



SPECIFICATION OF IMMUNE MODULATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT OPERATION (CABG)

The role of ST2 in immune responses

Tina Niederpold

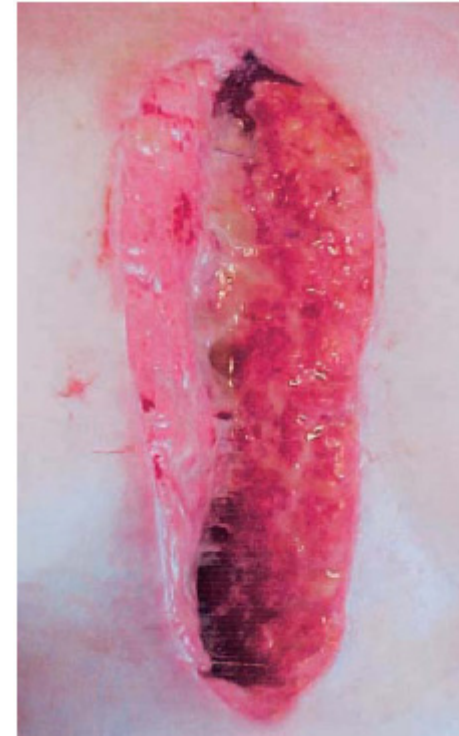
CABG – EINE HÄUFIGE OPERATION

- 3.490 Bypass Operationen in Ö im Jahr 1993 (446 pro 1 Million EW)
- Komplikationen:
 - Vorhofflimmern
 - Blutungen
 - Perikarderguss
 - INFEKTIONEN

	Average Cost, Mean ± SD \$	Incremental Cost of Complication	Average LOS, Mean ± SD Days	Incremental LOS of Complication
Patients without complication	29,477 ± 17,358	–	9.0 ± 5.8	–
Patients with post-op infection	67,115 ± 65,450	+ 35,307	25.2 ± 23.2	+ 15.5
Patients with septicemia	90,843 ± 71,594	+ 59,204	31.0 ± 24.5	+ 21.3

KOMPLIKATIONEN - MEDIASTINITIS

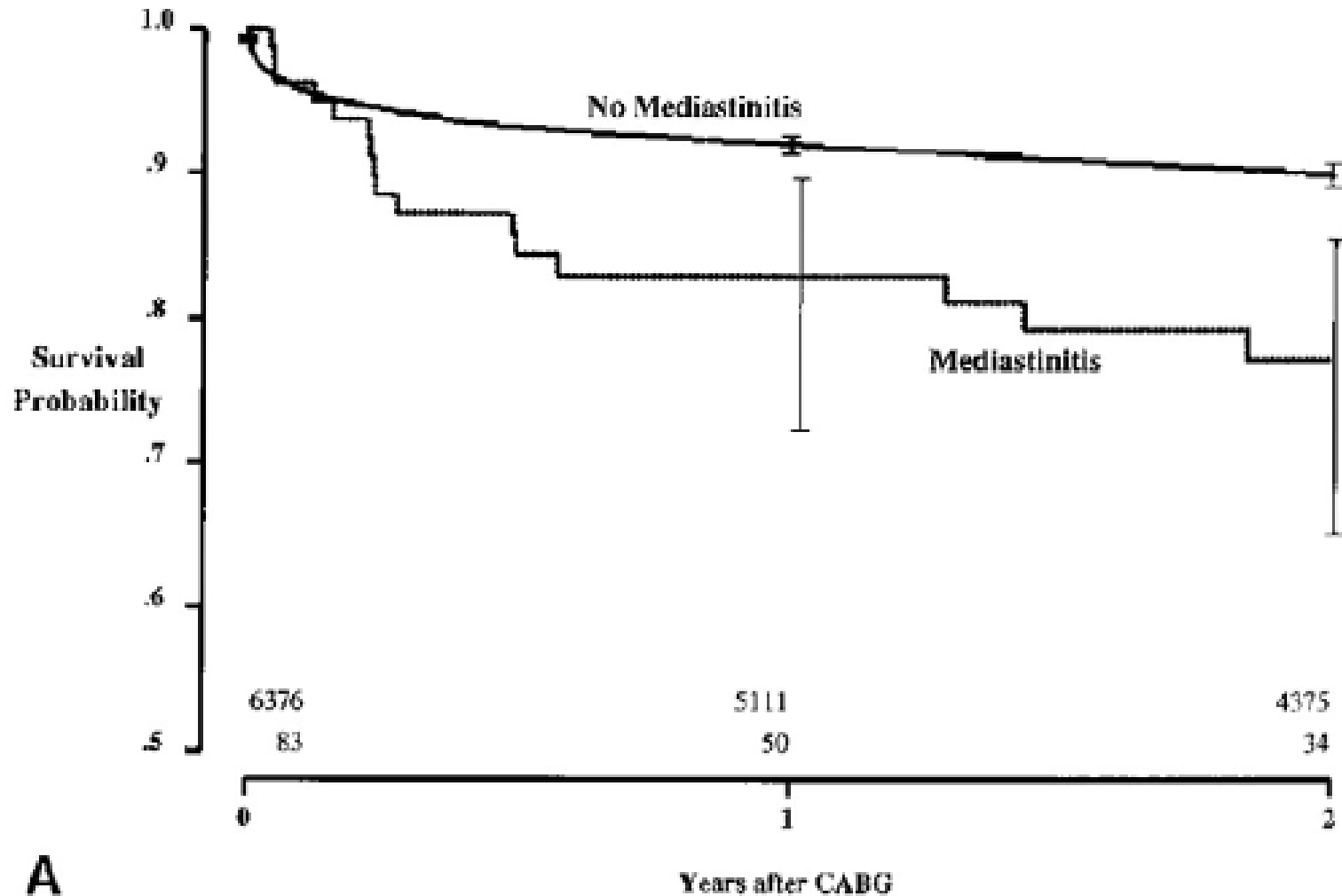
- 0,5-5% der CABG Operationen
- Zeichen einer Mediastinitis
 - Sternale Instabilität
 - Fieber
 - Leukozytose
 - Sekret aus der Wunde
- Therapie
 - Breitband-Antibiotika
 - Debridement
 - VAC-Einbau



Luckraz, H., et al., J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(2): p.301-5.



KOMPLIKATIONEN - MEDIASTINITIS



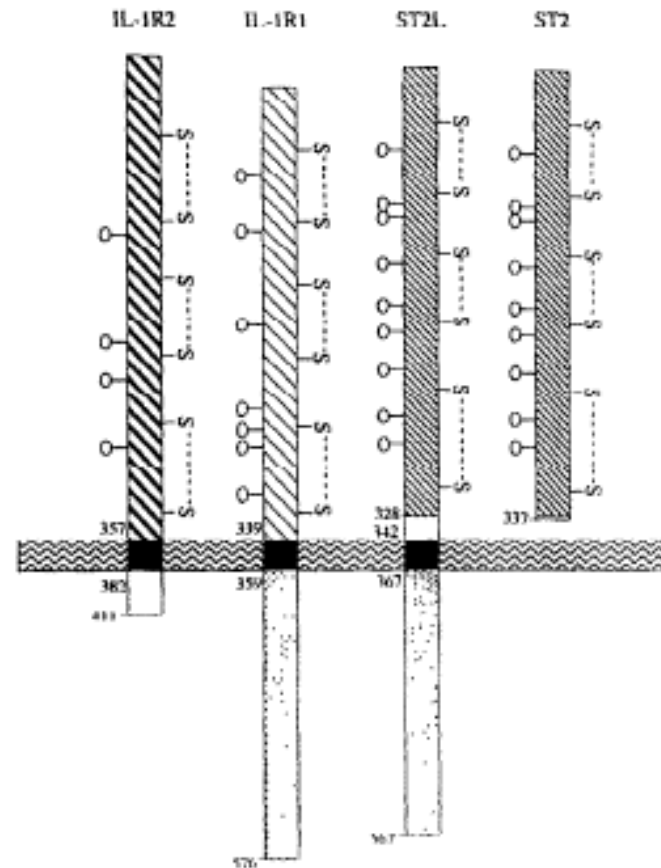
A

Milano, C.A., et al., Circulation, 1995. 92(8): p. 2245-51.

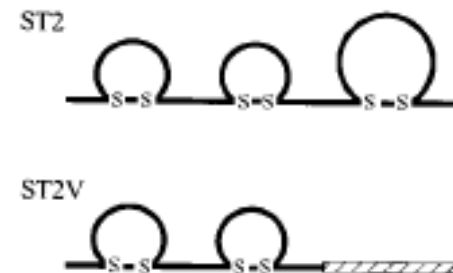


WAS IST ST2?

- Entdeckung 1989 durch S. Tominaga
- cDNA der Maus-Fibroblasten-Zelllinie BALB/c-3T3
- Ähnlichkeit zum extrazellulären Teil des IL-1 Rezeptors
- Mitglied der Immunglobulin Superfamily
- ST2L, sST2, ST2V, ST2LV



Yanagisawa, K., et al., FEBS Lett, 1993. **318**(1): p. 83-7.



Tominaga, S., et al., Biochem Biophys Res Commun, 1999. **264**(1): p. 14□8.



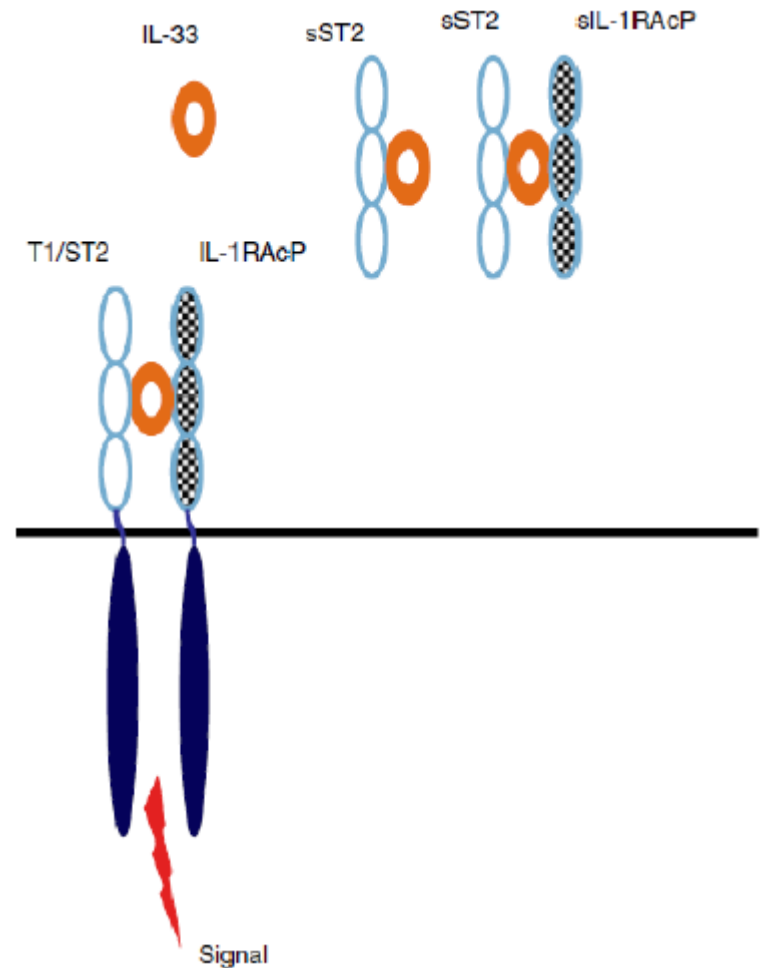
ST2L – DER REZEPTOR

- Marker von aktivierten T_H2-Zellen
- Expression erst nach der Produktion von type 2 cytokines
- Expression stimuliert durch APC oder T-cell-derived cytokines
 - IL-6
 - IL-1, TNF-alpha, IL-5
- Heraufreguliert bei
 - Lungengranulomen aufgrund von *Schistosoma mansoni*
 - HIV
- Monoklonaler Anti-ST2L-Antikörper wirksam bei
 - Eosinophilie der Lunge bei RSV-Infektion
 - Abwehr von *Leishmania major*
 - Allergene Provokation mit Ovalbumin



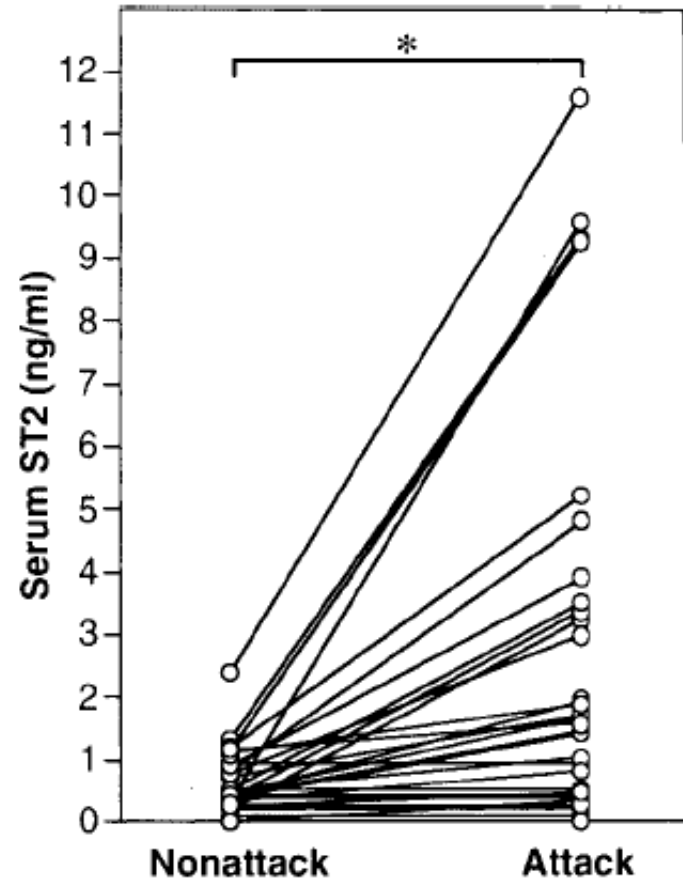
IL-33 – DER LIGAND

- Chromatin-assoziiertes nuclear factor
- Endogenes Alarm-System „Alarmin“
- Wirkungen
 - Produktion von T_H2-Zytokinen
 - Produktion von IgE und IgA
 - Chemoattractant für T_H2 Zellen
 - Reifung, Adhäsion, Überleben und Zytokinproduktion von Mastzellen
 - Überleben und Zytokinproduktion von Eosinophilen
 - Eosinophilie
 - Splenomegalie
 - Histologische Veränderungen im GIT und der Lunge



SOLUBLE ST2 - ERHÖHUNG

- Atopisches Asthma
- Subarachnoidalblutung
- Autoimmunerkrankungen
- Akuter Schub einer idiopathischen pulmonalen Fibrose
- Myokardinfarkt
- Sepsis

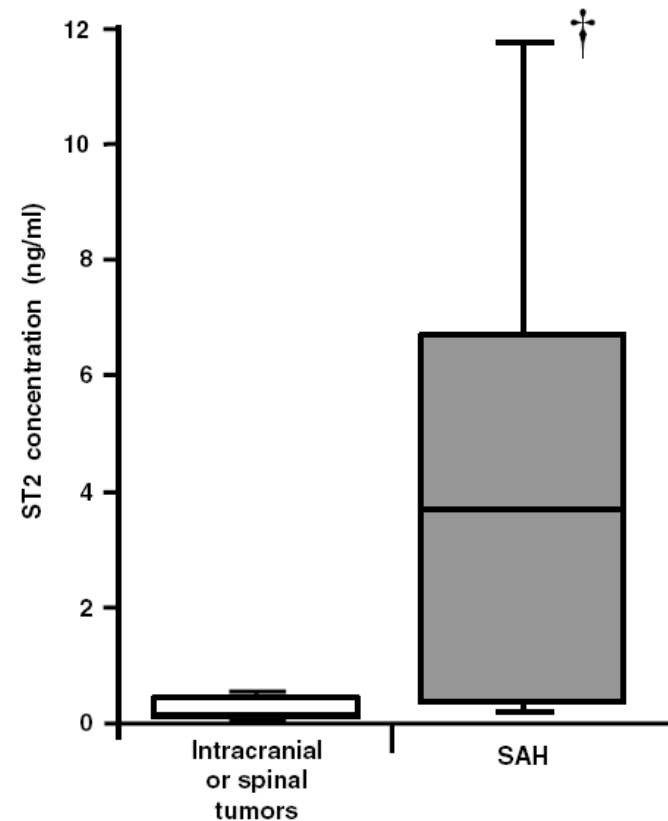


Oshikawa, K., et al., Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164(2)**: p. 277-81.



SOLUBLE ST2 - ERHÖHUNG

- Atopisches Asthma
- Subarachnoidalblutung
- Autoimmunerkrankungen
- Akuter Schub einer idiopathischen pulmonalen Fibrose
- Myokardinfarkt
- Sepsis

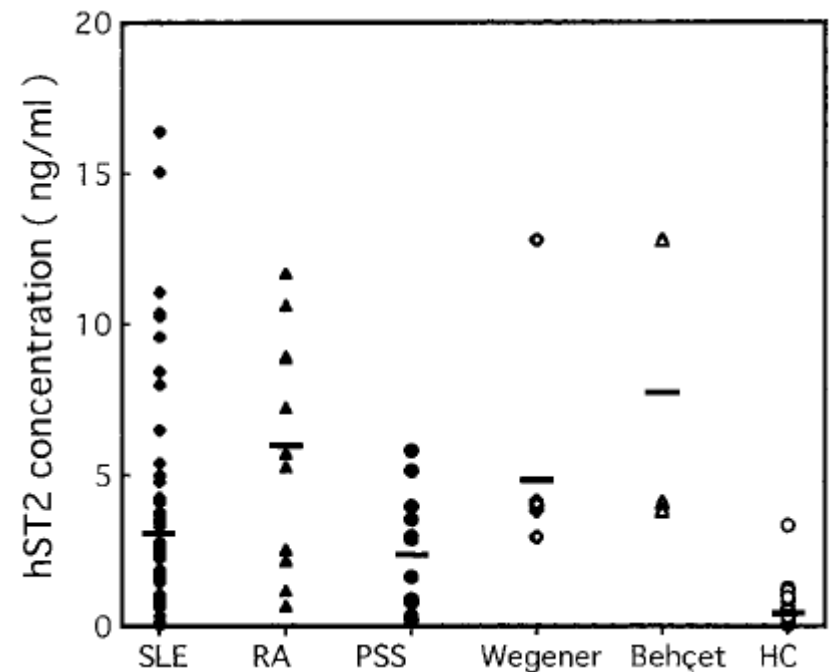


Kanda, M., et al., Acta Neurol Scand, 2006. **113(5)**: p. 327-33.



SOLUBLE ST2 - ERHÖHUNG

- Atopisches Asthma
- Subarachnoidalblutung
- Autoimmunerkrankungen
- Akuter Schub einer idiopathischen pulmonalen Fibrose
- Myokardinfarkt
- Sepsis

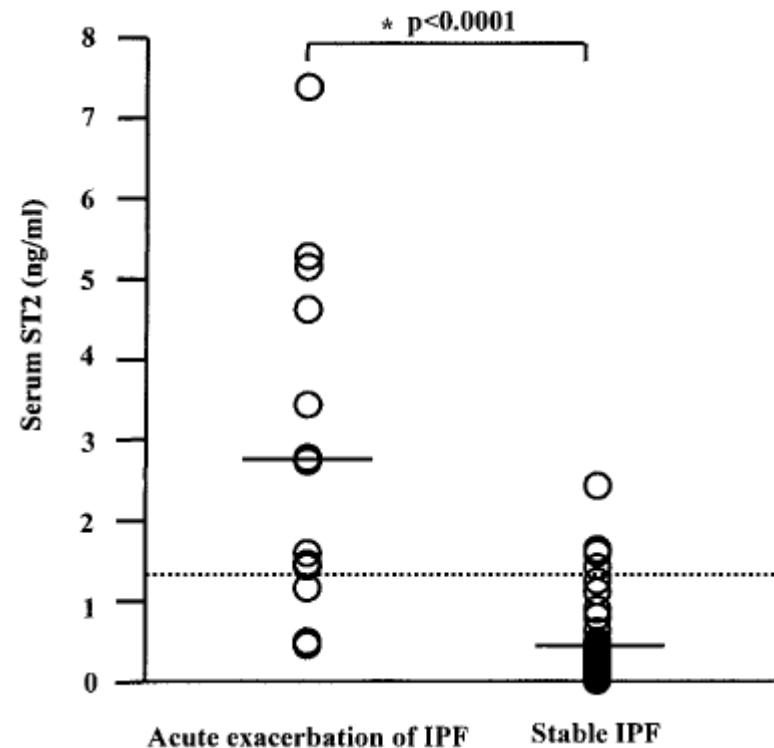


Kuroiwa, K., et al., Biochem Biophys Res Commun, 2001. **284(5)**: p. 1104-8.



SOLUBLE ST2 - ERHÖHUNG

- Atopisches Asthma
- Subarachnoidalblutung
- Autoimmunerkrankungen
- Akuter Schub einer idiopathischen pulmonalen Fibrose
- Myokardinfarkt
- Sepsis

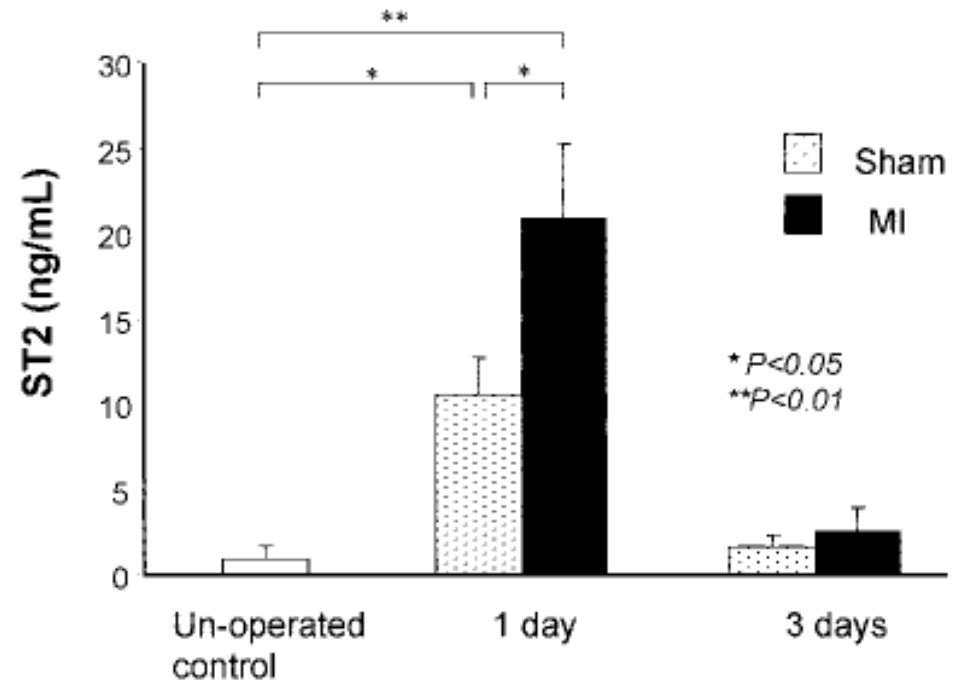


Tajima, S., et al., Chest, 2003.
124(4): p. 1206-14.



SOLUBLE ST2 - ERHÖHUNG

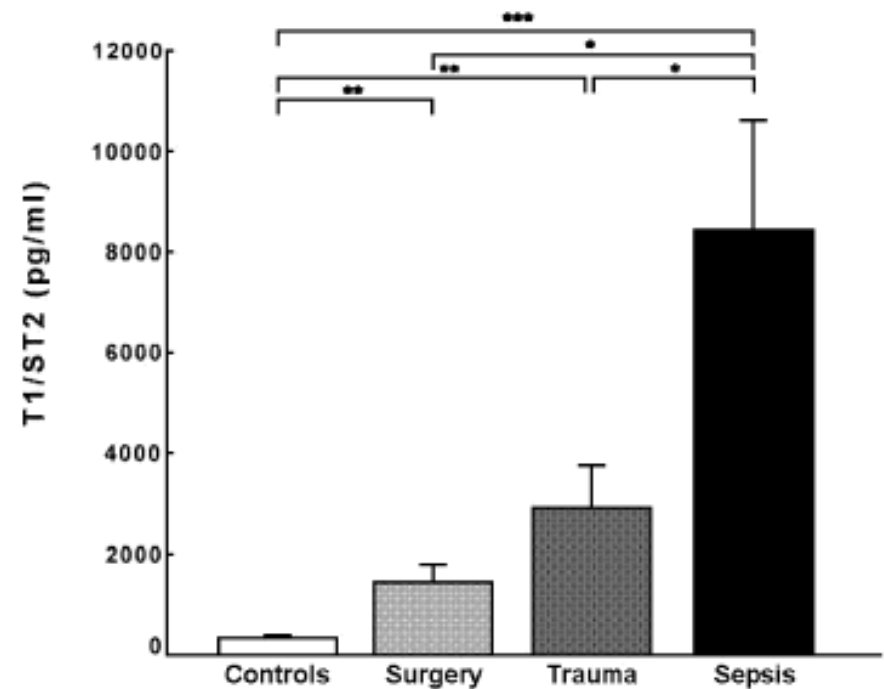
- Atopisches Asthma
- Subarachnoidalblutung
- Autoimmunerkrankungen
- Akuter Schub einer idiopathischen pulmonalen Fibrose
- Myokardinfarkt
- Sepsis



Weinberg, E.O., et al., Circulation, 2002. **106**(23): p. 2961-6.

SOLUBLE ST2 - ERHÖHUNG

- Atopisches Asthma
- Subarachnoidalblutung
- Autoimmunerkrankungen
- Akuter Schub einer idiopathischen pulmonalen Fibrose
- Myokardinfarkt
- Sepsis

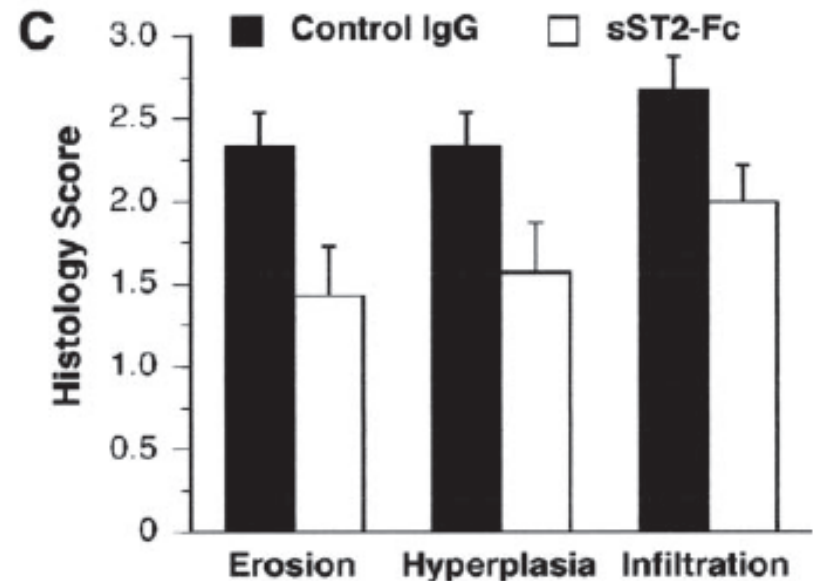


Brunner, M., et al., Intensive Care Med, 2004. **30**(7): p. 1468-73.



THERAPIE MIT SST2-FC

- Kollagen-induzierte Arthritis
- Ischämie-Reperfusionsschaden der Leber
- Ischämie-Reperfusionsschaden des Darms
- LPS

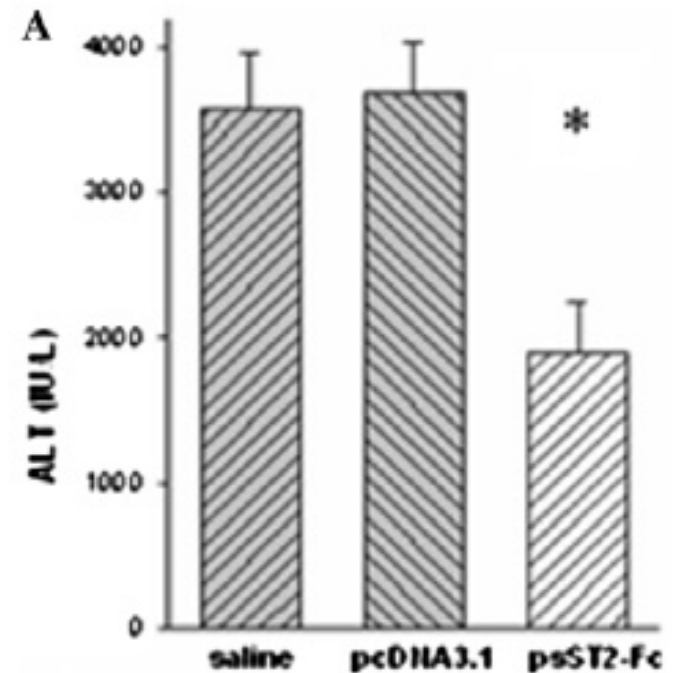


Leung, B.P., et al., J
Immunol, 2004. **173**(1): p.
145-50.



THERAPIE MIT SST2-FC

- Kollagen-induzierte Arthritis
- Ischämie-Reperfusionsschaden der Leber
- Ischämie-Reperfusionsschaden des Darms
- LPS

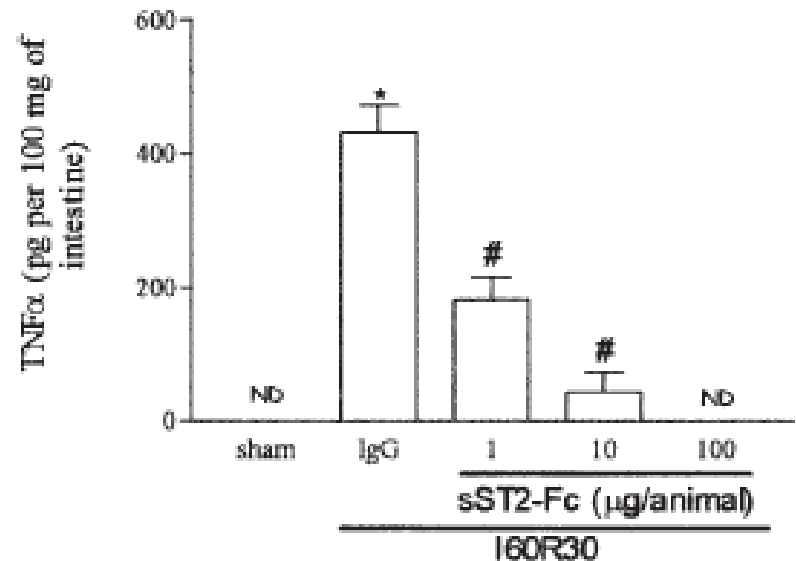


Yin, H., et al., Biochem Biophys Res Commun, 2006. **351**(4): p. 940-6.



THERAPIE MIT SST2-FC

- Kollagen-induzierte Arthritis
- Ischämie-Reperfusionsschaden der Leber
- Ischämie-Reperfusionsschaden des Darms
- LPS

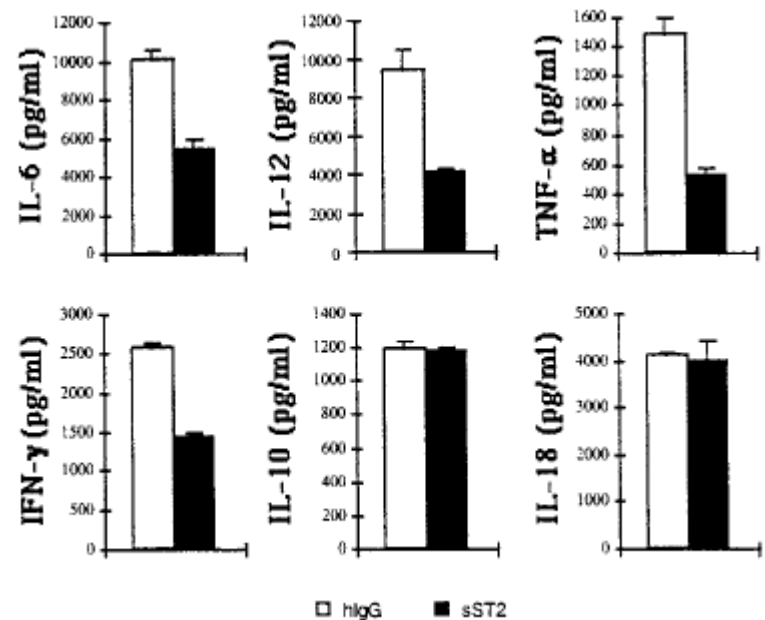
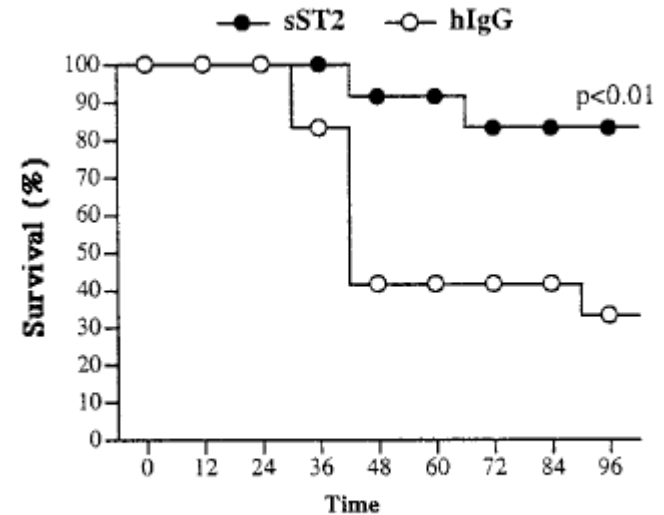


Fagundes, C.T., et al., J Leukoc Biol, 2007. **81**(2): p. 492-9.



THERAPIE MIT SST2-FC

- Kollagen-induzierte Arthritis
- Ischämie-Reperfusionsschaden der Leber
- Ischämie-Reperfusionsschaden des Darms
- LPS

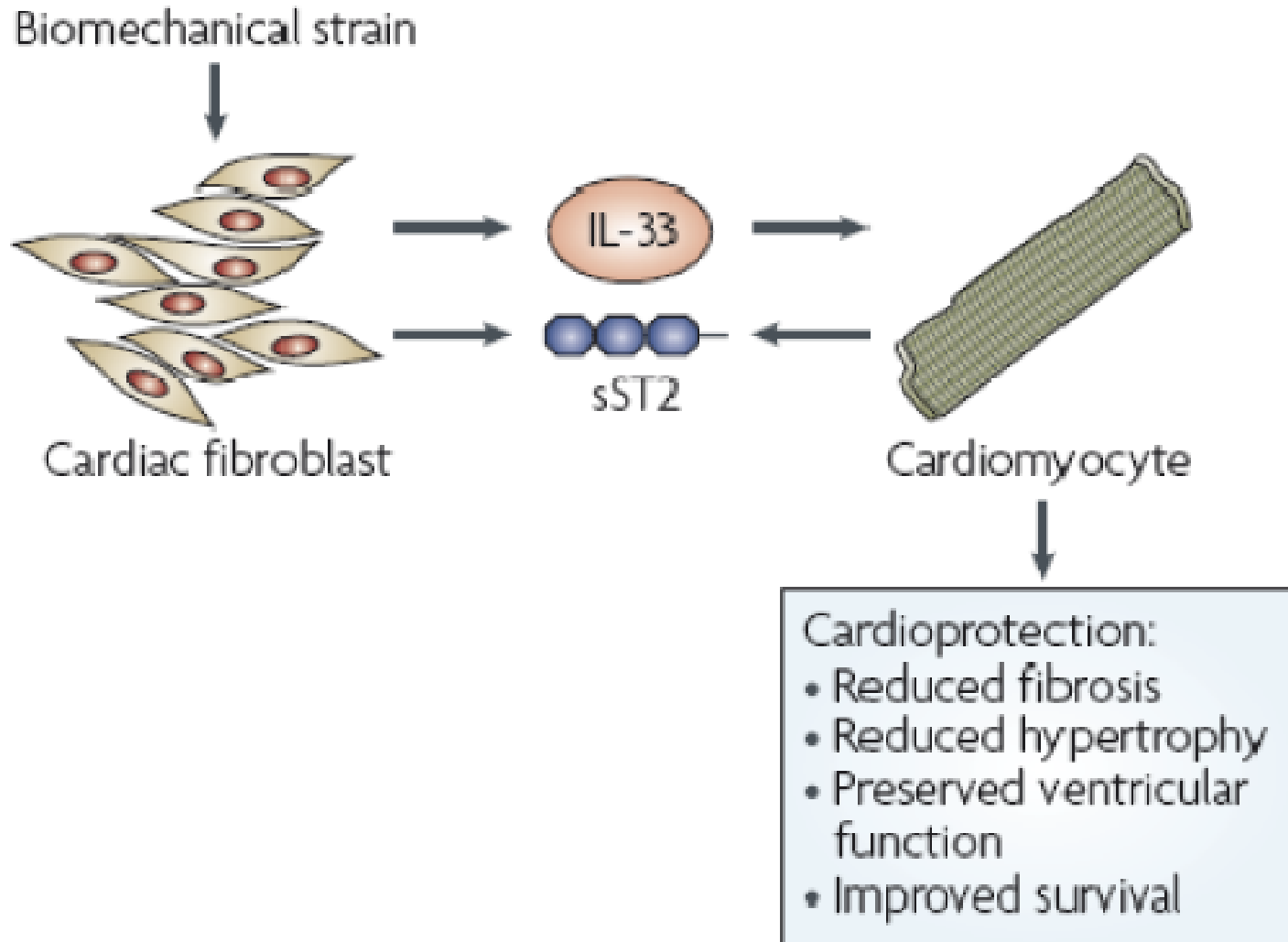


SST2 ALS PROGNOTISCHER MARKER

- Erhöhte Serumwerte von sST2 bei kongestiver Herzinsuffizienz
- Korrelation mit BNP, proANP und Norepinephrin
- Assoziation mit 1-Jahres-Mortalität bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz und Dyspnoe aufgrund von Lungenerkrankungen



SST2 ALS PROGNOTISCHER MARKER



DAS CABG PROJEKT

- 16 Patienten
- ELISA Anti-inflammatorische Zytokine
 - ST2
 - IL-4
 - IL-10
- ELISA Pro-Inflammatorische Zytokine
 - IL-6
 - IL-8
 - IFN-gamma
- Immunglobulin-Isotyp Analyse
 - IgE
 - IgM
 - IgG

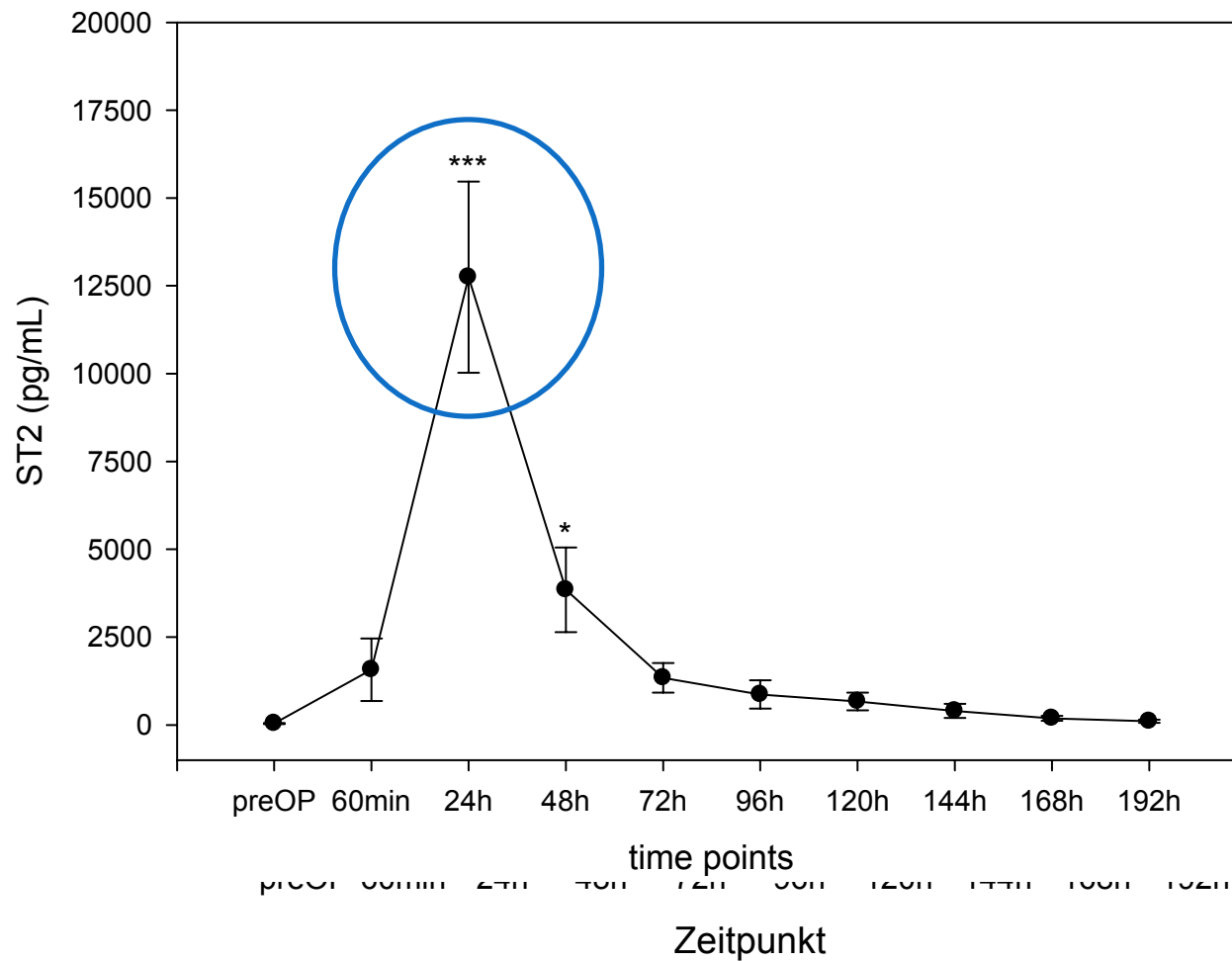


DEMOGRAFIK

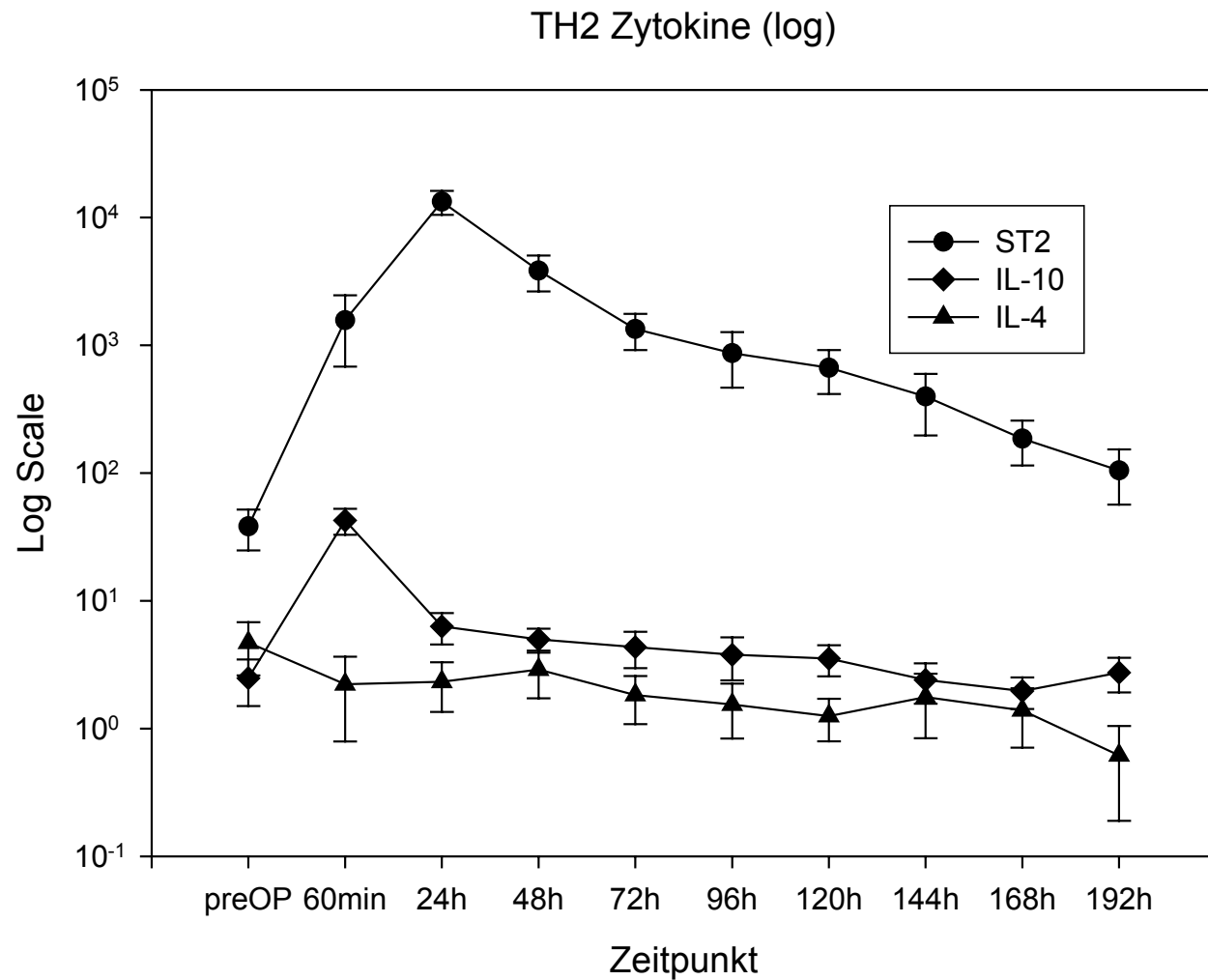
Parameter	Mean±SEM
Age (years)	58.8±2.8
Sex (%male)	81.3
BMI	27.8±2.1
NYHA (class)	3.1±0.1
EF (%)	45.6±2.9
Euroscore	5.1±0.7
Average number of grafts	3.8±0.2
Aortic clamping time (min)	79.3±7.6
ECC	107.9±11.1
Transfused Units	1.4±0.5
Creatine kinase-MB after 24 hours (%)	8.1±0.7



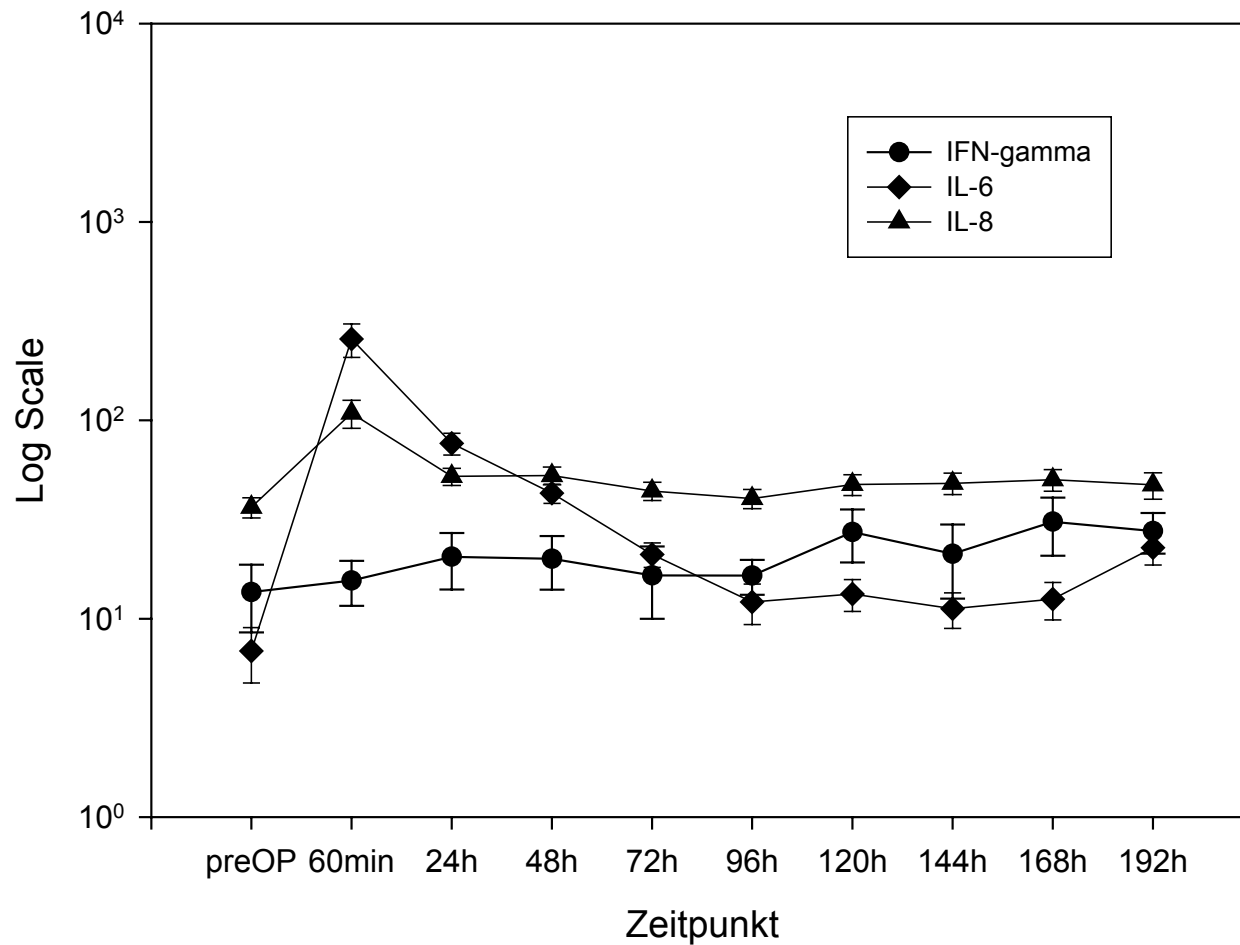
CABG DATEN I



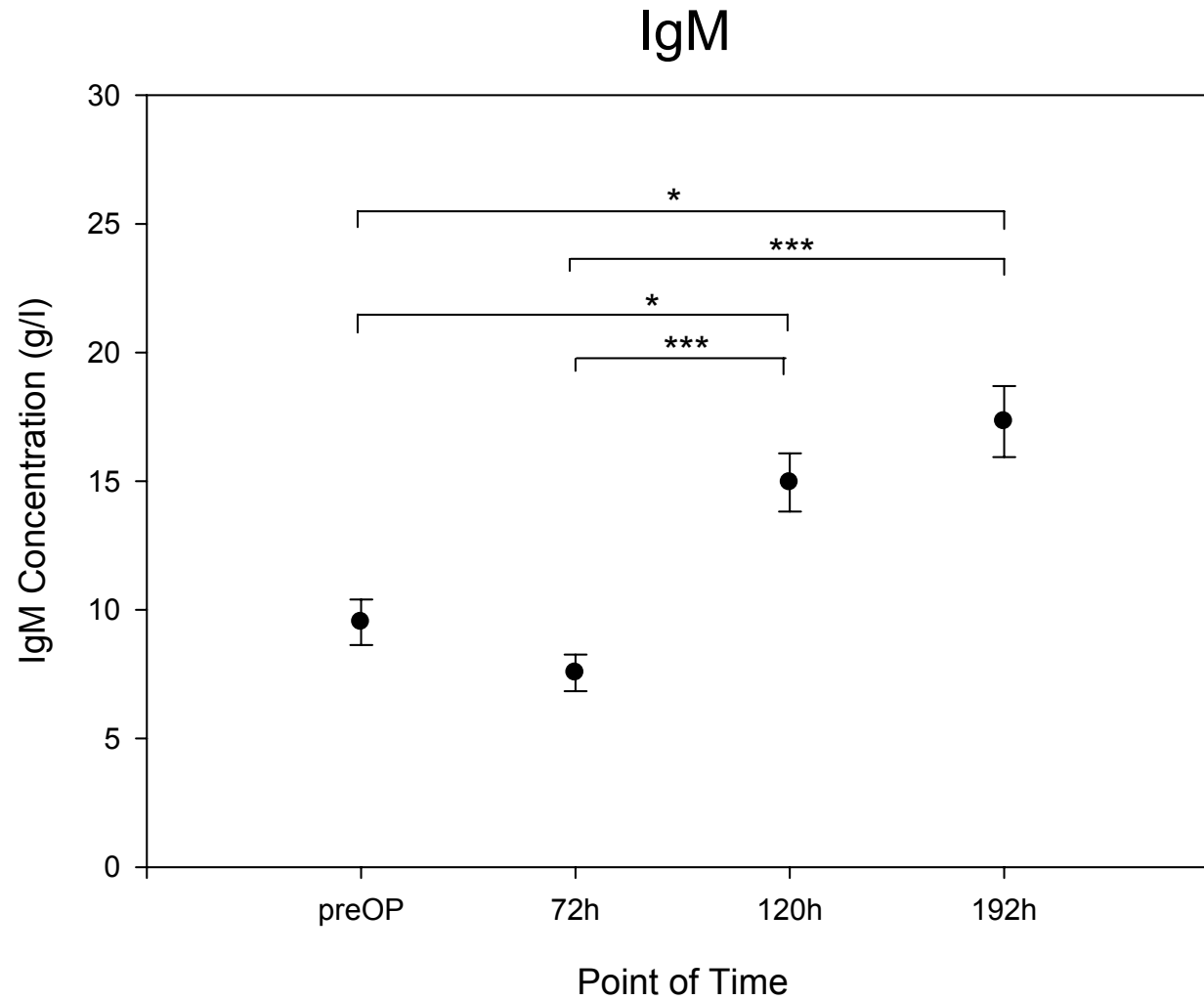
CABG DATEN II



CABG DATEN III



CABG DATEN III



WAS BEDEUTET DAS?

- **350-fache** Erhöhung von sST2 innerhalb von 24 Stunden nach der Operation
- Erhöhung anderer Zytokine nur 60 Minuten nach OP nachweisbar
- IL-10-Erhöhung spricht für eine regulierende anti-inflammatorische Antwort auf die Herz-Lungen-Maschine

- → T_H2 Ausrichtung

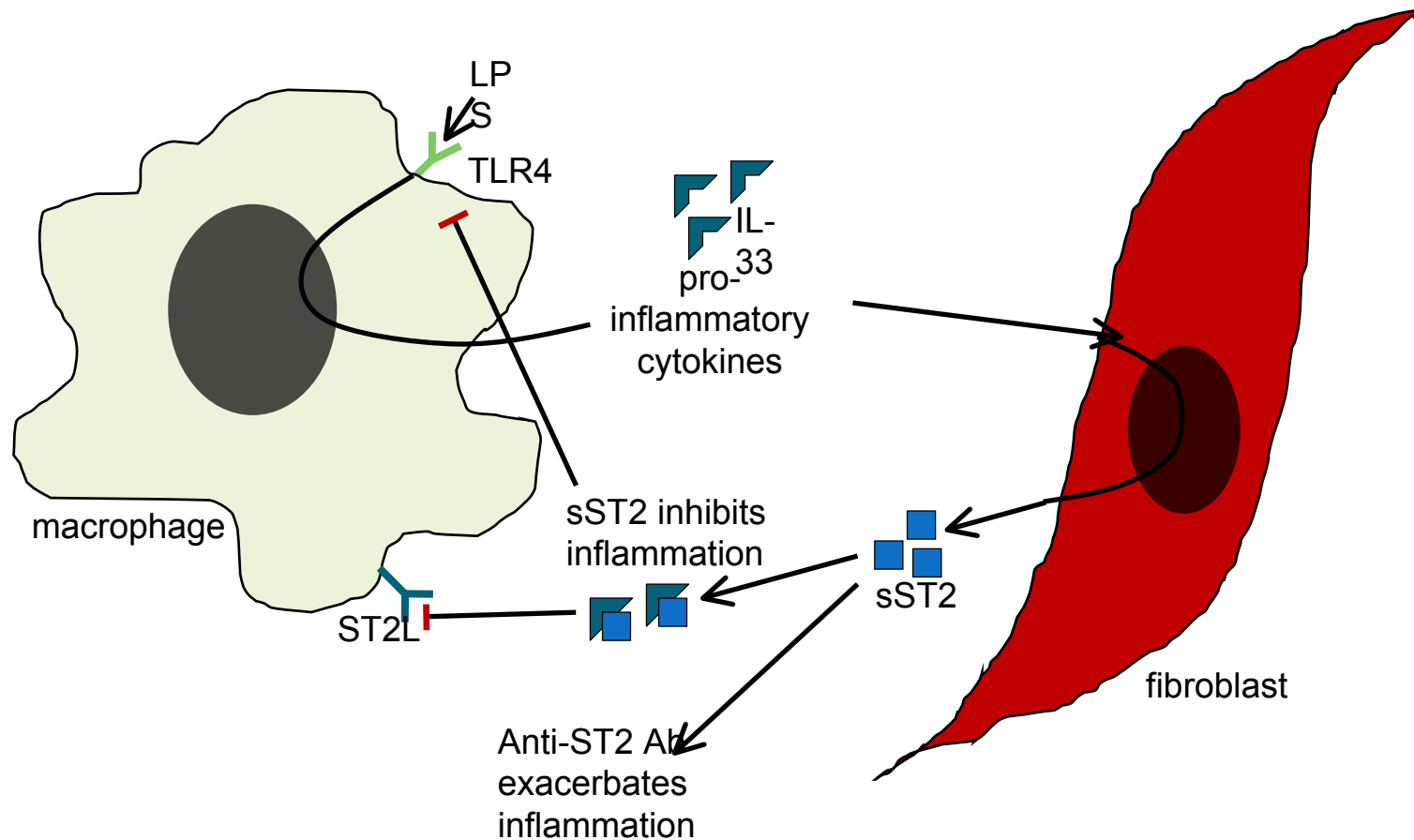


WIE KOMMT ES ZU DIESER MASSIVEN SST2-SEKTRETION?

- Zwei mögliche Mechanismen:
- cardioprotective fibroblast-cardiomyocyte paracrine system
 - Pro-inflammatorischer Stimulus durch IL-33
 - Gegenregulatorische sST2-Antwort
- Innate immunity / TLR
 - Kontakt mit der Herz-Lungen-Maschine imitiert mikrobielle Stoffe
 - Signal mittels pathogen-associated molecular pattern receptors
 - Erhöhung der T_H1 Antwort
 - Gegenregulation durch T_H2 Zytokine



WAS FÜR EINEN EINFLUSS HAT DIE SST2-ERHÖHUNG AUF DAS IMMUNSYSTEM?



KONSEQUENZEN FÜR DIE PATIENTEN?

- Vorübergehende Immunsuppression nach CABG möglich
- sST2-Erhöhung im Serum nachgewiesen
- Erhöhtes Risiko möglich
- Konsequenzen bedenken → bei Hochrisiko-Patienten zusätzliche Prophylaxe



**DANKE FÜR DIE
AUFMERKSAMKEIT!**

