

Forschungsschwerpunkte – Dr. Dr. Thimoteus Speer

Die Forschungsschwerpunkte von Thimoteus Speer und seiner Arbeitsgruppe an der Universität des Saarlandes liegen in der Untersuchung der Mechanismen kardiovaskulärer Komplikationen bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Die Zahl an Menschen mit einer chronischen Niereninsuffizienz in Deutschland steigt kontinuierlich. Im Vergleich zu Nierengesunden ist die Sterblichkeit (Mortalität) dieser Patientinnen und Patienten dramatisch erhöht. Die Hauptursache hierfür sind kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle. Während bei Nierengesunden klassische Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Rauchen eine Rolle spielen, führen bei Menschen mit Niereninsuffizienz weitere spezifische Faktoren zur Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Speer und seine Arbeitsgruppe konnten dabei erstmals zeigen, dass das gemeinhin als „gutes Cholesterin“ geltende „High-Density Lipoprotein“ (HDL) bei Nierenkranken nicht nur seine protektiven Eigenschaften auf das Blutgefäßsystem verliert, sondern aktiv die Blutgefäße schädigt. In detaillierten grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten konnte erstmals gezeigt werden, dass die molekulare Zusammensetzung des HDLs von Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz im Vergleich zu der Nierengesunder grundlegend verändert ist. Dieses modifizierte HDL aktiviert dann das angeborene Immunsystem, das normalerweise für die Abwehr von Krankheitserregern oder schädigenden Substanzen verantwortlich ist, und löst somit eine systemische Entzündungsreaktion im Körper aus. Dies führt zu einer verminderten Heilung von Schäden der Blutgefäße, zum Bluthochdruck und zur Entstehung einer Atherosklerose, der Grundlage von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Ein wesentlicher Aspekt von Speers Arbeit ist ein translationaler Versuchsansatz, das heißt die direkte Übertragung der im Labor erzielten Ergebnisse auf die Patientinnen und Patienten. So konnten diese experimentellen Arbeiten in mehreren großen klinischen Studien an teilweise mehr als 100.000 Probanden bestätigt werden. Insgesamt haben diese Arbeiten dazu geführt, dass sich das klassische Bild der Lipoprotein-Biologie von HDL als dem „guten Cholesterin“ in den letzten Jahren vollständig gewandelt hat. Speers Arbeiten haben HDL als neuen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz identifiziert.

Diese Ergebnisse haben Einzug die entsprechenden Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften gefunden.

Neben HDL befasst sich Speers Arbeitsgruppe auch mit den anderen Lipoprotein-Klassen wie dem LDL und VLDL. Während ein hohes LDL einen bekannten Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose darstellt, konnte erstmals nachgewiesen werden, dass das LDL Nierenkranker in seiner molekularen Struktur ebenfalls grundlegend verändert ist. Dadurch potenzieren sich seine Blutgefäß-schädigenden Eigenschaften bei einer Niereninsuffizienz. Darüber hinaus konnte erstmals nachgewiesen werden, dass im VLDL Nierenkranker ein bestimmtes Protein akkumuliert und dass dieses von einem bestimmten Bestandteil des angeborenen Immunsystems, dem NALP3 Inflammasom, erkannt wird. Dies führt dann über einen bislang völlig unbekanntem Signalweg zur Entstehung einer generalisierten Entzündungsreaktion. Auch diese Ergebnisse konnten in einer großen klinischen Studie an mehr als 50.000 Patientinnen und Patienten bestätigt werden.

Insgesamt haben die Untersuchungen von Speers Arbeitsgruppe zu einem völlig neuen Verständnis der Rolle der Lipoproteine bei Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen generell und besonders bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz geführt. Diese werden aktuell im Sonderforschungsbereich SFB/TRR 219 zwischen der Universität des Saarlandes und der RWTH Aachen weiter detailliert untersucht, in dem Speer ein Teilprojekt leitet.