

Diplomarbeit

**Gibt es direkte immunologische Effekte von HDL und
welche Einflüsse auf diese gibt es?**

eingereicht von

Tobias Remschmidt

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Michael Holzer PhD

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.rer.nat. Susanne Sattler

Graz, 22. Oktober 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 22. Oktober 2025

Tobias Remschmidt, eh.

Zusammenfassung

High density Lipoprotein ist aufgrund seiner zentralen Rolle im reversen Cholesterintransport und dem damit einhergehenden Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen vor allem als „gutes Cholesterin“ bekannt. HDL weist jedoch weit mehr Funktionen auf als den Lipidtransport. In den letzten Jahren sind vor allem die immunologischen Aspekte in den Fokus geraten.

Diese Arbeit untersucht die diversen immunologischen Funktionen, die HDL neben den weit bekannten Effekten besitzt und legt die strukturelle und vor allem funktionelle Heterogenität der HDL Moleküle dar. Hierbei werden die einzelnen Subfraktionen sowie die Beeinflussung der HDL Moleküle durch Umweltfaktoren, Erkrankungen und Entzündungen aufgezeigt.

Der Fokus der Arbeit liegt hierbei auf der Interaktion von HDL mit den Immunzellen. Die verminderte Differenzierung und Migration der Makrophagen, die inhibierte Reifung der dendritischen Zellen, die reduzierte Migration und Adhäsion von neutrophilen Granulozyten sowie die unterdrückte Stimulation von T-Zellen werden aufgezeigt. HDL Partikel senken die Expression von Zytokinen, wirken antioxidativ, hemmen die Expression von Adhäsionsmolekülen, können bakterielle Endotoxine binden und die Aktivität des Komplementsystems modulieren.

Ebenso wird auch beleuchtet, dass die HDL Funktionalität in pathologischen Zuständen durch Atherosklerose, Diabetes Mellitus oder chronische Inflammation teils stark eingeschränkt sein kann. HDL Moleküle können ihre schützenden Wirkungen verlieren und im dysfunktionalen Zustand auch proinflammatorisch wirken.

In weiterer Folge werden die Möglichkeiten der HDL Modulation thematisiert. Durch medikamentöse Therapien, aber auch durch körperliches Training und durch diätologische Veränderungen. Abschließend werden die Einflüsse auf die immunologischen Effekte von HDL durch diese Modulationen erörtert.

Abstract

High density lipoprotein, due to its essential role in reverse cholesterol transport, primarily known as “good cholesterol” is associated with protection against cardiovascular diseases. However, additionally to the lipid transport, HDL possesses far more functions. In the last years the immunological effects of HDL have increasingly come to focus.

The main goal of this thesis is to explore the manifold immunological functions that HDL induces besides the well-known effects. This paper aims to highlight the structural, and most importantly the functional heterogeneity of HDL molecules. It presents the individual subfractions and summarizes the impact of environmental factors, diseases and inflammatory processes on HDL particles.

The core aspect of this thesis is the interaction of HDL with immune cells. The decreased differentiation and migration of macrophages, the suppressed maturation of dendritic cells, the lowered migration and adhesion of neutrophil granulocytes, as well the diminished stimulation of T-cells is outlined. Furthermore, HDL suppresses cytokine expression, acts antioxidative, blocks the expression of adhesion molecules, is able to bind LPS, and can modulate complement system activity.

It is also addressed, that HDL functionality may be substantially impaired under pathological conditions. Due to atherosclerosis, diabetes mellitus, or chronic inflammation HDL molecules may lose their protective effects and could even exert proinflammatory effects in a dysfunctional state.

Furthermore, possibilities of HDL modulation through pharmacological treatment and lifestyle changes like physical exercise and dietary interventions are addressed. Finally, the impact of these modulations on the immunological effects of HDL are evaluated.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Zusammenfassung	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	1
1. HDL Grundlagen	2
1.1. Struktur	2
1.2. Subklassen	2
1.3. Biosynthese und Stoffwechsel.....	4
2. HDL Wirkungen.....	6
2.1. Reverse Cholesterol Transport	6
2.2. Anti-oxidative Eigenschaften der HDL Partikel	7
2.3. Anti-inflammatorische Eigenschaften der HDL Partikel	8
2.4. Anti-diabetische Eigenschaften der HDL Partikel	10
3. Immunologische Effekte von HDL	12
3.1. Lipid-Rafts.....	15
3.1.1. Einfluss von HDL und Apo A1 auf die Lipid-Rafts.....	17
3.2. Einflüsse von HDL auf die angeborene Immunität.....	17
3.2.1. Wirkungen von HDL auf Monozyten.....	21

3.2.2.	Wirkung von HDL auf Makrophagen	22
3.2.3.	Wirkung von HDL auf dendritische Zellen.....	25
3.3.	Einflüsse von HDL auf die erworbene Immunität.....	26
3.3.1.	Einflüsse auf die T-Zellen	27
3.3.2.	Einflüsse auf die B-Zellen	29
4.	Modulation von HDL und Auswirkungen auf die immunologischen Effekte	30
4.1.	Beeinflussung durch Arzneimittel	30
4.1.1.	Statine	30
4.1.2.	PCSK9 Inhibitoren	30
4.1.3.	Fibrate.....	31
4.1.4.	Niacin.....	31
4.1.5.	Apo-A1 Mimetika.....	32
4.1.6.	Rekombinantes HDL	32
4.1.7.	Antikörper.....	33
4.1.8.	CETP Inhibitoren.....	33
4.1.9.	BET-Inhibitoren.....	33
4.1.10.	Rekombinante LCAT	34
4.1.11.	Endotheliale Lipase Inhibitoren.....	34
4.2.	Beeinflussung durch den Lifestyle	34
4.2.1.	Ernährung	34
4.2.2.	Bewegung	39

4.3.	Beeinflussung durch Erkrankungen.....	41
4.3.1.	Einfluss durch Entzündung.....	41
4.3.2.	Einfluss durch Adipositas und Diabetes Mellitus.....	42
4.4.	Einfluss auf die Immunologischen Effekte von HDL	44
4.4.1.	Gesteigerter Cholesterin Rücktransport.....	44
4.4.2.	Steigerung der PON1 Aktivität.....	45
4.4.3.	Steigerung der HDL Konzentration.....	45
4.4.4.	Vermehrte Wirkung an PPAR	46
4.4.5.	Verminderte Expression von TNF α	46
4.4.6.	Verminderte S1P Konzentration.....	46
4.4.7.	Vermeht große HDL Moleküle	47
5.	Conclusio	48

Abkürzungsverzeichnis

ABCA1	ATP-binding cassette Transporter
ABCG1	ATP-binding cassette Transporter Subfamily G Member 1
AKT	Proteinkinase B
APC	Antigen presenting cell
Apo A1	Apolipoprotein A1
Apo A2	Apolipoprotein A2
Apo A4	Apolipoprotein A4
Apo C	Apolipoprotein C
Apo E	Apolipoprotein E
Apo M	Apolipoprotein M
ATF3	Activating transcription factor 3
BCR	B-Zell Rezeptor
CaMK	Calmodulinabhängige Proteinkinase
CEC	Cholesterin Efflux Kapazität
CETP	Cholesterinester Transferprotein
DM II	Diabetes Mellitus Typ II
EL	Endotheliale Lipase
FoxP3	Forkhead box P3
FTP	Fingolimod
HDL	High density Lipoprotein

HII	HDL inflammatory Index
ICAM-1	Intracellular adhesion molecule 1
JAK2	Januskinase 2
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAL	Lysosomal saure Lipase
LBP	LPS binding Protein
LCAT	Lecithin Cholesterin Acetyltransferase
LDL	Low density Lipoprotein
LKB1	Leber Kinase B1
LpA-I	Lipoprotein A-I
LpA-I+A-II	Lipoprotein A-I+A-II
LPS	Lipopolysaccharide
MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase
MHCII	Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse 2
MPO	Myeloperoxidase
NF- κ B	Nuclear factor κ B
nHDL	Nascentes HDL
NLRP3	NOD-like-Rezeptor 3
PAF-AH	Plättchenaktivierender Faktor Acetylhydrolase
PAMP	Pathogen assoziierte molekulare Muster
PGI2	Prostazyklin

PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PLTP	Phospholipid Transferprotein
PON1	Paraoxonase 1
PPAR	Peroxisomen- Proliferator-aktivierter Rezeptor
RCT	Reverser Cholesterintransport
rHDL	Rekombinantes HDL
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SAA	Serum Amyloid A
SMO	Signalrezeptor Smoothened
sPLA2	Sekretorische Phospholipase A2
SR-B1	Scavenger-Rezeptor B1
TCR	T-Zell Rezeptor
TGF β	Transforming growth factor β
TLR	Toll like Rezeptor
TMD	Traditionelle mediterrane Diät
TNF α	Tumor necrosis Factor α
Treg	Regulatorische T-Zellen
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VLDL	Very low density lipoprotein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Einteilung der HDL Moleküle nach unterschiedlichen Nomenklaturen (7) ... 3

Abbildung 2 Überblick über die Effekte von HDL und Apo A1 auf Immunzellen (22) ... 12

1. HDL Grundlagen

1.1.Struktur

High density Lipoprotein (HDL) ist eine heterogene Gruppe von Lipoproteinpartikeln mit einer Dichte von 1,063 bis 1,21 g/ml.(1) Im Vergleich mit den anderen Lipoproteinen zeigt sich, dass HDL die höchste relative Dichte, aber das kleinste Volumen hat.(2) Der Kern der HDL Partikel ist hydrophob, bestehend aus Cholesterinestern sowie Triglyceriden und ist von einer Hülle umgeben, die von Phospholipiden, freiem Cholesterin und Proteinen gebildet wird. Die Größe der HDL Partikel variiert zwischen 7,5nm und 15nm und auch die Form kann sich unterscheiden.(3)

Die Proteinbestandteile machen mehr als 50% der HDL Masse aus. Apolipoprotein A1 (Apo-A1) ist das wichtigste Strukturprotein von HDL. (4) Apo-A1 agiert als Akzeptor des Cholesterins aus den Zellen. Es weist eine Doppel-Alpha Helix Struktur mit einer hohen Affinität zu Lipiden auf was als Grundlage dafür dient, dass Apo-A1 von ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) und Scavenger-Rezeptor B1 (SR-B1) erkannt werden kann.(2) Neben Apo A1 tragen noch zahlreiche andere Proteine zu der Zusammensetzung von HDL bei. Das zweithäufigste Protein in HDL ist das Apolipoprotein A2 (Apo-A2) gefolgt von Apolipoprotein A4 (Apo-A4), den Apolipoproteinen vom Typ C (Apo C1, C2, C3) sowie Apolipoprotein E (Apo-E) und Apolipoprotein M (Apo-M). All diese Proteine tragen, zusammen mit weiteren in niedrigerer Konzentration vorkommenden Bestandteilen, zur strukturellen Stabilität und der Funktion von HDL bei. Und auch andere Proteine die in den HDL Molekülen enthalten sind wie Alpha-2-HS-Glykoprotein, Alpha-1-Antitrypsin, Serum Amyloid A4 und verschiedene Enzyme tragen zur Funktion von HDL bei.(5)

1.2.Subklassen

HDL ist eine heterogene Gruppe von Partikeln, die sich im Hinblick auf Größe und Zusammensetzung unterscheiden. Mittels Ultrazentrifugation können zwei wesentliche Subklassen aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte getrennt werden: HDL₂ mit einer Dichte von 1,063 bis 1,125 g/ml und HDL₃ mit einer Dichte von 1,125 bis 1,21 g/ml.(1) Diese Fraktionen können mittels Gel-Elektrophorese noch in weitere Subfraktionen unterteilt werden.(6)

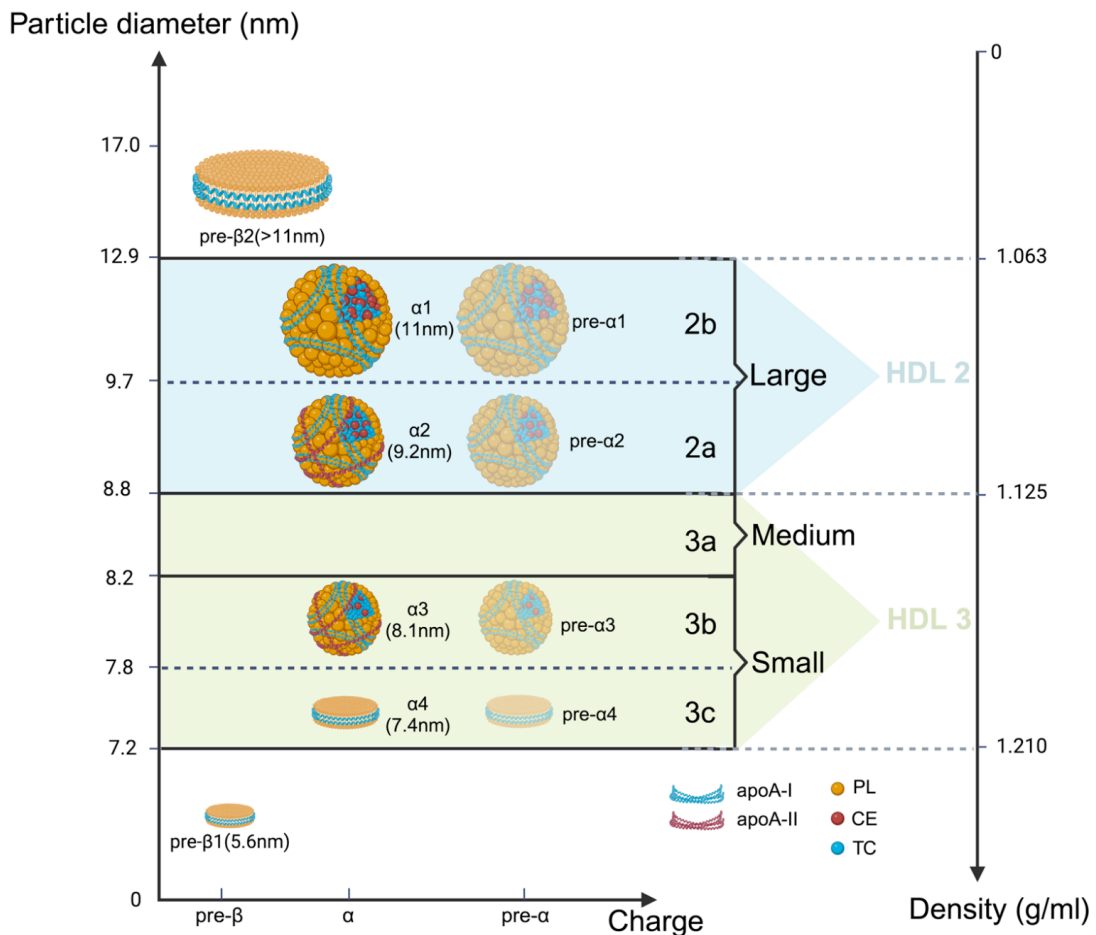


Abbildung 1 Einteilung der HDL Moleküle nach unterschiedlichen Nomenklaturen (7)

Eine weitere Unterteilung kann aufgrund der unterschiedlichen elektrophoretischen Mobilität erfolgen. Die Hauptunterfraktion, welche in etwa 95% der HDL Partikel ausmacht, hat eine höhere negative Oberflächenladung und wird Alpha (α) HDL genannt. Die verbleibende 5% Fraktion, wird als pre-beta (β) HDL klassifiziert.(6) Auch hier kann mittels Gel-Elektrophorese noch eine Unterteilung vorgenommen werden. Dies ist insofern von Bedeutung, da Klassen von Partikeln unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. So interagiert pre- β -1 HDL am effizientesten mit ABCA1, um den Cholesterinefflux aus den Zellen zu verstärken und dadurch naszentes HDL (nHDL) zu bilden, α -1 HDL hingegen interagiert hauptsächlich mit dem Scavenger-Rezeptor B1 und führt zu Cholesterinrücktransport zur Leber. α -3 HDL interagiert vor allem mit ABCG1 und führt zu Cholesterinefflux aus den Zellen und dessen Bindung an sphärische HDL Partikel.(2)

Weiters kann man aufgrund des Vorkommens von Apo A2 im HDL eine Einteilung in zwei Subtypen vornehmen. HDL der Kategorie Lipoprotein A-I (LpA-I) enthält Apo A1 und HDL der Kategorie Lipoprotein A-I+A-II (LpA-I+A-II) enthält zusätzlich zu Apo A1 auch Apo A2.(2) In etwa 65% des gesamten Apo A1 im Plasma findet man in LpA-I+A-II und 25% in LpA-I. Der Großteil von LpA-I kann HDL₂ zugeordnet werden und die Mehrheit von LpA-I+A-II zu HDL₃.(6) Die kleinen und dichten HDL Partikel, die Apo A2 enthalten, haben einen höheren antioxidativen Effekt auf Low density Lipoprotein (LDL) als Partikel, die nur Apo A1 enthalten.(2)

1.3.Biosynthese und Stoffwechsel

HDL wird zum Großteil in der Leber und dem Dünndarm synthetisiert, wobei die Leber mit 70% die Hauptquelle für HDL darstellt.(2) Die Umformung von HDL durch Plasmafaktoren ist ein wichtiger Bestandteil des HDL Metabolismus und ein zentraler Bestandteil für die Teilnahme von HDL am Reverse Cholesterol Transport.(6) Der Stoffwechsel von HDL beginnt mit der Synthese von Apo A1 in der Leber und im Darm, das nach der Synthese ins Plasma abgegeben wird. Dieses Apo A1 ist an Chylomikronen gebunden. Sobald diese durch Lipoprotein Lipase abgebaut werden, liegt das Apo A1 in lipidarmer Form vor.(3)

Die monomere Form von Apo A1, die auch pre- β HDL oder lipidarmes Apo A1 genannt wird, liegt im Plasma vor und kann mit Lipiden, welche von Zellen abgegeben wurden, verestert werden um „nascent HDL“ zu bilden. Die Veresterung von Apo A1 mit den Lipiden, deren Abgabe aus den Zellen durch ABCA1 vermittelt wird, ist der geschwindigkeitslimitierende Faktor in der Synthese von HDL. Für die HDL Synthese ist Apo A1 zwingend notwendig, da nur bei dessen Vorhandensein ABCA1 den Efflux von Cholesterol in die Hepatozyten effektiv vermitteln kann. Bei Mäusen mit Apo A1 Überexpression konnte nachgewiesen werden, dass die Lipideinlagerung in der Leber vermindert, und die Entstehung einer Fettleber verhindert wird. Trifft ABCA1 auf Apo A1 kommt es zu Konformationsänderungen des ABCA1, welches stabilisiert wird und die Cholesterinabgabe vermittelt. Bei ABCA1 knockout Mäusen kann kein HDL gemessen werden, und die Deaktivierung des Leber-spezifischen ABCA1 reduzierte die HDL-Levels um 83%. Somit konnte die wichtige Rolle von ABCA1 in der Synthese von HDL und auch die Leber als Hauptsyntheseort bestätigt werden.(2) ABCA1 spielt, dadurch dass es den Cholesterinefflux vermittelt, eine zentrale Rolle dabei, die Entstehung von Schaumzellen aus Makrophagen und vaskulären glatten Muskelzellen zu verhindern. Somit kommt es zu

einer verminderten Entstehung von Atherosklerose. Mutationen des ABCA1 Gens führen zur Tangier Krankheit, die durch sehr niedrige HDL Spiegel und verfrühtes Auftreten von Atherosklerose charakterisiert ist. (8)

Der ABCG1 Transporter kann, in Kombination mit in Phospholipid-enthaltenden Rezeptoren ebenfalls den Transport von Cholesterol aus den Zellen zu Apo A1 vermitteln. Somit vervollständigt ABCG1 gemeinsam mit ABCA1 den Reverse Cholesterol Transport.(2)

Ein weiterer Schlüsselfaktor in der Entstehung von HDL ist die Lecithin Cholesterol Acetyltransferase (LCAT), die hauptsächlich von der Leber gebildet wird. Diese hat eine wichtige Rolle in der Regulation der Cholesterinhomöostase und in der Regulation des Cholesterintransports. (2) Naszentes HDL, das Substrat der LCAT, enthält zelluläre Phospholipide und freies Cholestesterin. Das freie Cholesterin wird zu Cholesterinester umgewandelt. Dadurch kommt es zur Entstehung des hydrophoben Kerns, welcher für kugelförmiges HDL nötig ist.(1) Ein genetisch bedingter Mangel von LCAT ist eine seltene angeborene autosomal rezessive Stoffwechselstörung, die mit stark verringertem HDL Spiegel einhergeht.(2)

Der in der Leber exprimierte SR-B1 vermittelt die HDL Cholesterol Aufnahme selektiv. Zuerst kommt es zu einer Bindung des HDL Partikels mit dem Rezeptor und anschließend zur Diffusion der Cholesterinester und des freien Cholesterins in die Plasmamembran der Zellen.(6) SR-B1 transportiert die Cholesterinester schließlich in die Membran wo sie durch die Cholsterinester-Hydrolase zu freiem Cholesterin umgewandelt werden.(2) Nachdem die HDL Partikel das freie Cholesterol und die Cholesterol Ester abgegeben haben lösen sie sich von den Leberzellen und zirkulieren anschließend wieder frei als kleinere Partikel. (3)

2. HDL Wirkungen

2.1. Reverse Cholesterol Transport

Cholesterin Homöostase ist für die normale Funktion der Zellen von großer Bedeutung.(9) Der reverse Cholesterintransport (RCT) ist jener Prozess, bei dem HDL überschüssiges Cholesterin aus peripherem Gewebe zur Ausscheidung an die Leber transferiert.(10) Dies ist die wohl am meisten untersuchte Funktion des HDL beziehungsweise des Apo A1.(5) Hierbei dient HDL als der spezifische Cholesterin Akzeptor, der das überschüssige Cholesterin aus dem peripheren Gewebe in das Plasma und anschließend zur Leber transportiert. In der Leber wird das überschüssige Cholesterin entweder direkt an die Galle abgegeben, oder es wird zu Gallensäure metabolisiert.(9)

Bevor der Cholesterin Efflux stattfinden kann, muss sich das Cholesterin in seiner freien Form befinden. Dies geschieht durch Hydrolyse der Lipidtröpfchen die durch saure Lipase (LAL) vonstatten geht.(9) Den ersten Schritt des RCT stellt der Efflux von Cholesterin zu HDL und Apo A1 dar.(5) Apo A1 sowie andere Apolipoproteine und mimetische Peptide können freies Cholesterin über den ATP-binding cassette transporter A1 aufnehmen.(1) Dies führt dazu, dass naszentes HDL bildet.(2) Der verwandte Transporter ATP-binding Casette Subfamily G Member 1 (ABCG1) exportiert jenes Cholesterin, das von großen sphärischen HDL aufgenommen wird.(5) Dadurch kommt es zu einer Zunahme des Cholesteringehaltes der HDL Partikel.(2) Nach dem Transfer des Cholesterin zum HDL ist der nächste Schritt die Veresterung, welche durch die Lecithin-Cholesterin-Acetyltransferase (LCAT) zustande kommt und zur Entstehung von ausgereiftem HDL führt.(9)

Ein weiterer Transporter, der am Cholesterin Export beteiligt ist, ist Scavenger Receptor Class B Type 1 (SR-B1). Dessen Funktion ist je nach Zelltyp unterschiedlich. In Makrophagen unterstützt er den Efflux von Cholesterin zur Aufnahme durch reifes HDL. In der Leber und in steroidproduzierenden Geweben wirkt SR-B1 als Rezeptor zur selektiven Aufnahme der Cholesterinester von HDL. Anschließend wird das verbleibende HDL wieder abgegeben.(2) In der Leber werden die Cholesterinester in freies Cholesterin und freie Fettsäuren gespalten. Das freie Cholesterin wird entweder in Gallensäure umgewandelt oder in die Galle transportiert und über die Fäzes ausgeschieden. (9)

Die Menge an HDL korreliert weder mit der Kapazität des RCT noch mit der Intensität des RCT. Ebenso kann auch bei pharmakologisch erhöhten HDL Leveln durch Therapie mit CETP Inhibitoren kein vermehrter RCT erwartet werden.(11)

Durch Tier- und Humanstudien wurde es immer deutlicher, dass ein gestörter bzw. reduzierter RCT zu einer beschleunigten Atherosklerose sowie vermehrten kardiovaskulären Vorfällen führt und im Gegensatz dazu, ein verbesserter RCT Atherosklerose entgegenwirken kann.(12) Daraus ergibt sich, dass CEC ein besserer Indikator für das kardiovaskuläre Risiko eines Patient*innen ist als das Gesamt HDL Cholesterin.(9) Es konnte kein positiver Effekt von RCT bzw. einer erhöhten Cholesterol Efflux Kapazität auf die Gefahr einen Schlaganfall zu erleiden nachgewiesen werden, jedoch kann eine Risikoreduktion für das Auftreten eines Herzinfarktes nachgewiesen werden.(12)

2.2.Anti-oxidative Eigenschaften der HDL Partikel

Die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen ist eine komplexe Abfolge spezifischer Vorgänge. Ein Schlüsselfaktor ist die Aufnahme von LDL durch Makrophagen was zur Bildung von Schaumzellen führt. Physiologisch weist LDL eine geringe Neigung zur Bindung an Makrophagen auf, doch sind diese modifiziert, beziehungsweise oxidiert, steigt die Bindungsneigung der LDL Partikel zu den Makrophagen und die Aufnahme nimmt rapide zu.(13) HDL wirkt dem entgegen, da es zu vermindertem oxidativem Stress in LDL Partikeln und anderen Lipoproteinen führt. Dies geschieht durch die Aufnahme von Lipid-Hydroperoxiden und deren Abbau zu Lipid-Hydroxiden.(5) Aufgrund der verstärkten Hydrophilie der Moleküle wechseln diese sobald sie der wässrigen Phase von HDL ausgesetzt sind vom LDL zum HDL. Dieser Transfer kann direkt oder mit Hilfe von Lipid Transfer Proteinen wie dem Cholesterinester Transferprotein (CETP) vonstattengehen. Somit kann CETP die antioxidative Wirkung von HDL verstärken.(11) HDL ist einer der Hauptträger von LOOH im Plasma und ihm wird auch die Funktion als „Puffer“ für oxidierte Lipide zugeschrieben, welche akkumulieren wenn die LOOH Inaktivierung überfordert ist.(13) HDL ist ebenso einer der Hauptträger von F2-Isoprostanen im Plasma, die stabile Endprodukte der Lipidperoxidation sind. HDL kann Lipid-Hydroperoxide auch aus den Zellmembranen von Erythrozyten sowie Astrozyten entfernen. Somit tragen auch diese und auch die Reste von Lipoproteinen der Gefäßwände zur Ansammlung von oxidierten Lipiden im HDL bei. Diese oxidierten Lipide können schlussendlich durch selektive Aufnahme über

SR-B1 an der Leber abgegeben werden.(11) HDL schützt somit die Lipid- ebenso wie die Proteinanteile des LDL vor Oxidation durch freie Radikale.(11)

Die antioxidativen Eigenschaften des HDL beruhen auf dem Zusammenspiel verschiedener Proteine, Enzyme und Lipide.(14)

Apo A1 ist für einen großen Teil der antioxidativen Eigenschaften des HDL verantwortlich und spielt eine wichtige Rolle in der Redox Inaktivierung von LOOH. Auch andere Apolipoproteine wie Apo A2, Apo A4, Apo E und Apo M haben antioxidatives Potenzial. Der Apo A1 Gehalt sowie der oxidative Status der Apo A1 Met Reste ist somit eine wichtige Schlüsselgröße, um die Fähigkeit, LDL vor der Oxidation durch freie Radikale schützen zu können, abzuschätzen.(11) Eine weitere Gruppe von Proteinen die LDL Oxidation vermindern kann sind Transportproteine wie CETP und Phospholipid Transfer Protein (PLTP). Diese ermöglichen den Transfer von Cholesterinestern und Triglyceriden sowie von Phospholipiden zu den HDL Molekülen.(13)

Zusätzlich zu den Proteinen konnte ein antioxidativer Effekt durch Enzyme wie Paraoxonase 1 (PON1) sowie Plättchenaktivierender Faktor Acetylhydrolase (PAF-AH) gezeigt werden.(5) Weitere Enzyme die zu den antioxidativen Eigenschaften beitragen können sind die Lecithin Cholesterin Acetyltransferase und die Glutathion Peroxidase.(11)

Schlussendlich tragen auch lipophile Antioxidantien, meist Tocopherole, in geringem Maß zu den antioxidativen Fähigkeiten des HDL bei.(11)

Jedoch weisen nicht alle HDL Partikel eine gleich starke antioxidative Fähigkeit auf. Kleine dichte HDL₃ Partikel sind in ihrer antioxidativen Kapazität größeren, leichteren HDL Partikeln überlegen. Somit entfernen kleine discoide rHDL Partikel negativ geladene Lipide vom oxLDL in stärkerem Maße als sphärische HDL Partikel.(13) Der niedrigere Lipidgehalt der kleinen HDL Partikel führt zu einer Konformationsänderung des Apo A1, sodass es zu einer erhöhten Exposition des Proteins zur wässrigen Phase kommt und dies erleichtert die Redoxreaktion mit LOOH.(13)

2.3.Anti-inflammatorische Eigenschaften der HDL Partikel

HDL Partikel und deren Bestandteile können anti-inflammatorische, aber auch pro-inflammatorische Wirkungen ausüben. Während die entzündungshemmenden Effekte bei

Erkrankungen wie Atherosklerose und Diabetes positiv sind, können in anderem Kontext, zum Beispiel bei einer Sepsis, die pro-inflammatorischen Effekte zu einer besseren Bekämpfung der Pathogene führen.(5)

Zur besseren Einteilung der anti-inflammatorischen Kapazität der HDL Partikel wurde der HDL-inflammatory-Index (HII) eingeführt. Der Wert HII korreliert stark mit der Zusammensetzung der HDL Partikel, und ein höherer HII Wert ist mit einem erhöhten Risiko einer atherosklerotischen Erkrankung vergesellschaftet.(15)

Mehrere Wirkweisen sind an den antiinflammatorischen Effekten der HDL Partikel beteiligt.(5) HDL kann Lipopolysaccharide (LPS) und andere bakterielle Produkte binden, deren toxische Effekte aufheben und dadurch anti-entzündlich wirken. Dieser Prozess ist stark abhängig von der Apo-A1-Struktur. Sind die LPS nicht an Proteine gebunden führen sie in deutlich höherem Maß dazu, dass Monozyten und Makrophagen Cytokine freigegeben. (16)

Auch die anti-inflammatorische Funktion von HDL ist stark von der CEC abhängig. Sammelt sich vermehrt Cholesterin in den Makrophagen, kommt es vermehrt zu toll like Rezeptor (TLR) Signaltransduktion, was in weiterer Folge zur Bildung atherosklerotischer Läsionen beiträgt.(15) Somit wirkt auch hier HDL über die Aufnahme von Cholesterin, welches über ABCA1 und ABCG1 aus den Makrophagen aufgenommen wird, anti-entzündlich.(5) Weiters aktiviert Apo A1 über Phosphorylierung des Januskinase 2 (JAK2) Proteins den STAT3 Signalweg, was zu verminderter Apoptose und geringerer Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen führt. (10)

Ein weiterer Weg auf dem HDL anti-inflammatorisch wirkt ist durch Fördern der Expression von activating transcription factor 3 (ATF3). Erhöhte ATF3 Expression korreliert mit geringerer Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine.(15) Abschließend soll noch erwähnt werden, dass HDL die Expression von Adhäsionsmolekülen wie Vascular Cell Adhesion Molecule II (VCAM-II), Intercellular adhesion molecule I (ICAM-I) und E-Selectin reduziert. Dies führt über eine verminderte Aktivierung von Tumor necrosis Factor alpha (TNF α) und nuclear factor kappa B (NF- κ B), zu geringerer Inflammation.(2)

2.4. Anti-diabetische Eigenschaften der HDL Partikel

HDL Partikel weisen auch anti-diabetische Eigenschaften auf. Diese kommen einerseits durch direkte Effekte des HDL zustande, andererseits sind es Folgen der Entfernung von Lipiden aus Zellen. Klinische Studien zeigen, dass Patient*innen mit niedrigen HDL-Werten ein erhöhtes Risiko haben an Diabetes Mellitus Typ2 zu erkranken. Es besteht eine inverse Assoziation zwischen der HDL-Cholesterin-Efflux Kapazität und der Entstehung von Diabetes Mellitus Typ2 (DM2).(17) Sowohl die einmalige Infusion von HDL, als auch die chronische HDL Erhöhung mittels Cholesterin-Ester-Transferprotein Inhibitoren (CETP-Inhibitoren) führen bei DM2 Patient*innen zu einem verminderten Blutzuckerspiegel.(17) Um das Risiko einer Erkrankung an Diabetes zu senken, müssen nicht nur bestimmte Levels an HDL Cholesterin, sondern auch die Funktionalität des HDL gegeben sein.(18)

Der anti-diabetische Effekt beruht einerseits auf dem Effekt von Apo A1, die Insulinsekretion der Beta Zellen des Pankreas in Abhängigkeit von ABCA1 und ABCG1 zu erhöhen.(19) Diese Effekte auf die Beta Zellen werden vermutlich durch das Lipid Sphingosin-1-Phosphat (S1P) vermittelt und führen zu einer glucoseabhängigen Insulinsekretion. Apo A1, Apo A2 und HDL beeinflussen auch über andere Mechanismen die Beta Zellen und führen zu einer vermehrten basalen und Glucose stimulierten Insulin Sekretion.(17)

Zusätzlich zur verbesserten Insulinsekretion kann eine Erhöhung des HDL Wertes auch die Insulin Sensitivität in peripheren Geweben verbessern.(17) In Tiermodellen weisen Mäuse mit vermindertem Apo A1 eine gestörte Glucosetoleranz auf, und Mäuse mit einer Überexpression von Apo A1 haben eine erhöhte Insulinsensitivität.(19)

Cholesterinester Transfer Protein Inhibitoren, die zu einem Anstieg der Plasma HDL und Apo A1 Spiegel führen, bewirken eine verbesserte glykämische Kontrolle bei DM-2 Patient*innen. Eine Erklärung ist, dass HDL und Apo A1 zu einer erhöhten Aufnahme von Glucose in Skelettmuskelzellen führen. Dies geschieht über eine Verstärkung von Signalwegen, wodurch es zu einer vermehrten Translokation des GLUT 4 Transporters an die Zelloberfläche kommt, wodurch die Aufnahme von Glucose erleichtert wird.(19)

Durch eine Aktivierung von AMPK Alpha können HDL und Apo A1 die Glucoseaufnahme in Skelettmuskelzellen direkt steigern.(20) Infusion von rekombinantem HDL (rHDL)

senken den Blutzuckerspiegel schon vor einem HDL bedingtem Insulin Anstieg. Somit kann von einer Insulin unabhängigen Glucoseaufnahme ausgegangen werden.(17)

Übermäßige freie Fettsäuren führen zu einer verminderten Insulinsensitivität und zu verminderter Glykogensynthese. HDL kann dem entgegenwirken, indem es die Rückführung von Cholesterin und Lipiden zur Leber fördert. Weiters führt HDL durch die Aktivierung von GSK3 alpha und GSK3 beta durch Phosphorylierung zu einer gesteigerten Glykogen Synthese in Leber und Muskelzellen.(20)

Ein wichtiger Faktor in der Pathogenese von DM2 ist, dass es infolge von anhaltendem ER Stress zu einem Verlust von Betazellmasse und Betazellfunktion kommt. HDL kann vor Diabetes schützen, indem es ER Stress verringert und die Betazellen vor Apoptose schützt. Zusätzlich unterdrückt HDL die pro-apoptotischen Effekte von oxLDL, Interleukin 1-Beta, freien Fettsäuren, Tunicamycin und Thapsigargin die in der Regel ER-Stress und Zellschädigung hervorrufen.(21)

3. Immunologische Effekte von HDL

In diesem Abschnitt werden die immunologischen Effekte von HDL zusammengefasst. In Tabelle 1 sind aktuelle Studien, die den Zusammenhang zwischen HDL und den Bestandteilen des Immunsystems untersucht haben, zusammengefasst. Anschließend werden die Lipid-Rafts, die für viele der Effekte von großer Bedeutung sind, erklärt. Schließlich werden die Effekte von HDL auf die angeborene Immunität und anschließend die Effekte von HDL auf T-Zellen und B-Zellen erörtert.

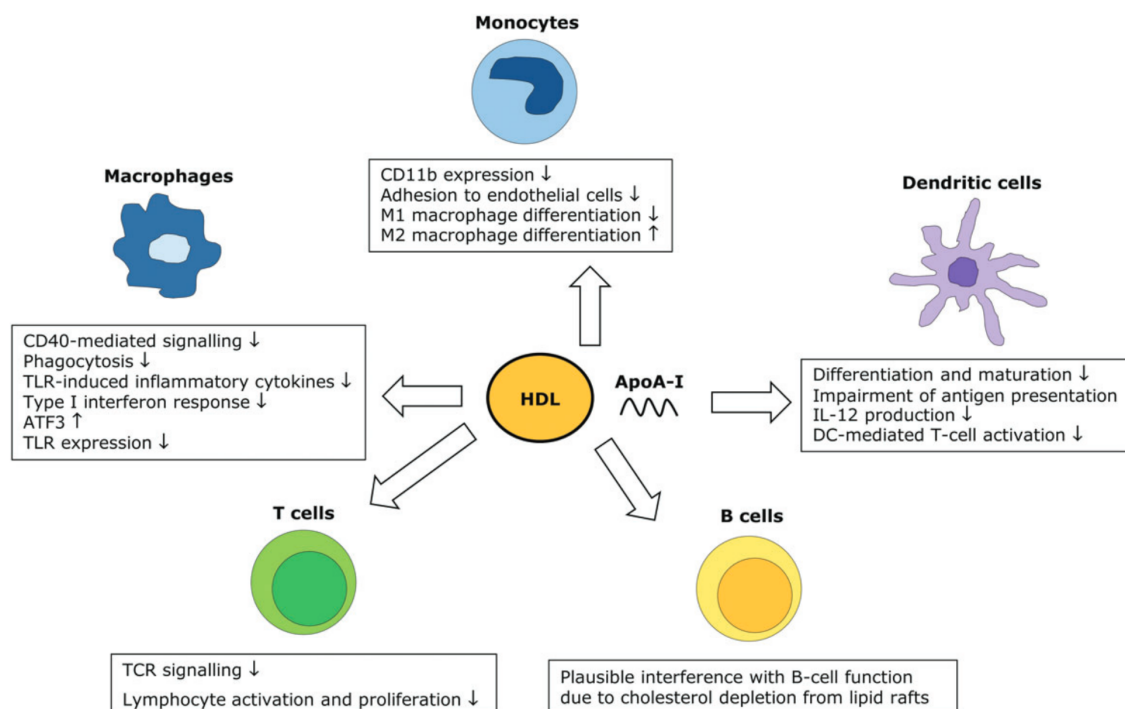


Abbildung 2: Überblick über die Effekte von HDL und Apo A1 auf Immunzellen. (22)

Tabelle 1: Übersicht über Studien die den Zusammenhang zwischen HDL und Immunität untersucht haben

Studie	Einflussfaktor	Zelltyp	Effekt	Referenz
Humane Monozyten	HDL & Apo A1	Monozyten	Verminderte Inflammation sowie Aktivierung von CD11b	(23)
Humane Zellen	HDL & Apo A1	Monozyten	Verhindert Migration der Monozyten	(24)
Humane Monozyten	HDL	Monozyten	Verminderte durch T-Zell Kontakt getriggerte Zytokinproduktion	(25)
Studie an Mäusen	Apo A1	Monozyten	Verhindert Bildung von IL-1 β und TNF α	(26)
Studie an Mäusen	HDL	Makrophagen	HDL hemmt durch LPS stimulierte Gene \rightarrow vermindertes Interferon β	(27)
Humane Lipoproteine	HDL	Makrophagen	Reduzierte Makrophagenaktivierung durch Lipoteichonsäure	(28)
Humane Zellen	Apo A1	Makrophagen	Verhindert CD40 getriggerte proinflammatorische Antwort	(29)
Studie an Mäusen	Apo A1	Makrophagen	Verhindert NF- κ B Aktivierung durch Unterdrücken von TLR4	(30)
Humane Zellen	HDL	Makrophagen	Antiinflammatorische Neuprogrammierung der Makrophagen über ATF3	(31)
Humanes HDL	HDL	Dendritische Zellen	Verringert Funktion der DCs durch TLR Stimulation eine TH1 Reaktion auszulösen	(32)

Humane Zellen	Apo A1	Dendritische Zellen	Apo-A1 mindert Differenzierung und Reifung der DC	(33)
Zellen von Mäusen	HDL & Apo A1	APCs	HDL und Apo-A1 verringern die durch APCs vermittelte T-Zell Aktivierung	(34)
Humanes HDL	HDL	Angeborene Immunität	Vermehrte Expression von PTX3 durch HDL	(35)
Humane Zellen	HDL & Apo A1	Neutrophile	Vermindern Aktivierung, Migration und Adhäsion	(36)
Humane Zellen	Apo A1	Neutrophile	Verminderte Degranulation und Superoxid Produktion	(37)
Studie an Hasen	Apo A1	Neutrophile	Verminderte Adhäsionsfähigkeit der aktivierten neutrophilen Granulozyten	(38)
Humane Zellen	HDL	Eosinophile	Verminderte Konzentration an Eosinophilen Granulozyten	(39)
Humane Zellen	Synthetisches HDL	Eosinophile	Verminderte Migration der Eosinophilen Granulozyten	(40)
Humane Zellen	HDL & Apo M	Endothel	Verminderte endotheliale Inflammation durch S1P Transport	(41)
Humane Studie	HDL	B-Zellen	Inverse Assoziation zwischen HDL Konzentration und naiven B-Zellen	(42)
Studie an Mäusen	HDL	T-Zellen	Verminderte Zahl an SR-B1 führt zu verminderter T-Zell Produktion	(43)
Studie an Mäusen	Apo A1	T-Zellen	Verminderte Cholesterin assoziierte Aktivierung und Proliferation	(44)

Die aktuelle Auflistung basiert auf einer PubMed-Suche mit den Suchbegriffen: HDL, high density lipoprotein, Apo A1, Apolipoprotein A1 kombiniert mit immunology, immune cells, innate immunity, adaptive immunity, T cells, B cells, monocytes, macrophages und dendritic cells.

3.1.Lipid-Rafts

Lipid-rafts sind Mikrodomänen der Zellmembranen die reich an Cholesterin sind und eine zentrale Rolle bei biologischen Prozessen wie Signalübertragung, Membrantransport und Organisation von Proteinen spielen. Diese Rolle ist essentiell für physiologische Bedingungen als auch im pathophysiologischen Setting bei diversen Erkrankungen.(46) Im Vergleich zu der umgebenden Membran sind sie geordneter weisen aber eine geringere Fluidität auf.(4) Lipid-rafts werden als kleine, bewegliche, dynamische Bereiche, die sich nur bei Bedarf vorübergehend bilden angesehen, und nicht mehr als stabile und klar definierte Mikrodomänen. Dies geschieht zum Beispiel bei Signaltransduktion, oder während des Molekültransports. Bei bestimmten Signalen können sie sich vorübergehend zusammensetzen und dienen als Treffpunkt für Proteine, wodurch die Kommunikation der Zellen erleichtert wird. Weiters helfen sie dabei, dass Enzyme und andere Moleküle wirken können, oder verändern die Form von Proteinen, sodass diese andere Wirkungen ausüben.(46) Durch die Spezialisierung auf Signaltransduktion haben die Lipid-Rafts einen wichtigen Einfluss auf die immunologischen Funktionen der Zellen.(47) Des Weiteren sind einige Rezeptoren wichtiger immunologischer Funktionen auf den Lipid-Rafts lokalisiert. Dazu zählen unter anderem der Toll like Receptor und die T-Zell und B-Zell Rezeptoren.(22)

In der klassischen Ansicht wurde die Zellmembran als homogene zweidimensionale Struktur angesehen, in welcher die Lipide eine rein passive Rolle und die Membranproteine als dynamisch angesehen und ihnen spezifische Aufgaben zugeordnet wurden. Erstmals vorgeschlagen wurde die Hypothese der „Lipid-Rafts“ 1997. Diese schreibt den Lipiden erstmals eine aktive und an der Regulation teilnehmende Rolle zu. Kernpunkt dieser Hypothese ist, dass sich verschiedene Lipide unterschiedlich verhalten und dadurch bestimmte Bereiche in der Zellmembran entstehen. Das trägt dazu bei, dass sich bestimmte

Proteine dort sammeln können, und es beeinflusst, wie sie sich bewegen.(46) Die in den Lipid-Rafts vorkommenden Proteine sind in ihrer Fähigkeit über die Plasmamembran zu diffundieren stark eingeschränkt, woraus sich eine Anreicherung bestimmter Proteine in Mikrodomänen ergibt.(16)

In der Hypothese wird die Membran als ein System beschrieben in welchem sich zwei flüssige Phasen nebeneinander befinden. Einerseits gibt es eine flüssige ungeordnete Phase (Ld) die vor Allem aus ungesättigten Phospholipiden besteht, und andererseits eine flüssig-geordnete Phase (Lo) die aus gesättigten Phospholipiden, Sphingolipiden und Cholesterin besteht.(46)

Hierbei sind die Wechselwirkungen zwischen gesättigten Lipiden, Sphingolipiden und Sterolen in Lipid-Rafts stärker als bei ungesättigten. Einzeln schwach, ergibt sich im Zusammenspiel ein makroskopisch relevantes Verhalten innerhalb der Membran. Durch kollektive Wechselwirkungen zwischen Sterolen und gesättigten Lipiden ergibt sich ein einzigartiger Materiezustand der charakteristisch für die Lo Phase ist. Diese Phase ist ebenso wie die Ld Phase flüssig und erlaubt eine gewisse molekulare Beweglichkeit, hat aber besondere Eigenschaften mit erhöhter Lipidpackung und Steifigkeit sowie verringerter Permeabilität. Die Lo Phase wird durch Cholesterin stabilisiert, indem die Fluidität erhöht und die geordnete Struktur erhalten wird.(46) Kommt es jedoch zu einer Verringerung des Cholesterin Gehaltes wird die strukturelle Integrität der Lo Mikrodomänen beeinträchtigt und somit die Organisation von Lipid-Rafts gestört.(16)

Neben Cholesterin ist in den Lipid-Rafts auch Sphingomyelin vorhanden, und zusätzlich zu Cholesterin beeinflussen auch andere Moleküle wie Ceramid den Ordnungsgrad der Membran. Weiters sind auch Ganglioside, lipidverankerte Proteine und Transmembranproteine essenzielle Bestandteile für die Struktur und Funktion der Lipid-Rafts. Besonders GM1, eine spezifische Klasse von Glycosphingolipiden, interagiert mit cholesterinreichen Domänen der Plasmamembran und ist an der Signaltransduktion beteiligt. Weiters spielt GM1 zudem eine Rolle bei der Aggregation des Amyloid-Peptids A β an der Membran(46)

3.1.1. Einfluss von HDL und Apo A1 auf die Lipid-Rafts

HDL und Apo A 1 führen zu Cholesterin Efflux und somit zu einem verringerten Vorkommen der Lipid-Rafts.(4) Ebenso kommt es dadurch zu einer Abnahme der Größe der Lipid-Rafts(16) und die Bindung von Proteinen und somit die Funktion wird verändert. (15)

Diese Effekte haben Auswirkungen auf die immunologischen Vorgänge, an denen die Lipid-Rafts beteiligt sind. (4)

HDL kann BCR und TCR, die auf den Lipid-Rafts lokalisiert sind, verringern und somit die Aktivierung der Immunzellen beeinflussen. Auch für die Antigenpräsentation sind Lipid-Rafts essenziell, da Antigen presenting cells (APC) Antigen Rezeptoren und Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse 2 (MHC) auf diesen zu finden sind.(15) Werden MHCII, die in den Lipid-Rafts von dendritischen Zellen (DC) lokalisiert sind gestört, führt dies zu verminderter Antigenpräsentation und T-Zell Aktivierung. (22)

Apo A1 und das Apo A1 mimetische Protein 4F reduzieren TLR4 Expression durch Cholesterin Efflux aus den Lipid-Rafts, (48) verhindert somit die dadurch vermittelte NFκB Aktivierung (22) und die durch LPS vermittelte Inflammation.(48) Durch den Cholesterin Efflux führt Apo A1 des Weiteren auch zu vermindertem proinflammatorisches Signaling durch CD40.(22)

3.2. Einflüsse von HDL auf die angeborene Immunität

Die angeborene Immunität stellt die unspezifische erste Linie der Verteidigung dar und umfasst Phagozyten, natürliche Killerzellen, Lysozym sowie das Komplementsystem. Nach Detektion pathogenassoziierter molekularer Muster (PAMPs), durch Rezeptoren der dendritischen Zellen und Makrophagen, wird die angeborene Immunantwort eingeleitet. PAMPs können Bestandteile von Lipiden, Proteinen, Kohlenhydraten oder Nukleinsäuren der Zielmoleküle sein.(16)

Je nachdem welche Veränderungen sie am Zell-Cholesteringehalt vornehmen, können HDL und Apo-A1 sowohl antiinflammatorisch als auch proinflammatorisch wirken.(49)

HDL-Moleküle haben Einfluss auf die Produktion von Zytokinen und Chemokinen durch Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen und unterdrücken diese. Außerdem führen sie zu verminderter Sekretion co-stimulierender Moleküle und zu verringerter

Antigenpräsentation.(15) Sie hemmen Zell-Adhäsionsmoleküle wie VCAM-1, ICAM-1 und E-Selectin.(50)

Durch die Fähigkeit von HDL den Cholesteringehalt in den Lipid-Rafts der Immunzellen zu verändern, nimmt es Einfluss auf Toll-like-Rezeptoren, MHC-II Komplexe, sowie auf B- und T-Zell Rezeptoren. Zudem fungiert HDL als Träger verschiedener Lipide und Proteine die immunmodulatorisch wirken. Über Moleküle wie S1P beeinflusst HDL die Migration von Immunzellen. Höhere HDL Konzentrationen führen neben verminderten Zytokinspiegeln auch zu verminderter, durch Lipopolysaccharide induzierter, Inflammation. (22) Ist der Cholesteringehalt oder der Gehalt an Sphingomyelin in der Plasmamembran vermindert, kommt es ebenso zu einer abgeschwächten entzündlichen Reaktion. (47) HDL Moleküle üben zusätzlich auch noch eine anti-parasitäre Wirkung aus.(50)

Insbesondere bei bakteriellen Infektionen spielt HDL eine entscheidende Rolle in der angeborenen Immunabwehr. Die Verminderung der pro-inflammatorischen Effekte von Lipopolysacchariden, die sich in der äußeren Bakterienmembran befinden, spielt hier eine große Rolle.(22) Dabei limitiert HDL die Toxizität dieser Endotoxine in den Membranen gramnegativer Bakterien und wirkt gegen die Lipoteichonsäuren in den Membranen grampositiver Bakterien.(4) Sowohl Mykobakterien als auch oxidierte Phospholipide können die angeborene Immunantwort hemmen. HDL gesunder Patient*innen kann jedoch als Neutralisator fungieren und diesem Effekt entgegenwirken.(22) HDL kann auch vor einer Vielzahl von Viren schützen, indem es sie bindet und neutralisiert.(51)

Ebenso ist das Zusammenspiel von HDL und SR-B1 von großer Bedeutung für die Bereitstellung von Cholesterin, das zur Produktion von Glucocorticoiden benötigt wird. Dies kann insbesondere bei einer Sepsis den Krankheitsverlauf beeinflussen.(4)

Studien konnten zeigen, dass HDL die Bildung des terminalen Komplementkomplexes unterdrückt und eine indirekte Korrelation zwischen den Plasma-HDL-Spiegeln und den Spiegeln des Komplementkomplexes C5b-C9 nachweisen. Dadurch lässt sich ableiten, dass HDL die Clearance der Komplementfaktoren fördert.(52) Das HDL von gesunden Proband*innen trägt andere Komplement regulatorischen Proteine, als das von Proband*innen welche an koronarer Herzkrankheit erkrankt sind. Bei Patient*innen mit KHK trägt HDL vermehrt C3, ein durch Makrophagen produziertes Protein das eine Schlüsselrolle in der Aktivierung des Komplement spielt.(48)

Der primäre Rezeptor von HDL, der den Cholesterintransport zwischen Zellen und HDL vermittelt ohne das HDL abzubauen, ist der Scavenger-Rezeptor Klasse B Typ I. Interagiert HDL mit SR-B1, führt dies zur Aktivierung von SRC (einer Tyrosinkinase), Liver Kinase B1 (LKB1) und calmodulinabhängiger Proteinkinase (CaMK). Wird SRC phosphoryliert kommt es zur Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) und Proteinkinase B (AKT). Durch diese Signalkaskade wird das Zellüberleben gefördert und die Zellproliferation sowie Apoptose gehemmt. Ebenfalls über SR-B1 aktiviert wird die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK), die über ihre Signalkaskade ebenfalls zur Aktivierung von AKT beiträgt. Ebenso ist SR-B1 bei der durch HDL vermittelten Expression von COX-2 und Prostazyklin (PGI₂) beteiligt.(15)

Die durch gramnegative Bakterien verursachte Sepsis wird hauptsächlich durch LPS und dessen Interaktion mit dem LPS-Binding-Protein (LBP) ausgelöst. Daraufhin werden Makrophagen aktiviert und es folgt die massive Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Die inflammatorische Reaktion ist ein Schutzmechanismus gegenüber Pathogenen, doch die unkontrollierte systemische Inflammation kann zu Problemen führen.(48) HDL unterstützt durch seine Fähigkeit die Interaktion von LPS und LBP zu fördern die Elimination von LPS.(22) Dieser Prozess ist stark von der Struktur von Apo-A1 abhängig(15), welches die Schlüsselkomponente für die Elimination von LPS ist.(16) Weiters ist auch der Scavenger-Rezeptor Klasse B Typ I beteiligt, der den HDL- LPS-Komplex bindet. Bei Fehlen von Lipoproteinen vermittelt LBP den Transfer von LPS an CD14-Rezeptoren und führt somit zur Aktivierung von Immunzellen. Im Beisein von Lipoproteinen fördert LBP jedoch die Bindung von LPS an HDL und somit dessen Transport zur Leber und die anschließende Elimination.(22) Somit wird durch Bindung und Neutralisation von LPS die Aktivierung von Makrophagen vermindert.(52) Ebenso führt HDL dazu, dass LPS, das bereits von Makrophagen gebunden ist, freigelassen wird, und senkt somit die Makrophagenaktivierung.(51) Studien zeigten, dass HDL Endotoxine, die durch LPS freigesetzt werden, binden kann. Die Fähigkeit, von an Lipoproteinen gebundenem LPS, Monozyten und Makrophagen zu stimulieren, ist 20-1000 Mal geringer als von freiem LPS.

Ebenso ein Mitglied der LBP-Familie ist PLTP, das LPS neutralisieren und binden kann und auch für den Erhalt des S1P in den HDL-Partikeln verantwortlich ist. Bei niedrigen PLTP-Werten kann eine erhöhte inflammatorische Aktivität sowie eine verringerte S1P

Konzentration der HDL-Partikel beobachtet werden. Auch CETP ist strukturell LBP ähnlich und zeigt eine schützende Wirkung gegen Sepsis.(22)

Apo A1 und HDL spielen eine entscheidende Rolle beim Efflux von Cholesterin aus den Zellen und beeinflussen damit auch den Aufbau der Lipid-Rafts. Sie führen zu einem signifikant verminderten Cholesteringehalt der Lipid-Rafts in den Makrophagen und dendritischen Zellen. Dieser Effekt entsteht über die Interaktion mit ABCA1 und ABCG1. Auch die Aktivierung von SR-B1 führt zum Efflux von Cholesterin zu den HDL-Partikeln. Daraufhin kommt es zu einer Hemmung der Signaltransduktion der PAMPs und in der Folge zu einer Inaktivierung von NF- κ B. Dies führt in der Folge zu einer verminderten Expression von Chemokinen und Zytokinen. Zusammenfassend kann man sagen, dass HDL durch die Reduktion des Cholesteringehalts der Lipid-Rafts einen hemmenden Effekt auf die T-Zell Aktivierung sowie auf die Expression inflammatorischer Mediatoren in Makrophagen und dendritischen Zellen ausübt.(15) Eine weitere Wirkung von Apo-A1 besteht darin, dass es das CD 40 mediiertem pro-inflammatorischem Signaling abschwächt.(22)

HDL und Apo-A1 haben auch einen entscheidenden Einfluss auf die neutrophilen Granulozyten. Durch Cholesterin Efflux vermittelt, kommt es zu einer verminderten Aktivierung, Adhäsion und Migration der Neutrophilen. Apo-A1 führt zu verminderter Superoxidproduktion der Neutrophilen, senkt deren Freisetzung von Zytokinen und kann die Lipid-Rafts in deren Membranen beeinflussen.(50) Ebenso kommt es durch Wirkung von HDL und Apo A1 zu Verminderung von CD11b auf aktivierten Neutrophilen und zu verminderter Adhäsion aktivierter neutrophiler Granulozyten.(36)

Auch auf Eosinophile haben HDL und Apo-A1 eine Wirkung und können deren Aktivierung, Formveränderung und Migration vermindern. (50) Eine Zunahme der HDL Konzentration korreliert somit mit einer sinkenden Anzahl an Eosinophilen im Blut.(39)

Neben Apo-A1 besitzen auch andere Lipoproteine der HDL-Partikel wichtige immunmodulatorische Eigenschaften. Das Lipoprotein Apo E beeinflusst die hämatopoetische Stammzellproliferation und vermindert sowohl die Zellproliferation als auch die Infiltration von Monozyten in atherosklerotische Läsionen.(22) Durch Apo-E wird auch Schutz vor Klebsiella pneumoniae sowie vor Listeria monocytogenes vermittelt und es mindert die Invasion von Malaria Sporoziten.(53) Apo L-1 fördert die Lyse und das Absterben von Trypanosomen und wirkt somit antiparasitär.(22) Diese keimtötende

Aktivität beruht auf der Fähigkeit von Apo-L1, Poren in der lysosomalen Membran zu bilden, was zum Absterben der Trypanosomen führt.(4) Apo M ist der Träger von S1P im HDL, welches Einfluss auf die Angiogenese, den Lymphozytentransport, die endotheliale Barrierefunktion und auf inflammatorische Prozesse hat.(22) In etwa 5% der HDL Moleküle enthalten Apo-M. Jene HDL Partikel die Apo-M enthalten sind effektiver die LDL Oxidation durch Cu^{2+} zu unterbinden und den Efflux von Cholesterin aus den Schaumzellen zu fördern.(50)

3.2.1. Wirkungen von HDL auf Monozyten

Monozyten gehören zum angeborenen Immunsystem und können durch Phagozytose und die Produktion von Zytokinen unspezifisch Schutz bieten. Inkubation von Monozyten mittels HDL führt zu verminderter Adhäsion der Monozyten an endotheliale Zellen. HDL und Apo A1 vermindern somit die Aktivierung und Rekrutierung von Monozyten. Ebenso verringerten HDL und Apo A1 in neutrophilen Granulozyten die Expression von CD11b, und dadurch die Migration und die Adhäsion an entzündetes Gewebe.(22) HDL vermindert die durch Kontakt mit T-Zellen getriggerte Produktion proinflammatorischer Zytokine durch Monozyten.(25) Ebenso durch Minderung der Kontaktaktivierung von Monozyten durch T-Zellen, hemmt Apo A1 die Bildung von $\text{IL-1}\beta$ und $\text{TNF}\alpha$.(26)

Das mit HDL assoziierte Enzym Paraoxonase 1 (PON1) hat einen hemmenden Effekt auf die Expression von CD11b und CD36 und senkt den zellulären Peroxidgehalt während der Differenzierung der Monozyten. Dadurch hemmt PON1 die Differenzierung von Monozyten in Makrophagen. Weiters kann HDL die Migration der Monozyten als Reaktion auf oxidiertes LDL durch die Paraoxonase und PAF-AH vermindern. Auch PON3 kann die Aktivierung der Monozyten und die LDL Oxidierung mindern.

Apo A2 hingegen hebt die inhibitorische Wirkung des LPS binding-Proteins auf, verstärkt dadurch die Antwort der Monozyten auf LPS und kann somit pro-inflammatorisch wirken. Auch Apo C3 hat einen Einfluss auf Monozyten und führt über Aktivierung eines NOD-like-Rezeptors (NLRP3) zu verstärkter endothelialer Adhäsion dieser. HDL Moleküle die Apo-M enthalten können die Expression der Adhäsionsmoleküle VCAM-I und E-Selektin mindern und somit die Adhäsion von Endothelzellen an Monozyten senken.(50)

3.2.2. Wirkung von HDL auf Makrophagen

Je nachdem welche Zytokine sie umgeben, können sich Monozyten in unterschiedliche Arten von Makrophagen differenzieren.(22) Makrophagen sind eine heterogene Zellpopulation die verschiedene Aktivierungszustände einnehmen können. In vivo existiert ein breites Spektrum verschiedener Makrophagen, doch in vitro wurde ein Modell mit zwei polarisierten Formen eingeführt.(54) Einerseits M1 Makrophagen, die den klassischen aktivierten Makrophagen die Inflammation vermitteln entsprechen, und andererseits M2 Makrophagen welche entscheidend für das Beenden von Entzündungsvorgängen sind. (22) Hier ist anzumerken, dass man eher von M1- beziehungsweise M2 ähnlichen Makrophagen sprechen sollte. Die Einteilung in rein proinflammatorische M1 und entzündungshemmende M2 Makrophagen stellt eine unzulässige Vereinfachung dar. Die Zellen weisen eine hohe Plastizität auf und es gibt eine breite Palette an Immunphänotypen die teils überlappende Fähigkeiten aufweisen. (54)

M1 Makrophagen, die durch Th 1 Zytokine induziert werden, sezernieren vermehrt proinflammatorische Zytokine (IL-12, IL-6, IL-1beta und TNF-Alpha) und exprimieren viele TLRs. Hingegen werden M2 Makrophagen durch Th2 Zytokine induziert und sezernieren IL-10 und TGF-Beta.(22) Sie hemmen die Sekretion von Zytokinen und fördern die Wundheilung und den Gewebeumbau.(50) SR-B1 reguliert hierbei die Umwandlung der Makrophagen in einerseits die pro-inflammatorischen M1- und andererseits die anti-inflammatorischen M2 Makrophagen.(4)

Bei Mäusen konnte eine Erhöhung der Marker für M2 Makrophagen durch HDL nachgewiesen werden, was signifikante Veränderungen der Zusammensetzung und der Funktionen der Makrophagen, sowie eine Reduktion atherosklerotischer Plaques zur Folge hatte.(22) Bei Menschen konnte nachgewiesen werden, dass durch Apo-A1 vermehrt die Bildung von M2-Makrophagen unterstützt wird. Dieser Effekt wurde auch durch das Apo-A1 mimetische Peptid 4F nachgewiesen, konnte jedoch für HDL nicht bestätigt werden.(50)

Durch Erkennen spezifischer molekularer Muster wie Lipide, Kohlenhydrate, Peptide und Nukleinsäuren identifizieren TLRs Zielmoleküle und modulieren verschiedene Gene, worauf die Immunantwort folgt. Treffen Makrophagen auf LPS, kommt es zur Hochregulierung hunderter Gene. Ist jedoch HDL vorhanden, wird die Aktivierung von Typ-I-Interferon Response Genen verhindert.(22) In mehreren Studien wurde gezeigt, dass HDL

die Aktivierung von Monozyten und Makrophagen durch binden, abfangen und neutralisieren von LPS verhindern kann.(50)

Ein Mechanismus durch den HDL die TLR induzierte Expression von Zytokinen hemmt, ist über den Transkriptionsfaktor ATF3.(22) HDL kann die Funktionen der TLRs durch Beeinflussung der Mikrodomänen verändern. Dadurch wird die Migration der TLRs in die Lipid-Rafts, sowie die darauf folgende Aktivierung der Signalwege, verhindert.(15) Apo-A1 senkt die Verfügbarkeit von TLR2 Rezeptoren und führt zu verminderter Aktivierung von NF- κ B. (50) Die Inkubation von Makrophagen mit HDL führt zu einer erhöhten Expression von ATF3.(22) Dieser Effekt, den HDL auf ATF3 ausübt, führt zu einer verringerten Ausschüttung von Zytokinen und zeigt, dass HDL die durch TLRs vermittelte Immunantwort abschwächen kann.(49)

Weisen Makrophagen einen verringerten Gehalt an ABCA-1 auf sind die Lipid-Rafts cholesterinreicher und weisen einen höheren TLR4 Gehalt auf, was wiederum zu einer stärkeren Antwort auf LPS Stimulation führt. Ebenso reagieren Makrophagen bei Vorliegen eines ABCG-1 Defektes verstärkt auf LPS, was mit einer erhöhten Expression von TLR4 an der Zelloberfläche korreliert. Hierdurch kann gezeigt werden, dass ABCA-1 und ABCG-1 antiinflammatorisch wirken, indem sie die TLR vermittelte Immunantwort unterdrücken.(22) Des weiteren kann Apo-A1 durch den ABCA-1 vermittelten Cholesterinefflux das pro-inflammatorische Signaling von CD40 vermindern. Dies geschieht durch Unterdrücken der durch den TNF Rezeptor vermittelten Faktor 6 Translokation auf die Lipid-Rafts.(50)

Cholesterin Ansammlungen in Makrophagen korrelieren mit Verstärkung des TLR Signalweges. Damit ist der antiinflammatorische Effekt von HDL stark vom Cholesterinrücktransport abhängig.(15) Eine Überladung der Makrophagen mit Cholesterin hat eine gesteigerte Produktion von IL-6 zur Folge, welches entzündliches Reaktionen reguliert. Ein höherer Wert von IL-6 geht mit verringerter proinflammatorischer Aktivität der Makrophagen und verstärktem ABCA-1 vermitteltem Cholesterin Efflux einher. (50) Somit kann Apo-A1 über Förderung des Cholesterin-Effluxes zur Regulierung der Immunantwort beitragen, indem es die TLR4 Expression vermindert.(52)

Der Cholesterin-Efflux zu den HDL Partikeln führt zu einer verminderten Cholesterinverfügbarkeit um Lipid-Rafts zu bilden. Dadurch wird die MyD88 vermittelte

Translokation von TLRs unterdrückt und somit wird die Aktivierung des NF- κ B Signalwegs verringert.(4) Mäuse mit einer Überexpression von Apo-A1 zeigen in Studien eine herabgesetzte NF- κ B vermittelte Signaltransduktion.(4) Ähnlich führt das Apo A1 mimetische Peptid 4F zu einem verringertem Cholesteringehalt in Lipid-Rafts und dadurch zu reduzierter Zelloberflächenexpression mehrerer TLRs.(22) Auch über SR-B1 wird der TLR4-vermittelte Signalweg in Makrophagen beeinflusst(52), was zu einer Hemmung der Signalwege von NF- κ B, P38 und Janus Kinase führt.(4) Auch über die Interaktion von Apo-A1 mit dem ABCA1 Rezeptor der Makrophagen kommt es zur Signalübertragung über JAK2 und den STAT3 Signalweg, wodurch die durch LPS induzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine gehemmt wird. Über den STAT3 Signalweg werden die Zellmigration, -proliferation und -differenzierung sowie entzündliche Prozesse reguliert und er hat auch Einfluss auf die Regulation der Apoptose.(50)

Ist der Cholesterintransport gestört, können sich Makrophagen nicht ausreichend vor durch oxidierte Phospholipide ausgelöster Apoptose schützen. Der Grund dafür ist eine vermehrte Bildung von reaktiver Sauerstoffspezies („oxidative Burst“), die durch eine gesteigerte Aktivierung des NOX2-Enzyms (NADPH-Oxidase) ausgelöst wird. Infolgedessen kommt es zu einer Aktivierung des JNK-Signalwegs, der die Apoptose einleitet. Dieser Mechanismus ist primär durch TLR4 vermittelt. Auch SR-B1 hemmt die Zytokinproduktion und hat eine wichtige Rolle im Schutz vor NO- induzierter Schädigung.(22) HDL und Apo-A1 können Makrophagen schützen, indem sie die Aktivität der NADPH Oxidase verringern.(50)

Auch die mit HDL assoziierten Enzyme PON-1 und PON-3 haben Einfluss auf die Makrophagen. PON-1 hemmt die Freisetzung der entzündungsfördernden Zytokine TNF- α und IL-6 aus den Makrophagen. Sowohl PON-1 als auch PON-3 können oxidierte Lipide hydroxylieren und so die Atherogenität der Lipide senken. PON-1 hat des Weiteren Einfluss auf die Lipid-Rafts, kann hemmend auf die Produktion von Cholesterin in Makrophagen wirken und den oxidativen Stress senken.(50)

Ein wichtiges Lipid der HDL Partikel ist Sphingosin-1-Phosphat.(22) Der Gehalt an S1P ist in den meisten Zellen, mit Ausnahme von Blut und Lymphe, aufgrund des schnellen Abbaus durch Sphingosin-1-Phosphat-Lyase sehr gering.(48) 65-80% des gesamt-S1P sind an HDL gebunden und werden hauptsächlich durch Apo-M1 getragen.(50) S1P hemmt die TLR-2 Aktivierung und führt dadurch zu einer reduzierten TLR-2 induzierten Zytokinexpression

der Makrophagen.(22) S1P kann an 5 G-Protein gekoppelten Rezeptoren binden und Signale übertragen.(48) In den Makrophagen gibt es einerseits den S1P1 Rezeptor über welchen S1P die LPS induzierte Zytokin Produktion verringert und den Wechsel von proinflammatorischen M1 zu antiinflammatorischen M2 Makrophagen bewirkt. (22) Andererseits gibt es den S1P2 Rezeptor über den S1P die Migration von Makrophagen zu Entzündungsherden abschwächt.(52) Die Interaktion von S1P mit S1P Rezeptoren führt zu antiinflammatorischen, antiapoptotischen und vasodilatatorischen Effekten und stärkt die endotheliale Barriere.(15) Freies oder an Albumin gebunden S1P wird schnell abgebaut. Ist S1P jedoch an HDL gebunden, ist es stabiler und zerfällt nicht so schnell.(52)

S1P vermindert die durch $\text{TNF}\alpha$ induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen und führt zu Induktion von PTX3 und transforming growth factor β ($\text{TGF}\beta$). (4) Ein Mangel an PTX3 korreliert mit vermehrtem Auftreten pulmonaler Aspergillose aufgrund von gestörter Erkennung durch Makrophagen und dendritische Zellen, und auch mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen besteht ein Zusammenhang.(48)

Fingolimod (FTP), ein strukturelles Analogon von Sphingosin, wird durch die Sphingosin Kinase phosphoryliert und wirkt dann als potenter Agonist an 4 der 5 S1P Rezeptoren.(47)

3.2.3. Wirkung von HDL auf dendritische Zellen

Dendritische Zellen entstammen dem Knochenmark und sind Immunzellen, die auf die Verarbeitung sowie die Präsentation von Antigenen an T-Lymphozyten spezialisiert sind. Dendritische Zellen nehmen durch Phagozytose Antigene auf und präsentieren Fragmente dieser gemeinsam mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex der Klasse II (MHCII) an ihrer Zelloberfläche.(22) Anschließend migrieren die dendritischen Zellen vom Ort der Antigenaufnahme zu sekundären lymphatischen Organen, um im ausgereiften Zustand naive T-Lymphozyten zu aktivieren und dadurch die adaptive Immunantwort zu steuern.(15)

Sowohl HDL als auch Apo-A1 greifen in die Reifung und Funktion der dendritischen Zellen ein. Apo-A1 hemmt durch gesteigerte Produktion von Prostaglandin-E2 die Differenzierung und Reifung der dendritischen Zellen.(15) Darüber hinaus führt Apo-A1 zu verminderter Produktion von Interleukin-12 in stimulierten, reifen dendritischen Zellen und senkt damit die Rate der T-Zellen Stimulation.(22)

HDL beeinflusst die Reifung der dendritischen Zellen durch Wirkung auf die durch Toll-like Rezeptor-Liganden induzierten Veränderungen. HDL schränkt nach TLR4-Stimulation durch LPS die Fähigkeit der dendritischen Zellen, eine Th1-Antwort der T-Zellen auszulösen signifikant ein, im Vergleich zu alleiniger LPS Stimulation. Nach Exposition der dendritischen Zellen mit HDL wurde eine verringerte IL-12 Produktion durch LPS Stimulation beobachtet. Für diese Effekte zeigte die Phospholipidfraktion der HDL Moleküle die ausgeprägteste hemmende Wirkung.(22)

Die für die Antigenpräsentation zuständigen MHCII Komplexe sind bevorzugt in den Lipid-Rafts lokalisiert und ermöglichen die Anreicherung spezifischer Signalproteine. Dieses Zusammenspiel führt dazu, dass dendritische Zellen schon mit geringen Antigenmengen die T-Zellen aktivieren können. HDL und auch Apo-A1 führen zu einer verringerten Anzahl von Lipid-Rafts und MHCII Komplexen, was mit einer eingeschränkten Fähigkeit der dendritischen Zellen einhergeht, die Antigene den T-Zellen zu präsentieren.

Ändert sich die Zusammensetzung der Lipid-Rafts, hat das auch Folgen auf lipidsensitive Immunzellen wie CD1-exprimierende antigenpräsentierende Zellen und natürliche Killerzellen.(22)

S1P hat auch auf dendritische Zellen einen entscheidenden Einfluss und verändert deren Migrationsverhalten. Nach Exposition gegenüber S1P kommt es zu verminderter Produktion von IL-12 und TNF- α , jedoch zu gesteigerter IL-10 Sekretion. Dadurch sinkt die Fähigkeit eine Th1 Antwort auszulösen und die Differenzierung Richtung Th2 wird erleichtert. S1P wirkt in dendritischen Zellen antiinflammatorisch, indem es die Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-12 und IL-23 reduziert und die Produktion von IL-27 in LPS stimulierten Zellen steigert.(22) Des weiteren verringert S1P die Fähigkeit der dendritischen Zellen Antigene aufnehmen zu können.(50)

3.3.Einflüsse von HDL auf die erworbene Immunität

Im Gegensatz zur angeborenen Immunität kommt es durch die erworbene Immunität zu einer spezifischen Immunantwort auf einzelne Antigene.(16) Das adaptive Immunsystem ist nur bei Wirbeltieren vorhanden.(52) Zu einer Immunantwort durch das erworbene Immunsystem kommt es, wenn ein Antigen, verarbeitet und durch antigenpräsentierende Zellen präsentiert, durch das Immunsystem erkannt wird. Dies führt zur Bildung vieler B-

und T-Zell Rezeptoren und Immunglobulinen, die das Antigen erkennen können.(16) Durch die Synthese von Immunglobulinen stellen B-Lymphozyten einen wichtigen Bestandteil der humoralen Abwehr dar und T-Lymphozyten sind wichtig für die zelluläre Immunabwehr.(48)

Lipid-Rafts haben einen entscheidenden Einfluss auf die angeborene Immunität, da sowohl die B-Zell Rezeptoren (BCR) als auch die T-Zell Rezeptoren (TCR) integrale Membranproteine sind, die sich in den Lipid-Rafts befinden. Veränderungen des Lipid-Raft Aufbaus haben eine große Auswirkung auf die Immunantwort und beeinflussen Clusterbildung von Proteinen. Dadurch kommt es entweder zur Aktivierung der Immunsynapsen,(22) spezieller Plattformen für die Interaktion zwischen T-Lymphozyten und APCs,(55) oder zu verringerter Verfügbarkeit von Membranproteinen, die für die Immunantwort nötig sind.(22) Sie bringen die für eine Immunantwort nötigen Moleküle zusammen, können aber deren Zusammentreffen, in Situationen in welchen eine Immunantwort nicht nötig ist, auch vermindern.(48)

3.3.1. Einflüsse auf die T-Zellen

Wie bereits im Kapitel über die angeborene Immunität beschrieben, kommt es durch HDL-Interaktion mit ABCA1 und ABCG1 zu Cholesterin Efflux aus Makrophagen und Dendritischen Zellen. Dies führt zu verminderter Antigenpräsentation und reduzierter Aktivierung der T-Zellen.(15) Durch die von HDL und Apo-A1 vermittelte Reduktion des Cholesteringehalts der Lipid-Rafts in Makrophagen und Dendritischen Zellen, sinkt die Kapazität der T-Zell Stimulation. Dies beruht auf der Reduktion der dafür nötigen MHCII-Komplexe.(56) Für die Einleitung einer effektiven Immunantwort ist die Erhaltung der Struktur des TCR Komplexes entscheidend.(48) Wahrscheinlich ergeben sich durch unterschiedliche Zusammensetzungen und Lipidbestandteile unterschiedliche Wirkungen der HDL-Partikel auf die Proliferation der T-Zellen. Durch HDL von gesunden Proband*innen kommt es zu vermehrter Proliferation der T-Zellen, aber durch HDL von Patient*innen mit peripheren vaskulären Erkrankungen wird eine Verminderung der Lymphozyten beobachtet.(4) Sowohl SR-B1 als auch ABCA1 und ABCG1 werden auch von den T-Zellen exprimiert und ermöglichen die Bindung von HDL. Wird SR-B1 inhibiert, ist die Entwicklung der T-Zellen gestört.(15)

Durch Einfluss auf den Cholesteringehalt von Lymphknoten, verringert Apo-A1 die T-Zell Aktivierung und Proliferation.(22) Ist der Cholesteringehalt der Plasmamembranen erhöht, folgt eine verstärkte T-Helfer Antwort und damit eine verstärkte inflammatorische Immunantwort durch T-Zellen.(47) Darüber hinaus beeinflussen Lyso-Sphingolipide, die Bestandteile der Lipid-Rafts sind, die Migration der Lymphozyten und die Differenzierung der T-Zellen.(22)

Einflüsse auf den Cholesterinstoffwechsel haben eine Wirkung auf die LXR-Signalgebung die eine Verknüpfung zwischen dem Sterolstoffwechsel und der Aktivierung der T-Zell Proliferation darstellt. Bei Mäusen, denen LXR-Beta fehlt, wurde Splenomegalie und Lymphadenopathie beobachtet, und bei verstärktem LXR-Signaling die Hochregulation von ABCG1 in T-Zellen, wodurch die Proliferation vermindert wird.(22) Die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten wird wesentlich durch den HDL vermittelten Cholesterintransport über die LXR-regulierten ABCA1 und ABCG1 Transporter gehemmt.(57)

Auch bei der erworbenen Immunität spielt S1P eine wichtige Rolle. Durch Aktivierung der S1P-Rezeptoren wird der Austritt von T-Zellen aus lymphatischen Organen vermittelt.(22) S1P fördert die Differenzierung von TH1 Zellen und hemmt die Differenzierung regulatorischer T-Zellen (Treg) durch Hemmen von forkhead box P3 (FoxP3). Durch Antagonisieren von TGF-Beta steuert S1P die Aufspaltung zwischen diesen beiden Zelllinien.(52) T-regulatorische Zellen hemmen pro-inflammatorische T-Zellen und hemmen somit die Entwicklung von Atherosklerose und inflammatorischen Autoimmunerkrankungen. Somit hat das ansonsten antiinflammatorisch wirkende S1P in diesem Zusammenhang proinflammatorische Wirkung.(47) Apo-A1 hingegen wirkt entzündungshemmend, indem es zu einer Zunahme der Treg Population führt.(22) Im Gegensatz zu den anderen Lymphozyten sind Tregs für ihre Energieversorgung hauptsächlich auf Lipide angewiesen. Bei Vorhandensein von HDL steigt die Anzahl der Tregs und die Zahl der Apoptosen sinkt.(4) Durch die erhöhte Expression von SR-B1 können Tregs HDL-Partikel aufnehmen und als Energiequelle nutzen.(50) Durch verschiedene Mechanismen wird die Lebensdauer der Tregs nach Internalisierung des HDL verlängert.(49)

Weiters führen HDL und Apo-A1 dazu, dass T-Zellen vermindert inflammatorische Cytokine produzieren.(4) Die Produktion von IL-1 β und TNF- α wird durch verminderte kontaktvermittelte Aktivierung von Monozyten durch T-Zellen gehemmt.(50)

3.3.2. Einflüsse auf die B-Zellen

Bei Stimulation durch ein Antigen wandern BCRs in Lipid-Rafts ein. Der BCR-Antigen Komplex wird aufgenommen, weiterverarbeitet und schließlich werden Peptide auf MHCII Moleküle geladen und durch Lipid-Rafts zur Antigenpräsentation weitertransportiert.(22)

Bei Kontakt mit HDL wird Cholesterin aus den Lipid-Rafts entfernt und die BCR werden weniger effektiv eingebunden.(15) Dies hat Einfluss auf mehrere Schritte der B-Zell Aktivierung, wie Signalübertragung, Aufnahme des Antigens, die Präsentation des Antigens mittels des MHCII-Komplexes und das Erkennen von Helfersignalen.(52) Schmitz et al. zeigten in einer Studie: Je höher die Konzentration an HDL ist, desto niedriger ist die Zahl der naiven B-Zellen.(42)

Die Aktivierung von SR-B1 in B-Zellen führt zu verminderter Zytokinexpression von IL-6 und IL-10. Ist SR-B1 blockiert führt dies bei Mäusen zu gestörter Homöostase der B-Zellen.(15) S1P beeinflusst auch die B-Zellen und ist essentiell für das Auswandern aus dem Knochenmark sowie der Regulierung der weiteren Migration der B-Zellen.(15)

4. Modulation von HDL und Auswirkungen auf die immunologischen Effekte

In diesem Kapitel werden die verschiedenen Möglichkeiten der Beeinflussung von High Density Lipoprotein durch Arzneimittel und unterschiedlichen Lifestyle aufgezeigt und die möglichen Auswirkungen auf die immunologischen Effekte erläutert. Ebenso werde Ich einen kurzen Ausblick darauf geben, wie sich Krankheiten auf HDL Moleküle und deren Funktionen auswirken können.

4.1. Beeinflussung durch Arzneimittel

Ursprünglich zielte die pharmakologische HDL Therapie darauf ab die Gesamt-HDL-Konzentration zu erhöhen, doch da sich zeigte, dass die HDL Funktion von großer Bedeutung ist, wandelte sich dies.(13)

4.1.1. Statine

Durch die Therapie mit Statinen kommt es vor allem zu einer LDL Reduktion durch vermehrte Expression von LDL Rezeptoren. Zusätzlich kann eine HDL Steigerung von 5-10% erzielt werden.(7) Hierbei wird die Risikoreduktion eines kardiovaskulären Events hauptsächlich durch die Reduktion von LDL erreicht.(58) Die Therapie mit Statinen führt zu einer Zunahme der Größe der HDL Moleküle. Dieser Effekt könnte auf der verringerten Aktivität von CETP beruhen.(7)

Nach Gabe von Statinen konnte eine verbesserte totale Plasma-Antioxidationskapazität sowie eine erhöhte PON1-Transkription und Aktivität gezeigt werden.(13)

4.1.2. PCSK9 Inhibitoren

PCSK9- Inhibitoren führen zu vermehrter Expression von LDL-Rezeptoren wodurch die LDL-Konzentration sinkt. Zusätzlich haben sie auch Wirkung auf HDL Moleküle und führen zu einem verminderten Vorkommen kleinerer und vermehrten Vorkommen großer HDL Moleküle.(7)

4.1.3. Fibrate

Fibrate wirken agonistisch am Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR) und können die HDL-Konzentration erhöhen und jene von triglyceridreichen Lipoproteinen senken.(12) Die primäre Indikation der Fibrate ist die Hypertriglyceridämie, doch auch zur Steigerung der HDL-Konzentration können sie eingesetzt werden.(7) Die Steigerung des HDL um bis zu 15% wird durch vermehrte Expression von Apo A1 und Apo A2 erzielt. Bei Patient*innen mit Hyperlipidämie konnte des Weiteren, neben der Senkung der Triglyceride, eine Verminderung des LDL Spiegels, sowie eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos gezeigt werden. (58) Eine Studie an Proband*innen mit Hypertriglyceridämie zeigte eine Steigerung der Pre- β -HDL und HDL₃ nach Fibrattherapie und eine Reduktion war nur bei den HDL₂ zu sehen. Hierdurch kommt es durch Therapie mit Fibraten zu einer Abnahme der Größe der HDL Partikel.(7)

Dem HDL von Patient*innen mit Dyslipidämie steht, durch die nach Gabe von Fibraten induzierte Umverteilung, vermehrt PAF-AH und Apo-B zur Verfügung, wodurch das antiatherogene Potenzial erhöht wird. Weiters wurde nach Verabreichung von Fenofibrat bei Patient*innen mit einer Hyperlipidämie eine Verminderung des oxidativen Stresses und eine gesteigerte PON1 Aktivität beobachtet.(13)

4.1.4. Niacin

Durch die Therapie mit Niacin können die HDL-Werte um bis zu 30% gesteigert werden.(32) Durch Verabreichung von Niacin kommt es bei hypercholesterinämischen Patient*innen zu vermindertem oxidativem Stress sowie gesteigerter PON1-Aktivität, und bei gesunden Patient*innen konnte ein niedrigerer Plasmawert an oxLDL beobachtet werden. In einer Studie mit Verabreichung von Niacin stellten Batuca et al. fest, dass zwar die HDL-C Spiegel ansteigen, jedoch auch die anti-Apo-A1 Antikörper steigen und die PON1-Aktivität sinkt.(13)

Durch Therapie mit Niacin kommt es vermehrt zur Reifung und damit Bildung größerer HDL-Partikel. Es kommt zu einer Zunahme der großen, jedoch zu einer Reduktion der kleinen HDL-Moleküle(7) Niacin hat neben der Steigerung von HDL noch andere Effekte. Es kann die Triglyceridwerte und die Werte von Lp(a) senken. Allerdings konnte in

mehreren großen Studien bei Therapie mit Niacin zusätzlich zu Statinen, trotz erhöhter HDL Konzentration, keine Reduktion von klinischen Events gezeigt werden.(12)

4.1.5. Apo-A1 Mimetika

HDL Mimetika ahmen die Funktionen von Apo A1 nach, enthalten aber nicht die exakt gleichen Apo A1-Sequenzen, sondern sind kürzere Peptide.(58)

Unter den zahlreichen entwickelten Apo-A1 Mimetika sind die bihelikalen den monohelikalen aufgrund einer erhöhten Lipidaffinität überlegen. Besonders effektiv in der Reduktion der LDL Oxidation sind, wie Navab et al. feststellten, die Peptide 4F und 5F, die in Tiermodellen vor Atherosklerose schützten. Das Einfügen antioxidativer Aminosäurereste und der darauffolgenden Bildung von mimetischen Peptiden geht mit einer gesteigerten antioxidativen Kapazität einher.(13) 4F konnte durch Hemmung der von LDL induzierten Bildung von Membrankofaktorenprotein Wirksamkeit zeigen. Verabreichung von 4F führt zur Reduktion von proinflammatorischem HDL, kann Einfluss auf die LCAT-Aktivität haben und fördert den Cholesterin Rücktransport.(58)

Auch durch L-6F konnten in Mausmodellen antioxidative Effekte nachgewiesen werden, und ETC-642 reduzierte proinflammatorisches oxLDL in Kaninchen. Für das Mimetikum 5A konnten sowohl in Tiermodellen als auch am Menschen antioxidative Effekte gezeigt werden. Nach Untersuchung von 22 Mimetika auf deren Einfluss auf Cholesterin-Efflux, antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften stellte man fest, dass keines der Mimetika den anderen in allen Funktionen überlegen war. Somit stellt die Kombination verschiedener Apo-A1 Mimetika die beste Strategie dar, um die antiatherosklerotischen Eigenschaften von Apo-A1 nachzuahmen.(13)

4.1.6. Rekombinantes HDL

Durch Infusion von rekombinatem HDL kann der HDL-Spiegel direkt, ohne Einflussnahme auf den HDL Metabolismus, gesteigert werden.(58) Bei rekombinatem HDL (rHDL) sind Mutationen wie V156K und R173C in Apo-A1 enthalten. Dieses rHDL hat im Vergleich zu normalem HDL eine erhöhte antioxidative Aktivität und kann bei Injektion die Lipidparameter verbessern. Das rHDL CSL112, das Apo-A1 und Phosphatidylcholin enthält, hat nach Verabreichung beim Menschen eine Umstrukturierung

der HDL-Moleküle zur Folge. Es kommt daraufhin zur Bildung von drei HDL Subtypen wovon zwei stark antioxidativ und anti-inflammatorisch wirken.(13)

Eines der bekanntesten rHDL ist Apo A1 Milano, das bei einem kleinen Anteil der Bevölkerung von Mailand entdeckt wurde. Durch eine Mutation von Apo A1 haben die Träger trotz niedriger HDL-Werte ein reduziertes Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu erkranken, was auf einer besseren Effektivität des Cholesterin-Rücktransports beruht.(58)

Nach einem Myokardinfarkt besteht die Gefahr eines erneuten kardiovaskulären Events. Durch Verabreichung von rHDL kann schneller reagiert werden, als dies bei der Therapie mit Statinen der Fall wäre.(12)

4.1.7. Antikörper

Bei Verabreichung des gegen TNF-Alpha gerichteten Antikörpers Infliximab, der zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis entwickelt wurde, kann nach 6 Monaten eine verstärkte antioxidative Funktion des HDL und erhöhte PON1-Aktivität beobachtet werden.(13)

4.1.8. CETP Inhibitoren

Das Cholesterylester-Transfer-Protein (CETP) vermittelt den Transport von Cholesterinestern von HDL zu den proatherogenen Apo B hältigen Lipoproteinen und Austausch von Triglyceriden zwischen HDL, und LDL sowie VLDL.(58)

Durch Hemmung des Enzyms CETP wird der Austausch von Cholesterylestern und Triglyceriden zwischen den verschiedenen Lipoproteinen blockiert und die HDL-Konzentration steigt. Eine verringerte Aktivität von CETP geht mit verringerten Apo-B und LDL-Spiegeln sowie Reduktion kardiovaskulärer Vorfälle einher.(5) Die Therapie mittels CETP Inhibitoren hat die Zunahme großer und die Reduktion kleiner HDL Moleküle zur Folge.(7)

4.1.9. BET-Inhibitoren

Bromodomain und Extraterminal Protein (BET) Inhibitor RVX-208 steigert die HDL-Konzentration und hat weitreichende Effekte auf die Genexpression. RVX-208 führt

außerdem zu verbesserter Insulinsensitivität und senkt CRP.(5) Auch kann ein verstärkter Cholesterin-Rücktransport beobachtet werden.(58)

4.1.10. Rekombinante LCAT

Auch durch rekombinante Lecithin-Cholesterin-Acetyltransferase kann der HDL Spiegel um 50% gesteigert werden. Diese Therapie kann für Patient*innen in Betracht gezogen werden, die soeben einen Myokardinfarkt erlitten haben.(5) Es führt zu einem schnellen Anstieg von HDL und einer Reduktion von VLDL.(58)

4.1.11. Endotheliale Lipase Inhibitoren

Bei Überexpression von Endothelialer Lipase (EL) kommt es zu verminderter HDL und Apo A1 Produktion in den Nieren. Hemmung der EL kann den Apo A1-Abbau verringern, und somit zu einer Erhöhung der Konzentration von Apo A1 und HDL führen.(58)

4.2. Beeinflussung durch den Lifestyle

Je nach dem Lebensstil der Proband*innen, kommt es zu unterschiedlichen Wirkungen auf die Zusammensetzung und Funktion der HDL-Moleküle. (13)

4.2.1. Ernährung

Die Zusammensetzung und Konzentration von HDL ist durch die Ernährung beeinflussbar. Nimmt man anstelle von Kohlenhydraten ungesättigte Fette zu sich, steigt der HDL Spiegel. Hierbei kommt es zu einem Anstieg der HDL Konzentration und einer Minderung von LDL Cholesterin.(59) Ersetzt man Proteine durch Fette, führt dies zu einem noch größeren Anstieg der HDL-Konzentration, als dies beim Ersatz von Kohlenhydraten der Fall ist. Im Vergleich einer Diät mit hohem Anteil ungesättigter Fettsäuren gegenüber einer kohlenhydratreichen Ernährung kommt es durch die ungesättigten Fettsäuren zu einer Steigerung metabolischer Signalwege, die wichtig für den Cholesterinrücktransport sind.(59)

Bei Patient*innen mit Adipositas findet man in HDL vermehrt das Apolipoprotein C3. Durch den Konsum von Hülsenfrüchten hingegen kann der Anteil von Apo C3 im HDL gesenkt werden. Enthalten VLDL und IDL Apolipoprotein E, kommt es vermehrt zu einer

Metabolisierung zu kleinen VLDL und IDL, die die Zirkulation schneller verlassen, und vermindert zur Bildung des proatherogenen, langsam metabolisierten LDL. Wenn hingegen Apo C3 enthalten ist, erfolgt die Metabolisierung vermehrt zum proatherogenem LDL. Sind sowohl Apo E als auch Apo C3 enthalten, hemmt Apo C3 die positiven Effekte von Apo E.(59)

Eine Studie untersuchte den Einfluss von alternierendem Fasten und körperlicher Aktivität auf die Plasmalipidlevel. Es handelte sich um eine 12-wöchige randomisiert kontrollierte Studie, die die Teilnehmer*innen in vier Gruppen teilte: 1: Kontrollgruppe; 2: Alternierendes Fasten; 3: Kombination aus Fasten und körperlicher Aktivität; 4: körperliche Aktivität. Beim alternierenden Fasten wurden jeden zweiten Tag nur 25% des Kalorien-Grundbedarfs gedeckt, und die körperliche Aktivität umfasste drei Mal wöchentlich moderates Training. Bei keiner der Gruppen konnte eine Veränderung des Gesamtcholesterins oder der Triglyceride festgestellt werden. Bei der Gruppe 3 wurde allerdings eine Steigerung der HDL- und eine Senkung der LDL-Konzentration beobachtet. Weiters wurde eine Größenzunahme der LDL-Partikel in den Gruppen 2 und 3 erkannt und die proatherogenen kleinen LDL Partikel waren vermindert, wodurch eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos erwarten werden kann.(60)

Bestimmte alkoholische Getränke, wie Rotwein, führen durch ihren Effekt auf den Lipidmetabolismus zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins.(61) Bei Proband*innen mit chronischem Alkoholkonsum zeigt sich aber, dass die HDL-Qualität im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert ist.(62) Ebenso ist die antioxidative Aktivität von HDL bei Raucher*innen vermindert, und es kommt vermehrt zur Oxidation von LDL im Vergleich zur Kontrollgruppe.(13)

Als einer der Hauptbestandteile der mediterranen Diät besteht natives Olivenöl extra vorwiegend aus einfach ungesättigten Fettsäuren wie Ölsäure. Zudem enthält es zahlreiche Polyphenole wie Oleuropein und Hydroxytyrosol.(63)

Der Studienaufbau der PREDIMED-Studie unterteilte die 296 Teilnehmer*innen in drei Gruppen. Die erste Gruppe erhielt eine traditionelle mediterrane Diät (TMD), angereichert mit nativem Olivenöl extra. Die zweite Gruppe eine TMD aufgewertet durch Nüsse und die dritte Gruppe diente zur Kontrolle mit einem geringen Fettgehalt. Sowohl in der Gruppe 1 als auch in der Gruppe 2 zeigten sich statistisch relevante Steigerungen des

Cholesterineffluxes. Zudem war die Triglycerid-Konzentration in den HDL Molekülen dieser beiden Gruppen vermindert. In Gruppe 1 zeigte sich eine signifikant erniedrigte CETP-Aktivität, sowie eine verstärkte Fähigkeit des HDL, Cholesterin zu verestern. Zusätzlich war bei der ersten Gruppe auch die Aktivität des PON1 Enzyms erhöht und die durch HDL mediierten vasodilatatorischen Effekte waren verstärkt. Aufgrund dieser Effekte kam es in Gruppe 1 zu einer reduzierten Oxidation von LDL.(64)

Eine weitere Studie mit hypercholesterinämischen Patient*innen zeigte durch natives Olivenöl extra einen Anstieg des Cholesterinrücktransports, der HDL-Apo A1 Konzentration und mehrerer Antioxidantien in den HDL-Molekülen. Durch Konsum von Olivenöl kommt es zu einer gesteigerten Aktivität von PON1 und PON3. Diese Veränderungen der PON-Enzyme führen zu einer verbesserten Funktionalität des HDL.(63) Eine Studie, die den Effekt von Olivenöl auf den Cholesterinrücktransport untersuchte, unterteilte die Proband*innen in eine Gruppe jüngerer (1) und eine Gruppe älterer (2) Studienteilnehmer*innen. Vor Intervention war der Cholesterinrücktransport in Gruppe 1 um 11,12% geringer als in Gruppe 2. Nach 12-wöchiger Supplementation von nativem Olivenöl extra war der Cholesterinrücktransport von Gruppe 1 der Gruppe 2 sehr ähnlich. Zudem zeigte sich eine bessere Verteilung der HDL Subklassen.(61)

Auch durch die tägliche Supplementation von 25 Gramm Vollkorngetreide konnte in der PREMEDI Studie nach einem Jahr eine signifikante Steigerung des Cholesterinrücktransports nachgewiesen werden.(63)

Auch zum Einfluss von Nüssen auf den Cholesterinrücktransport gibt es einige Studien. Nüsse enthalten viele einfach- und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Polyphenole, Proteine, Ballaststoffe und Vitamine.(63) Wie bereits beim Abschnitt über Olivenöl erwähnt konnte nach einem Jahr TMD, angereichert mit Nüssen, ein verstärkter Cholesterin-Efflux, sowie eine verringerte Konzentration der Triglyceride in den HDL-Partikeln nachgewiesen werden.(64) Nachdem Proband*innen ein Jahr lang täglich 30 Gramm Nüsse konsumierten, konnte eine Steigerung der PON1-Aktivität von 12,2% festgestellt werden.(63)

In Hülsenfrüchten sind viele pflanzliche Eiweiße, Vitamine, Ballaststoffe, Antioxidantien und weitere bioaktive Stoffe enthalten. Eine Studie, die den Effekt von Sojaprotein mit Isoflavonen untersuchte, konnte keinen Einfluss auf den Cholesterinrücktransport und kardiovaskuläre Biomarker feststellen, sehr wohl wurde allerdings der systolische Blutdruck

signifikant gesenkt. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass durch erhöhte Aufnahme von Hülsenfrüchten die CETP Aktivität um 4,8% reduziert wurde. Nach einjähriger täglicher Aufnahme von 25 Gramm wurde eine um 11,7% verbesserte antioxidative Aktivität durch PON1 beobachtet.(63) Eine Studie an 400 übergewichtigen Proband*innen aus Korea konnte durch eine an Hülsenfrüchten angereicherte Diät eine Steigerung der HDL-Werte zeigen und in einer weiteren Studie wurde eine Reduktion der LDL-Spiegel durch Konsum von Hülsenfrüchten beobachtet.(61)

Die vermehrt in Fisch vorkommenden Omega-3-Fettsäuren können das Plasmacholesterin und die Triglyceride reduzieren. Sie können die Synthese von Fetten in der Leber hemmen und haben einen positiven Einfluss auf die Verteilung der HDL Subklassen. Omega 3 Fettsäuren führen zu einer geringeren Anzahl kleiner HDL-Partikeln und vermehrtem Vorkommen großer HDL-Moleküle. Dieser Effekt könnte durch verminderte Aktivität von CETP erklärt werden. Dies hemmt den Cholesterinaustausch von HDL auf VLDL und LDL. Durch die größeren HDL- Partikel kann von einem kardioprotektiven Effekt ausgegangen werden.(7) Der Konsum von Omega-3-Krillöl führt zusätzlich zu Verminderung der Triglyceride.(65) Auch andere bioaktive Lipide die in Fisch enthalten sind können zur Reduktion von Inflammation und verbesserter HDL Funktion beitragen.(61)

Fischöl zeichnet sich durch den hohen Gehalt an mehrfach ungesättigten Omega 3 Fettsäuren aus. Zwei klinische Untersuchungen befassten sich mit der atherogenen Wirkung von LDL und HDL, der Reaktion der Plasmalipide auf Fischöl und auf die Cholesterin-Efflux-Kapazität. Bei einer Studie wurden die 79 Teilnehmer*innen in 4 Gruppen (Camelinaöl, Magerfisch, fetter Fisch und einer Kontrollgruppe mit maximal einer Fischmahlzeit pro Woche) aufgeteilt. Nach zwölf Wochen konnte kein signifikanter Einfluss auf den Cholesterinrücktransport festgestellt werden. Auch in der zweiten Studie konnte keine relevante Steigerung des Cholesterinrücktransports im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Durch vermehrte Aufnahme von Fisch, insbesondere von fettem Fisch, kann allerdings die Aktivität von CETP gesenkt werden.(63) Eine andere Studie über 13 Monate konnte mit zunehmendem Fischkonsum eine Korrelation mit reduziertem non-HDL bei Männern zeigen. Mit zunehmendem Fischkonsum stiegen auch die HDL Level der Männer. Dieser Effekt war jedoch bei Frauen nicht feststellbar. (61)

Früchte, die reich an Flavonoiden, Polyphenolen und Antioxidantien sind, können zu einem verstärkten Cholesterinrücktransport beitragen. Eine 12-wöchige placebokontrollierte

Studie konnte zeigen, dass der Konsum von Aroniakonzentrat zu geringgradig erhöhten HDL-Spiegeln führt. Durch den Konsum eines Extraktes aus Traubenkernen konnte in einer weiteren Studie eine Reduktion des Gesamtcholesterins festgestellt werden.(61) Das in den Schalen roter Trauben vorkommende Polyphenol Resveratrol wirkt kardioprotektiv und hat Einfluss auf Apo A1 und HDL. Eine in-vitro Studie untersuchte die Wirkung von Resveratrol auf den Cholesterin-Efflux aus Monozyten, Makrophagen, peripheren Blutzellen und Aortenendothelzellen. Nach Inkubation der Zellen für 18 Stunden zeigte sich dosisabhängig eine signifikante Erhöhung der ABCA1 und ABCG1 Expression im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dadurch stieg auch der Cholesterin Efflux zu Apo A1. Ebenso konnte eine Hochregulation von PPAR nachgewiesen werden. Auch in klinischen Studien konnte ein Anstieg des HDL nach Verabreichung von Resveratrol nachgewiesen werden. Allerdings gibt es bisher keine klinische Studie, die die Effekte von Resveratrol auf den Cholesterinrücktransport untersuchte.(63)

Eine chinesische Studie mit 101.510 Studienteilnehmer*innen untersuchte den Einfluss von Teekonsum auf HDL. Dabei ergab sich, dass durch regelmäßigen Konsum von Tee der altersbedingte Abfall der HDL-Spiegel gebremst werden kann. Die Gruppe, die den meisten Tee konsumierte, zeigte einen langsameren Anstieg des TG/HDL-Verhältnisses und des Verhältnisses des Gesamtcholesterins zum HDL. Dabei waren die Effekte beim Konsum von Grüntee stärker ausgeprägt als beim Schwarztee.(66)

Policosanol ist ein aus Zuckerrohr und anderen Pflanzen gewonnener Mix an aliphatischen Alkoholen. Eine Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass Policosanol ein sicheres Mittel zur Steigerung der HDL-Werte ist. Wurde Policosanol rHDL zugefügt, zeigte sich eine deutlich stärkere CETP-Hemmung (-67%) als bei rHDL allein (-10%). Auch verschiedene andere Signalwege werden durch Policosanol stimuliert. Es führt zu Aktivierung der AMP-Kinase, Stimulierung des Akt-Signalwegs mit verminderter LPS-induzierter Apoptose und Hemmung der HMG-CoA-Reduktase. Daher führt Policosanol neben der Erhöhung der HDL-Werte auch zu einer verbesserten Funktionalität.(65)

Das gelbe Pigment von *Curcuma longa*, Curcumin, ist ein bioaktives Polyphenol dem antioxidative und anti-inflammatorische Wirkungen zugeschrieben werden. Eine in-vitro Studie konnte eine dosisabhängige Steigerung des Cholesterin-Efflux nachweisen. Weiters steigert Curcumin die Expression von ABCA1 und SR-B1 und senkt die Aktivität von CETP. Durch Ingwer war der Effekt auf die Senkung der CETP-Aktivität noch

ausgeprägter(63)

Quercetin, ein Flavonoid, steigert dosis- und zeitabhängig den Cholesterin-Efflux aus Makrophagen. Die wird durch eine vermehrte Expression von ABCA1 mediiert. Weiters kann Quercetin die Expression und Aktivität von PPAR steigern, was wiederum die ABCA1 Expression fördert.(63)

Nach der Nahrungsaufnahme wird die Struktur und die Funktionalität von HDL beeinflusst. Eine Studie befasste sich mit dem Einfluss von mikroverkapseltem Granatapfel auf diese postbrandialen Änderungen des HDL Aufbaus bei Frauen mit akutem Koronarsyndrom. Die 11 Studienteilnehmerinnen nahmen für 30 Tage eine 20 Gramm Dosis des Granatapfelextrakts zu sich. Die Kalorienaufnahme blieb unverändert und auch die medikamentöse Therapie mit Statinen, Beta-Blockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-Antagonisten wurden nicht angepasst. Nach 30-tägiger Supplementierung zeigte sich eine verringerte postbrandiale Triglyceridkonzentration und verringerte Werte an Gesamtcholesterin. Hierbei wurde die LDL Fraktion am meisten reduziert. Die HDL Level im nüchternen Zustand waren nach 30 Tagen um 11% angestiegen, wobei der Anteil von HDL_{2b} anstieg und jener von HDL_{3a} und HDL_{3b} abfiel. Auch auf die Aktivität von PON1 konnte ein Einfluss festgestellt werden. Diese stieg um 20-29% an.(67)

4.2.2. Bewegung

Bei Patient*innen mit Hyperlipidämie und metabolischem Syndrom kann nach dreimonatiger moderater Bewegung eine gesteigerte antioxidative Wirkung von HDL sowie eine Zunahme der PON1-Aktivität gezeigt werden. Auch bei Triathleten, die einen PON1-QR-Phänotyp aufweisen, wurde eine gesteigerte antioxidative Aktivität nachgewiesen.(13)

Eine Metaanalyse, die sich dem Einfluss körperlicher Betätigung übergewichtiger Schulkinder widmete, konnte zeigen, dass körperliche Betätigung zu einer Verringerung des BMI, der Triglyceridwerte, der LDL-Werte sowie des Gesamtcholesterin führt. Ein Einfluss auf die HDL-Werte konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.(68)

Durch eine Kombination von Änderung der Diät und körperlicher Aktivität kann eine signifikant verstärkte Cholesterin-Efflux-Kapazität erreicht werden, jedoch keine Steigerung der HDL-Werte. Bei isolierter körperlicher Aktivität kann nur bei Trainings mit hoher Intensität und hohem Trainingsvolumen ein signifikanter Effekt auf den Cholesterin-Efflux beobachtet werden.

Bei einer Kombination der Lifestyleänderungen konnte in einer Studie nach 12 Wochen eine signifikante Minderung der LDL Oxidation bei Vorhandensein von HDL_{3c}, und somit konnte eine verstärkte antioxidative Wirkung gezeigt werden. Bei einer Aktivität mit maximaler Intensität zeigte sich bei trainierten Ausdauersportler*innen eine nachfolgende Steigerung von oxHDL und Senkung von oxLDL. Dies lässt darauf schließen, dass eine Aktivität zu einem akuten Lipidperoxid-Transfer zu den HDL-Partikeln mit nachfolgendem Transport zur Leber führt.

Auch eine Steigerung der anti-inflammatorischen Wirkung konnte nach 10-wöchigem Training durch einen HDL mediierten Schutz des Endothels nachgewiesen werden. Dieser Effekt beruht auf der verminderten, TNF- α induzierten VCAM1-Expression und der darauf folgenden geringeren Monozytenadhäsion.(69)

Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss von regelmäßiger Bewegung auf das Lipidprofil von Frauen im mittleren Alter. Dafür erfolgte die Einteilung in drei Gruppen: 1: keine sportliche Aktivität; 2: Aktivitäten mit niedriger Intensität; 3: Aktivitäten mit hoher Intensität. Auch Gruppe 2, aber vor allem Gruppe 3 zeigte einen signifikanten Anstieg von HDL und eine Reduktion der Triglyceride. In der Gruppe 3 konnte eine Zunahme der Apo A1 Bande im Verhältnis zu Apo A2 gezeigt werden. Dies ist eine Entwicklung weg vom proatherogenen Apo A2 hin zum kardioprotektiven Apo A1. Nach einem Jahr mit regelmäßigem Training mit hoher Intensität zeigten sich höhere HDL-Werte mit größeren HDL Partikel sowie niedrigere LDL Werte. Zudem kam es zu verbesserter HDL Funktionalität und Qualität mit besserer antioxidativer Funktion.(62)

Die durch vermehrte körperliche Aktivität erreichte Zunahme der HDL-Spiegel bei Männern ist durch den Anstieg der HDL_{2b}-Spiegel mediiert. Bei Frauen konnte in dieser Studie keine Zunahme des Gesamt-HDLs gezeigt werden, jedoch kam es zu einer Verschiebung von HDL₃ zu HDL_{2a} und HDL_{2b}. Auch in einer anderen Studie wurde das vermehrte Auftreten von großen HDL-Partikeln und das reduzierte Vorkommen kleiner HDL-Partikel nach Training beschrieben. Aufgrund der erhöhten Cholesterintransportkapazität werden große HDLs als gesünder angesehen.(7)

In Zusammenschau mehrerer Reviews zeigt sich eine durch körperliche Aktivität erreichte Steigerung der HDL-Spiegel um 1-18%. Hierbei führt regelmäßige Bewegung in geringem bis mäßigem Ausmaß zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Durch Bewegung

kommt es zu einer Steigerung der größeren HDL₂-Spiegel. In einer Studie, in der 32 normalgewichtige Proband*innen an einem 6-wöchigen Trainingsprogramm teilnahmen, konnte gezeigt werden, dass die Funktionalität des Cholesterin-Effluxes mit zunehmendem Training steigt.(70)

4.3.Beeinflussung durch Erkrankungen

Einige Erkrankungen können einen Einfluss auf die Funktionalität und die Zusammensetzung des HDL ausüben. Dazu zählen unter anderem die akute Phase nach einer Infektion, chronische Entzündungen, akuter Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, Adipositas und das metabolische Syndrom. Hierbei kann es, durch Veränderungen an Proteinen, Enzymen oder Transportern zur Bildung von dysfunktionalem, proinflammatorischem, atherogenem HDL kommen. Dies kann unter anderem durch Methylglyoxal und Myeloperoxidase ausgelöst werden. Durch Veränderungen an Aminosäuren kann Apo A1 LCAT nicht mehr im normalen Maß aktivieren und somit kann Apo A1 im Tiermodell die Infiltration von Neutrophilen in die Intima der Karotis nicht mehr verhindern.(63)

4.3.1. Einfluss durch Entzündung

Durch eine Infektion kann es zu wesentlichen Veränderungen des Lipidmetabolismus kommen. Triglyceridwerte und VLDL Werte steigen, während die Konzentration von HDL und LDL sinken.(71) Mit Zunahme der Organdysfunktion kommt es zu einer Abnahme der HDL Konzentration.(72) Bei Entzündungen kommt es zu entscheidenden Veränderungen des Aufbaus, der Größe und Struktur der HDL-Moleküle.(63) Es steht fest, dass die HDL Funktionalität während einer Sepsis stark sinkt.(73) Der Phospholipidgehalt und der Gehalt an Apo A1 sinken, während Serum Amyloid A (SAA) und sekretorische Phospholipase A2 (sPLA2) vermehrt vorkommen. (71) Im Zuge eines septischen Schocks sind die HDL Werte stark vermindert und der Anteil der großen HDL Moleküle nimmt zu. Bei einer Stimulation gesunder Proband*innen mit LPS bleibt die Gesamtanzahl an HDL Partikeln unverändert, jedoch kommt es zu einer Abnahme der kleinen und mittelgroßen HDL Moleküle. (73)

Durch verminderte Bildung von Apo A1 in der Leber und dessen Ersatz durch SAA, ausgelöst durch eine Überexpression von SAA infolge der Aktivierung von NF- κ B, kommt es zu einer Reduktion der HDL-Spiegel.(63) Durch den Ersatz von Apo A 1 mit SAA wird SAA das vorherrschende Protein der HDL Moleküle.(71) Das dadurch freie Apo A1 wird

von den Nieren schneller verstoffwechselt, wodurch dies zur Abnahme der HDL Konzentration beitragen kann. Andere mögliche Ursachen sind verminderte HDL Bildung durch die Leber im septischen Zustand, erhöhte Verstoffwechslung durch Aufregulierung von SR-B1, sowie inflammationsbedingte erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren mit Übertritt von HDL nach extravaskulär.(73)

Aufgrund des Ersatzes von Apo A1 durch SAA sind PON1 und PAF-AH vermindert verfügbar und die Aktivierung von PPAR wird gehemmt, wodurch die HDL Partikel proinflammatorische Eigenschaften bekommen.(63) Im septischen Zustand ist die Aktivität von PON-1 sowie PAF-AH stark eingeschränkt. (73) Dadurch kann die Oxidation von LDL nur vermindert gehemmt werden und der Cholesterin-Efflux aus den Zellen ist aufgrund von reduzierter Expression von ABCA1 eingeschränkt. SAA führt zu vermehrter Bildung von Monozyten und Makrophagen und fördert die Migration von Immunzellen.(63) Entzündung hat auch auf verschiedene Enzyme der HDL Moleküle eine Auswirkung. Es kommt zu einer verminderten Aktivität von CETP und LCAT, jedoch zu einer vermehrten Aktivität von Endothellipase und sekretorischer Phospholipase A2.(71)

Durch verringerte LXR-Aktivität kommt es zu einer erhöhten Cholesterinkonzentration in den Gefäßwänden und damit zum vermehrten Einwandern von cholesterinreichen Makrophagen, wodurch die atherogene Progression gefördert wird. Zudem kann es nach verringerter HDL-Bildung kompensatorisch zu erhöhten VLDL-Werten kommen.(63)

4.3.2. Einfluss durch Adipositas und Diabetes Mellitus

Hyperglykämie, vermehrter oxidativer Stress und Inflammation im Zuge eines Diabetes Mellitus können zu verschiedenen HDL Modifikationen und der Entstehung eines dysfunktionalen HDL führen. Bei Patient*innen mit Diabetes Mellitus Typ 2 (DM II) wird meist eine verminderte HDL Konzentration sowie eine eingeschränkte HDL Funktionalität beobachtet. Im Verlauf einer DM II Erkrankung kommt es zu erhöhten Triglycerid Werten und verminderter Konzentration an LDL und HDL.(74) Es kommen vermehrt kleine cholesterinarme HDL Moleküle vor und die Konzentration der großen cholesterinreichen HDL Partikel ist stark verringert. Verminderte Konzentrationen mittlerer und großer HDL Moleküle sowie vermehrtes Vorkommen kleiner Partikel kann bereits vor der Diagnosestellung DM II beobachtet werden. (75) Durch Adipositas kommt es zu einem

vermehrten Freisetzen freier Fettsäuren die in der Leber akkumulieren, und in der Folge führt dies zu vermehrter Bildung von VLDL.(76)

Aufgrund von schnellerer Synthese und Verstoffwechslung kommt es zu einem kürzeren Lebenszyklus der HDL Moleküle. HDL von Patient*innen mit DM II ist aufgrund der Anreicherung von Triglyzeriden verstärkt der hepatischen Lipase ausgesetzt, wodurch es schneller verstoffwechselt wird. Dadurch liegt das Apo A1 frei vor, wodurch es von den Nieren schneller abgebaut wird.(77) Die Konzentration von Apo A1 ist geringer, dafür weisen Patient*innen mit DM II erhöhte Werte von SAA auf. Dadurch kommt es zu einer Änderung von antiinflammatorischer zu proinflammatorischer Wirkung des HDL bei Patient*innen mit DM II.(77) Auch Apo M und dessen Ligand S1P sind vermindert und es kann eine geringere Aktivität von PON1 beobachtet werden.(74) Dadurch kommt es zu einem verminderten antiinflammatorischen Effekt durch den Apo M-S1P Komplex.(76) Die Konzentration an S1P HDL ist hierbei indirekt proportional mit dem BMI und der Insulinresistenz. Durch das verminderte Vorkommen von PON1 ist die Fähigkeit von HDL die Oxidation von LDL zu unterbinden beeinträchtigt.(77)

Bei Adipositas kommt es durch chronische Entzündungsaktivität und Fettakkumulation zu einer verminderten Sekretion von Adiponectin durch die Adipozyten. Adiponectin wirkt antiatherogen, moduliert den Glukosemetabolismus, erhöht die Apo A1 Produktion und die Expression von ABCA1 wodurch die HDL Konzentration steigt. Weiters führt es zu schnellerem Abbau von Triglyzeriden durch Erhöhen der Lipoproteinlipase Aktivität und in Folge zu vermindertem Tausch von Triglyzeriden und Cholesterinestern. Durch diese Mechanismen führt Adiponectin zu einer erhöhten HDL₂ Konzentration. Das Fehlen von Adiponectin bei Adipositas kann zum Shift zu kleinen HDL Molekülen beitragen.(76)

Auch die Oberflächenlipide sind bei DM II HDL nur mehr vermindert vorhanden, wodurch sich die Architektur und die Fließeigenschaften der HDL Moleküle ändern.(77)

HDL von Patient*innen mit DM II kann nur in einem geringeren Ausmaß am Cholesterin Efflux mitwirken und auch der Schutz vor Oxidation für LDL ist eingeschränkt.(75) Des Weiteren ist der vasodilatatorische Effekt von HDL mit erhöhtem Triglyzeridanteil vermindert.(76)

Durch die lange bestehenden Bedingungen mit hohem Blutzucker und chronischer Inflammation kommt es zu posttranslationalen Modifikationen im Sinne von Oxidation,

Glykation und Carbamylierung. Bei Patient*innen mit DM II besteht eine um 250% erhöhte Rate an Glykation der HDL Moleküle verglichen mit gesunden Patient*innen und auch HDL zugehörige Enzyme wie PON1, LCAT und CETP sind betroffen. Dadurch kommt es wie in zahlreichen Studien belegt zu eingeschränkter Funktionalität der HDL Moleküle und ihrer Enzyme.(74) Durch die verminderte Aktivität von LCAT kommt es in geringerem Maße zur Bildung von Cholesterinestern. Dies hindert die Bildung großer HDL Moleküle und führt zum Übermaß der kleinen HDL Partikel.(75)

Durch den bei einer Erkrankung im Sinne eines DM II bestehenden erhöhten oxidativen Stress durch erhöhte Level an Myeloperoxidase (MPO) kommt es zu oxidativen Modifikationen der HDL Partikel und von Lipiden. Darauf folgt eine vermehrte Produktion von Malondialdehyd und eine eingeschränkte Funktionalität von HDL im Sinne einer verminderten antioxidativen Kapazität.

Eine weitere posttranslationale Modifikation der HDL Moleküle ist die Carbamylierung, bei der eine Carbamoylgruppe angehängt wird. Dadurch sind die antiinflammatorischen und antioxidativen Funktionen der HDL Partikel beeinträchtigt.(74)

4.4.Einfluss auf die Immunologischen Effekte von HDL

In diesem Abschnitt soll aufgezeigt werden, wie sich die Modulationen der HDL Moleküle auf die immunologischen Effekte auswirken.

4.4.1. Gesteigerter Cholesterin Rücktransport

Bei medikamentöser Therapie mit Apo A1 Mimetika, rHDL und BET-Inhibitoren,(58) sowie bei Training mit hoher Intensität kommt es zu vermehrtem RCT(69). Auch durch diätologische Veränderungen mit vermehrter Aufnahme von Curcumin, Ingwer, Quercetin sowie Vollkorngetreide(63) und durch Ernährung mittels der TMD mit Zusatz von Olivenöl beziehungsweise Nüssen, konnte eine Steigerung des RCT nachgewiesen werden.(64) Bei einer Erkrankung an DM II kommt es jedoch zu einem verminderten RCT.(75)

Durch Cholesterin Efflux im Zuge des verstärkten RCT sinkt der Cholesteringehalt der Lipid Rafts und damit kommt es zu einer Größenabnahme sowie vermindertem Vorkommen.(4) Dadurch kommt es in weiterer Folge zu verminderter Aktivierung von Immunzellen durch Störung der BCR und TCR,(15) und zu gestörter Antigenpräsentation aufgrund von

Beeinträchtigung der APCs.(22) Der erhöhte RCT führt zu verminderten Aktivierung, Adhäsion und Migration der neutrophilen Granulozyten (50) und zu verminderter Expression von Chemokinen und Zytokinen.(15)

Daraus lässt sich folgern, dass durch einen gesteigerten Cholesterin Rücktransport die Immunantwort gedämpft und Entzündungsreaktionen reduziert werden.

4.4.2. Steigerung der PON1 Aktivität

Die Aktivität von PON1 wird durch Statine, Niacin, Infliximab sowie durch moderate Bewegung gesteigert.(13) Auch durch eine Ernährungsumstellung im Sinne einer TMD mit Olivenöl(64) sowie einer Supplementation von Nüssen, Hülsenfrüchten(63) oder Granatapfelextrakt kann eine vermehrte Aktivität von PON1 erreicht werden.(67) Bei Entzündung(63) und bei einer Erkrankung an DM II kommt es zu einer verminderten PON1 Aktivität.(74)

Da durch gesteigerte Aktivität von PON1 die Expression von CD11b und CD36 gehemmt, die Differenzierung von Monozyten in Makrophagen inhibiert und die Freisetzung der entzündungsfördernden Zytokine TNF- α und IL-6 aus den Makrophagen sowie oxidative Stress verringert wird(50) kann durch diese Faktoren eine verminderte oxidative Belastung und Reduktion entzündlicher Aktivität erwartet werden.

4.4.3. Steigerung der HDL Konzentration

Eine Erhöhung der HDL Konzentration kann medikamentös durch Statine, Fibrate,(7) Niacin,(13) rHDL, endotheliale Lipase Inhibitoren,(58) BET-Inhibitoren, CETP Inhibitoren und rekombinantes LCAT erreicht werden.(5) Auch durch Ersatz von Kohlenhydraten durch ungesättigte Fettsäuren,(59) Supplementation von Hülsenfrüchten, Omega 3, Aronia,(61) Policosanol(65) sowie Granatapfelextrakt(67) und regelmäßigem Teekonsum steigen die HDL Werte.(66) Dieser Effekt wird auch durch regelmäßige Aktivitäten mit hoher Intensität(62) und durch die TMD mit Supplementation von Olivenöl erreicht.(64) Eine verminderte Konzentration von HDL kann hingegen bei DM II(74) und bei entzündlichen Vorgängen beobachtet werden.(72)

Ein höherer HDL Spiegel korreliert mit verminderten Zytokinspiegeln und geringerer LPS induzierter Inflammation. Ebenso wird die Fähigkeit der dendritischen Zellen, nach LPS

Stimulation eine Th1-Antwort der T-Zellen auszulösen, signifikant eingeschränkt(22) und die Differenzierung und Reifung der DC werden gehemmt.(15)

Durch Neutralisieren von LPS kommt es des Weiteren zu reduzierter Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, und HDL führt zu verminderter Bildung von Adhäsionsmolekülen.(50) Höhere HDL Spiegel führen zu niedrigeren Plasmaspiegeln von Eosinophilen,(39) zu verminderter Bildung des terminalen Komplementkomplexes und reduziertem Abbau von S1P.(52)

In Zusammenschau der Studien deuten die Daten darauf hin, dass höhere HDL Konzentrationen mit einer reduzierten proinflammatorischen Aktivität, sowie eine verminderte Differenzierung der Immunzellen, einhergehen.

4.4.4. Vermehrte Wirkung an PPAR

Durch Therapie mit Fibraten(7) und bei Supplementation von Quercetin und Resveratrol konnte eine vermehrte Wirkung auf PPAR gezeigt werden. Entzündung führt jedoch zu einer verringerten Wirkung.(63) Die vermehrte Aktivierung von PPAR führt zu gesteigerter Expression von ABCA1(63) und zu steigenden HDL Konzentrationen.(12) Ebenso führt dies zu Hemmung von NF κ B sowie verminderter Expression der Zelladhäsionsmoleküle VCAM und ICAM.(78) Dies spricht dafür das PPAR entzündliche Prozesse reduziert.

4.4.5. Verminderte Expression von TNF α

Eine verminderte Expression von TNF α kann durch den Antikörper Infliximab(13) und nach zehnwöchigem Training beobachtet werden.(69) Durch die verminderte Expression von TNF α kommt es zu reduziertem proinflammatorischem Signalweg durch CD40.(50) Zudem kommt es zu einer reduzierten Genexpression von ABCA1 und reduziertem Cholesterin Efflux zu Apo A1.(79) Das legt nahe, dass die Reduktion von TNF α mit verminderter Inflammation und reduziertem Cholesterin Transport assoziiert ist.

4.4.6. Verminderte S1P Konzentration

Bei Patient*innen mit DM II kommt es zu reduzierten Konzentrationen an S1P.(74) Dadurch kommt es zu vermehrter TLR2 Aktivierung und Zytokinexpression der Makrophagen.

Ebenso ist die antiinflammatorische Wirkung von S1P in Makrophagen somit verringert.(22) Die durch TNF α induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen wird vermindert gehemmt(4) und die endotheliale Inflammation nimmt zu.(41) Somit kann man bei einer Erkrankung an DM II eine Zunahme entzündlicher Prozesse erwarten.

4.4.7. Vermehrt große HDL Moleküle

Durch Therapie mit CETP-Inhibitoren, Statinen, PCSK9-Inhibitoren und Niacin kommt es zu einer Zunahme der großen HDL Moleküle. Dies wird auch bei Supplementation von Omega 3(7) und bei Training mit hoher Intensität beobachtet.(62) Zu einer Reduktion der großen HDL Partikel und einer Zunahme der kleinen kommt es bei einer Erkrankung an DM II.(75)

Aufgrund der erhöhten Cholesterintransportkapazität werden große HDLs als gesünder angesehen.(7) Kleine HDL Moleküle haben die größte Kapazität Cholesterin von den Makrophagen zu entfernen, jedoch steigern sie die Expression entzündungsrelevanter Gene stärker als mittlere und große HDL.(80) Große HDL Partikel korrelieren mit einer niedrigeren Anzahl an Leukozyten, unabhängig von der Cholesterin Efflux Kapazität. Kleine HDL Partikel haben im Vergleich ein geringeres antiinflammatorisches Potenzial.(81) Die Studienergebnisse sprechen dafür, dass durch die Steigerung der HDL Molekülgröße, aufgrund einer höheren antiinflammatorische Kapazität, ein positiver Effekt erzielt wird.

5. Conclusio

High density Lipoprotein ist weit mehr als ein Transportmolekül im Cholesterinstoffwechsel und nimmt eine wichtige Rolle an der Schnittstelle zwischen Immunität, Entzündung und Lipidmetabolismus ein. Hierbei sollte das Augenmerk auch auf die Funktionalität der HDL Moleküle gerichtet, und nicht nur die Konzentration beachtet werden. Die Größe der Moleküle, die enzymatische Ausstattung und die Zusammensetzung haben entscheidenden Einfluss auf die antioxidativen, antiinflammatorischen und immunmodulierenden Effekte der HDL Partikel.(65)

Durch Einflüsse wie Entzündungen, Adipositas und Diabetes mellitus Typ II kann es zu einer beeinträchtigten Funktionalität der HDL Moleküle kommen.(63) Chronische Inflammation, oxidativer Stress und Hyperglykämie führen zu posttranslatorischen Modulationen und strukturellen Anpassungen die zu reduzierter HDL Funktionalität beitragen.(74) Dadurch ist die antiinflammatorische Wirkung verringert, die antioxidative Kapazität reduziert und der Cholesterin Efflux ist abgeschwächt. Diese dysfunktionalen HDL Moleküle können anstatt ihrer protektiven Funktionen proinflammatorisch wirken und atherosklerotische Prozesse fördern.(77)

Das Auftreten von dysfunktionalem HDL hat zahlreiche immunmodulatorische Konsequenzen.(77) Monozyten und Makrophagen werden vermehrt aktiviert und deren Migration verstärkt.(63) Die Sekretion von Adhäsionsmolekülen(50) und proinflammatorischen Zytokinen nimmt zu und es kommt zu einer verstärkten Differenzierung und Reifung dendritischer Zellen.(15) Die Migration und Adhäsion von neutrophilen Granulozyten ist erhöht(63) und die Konzentration an eosinophilen Granulozyten steigt.(39) Letztlich werden auch T-Zellen vermehrt produziert und stimuliert.(22)

Modulationen von HDL, sei es durch Lifestyle Veränderungen oder durch medikamentöse Therapie, welche die Funktionalität der HDL Partikel erhöhen gewinnen vor diesem Hintergrund zunehmend an Bedeutung.(15) Durch Therapie mit CETP- und BET Inhibitoren, Apo A1 Mimetika und PCSK9 Hemmern können die protektiven Funktionen wiederhergestellt und die HDL Konzentration gesteigert werden.(58) Die HDL Funktionalität kann auch durch regelmäßiges Training, mediterraner Ernährung (TDM) mit Olivenöl und Nüssen(64) sowie durch Supplementation bioaktiver Substanzen wie

Resveratrol, Omega 3, Quercetin oder Curcumin gesteigert, und die HDL Konzentration erhöht werden.(63)

Durch diese Modulationen kommt es ebenso zu Auswirkungen auf die immunologischen Effekte der HDL Moleküle. Es kommt zu einer eingeschränkten Antigenpräsentation, B- und T-Zell Rezeptoren werden vermindert aktiviert, und Chemokine sowie Zytokine eingeschränkt sezerniert. Die Differenzierung der Makrophagen ist reduziert(15) und die Konzentration an eosinophilen Granulozyten sinkt.(39)

In der künftigen Forschung und in klinischen Ansätzen sollte zusätzlich zur Quantität auch die Funktionalität und die Zuordnung der HDL Moleküle in Subfraktionen berücksichtigt werden. Es besteht Bedarf an Forschung, um die molekularen Mechanismen der dyfunktionalen HDL Partikel noch besser zu verstehen, und gezieltere Therapieansätze entwickeln zu können. Ebenso sind weitere Studien erforderlich, die sich mit den Auswirkungen von HDL Modulationen auf die immunologischen Effekte auseinandersetzen.

1. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dezember 2012;32(12):2813–20.
2. Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Mol Med Rep.* September 2015;12(3):4015–21.
3. Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol.* August 2017;18(2):149–54.
4. Fernandes das Neves M, Batuca JR, Delgado Alves J. The role of high-density lipoprotein in the regulation of the immune response: implications for atherosclerosis and autoimmunity. *Immunology.* Oktober 2021;164(2):231–41.
5. Rohatgi A, Westerterp M, von Eckardstein A, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation.* 8. Juni 2021;143(23):2293–309.
6. Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol.* Juni 2010;21(3):229–38.
7. Chen Q, Abudukeremu A, Li K, Zheng M, Li H, Huang T, u. a. High-Density Lipoprotein Subclasses and Their Role in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 18. Juli 2024;25(14):7856.
8. Chen L, Zhao ZW, Zeng PH, Zhou YJ, Yin WJ. Molecular mechanisms for ABCA1-mediated cholesterol efflux. *Cell Cycle Georget Tex.* Juni 2022;21(11):1121–39.
9. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport. *Circ Res.* 10. Mai 2019;124(10):1505–18.
10. Bhale AS, Venkataraman K. Leveraging knowledge of HDLs major protein ApoA1: Structure, function, mutations, and potential therapeutics. *Biomed Pharmacother.* Oktober 2022;154:113634.

11. Von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J.* 21. April 2023;44(16):1394–407.
12. Rohatgi A. Reverse Cholesterol Transport and Atherosclerosis: Heterogeneous Observations by Vascular Bed and Plaque Architecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Januar 2019;39(1):2–4.
13. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin.* Dezember 2017;8:66–77.
14. Lithaw PN, Herausgeber. *Glycolysis: regulation, processes and diseases.* New York: Nova Biomedical Books; 2009. 196 S. (Biochemistry research trends series).
15. Grao-Cruces E, Lopez-Enriquez S, Martin ME, Montserrat-de La Paz S. High-density lipoproteins and immune response: A review. *Int J Biol Macromol.* Januar 2022;195:117–23.
16. Yu B, Wang S, Peng D, Zhao S. HDL and immunomodulation: an emerging role of HDL against atherosclerosis. *Immunol Cell Biol.* März 2010;88(3):285–90.
17. Siebel AL, Heywood SE, Kingwell BA. HDL and glucose metabolism: current evidence and therapeutic potential. *Front Pharmacol* [Internet]. 31. Oktober 2015 [zitiert 3. Mai 2025];6. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2015.00258/abstract>
18. Von Eckardstein A, Widmann C. High-density lipoprotein, beta cells, and diabetes. *Cardiovasc Res.* 1. August 2014;103(3):384–94.
19. Tang S, Tabet F, Cochran BJ, Cuesta Torres LF, Wu BJ, Barter PJ, u. a. Apolipoprotein A-I enhances insulin-dependent and insulin-independent glucose uptake by skeletal muscle. *Sci Rep.* 4. Februar 2019;9(1):1350.
20. Zhang Q, Zhang Y, Feng H, Guo R, Jin L, Wan R, u. a. High Density Lipoprotein (HDL) Promotes Glucose Uptake in Adipocytes and Glycogen Synthesis in Muscle Cells. *Stadler K, Herausgeber. PLoS ONE.* 19. August 2011;6(8):e23556.

21. Yalcinkaya M, Kerksiek A, Gebert K, Annema W, Sibling R, Radosavljevic S, u. a. HDL inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of pancreatic β -cells in vitro by activation of Smoothed. *J Lipid Res.* April 2020;61(4):492–504.
22. Catapano AL, Pirillo A, Bonacina F, Norata GD. HDL in innate and adaptive immunity. *Cardiovasc Res.* 1. August 2014;103(3):372–83.
23. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SPA, u. a. High-Density Lipoprotein Reduces the Human Monocyte Inflammatory Response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* November 2008;28(11):2071–7.
24. Diederich W, Orsó E, Drobnik W, Schmitz G. Apolipoprotein AI and HDL3 inhibit spreading of primary human monocytes through a mechanism that involves cholesterol depletion and regulation of CDC42. *Atherosclerosis.* Dezember 2001;159(2):313–24.
25. Gruaz L, Delucinge-Vivier C, Descombes P, Dayer JM, Burger D. Blockade of T Cell Contact-Activation of Human Monocytes by High-Density Lipoproteins Reveals a New Pattern of Cytokine and Inflammatory Genes. Bozza PT, Herausgeber. *PLoS ONE.* 25. Februar 2010;5(2):e9418.
26. Hyka N, Dayer JM, Modoux C, Kohno T, Edwards CK, Roux-Lombard P, u. a. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood.* 15. April 2001;97(8):2381–9.
27. Suzuki M, Pritchard DK, Becker L, Hoofnagle AN, Tanimura N, Bammler TK, u. a. High-Density Lipoprotein Suppresses the Type I Interferon Response, a Family of Potent Antiviral Immunoregulators, in Macrophages Challenged With Lipopolysaccharide. *Circulation.* 9. November 2010;122(19):1919–27.
28. Grunfeld C, Marshall M, Shigenaga JK, Moser AH, Tobias P, Feingold KR. Lipoproteins inhibit macrophage activation by lipoteichoic acid. *J Lipid Res.* Februar 1999;40(2):245–52.
29. Yin K, Chen WJ, Zhou ZG, Zhao GJ, Lv YC, Ouyang XP, u. a. Apolipoprotein A-I Inhibits CD40 Proinflammatory Signaling via ATP-Binding Cassette Transporter A1-Mediated Modulation of Lipid Raft in Macrophages. *J Atheroscler Thromb.*

2012;19(9):823–36.

30. Cheng AM, Handa P, Tateya S, Schwartz J, Tang C, Mitra P, u. a. Apolipoprotein A-I Attenuates Palmitate-Mediated NF- κ B Activation by Reducing Toll-Like Receptor-4 Recruitment into Lipid Rafts. Mukhopadhyay P, Herausgeber. PLoS ONE. 30. März 2012;7(3):e33917.
31. De Nardo D, Labzin LI, Kono H, Seki R, Schmidt SV, Beyer M, u. a. High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3. Nat Immunol. Februar 2014;15(2):152–60.
32. Perrin-Cocon L, Diaz O, Carreras M, Dollet S, Guironnet-Paquet A, André P, u. a. High-density lipoprotein phospholipids interfere with dendritic cell Th1 functional maturation. Immunobiology. Januar 2012;217(1):91–9.
33. Kim KD, Lim HY, Lee HG, Yoon DY, Choe YK, Choi I, u. a. Apolipoprotein A-I induces IL-10 and PGE2 production in human monocytes and inhibits dendritic cell differentiation and maturation. Biochem Biophys Res Commun. Dezember 2005;338(2):1126–36.
34. Wang S hui, Yuan S guang, Peng D quan, Zhao S ping. HDL and ApoA-I inhibit antigen presentation-mediated T cell activation by disrupting lipid rafts in antigen presenting cells. Atherosclerosis. November 2012;225(1):105–14.
35. Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V, u. a. Long Pentraxin 3, a Key Component of Innate Immunity, Is Modulated by High-Density Lipoproteins in Endothelial Cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Mai 2008;28(5):925–31.
36. Murphy AJ, Woollard KJ, Suhartoyo A, Stirzaker RA, Shaw J, Sviridov D, u. a. Neutrophil Activation Is Attenuated by High-Density Lipoprotein and Apolipoprotein A-I in In Vitro and In Vivo Models of Inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Juni 2011;31(6):1333–41.
37. Blackburn W, Dohlman J, Venkatachalapathi Y, Pillion D, Koopman W, Segrest J, u. a. Apolipoprotein A-I decreases neutrophil degranulation and superoxide production. J Lipid Res. Dezember 1991;32(12):1911–8.

38. Liao X ling, Lou B, Ma J, Wu M ping. Neutrophils activation can be diminished by apolipoprotein A-I. *Life Sci.* Juni 2005;77(3):325–35.
39. Wen J, Zhuang R, He C, Giri M, Guo S. High density lipoprotein-cholesterol is inversely associated with blood eosinophil counts among asthmatic adults in the USA: NHANES 2011-2018. *Front Immunol.* 24. April 2023;14:1166406.
40. Rani A, Balandin D, Ravi R, Teppan J, Vidakovic I, Kienzl M, u. a. Peptide-based lipid nanodiscs suppress eosinophil recruitment and chemotaxis. *J Controlled Release.* September 2025;385:114060.
41. Ruiz M, Frej C, Holmér A, Guo LJ, Tran S, Dahlbäck B. High-Density Lipoprotein–Associated Apolipoprotein M Limits Endothelial Inflammation by Delivering Sphingosine-1-Phosphate to the Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Januar 2017;37(1):118–29.
42. Schmitz T, Freuer D, Linseisen J, Meisinger C. Associations between serum cholesterol and immunophenotypical characteristics of circulatory B cells and Tregs. *J Lipid Res.* Juli 2023;64(7):100399.
43. Zheng Z, Ai J, Guo L, Ye X, Bondada S, Howatt D, u. a. Scavenger receptor BI is critical in maintaining normal T cell development and enhancing thymic regeneration. 2019;
44. Wilhelm AJ, Zabalawi M, Grayson JM, Weant AE, Major AS, Owen J, u. a. Apolipoprotein A-I and Its Role in Lymphocyte Cholesterol Homeostasis and Autoimmunity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Juni 2009;29(6):843–9.
45. Rueda CM, Rodríguez-Perea AL, Moreno-Fernandez M, Jackson CM, Melchior JT, Davidson WS, u. a. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J Lipid Res.* August 2017;58(8):1514–23.
46. Anselmo S, Bonaccorso E, Gangemi C, Sancataldo G, Conti Nibali V, D’Angelo G. Lipid Rafts in Signalling, Diseases, and Infections: What Can Be Learned from Fluorescence Techniques? *Membranes.* 1. Januar 2025;15(1):6.
47. Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. High Density Lipoprotein Biogenesis, Cholesterol Efflux, and Immune Cell Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* November

2012;32(11):2561–5.

48. Norata GD, Pirillo A, Ammirati E, Catapano AL. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis*. Januar 2012;220(1):11–21.
49. Bonacina F, Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in Immune-Inflammatory Responses: Implications beyond Cardiovascular Diseases. *Cells*. 29. April 2021;10(5):1061.
50. Trakaki A, Marsche G. Current Understanding of the Immunomodulatory Activities of High-Density Lipoproteins. *Biomedicines*. 21. Mai 2021;9(6):587.
51. Feingold KR, Grunfeld C. The role of HDL in innate immunity. *J Lipid Res*. Januar 2011;52(1):1–3.
52. Kaji H. High-Density Lipoproteins and the Immune System. *J Lipids*. 2013;2013:1–8.
53. Grunfeld C, Feingold KR. HDL and innate immunity: a tale of two apolipoproteins. *J Lipid Res*. August 2008;49(8):1605–6.
54. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novyzedlak R, Cecdlova E, Foley LK, u. a. M1/M2 macrophages and their overlaps – myth or reality? *Clin Sci*. 14. August 2023;137(15):1067–93.
55. Cassioli C, Baldari CT. Lymphocyte Polarization During Immune Synapse Assembly: Centrosomal Actin Joins the Game. *Front Immunol*. 11. Februar 2022;13:830835.
56. Norata GD, Catapano AL. HDL and adaptive immunity: A tale of lipid rafts. *Atherosclerosis*. November 2012;225(1):34–5.
57. Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 Transporters in Cholesterol Efflux and Immune Responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Februar 2010;30(2):139–43.
58. Michos E, Subedi BH, Joshi PH, Jones SR, Martin SS, Blaha MJ. Current guidelines for high-density lipoprotein cholesterol in therapy and future directions. *Vasc Health Risk Manag*. April 2014;205.

59. Sacks FM, Andraski AB. Dietary fat and carbohydrate affect the metabolism of protein-based high-density lipoprotein subspecies. *Curr Opin Lipidol*. Februar 2022;33(1):1–15.
60. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity*. Juli 2013;21(7):1370–9.
61. Velissaridou A, Panoutsopoulou E, Prokopiou V, Tsoupras A. Cardio-Protective-Promoting Properties of Functional Foods Inducing HDL-Cholesterol Levels and Functionality. *Nutraceuticals*. 30. September 2024;4(4):469–502.
62. Cho KH, Nam HS, Kang DJ, Zee S, Park MH. Enhancement of High-Density Lipoprotein (HDL) Quantity and Quality by Regular and Habitual Exercise in Middle-Aged Women with Improvements in Lipid and Apolipoprotein Profiles: Larger Particle Size and Higher Antioxidant Ability of HDL. *Int J Mol Sci*. 6. Januar 2023;24(2):1151.
63. Luna-Castillo KP, Lin S, Muñoz-Valle JF, Vizmanos B, López-Quintero A, Márquez-Sandoval F. Functional Food and Bioactive Compounds on the Modulation of the Functionality of HDL-C: A Narrative Review. *Nutrients*. 1. April 2021;13(4):1165.
64. Hernández Á, Castañer O, Elosua R, Pintó X, Estruch R, Salas-Salvadó J, u. a. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 14. Februar 2017;135(7):633–43.
65. Cho KH. The Current Status of Research on High-Density Lipoproteins (HDL): A Paradigm Shift from HDL Quantity to HDL Quality and HDL Functionality. *Int J Mol Sci*. 2. April 2022;23(7):3967.
66. Huang S, Li J, Wu Y, Ranjbar S, Xing A, Zhao H, u. a. Tea Consumption and Longitudinal Change in High-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration in Chinese Adults. *J Am Heart Assoc*. 3. Juli 2018;7(13):e008814.
67. Estrada-Luna D, Carreón-Torres E, Bautista-Pérez R, Betanzos-Cabrera G, Dorantes-Morales A, Luna-Luna M, u. a. Microencapsulated Pomegranate Reverts High-Density Lipoprotein (HDL)-Induced Endothelial Dysfunction and Reduces Postprandial

Triglyceridemia in Women with Acute Coronary Syndrome. *Nutrients*. 25. Juli 2019;11(8):1710.

68. Chen T, Lin J, Lin Y, Xu L, Lu D, Li F, u. a. Effects of aerobic exercise and resistance exercise on physical indexes and cardiovascular risk factors in obese and overweight school-age children: A systematic review and meta-analysis. Hsu YP, Herausgeber. *PLOS ONE*. 20. September 2021;16(9):e0257150.

69. Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA. Effects of exercise on HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. Februar 2019;30(1):16–23.

70. Ruiz MR. Blood Lipids and Lipoproteins: Biochemistry, Disorders and Role of Physical Activity. Hauppauge: Nova Science Publishers, Inc; 2015. 99 S. (Protein Biochemistry, Synthesis, Structure and Cellular Functions).

71. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in Infectious Diseases and Sepsis. In: Von Eckardstein A, Kardassis D, Herausgeber. *High Density Lipoproteins* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [zitiert 12. August 2025]. S. 483–508. (Handbook of Experimental Pharmacology; Bd. 224). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-09665-0_15

72. Reisinger AC, Schuller M, Sourij H, Stadler JT, Hackl G, Eller P, u. a. Impact of Sepsis on High-Density Lipoprotein Metabolism. *Front Cell Dev Biol*. 5. Januar 2022;9:795460.

73. Tanaka S, Couret D, Tran-Dinh A, Duranteau J, Montravers P, Schwendeman A, u. a. High-density lipoproteins during sepsis: from bench to bedside. *Crit Care*. Dezember 2020;24(1):134.

74. Zhang X, Van Der Vorst EPC. High-Density Lipoprotein Modifications: Causes and Functional Consequences in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cells*. 27. Juni 2024;13(13):1113.

75. Davidson WS, Shah AS. High-Density Lipoprotein Subspecies in Health and Human Disease: Focus on Type 2 Diabetes. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 1. Januar 2019;15(1):55.

76. Stadler JT, Marsche G. Obesity-Related Changes in High-Density Lipoprotein

Metabolism and Function. *Int J Mol Sci.* 26. November 2020;21(23):8985.

77. Lui DTW, Tan KCB. High-density lipoprotein in diabetes: Structural and functional relevance. *J Diabetes Investig.* Juli 2024;15(7):805–16.

78. Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol.* Oktober 2000;60(8):1245–50.

79. Field FJ, Watt K, Mathur SN. TNF- α decreases ABCA1 expression and attenuates HDL cholesterol efflux in the human intestinal cell line Caco-2. *J Lipid Res.* Juni 2010;51(6):1407–15.

80. Fotakis P, Kothari V, Thomas DG, Westerterp M, Molusky MM, Altin E, u. a. Anti-inflammatory effects of HDL in macrophages predominate over pro-inflammatory effects in atherosclerotic plaques. 2020;

81. Groenen AG, Bazioti V, Van Zeventer IA, Chen L, Groot HE, Balder JW, u. a. Large HDL particles negatively associate with leukocyte counts independent of cholesterol efflux capacity: A cross sectional study in the population-based LifeLines DEEP cohort. *Atherosclerosis.* Februar 2022;343:20–7.