Fig. 2: In vivo model of virus (CVB3) induced acute myocarditis at baseline (day 0) and day 8 after disease induction.

### Platelets as inflammatory mediators of cardiovascular diseases

Beyond their role in hemostasis, platelets have been proposed as important players in inflammation (Gawaz, Langer, May, JCI 2005). Indeed, depletion or inhibition of platelets reduces inflammatory cell recruitment in different settings. Recent data even suggested that platelets participate in adaptive immune responses (Elzey, Immunity 2003). Some years ago, our and another independent group showed for the first time that platelets are critical for the initiation of atherosclerotic lesion formation in vivo (Massberg, J Exp Med 2002, Huo, Nat Med 2003). We could now show in an in vivo model of experimentally induced autoimmune encephalomyelitis (EAE) that platelets are present in inflammatory lesions, interact with inflammatory cells and thereby modulate disease progression. This was dependent on distinct receptor/ligand interactions between platelet GPIb and inflammatory cell Mac-1. Besides facilitating leukocyte recruitment, platelets may influence inflammation in many more ways, for example the paracrine secretion of cytokines or chemokines. In the planned project, the role of platelets for major cardiovascular diseases involving inflammation such as atherosclerosis, myocarditis or myocardial infarction are to be investigated (Fig. 1&2). We will use mouse models established in our group and apply pharmacological and genetic approaches to identify involved mechanisms, how platelets may modulate inflammation in these diseases. Thereby, novel so far neglected therapeutic options based on the function of platelets as inflammatory cells may be discovered, especially as constantly new drugs targeting platelet receptors such as thrombin inhibitors are introduced into clinical trials.

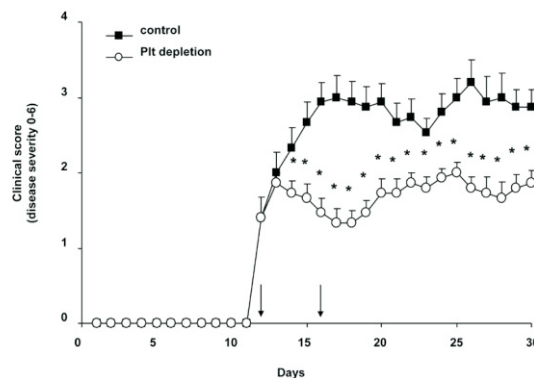


Fig. 3: Platelet depletion results in reduced autoimmune encephalomyelitis (EAE) disease severity in vivo.

### Projektleitung

Prof. Dr. Meinrad Gawaz  
Dr. Harald F. Langer

Eberhard Karls Universität Tübingen  
Innere Medizin III - Kardiologie und  
Kreislaufkrankungen  
Universitätsklinikum Tübingen  
Otfried-Müller-Straße 10  
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 83688  
Fax: 0049/(0)7071/29 5749

meinrad.gawaz@med.uni-tuebingen.de  
harald.langer@med.uni-tuebingen.de

www.medizin.uni-tuebingen.de/  
kardiologie/

