

Gemeinsame Jahrestagung der AGLA und AG Vaskuläre Biologie

Atherokleroseforschung und ihre klinische Anwendung



Am 10./11.1. fand in Bern die gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) und der Arbeitsgruppe Vaskuläre Biologie (CVBG) im Universitäts-Kinderspital in Bern statt. Das Ziel war die Plattform zu bilden für den Austausch zwischen Grundlagenwissenschaftlern und klinischen Forschern auf dem Gebiet der kardiovaskulären Medizin. Die Tagung umfasste 5 Keynote Lectures von renommierten Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland, die im Folgenden kurz zusammengefasst sind, sowie freie Mitteilungen und Posters.

Rolle von Vitamin D bei kardiovaskulären Erkrankungen

Niedrige Vitamin D Spiegel stellen ein globales Problem dar, welches mit verringerter Knochendichte und vermehrten Stürzen oder Frakturen assoziiert ist, stellt Frau **Prof. Dr. med. Heike Bischoff-Ferrari**, Zürich, in ihrer Keynote Lecture einleitend fest. Serumkonzentrationen <25 nmol/l werden als schwere Defizienz betrachtet. Sie kommt in 30% der älteren Bevölkerung vor. <50 nmol/l gilt als Defizienz und kommt bei 50% der Bevölkerung und 80% der Patienten mit Hüftfrakturen vor. 75 nmol/l und mehr weisen 30% der Bevölkerung auf, und 5% der Patienten mit Hüftfrakturen. Die Vitamin D-Werte sind abhängig von der Sonnenbestrahlung und von der Aufnahme durch die Nahrung. Beide Quellen sind nicht zuverlässig. Die Wirkung der Sonnenbestrahlung wird durch Sonnenschutz beeinträchtigt, bei Dunkelhäutigen ist die Wirkung geringer und Senioren müssten für die gleiche Wirkung 4mal so lange der Sonne ausgesetzt sein wie jüngere. Die mittlere Serumkonzentration beträgt in Europa ca 50 nmol/l. Sie ist im Norden höher als im Süden, da die Leute in südlichen Gegenden wegen der Hitze eher im Schatten bleiben. In der Schweiz ist die Sonnenbestrahlung relativ gering, eine Supplementierung der Nahrung durch Vitamin D ist deshalb von Bedeutung. Vitamin D 800 mg/d ergibt eine Senkung des Risikos für Hüftfrakturen von 30% und eine Senkung des Sturzrisikos von 34% (Bischoff-Ferrari NEJM 2012;307:40–49).

Die Empfehlungen 2012 des BAG für die Einnahme von Vitamin D sind:

- ▶ Säuglinge im ersten Lebensalter: 400 IE pro Tag (15 µg/Tag)
- ▶ 3 bis 60 Jährige: 600 IE pro Tag (15 µg/Tag)
- ▶ Mehr als 60 Jährige: 800 IE pro Tag (20 µg/Tag)

Dies gilt vor allem für die Wintermonate. Personen, die sich im Sommer oft im Freien aufhalten, bedürfen keiner Supplementierung.

Neben der Bedeutung für den Knochen und die Muskulatur konnte aber auch ein Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D Werten und kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom beobachtet werden. Dazu gibt es mehrere Beweise:

- ▶ Epidemiologische Assoziation zwischen Vitamin D Mangel und Hypertonie. Die Daten der INTERSALT Studie deuten auf eine

proportional Zunahme des Blutdrucks zur Distanz vom Äquator hin.

- ▶ Vitamin D Rezeptor Knockout Maus zeigt eine beeinträchtigte Insulinsekretion und weist eine Hypertonie bei Geburt auf
- ▶ Epidemiologische Studien und Meta-Analysen:
 - Forman JP, H. Bischoff-Ferrari et al, Hypertension 2007: Plasma Vitamin D Spiegel sind invers assoziiert mit dem Risiko eines Bluthochdruckanfalls.
 - AA Ginde, Am J Prev Med 2007: Bei älteren Erwachsenen, einer Altersgruppe mit hohem Risiko für Gesamtmortalität zeigten die Serum Vitamin D-Werte eine unabhängige inverse Assoziation mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität.
 - H. Bischoff-Ferrari Osteoporosis 2010: Meta-Analyse zeigt, dass ein mittlerer Vitamin D Serumspiegel von ca 75 bis 110nmol/l einen optimalen Nutzen für alle untersuchten Endpunkte gab, inklusive kardiovaskuläre Endpunkte ohne Gesundheitsrisiken zu vergrößern.

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist ebenfalls assoziiert mit Vitamin D. Melamed ML et al Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008: Daten von NHANES 2001 to 2004 zeigen, dass niedrige Vitamin D Spiegel mit einer höheren Prävalenz an PAD einhergehen. Sehr hohe Werte scheinen aber ebenfalls mit einem höheren Risiko assoziiert zu sein, die Kurven zeigen eine J Shape. Die Gründe dafür sind noch ungeklärt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten:

- 50% der Erwachsenen haben einen Vitamin D Mangel (<50 nmol/l)
- Epidemiologische und mechanistische Studien zeigen, dass ein Vitamin D Mangel schädlich sein kann
- Kleine klinische Studien mit Vitamin D zeigen eine Senkung des Blutdrucks und eine Senkung der Gesamtmortalität
- Meta-Analysen ergeben eine negative Assoziation zwischen Vitamin D und kardiovaskulärem Risiko
- Es besteht ein Mangel an grossen klinischen Studien zur Vitamin D Supplementierung

Steuerung der transendothelialen Migration polarisierter Leukozyten und Angiogenese durch JAM-C

Junctional Adhesion Molecules (JAMs) sind Mitglieder der CTX Familie, einer Gruppe von Transmembran-Proteinen innerhalb der Immunglobulin-Superfamilie, wie **Prof. Dr. Beat Imhof**, Genf, zu Beginn seiner Keynote Lecture erläuterte. Man unterscheidet zwischen JAM-A, JAM-B, JAM-C, die miteinander interagieren können, und JAM-L. JAMs tragen zur Funktion von (Gefäss-) Tight Junctions bei und steuern die Durchlässigkeit und Polarität.

Lymphozyten JAM-C begünstigt das Lymphozyten-Homing durch Interaktion mit vaskulärem JAM-B.

JAM-B ist ein wichtiger Ligand für JAM-C und beeinflusst die (VEGF) Angiogenese-Signalübertragung. Vaskuläres JAM-C steuert die Transmigration polarisierter Leukozyten/Monozyten. Die reverse Transmigration wird durch JAM-C Dosierung gesteuert.

Reverse transmigrierte Neutrophile können Entzündungen in der Lunge verbreiten. JAM-C steuert die Migration dendritischer Zellen zu den Lymphknoten bei Infektion.

Prämature Vorhofkontraktionen – ein neuartiger kardiovaskulärer Risikofaktor?

Ähnlich wie das linksatriale Remodeling, hat sich eine erhöhte Anzahl von prämaternen atrialen Kontraktionen (PACs) und subklinischen atrialen Tachyarrhythmien als starke und unabhängige Prädiktoren von Vorhofflimmern und der damit verbundenen Komplikationen erwiesen, so **Prof. Dr. med. David Conen**, Basel, in seiner Keynote Lecture. PACs sind mit einem erhöhten Risiko für Tod, Schlaganfall und Vorhofflimmern assoziiert. PACs haben eine hohe Prävalenz bei Personen im Alter von 50 Jahren oder älter. Die Risikofaktoren für das Vorkommen von PACs sind Alter, Grösse, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Serumkonzentration des natriuretischen Peptids, Bewegung und HDL-Cholesterin.

Hypertonie und Body-Mass-Index sind dagegen nicht mit PACs assoziiert. PACs könnten ein guter Surrogatparameter zum besseren Verständnis der Entwicklung des Vorhofflimmerns sein. Angesichts der hohen Prävalenz von PACs und ihrer negativen prognostischen Auswirkungen sind weitere Studien notwendig, um dieses Phänomen besser zu verstehen, betonte der Referent. Abhängig von diesen Studien könnten PACs ein neuer kardiovaskulärer Risikofaktor werden.

Aktivierete Fibroblasten im Herz – Mehr als ein passiver Zuschauer in der kardialen Arrhythmogenese?

Bei chronischem Bluthochdruck und nach Herzinfarkt kommt es typischerweise zu einem vermehrten Einbau von Bindegewebe in die Herzmuskulatur. Diese sog. Fibrose hat nicht nur eine Beeinträchtigung der Pumpfunktion des Herzens zur Folge, sondern begünstigt auch die Entstehung von Herzrhythmusstörungen. Charakteristisch für den fibrotischen Umbau der Herzmuskulatur ist das Auftreten von speziellen Bindegewebszellen, den Myofibroblasten, die ihrerseits die Fibrose durch exzessive Sekretion extrazellulärer Matrixproteine vorantreiben, so **Prof. Dr. med. Stephan Rohr**, Bern, in seiner Keynote Lecture über Myofibroblasten. Was ist die Bedeutung der Myofibroblasten in der Arrhythmogenese. Die Arbeitsgruppe von Prof. Rohr konnte nachweisen, dass Myofibroblasten einen direkten elektrischen Kontakt mit Herzmuskelzellen herstellen und dass sie, als Folge davon, die Erregungsausbreitung im Herzen verlangsamen und spontane elektrische Entladungen verursachen. In Kombination führen beide dieser krankhaften Erregungszustände zur Entstehung von Herzflattern und Herzflimmern in künstlich hergestellten Modellen von Herzmuskelgewebe. Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse wird untersucht, wie Myofibroblasten daran gehindert werden können, diese krankhaften Erregungszustände auszulösen. Dies mit dem Ziel, neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der häufigen und allzu oft tödlich endenden Herzrhythmusstörungen zu finden.

Micro RNA Therapeutika auf ihrem Weg zur klinischen Applikation

MicroRNAs (miRNAs) sind eine Familie von kleinen, nicht-kodierenden RNAs, die die Genexpression regulieren. miRNAs haben unterschiedliche Expressionsmuster und können verschiedene Entwicklungs- und physiologische Prozesse regulieren. miRNAs wur-

den sowohl diagnostisch als auch therapeutisch in einer ganzen Reihe von Studien auf dem Gebiet der Krebsforschung oder bei metabolischen Krankheiten eingesetzt. Nun auch in der Kardiologie, so **Prof. Dr. med. Thomas Thum**, Hannover, in der abschliessenden Keynote Lecture. Die Frage, die sich zunächst stellt, ist welche MicroRNA? Das Team von Prof. Thum befasste sich zunächst mit der Fibrose, die nach Myokardinfarkt notwendig ist, von der zu viel aber ungünstig ist. Die am meisten hochregulierte miRNA war miR-21. Gegen miR-21 wurde durch die Industrie der Antagonist Antagomir-21 entwickelt. Mi-21 Inhibition wurde als generelles Konzept bei Fibrose der Niere, der Lunge, des Skeletts und des Vorhofs untersucht. Die Bedeutung von miRNAs für das Herz-Kreislauf-System wurde des Weiteren durch Modulation von miRNAs im Zebrafisch entweder durch Down-Regulation mit Morpholinos oder durch Hochregulation mittels Injektion von spezifischen pre-miRNAs untersucht. Dabei wurde miR-24 als wichtig in der Angiogenese erkannt. Durch funktionelles miRNA Screening wurde ferner der pro-Hypertrophie Cluster miR-212/132 identifiziert. miR212/132 zielt direkt auf den Fox=3a Transkriptionsfaktor und verhindert die kardiale Autophagie. Die Untersuchungen der Bedeutung von miRNAs im kardiovaskulären Bereich wurden bislang an Mäusen, am Zebrafisch und Schweinen durchgeführt. Als nächstes ist die Anwendung am Menschen geplant. Zusammenfassend sind die folgenden miRNAs als Therapeutika zur Vorbeugung/Verbesserung Herzinsuffizienz identifiziert worden:

- ▶ Fibrose: miR-21
- ▶ Angiogenese: miR-24
- ▶ Hypertrophie: miR212/132 Cluster reguliert sowohl Hypertrophie als auch Autophagie der Kardiomyozyten.

Freie Mitteilungen und Posters

Neben den 5 Keynote lectures wurden 4 Sessionen mit jeweils 5 freien Mitteilungen in den Gebieten

- ▶ Risikofaktoren und Biomarker
- ▶ Vaskuläre Biologie und Atherosklerose
- ▶ Kardialer Rhythmus
- ▶ Herzinsuffizienz und Regeneration

Die Mitteilungen wurden aufgrund der eingegangenen Abstracts ausgewählt.

Darüber hinaus wurden 2 geführte Postersessionen mit insgesamt 56 Postern zu den neuesten Resultaten aus Schweizer Laboratorien auf dem Gebiet der kardiovaskulären Forschung durchgeführt.

Preisverleihung

Sowohl die beste Freie Mitteilung als auch die 3 besten Posters erhielten einen Preis (gestiftet von AstraZeneca).

Beste Freie Mitteilung war die Arbeit „Cx37 affects shear stress-dependent atherosclerotic plaque composition in Apo E deficient mice“, präsentiert von **Meija Meens** et al, Genf.

Die besten Posters waren:

1. Rang: Heart transplantation with donation after cardiac death: Biochemical and hemodynamic parameters predict contractile recovery in a rat model, Monika Dornbierer et al, Bern
2. Rang: Direct CaMKII Activation by Endogenous Nitric Oxide Modulates Calcium Spark Frequency in Cardiomyocytes, Daniel Gutierrez et al, Bern
3. Rang: New role for the Notch-ligand Jagged1 in the adult heart, Melanie Métrich et al, Lausanne.