

WISSEN AKTUELL



Atheroskleroseforschung und ihre klinische Anwendung

Gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgruppen Lipide und Atherosklerose und Vaskuläre Biologie

Am 17. und 18. Januar fand in Fribourg die gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) und der Arbeitsgruppe Vaskuläre Biologie (CVBG) in den Lokalitäten der Universität Pérolles in Fribourg statt. Die Tagung umfasste 4 Keynote Lectures von renommierten Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland, sowie 4 Symposien mit Freien Mitteilungen zu den Themen „HDL and Cardiovascular Disease“, „From Progenitors to Prevention“, „Cardiac Physiology and Pathology und „Atherosclerosis and Thrombosis“, wobei die Referenten aus den eingegangenen Abstracts ausgelesen wurden. Im Folgenden sind die Inhalte der Key Note Lectures kurz zusammengefasst.

Im Eröffnungsvortrag präsentierte **Prof. Dr. med. Ulf Landmesser** vom Universitätsspital Zürich, Daten zur „Endothelialen Dysfunktion“. Der Referent zeigte zunächst die Bedeutung der endothelialen Dysfunktion für die Entwicklung der Atherosklerose. Er erwähnte die Rolle der Inflammation und der endothelialen NO Produktion und die Bedeutung der Krüppel-like factors, Transkriptionsfaktoren, die eine Schlüsselrolle in der Regulation der Zell-Differenzierung und der Zellentwicklung haben. Prof. Landmesser erwähnte zudem die Rolle der Statine, insbesondere ihre Wirkung auf die G-Proteine und die Endothelfunktion.

Endotheliale Wirkung von HDL: HDL hat anti-inflammatorische, anti-thrombotische und anti-apoptotische Eigenschaften. Es aktiviert die endotheliale NO Synthase und stellt damit potentiell ein weiteres therapeutisches Ziel dar. Der Referent konnte allerdings in einer Studie mit Koronarpatienten zeigen, dass deren HDL im Gegensatz zu normalem HDL nicht protektiv wirkt. Dysfunktionales HDL wurde auch bei Nierenkranken festgestellt. Die

medikamentösen Versuche einer HDL-Erhöhung sind bis jetzt fehlgeschlagen, insbesondere die HDL Erhöhung durch die Inhibition des Cholesterinestertansferproteins (CETP), die bislang keine positiven klinischen Resultate, trotz einer Erhöhung von HDL-Cholesterin um mehr als 100, ergab.

Blutdruck Genomik

Die Hypertonie stellt einen hauptsächlichen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Schätzungen zur Vererbung ergeben, dass 30 bis 60% dieses Risikos genetisch bedingt sind. Aber die Pathogenese der essentiellen Hypertonie ist unklar, so **PD Dr. med. Georg Ehret**, Universität Genf. Seine Arbeitsgruppe ist in Zusammenarbeit mit verschiedenen anderen Forschungsgruppen an der Untersuchung der Blutdruck Genetik anhand von genomweiten Assoziationen beteiligt. Es wurde eine Analyse, in der ~70 000 Teilnehmer für Hunderttausende von SNPs genotypisiert wurden, durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass der genetische Beitrag zu Bluthochdruck der Effekt mehrerer Varianten mit kleinen Effektstärken (im Frequenzbereich von >5%) ist. Aktuelle Studien haben ca. 70 gemeinsame genetische Varianten, die an BP Variation im Menschen europäischer und nicht-europäischer Abstammung beitragen, identifiziert. Die Effektgrösse einer einzelnen Variante ist klein, aber in ihrer Gesamtheit klinisch relevant. Weitere Varianten können durch verbesserte Phänotypen und die Berücksichtigung von Co-Variablen identifiziert werden.

Der Referent und seine Arbeitsgruppe identifizierten in grossen internationalen Studien unter den 2,5 Millionen SNPs 29, die beim Menschen Bluthochdruck vorhersagen. Es zeigte sich dabei erwartungsgemäss auch ein Zusammenhang der gleichen veränderten genetischen Bausteine mit koronarer Herzkrankheit, Hirnschlag und krankhafter Verdickung des Herzmuskels

– überraschenderweise aber nicht mit einer Nierenschädigung. «Das ist erstaunlich, weil man allgemein annimmt, dass Bluthochdruck nicht nur die Blutgefäße, sondern auch die Nieren schädigt», sagt hierzu Georg Ehret, der sich in diesem Zusammenhang die Frage stellt, ob es «gerade umgekehrt sein könnte und beim essentiellen Bluthochdruck eine Nierenschädigung den Blutdruck erhöht?»

Wert eines embryonalen Herzens als ex-vivo Modell für die kardiovaskuläre Forschung

Im Kontext mit den neuen Fortschritten in der foetalen Kardiologie ist ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des sich entwickelnden belasteten Herzens notwendig. **Prof. Dr. med. Eric Raddatz**, Lausanne präsentierte ein validiertes ex-vivo Modell bei welchem die Arrhythmietypen denjenigen im foetalen und adulten humanen Herz gleichen und welches die Erforschung der Mechanismen, die der Arrhythmogenese und der Myokarddysfunktion zu Grunde liegen, erlauben. Die Charakteristika des isolierten embryonalen Hühnerherzens sind:

- ▶ Aufrechterhaltung einer suprazellulären funktionellen Organisation, die langandauernd ist (Stunden), eine reguläre kontraktile Aktivität und eine ziemlich homogene Population von Kardiomyozyten aufweist.
- ▶ Mangel an Diffusionsbarrieren (vernachlässigbare Lagtime), dadurch Exposition zu raschen Veränderungen, kontrollierte metabolische Bedingungen, schnelle und direkte Applikation von Medikamenten
- ▶ Transparenz des Gewebes
- ▶ Absenz von Myokardvaskularisierung, von Myoglobin, von extrinsischer neuronaler Regulation
- ▶ Möglichkeiten für experimentelle Protokolle

Der Referent illustrierte die Möglichkeiten dieses Modells anhand von drei verschiedenen Untersuchungen, den proarrhythmischen Wirkungen von Anoxie/Reoxygenierung und oxidativem Stress, einer pharmakologischen Untersuchung der Rolle von Ionenkanälen (L-Typ Kalzium und HCN Kanälen) bei Arrhythmien und

dem Studium von adenosinergischem Signalling und seiner hypoxischen Regulation auf dem Niveau der Genexpression. Ein derartiges experimentelles Modell könnte auch zur Identifizierung neuer therapeutischer Ziele führen.

MicroRNAs und kardiovaskuläre Krankheiten

Die abschliessende Keynote Lectures galt den MicroRNAs (MiRNAs). MiRNAs sind kleine, einzelsträngige, nicht-kodierende RNA Moleküle, welche die Genexpression durch Bindung an die mRNA von Zielgenen und die darauffolgende Degradierung der mRNA oder Repression der Translation regulieren.

Menschen weisen mit etwa 25000 eine relativ geringe Anzahl von Genen auf. Nur 2% der mRNAs kodieren für Protein, 73% sind nicht-kodierend, 25% werden nicht transkribiert, wie **Prof. Dr. Stefanie Dimmeler**, Frankfurt am Main, ausführte. Die Referentin zeigte, dass MiRNAs neben ihrer intrazellulären Funktion von Zellen exportiert oder freigegeben werden und im Blut in einer bemerkenswert stabilen Form zirkulieren können. Die Entdeckung zirkulierender MiRNAs eröffnet interessante Möglichkeiten zu ihrer Nutzung als Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen oder als therapeutische Option. Altern ist der vorherrschende Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und trägt zu deutlich schlechteren Ergebnissen bei Patienten mit AMI bei. miRNAs wurden als entscheidende Regulatoren der Herz-Kreislauf-Funktion entdeckt. Einige miRNAs haben Schlüsselrollen bei Alterungsprozessen inne, so die Referentin. Sie zeigte Daten zur Regulation der Angiogenese und der Gefäss-Strukturierung durch MiR-92a und zur Verbesserung der Erholung nach Ischämie. Die Inhibition von miR-92a verbessert die kardiale Funktion und die Infarktgrösse nach AMI. LNA-92a (Locked Nucleic acid-modified Antisense-miR-92a) reduziert den miR-92a Spiegel sowie die Infarktgrösse und den post-ischämischen Funktionsverlust. LNA-92a übt, zellschützende, pro-angiogene und anti-inflammatorische Wirkungen aus. Die miR-92a-Hemmung könnte damit ein neues therapeutisches Werkzeug zur Wahrung der Herzfunktion nach Ischämie werden.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

ANKÜNDIGUNG



Vol. 4 – Ausgabe 3 – Mai 2014

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG ➔ Schwerpunkt: Phlebologie

➔ MEDIZIN FORUM

Kardiovaskuläre Probleme beim Reisen
Erektile Dysfunktion

KONGRESS ➔ ACC 2014, Washington