

REGULATION OF LIPOPROTEIN(A) BY INTERLEUKIN-6 IN HUMANS

M.Sc. oec. troph. Nike Müller

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Laudes

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind immer noch die führende Todesursache bei Frauen und Männern in der westlichen Welt. Es gibt verschiedene Faktoren wie viszerale Adipositas, Hypertonie, Insulinresistenz und atherogene Dyslipidämie, welche zum Risiko des kardiovaskulären Todes substantiell beitragen. *Low density lipoprotein* (LDL) Moleküle initiieren die frühe Atherogenese. Eines der atherogensten Lipoproteine ist Lipoprotein(a) [Lp(a)], das aus einem LDL-ähnlichem Partikel und dem Apolipoprotein(a) [Apo(a)] besteht. Zirkulierende Lp(a) Serumspiegel jedoch sind bemerkenswerterweise gegen gewöhnliche lipidsenkende Therapien eher resistent. Eine Ausnahme ist Niazin, welches erhöhte Lp(a) Serumspiegel effektiv senken kann. Aufgrund von schweren Nebenwirkungen wurde Niazin allerdings in Europa bereits im letzten Jahr vom Markt genommen. Somit sind derzeit neben der sehr kostenintensiven, aufwändigen und zudem noch invasiven Lipid-Aphärese keine effektiven Therapiemöglichkeiten für die Reduktion von Lp(a) verfügbar. Aus diesem Grund werden alternative gut verträgliche und geeignete Therapieansätze benötigt, um erhöhte Lp(a) Serumspiegel zu senken. In einer jüngsten klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Inhibition des Interleukin-6 (IL-6) Signalweges durch Tocilizumab (TCZ) die Lp(a) Serumspiegel in Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) bis zu 50% erniedrigt. Folglich könnte man davon ausgehen, dass TCZ als neuer, erfolversprechender Ansatz für die Behandlung von erhöhtem Lp(a) betrachtet werden kann. Um auf Kausalität zu prüfen und mögliche Störfaktoren innerhalb der klinischen Studie zu exkludieren, intendierte diese Arbeit, die Apo(a)-induzierende Fähigkeit von IL-6 und die Apo(a)-inhibierende Fähigkeit von TCZ auf molekularer Ebene im humanen Model *in vivo* und *in vitro* weiter zu untersuchen. Um diese Fragestellung zu bearbeiten, wurden molekulare, zelluläre und physiologische Experimente sowie auch Assoziationsstudien kombiniert, um regulatorische Determinanten von Lp(a) im Menschen zu analysieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass der Lp(a)-reduzierende Effekt durch TCZ spezifisch für IL-6 ist, da eine anti-TNF- α Therapie die Lp(a) Serumspiegel in RA Patienten nicht veränderte. Weiterhin wurden signifikante Assoziationen zwischen Determinanten wie IL-6, dem C-reaktivem Protein (CRP), dem Body Mass Index sowie auch dem Insulinresistenz-Index (HOMA) und Lp(a) in 1153 Probanden gefunden. Unter diesen waren IL-6 und Akut-Phase-Protein CRP am stärksten mit Lp(a) assoziiert. Mechanistische Zellkulturstudien zu IL-6 und Apo(a) bestätigten, dass IL-6 Apo(a) spezifisch induziert, und dass TCZ die IL-6-induzierte Apo(a) Expression auf Promoter, Transkript und Proteinebene in kultivierten Hepatozyten aufhebt. Da bekannt ist, dass der Promoter des Apo(a)-Gens sechs IL-6 responsive Elemente (IL-6-RE) besitzt, wurde der Apo(a) Promoter trunkiert, um explizit zu untersuchen, welche/s der sechs IL-6-RE für die Apo(a) Transkription verantwortlich ist/sind. Hierbei ergab sich, dass hauptsächlich IL-6-RE 6 die Apo(a) Transkription reguliert. Die IL-6-abhängige Bindung des Transkriptionsfaktors STAT3 an IL-6-RE 6 wurde ebenfalls in einem nachfolgenden EMSA Experiment verifiziert. Zusätzlich wurde demonstriert, dass nicht nur der Apo(a), sondern auch der LDL Metabolismus durch IL-6 und TCZ beeinflusst wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Arbeit zahlreiche Beweise liefert, dass (1) IL-6 spezifisch Apo(a) und letztlich Lp(a) auf verschiedenen molekularen Ebenen *in vivo* und *in vitro* induziert und dass dadurch (2) eine IL-6 Rezeptor Blockierung durch TCZ eine vielversprechende zukünftige Therapieoption sein kann, um erhöhte Lp(a) Serumspiegel zu behandeln und um das kardiovaskuläre Risiko in betroffenen Patienten zu reduzieren. TCZ würde daraus folgend eine geeignete Alternative zur aufwendigen Lipid-Aphärese darstellen.