

DGAF

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Newsletter

Liebe DGAF-Mitglieder!

Der neue DGAF-Newsletter schaut zurück auf die Jahrestagung 2017 und hier natürlich besonders auf die Keynote Lecture von Prof. Dr. Peter Libby. Außerdem stellen Nachwuchswissenschaftler unserer Fachgesellschaft, allesamt Preisträger der Jahrestagung 2017, ihre aktuellen Projekte aus der Arterioskleroseforschung vor. Das Newsletter-Team wünscht Ihnen viel Spaß beim Lesen!

1. Rückblick auf die DGAF-Jahrestagung 2017: "Arteriosklerose und Schlaganfall"

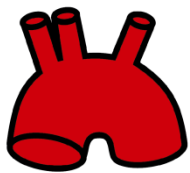
Liebe DGAF Mitglieder,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

Bei der diesjährigen DGAF-Jahrestagung (30.3.-1.4.2017) in Schloss Rauischholzhausen stand das Thema Schlaganfall im Mittelpunkt. Der Tagung vorgeschaltet war wie in den letzten Jahren ein Nachwuchsmodul, diesmal wurde das Verfassen von Originalarbeiten behandelt. Eröffnet wurde die Tagung von freien Vorträgen. Das erste Highlight setzte der Vortrag von Prof. J. Schmitz zum

Open Access-Zugang zu wissenschaftlichen Daten. Am Abend folgte als Höhepunkt die Keynote Lecture "New insights into the mechanisms of the acute coronary syndromes" von Prof. P. Libby, Harvard University, Boston. In einem spannenden Vortrag ging er auf aktuelle Forschungsentwicklungen ein. Der zweite Kongresstag stand ganz im Zeichen des Schlaganfalls mit gemeinsamen Sitzungen von DGAF und Deutscher Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und freien Vorträgen zum Thema. Am Nachmittag stellten die Anwärter für den Young Investigator Award (YIA) ihre aktuellen Projekte vor, der diesmal an M. Mauler aus Freiburg ging (mehr zu den Preisträgern und ihren Projekten in Abschnitt 4 und 5). Die feierliche Abendveranstaltung wurde durch den interessanten und amüsanten Vortrag "30 Jahre DGAF" von Prof. H. Hahmann eröffnet (mehr dazu im nächsten Newsletter). Frau Dr. C. Goettsch, Aachen, wurde mit dem W.H. Hauss-Preis (gestiftet von Prof. W. März) ausgezeichnet (siehe ihr Übersichtsartikel im Newsletter 12/2016). Anschliessend wurde die Rudolph-Schönheimer-Medaille an Prof. A. von Eckardstein, Zürich, für sein wissenschaftliches Lebenswerk und Engagement für die DGAF verliehen. Die Laudatio hielt Prof. R. Kinscherf.

Inhalt Newsletter:

1. Bericht über die DGAF-Jahrestagung 2017
2. Vorschau auf die 32. DGAF-Jahrestagung in Schloss Rauischholzhausen, 19.4. - 21.4.2018
3. Keynote Lecture Prof. Dr. P. Libby
4. DGAF-Preisträger 2017
5. Young Investigator Award und Poster-Preise 2017: die Projekte



DGAF

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Newsletter

Den dritten Kongresstag eröffnete die gemeinsame Sitzung mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) "Academia meets Practice: der kardiovaskuläre Hochrisikopatient" mit verschiedenen State-of-the-Art-Vorträgen. Nach einem Block mit freien Vorträgen folgte abschließend ein weiterer Höhepunkt der Tagung: die Preisverleihungen an den wissenschaftlichen Nachwuchs. Nach der YIA-Verleihung wurden die Posterpreise, gestiftet von der B. Braun AG, Melsungen, vergeben: den E. Betz-Preis erhielt Frau K. Pfeiffer, Freiburg, den H. Kaffarnik-Preis Frau S. Markert, Marburg. Unser Dank für eine gelungene Tagung gilt den Organisatoren, Helfern und großzügigen Sponsoren der Veranstaltung.

Natürlich möchten wir Sie ganz herzlich zur nächsten Jahrestagung 2018 in Schloss Rauschholzhausen einladen. Die wichtigsten Informationen hierzu finden Sie im folgenden Abschnitt zusammengestellt.



Foto: D. Roth

2. 32. DGAF-Jahrestagung, in Schloss Rauschholzhausen, Hessen, 19.4. - 21.4.2018



Schloss Rauschholzhausen

Vom 19. - 21. April 2018 findet die 32. Jahrestagung und die damit verbundene Mitgliederversammlung der DGAF statt. Konferenzort ist Schloss Rauschholzhausen, die offizielle Tagungsstätte der Justus-Liebig-Universität Giessen (35085 Ebsdorfergrund, Hessen). Die Jahrestagung 2018 wird in Zusammenarbeit mit der Deutschen Diabetes Gesellschaft ausgerichtet. Wir freuen uns auf spannende Übersichtspräsentationen und viele freie Vorträge aus Klinik und Grundlagenwissenschaften.

Weitere Informationen zu Deadlines für die Anmeldung zur Tagung und Bewerbung um den W. H. Hauss-Preis kommen im nächsten Newsletter. Aktuelles zur Jahrestagung finden Sie unter: www.dgaf.de

Wir würden uns sehr freuen, Sie nächstes Jahr wieder in Schloss Rauschholzhausen begrüßen zu dürfen.

"Save the date ! "

(von N. Otero, Marburg)



Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Newsletter

3. Keynote Lecture Prof. Dr. P. Libby

Anlässlich der diesjährigen Jahrestagung der DGAF hielt Dr. Peter Libby aus Boston die Keynote Lecture.

Dr. Libby ist Mallinckrodt Professor of Medicine an der Harvard Medical School und leitete bis 1994 die Cardiovascular Division des Brigham and Women's Hospital in Boston. Er ist einer der Pioniere der Arterioskleroseforschung und erkannte diese als inflammatorischen Prozess in der Gefäßwand. Über die letzten drei Jahrzehnte hat er maßgeblich unser Verständnis der Arteriosklerose geprägt. In seiner Keynote Lecture „New insights into the mechanisms of the acute coronary syndromes“ adressierte er in eindrucksvoller Weise die Frage, ob das Konzept der vulnerablen Plaque im Jahr 2017 noch haltbar sei: Erkenntnisse aus den siebziger Jahren hatten an Autopsien gezeigt, dass die Plaqueruptur das führende Ereignis für die Entstehung eines akuten Myokardinfarktes darstellt. Neuere invasive Studien mit intravaskulärem Ultraschall und „virtueller Histologie“ konnten dann aber zeigen, dass nur 5% aller vulnerablen Plaques im Verlauf zur Ruptur und zum ACS führen. Heute müssten vor allem Plaqueerosionen als vordringliche Ursache in der Entstehung des akuten Myokardinfarktes angesehen werden. Diese Veränderung im pathophysiologischen Mechanismus ist laut Dr. Libby am ehesten auf den breiten Einsatz von Statinen zurückzuführen, die lokal zur Reduktion der Inflammation und Läsionsstabilisierung führen.



P. Libby (Mitte) mit N. Marx und R. Kinscherf
(Foto: H. Schwarzbach)

Die Plaqueruptur sei heute nur noch von nachgeordneter Bedeutung in der Entstehung des akuten Koronarsyndroms. Mit dieser Erkenntnis gingen in epidemiologischen Studien auch die Beobachtung einher, dass die Zahl der ST-Hebungsinfarkte (die häufiger durch Plaqueruptur entstünden) zugunsten von NSTEMIs abnahm. Dr. Libby fasste sein aktuelles pathophysiologisches Verständnis in vier Hypothesen zusammen:

- Humane Plaques sind unter der weit verbreiteten Statintherapie stabiler, weniger vulnerabel und damit weniger suszeptibel für eine Ruptur geworden.
- Unter der Statintherapie ist die Plaqueerosion der führende pathophysiologische Mechanismus beim ACS.
- Die mittlerweile häufigeren NSTEMIs entstehen vor allem auf dem Boden einer Plaqueerosion.
- Molekular entsteht die Plaqueerosion durch einen „Doppelschlag“ auf die Gefäßwand, bei dem Endothelverletzungen und Aktivierung von Neutrophilen sowie NETs eine bedeutende Rolle spielen.

Der Vortrag von Dr. Libby war das Highlight der diesjährigen Jahrestagung und die Begeisterung aller Zuhörer spiegelte die Freude an diesem außerordentlichen Vortrag wider.
(von N. Marx, Aachen)



Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Newsletter

4. DGAF-Preisträger

Schönheimer-Medaille

Die Schönheimer-Medaille, verliehen für besondere Verdienste um die DGAF oder hervorragende wissenschaftliche Leistungen im Gebiet der Arterioskleroseforschung, erhielt in diesem Jahr Prof. Dr. Arnold von Eckardstein (Zürich).



Prof. von Eckardstein hat die Arterioskleroseforschung in Deutschland und der Schweiz mit seinen Arbeiten zu Lipidstoffwechsel und Gefäßerkrankungen nachhaltig geprägt. Über Jahrzehnte engagierte er sich für die DGAF und beeinflusste sie nicht zuletzt auch als Vorsitzender in den Jahren 2003 bis 2006. International bekannt ist Prof. von Eckardstein durch seine hochkarätige Forschungstätigkeit und seine langjährige Arbeit als Editor-in-Chief für das Elsevier-Journal *Atherosclerosis*. Prof. von Eckardstein ist Direktor des Instituts für Klinische Chemie am Universitätsspital Zürich (Schweiz). Prof. von Eckardstein nahm die Schönheimer-Medaille im Rahmen des Festabends entgegen.

Hauss-Preis, YIA und Poster-Preise

Frau Dr. Claudia Goettsch, Aachen, erhielt den W. H. Hauss-Preis 2017 (in diesem wie auch im letzten Jahr privat gestiftet von Prof. Winfried März) für ihre Arbeit „Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles“ (J Clin Invest. 2016 Apr 1;126(4):1323-36).



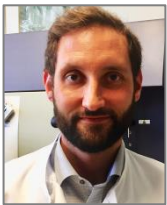
Der Gotthard-Schettler Young Investigator Award wurde Maximilian Mauler (Freiburg) verliehen für seinen Vortrag „Platelet serotonin aggravates myocardial reperfusion injury via degranulation“ und die zugrundeliegende Forschungsarbeit.



Die beiden Posterpreise (gestiftet von der B. Braun AG, Melsungen) gingen an Frau K. Pfeiffer (Freiburg) - E. Betz-Preis - und Frau S. Markert (Marburg) - H. Kaffarnik-Preis. Was die Nachwuchswissenschaftler in ihren Arbeiten herausgefunden haben, berichten sie auf den folgenden Seiten.

(von N. Otero, Marburg, und K. Schütt, Aachen
Fotos: H. Schwarzbach, Marburg)

5. Young Investigator Award und Poster-Preise 2017: die Projekte



M. Mauler, Freiburg

Platelet Serotonin und Reperfusionsschaden

Neutrophilenrekrutierung während akuter Entzündungsreaktionen wird teilweise durch das periphere Hormon Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT), welches in den dichten Granula von Blutplättchen gespeichert ist, beeinflusst: Erhöhte Plasmaspiegel von Serotonin verstärken die Entzündungsantwort durch Neutrophile in Mäusen. Nach experimenteller Peritonitis oder septischem Schock war bei Mäusen, in welchen das Gen der Tryptophan-Hydroxylase1 (TPH1) depletiert wurde, die Immunantwort abgemildert. TPH1 ist das Schrittmacher Enzym für die Synthese von Serotonin außerhalb des Gehirns. Blutplättchen von Tph1^{-/-} Mäusen enthalten kein Serotonin.

Die lebensrettende Wiederöffnung des betroffenen Gefäßes zieht jedoch einen Reperfusionsschaden nach sich, ein Vorgang, welcher von einer akuten Entzündung mit verstärkter Neutrophileneinwanderung begleitet wird. In Mäusen, bei denen periphere Neutrophile depletiert wurden, war dieser Vorgang abgeschwächt, was verdeutlicht, dass Neutrophile an dieser Reaktion entscheidend beteiligt sind. Auch in Tph1^{-/-} Mäusen war der Reperfusionsschaden abgemildert, was auf eine reduzierte Neutrophilen-

rekrutierung zurückgeführt werden konnte. Mechanistisch war die Expression von CD11b auf Neutrophilen von Tph1^{-/-} Mäusen reduziert, was in vitro-Experimenten bestätigten. Die Stimulation von Blutproben aus Maus und Mensch mit Serotonin führte zu einer Steigerung der CD11b-Expression innerhalb weniger Minuten, was durch die Zugabe eines Proteintransport-Inhibitors blockiert werden konnte. Dies deutet darauf hin, dass Serotonin die Exozytose von Granula in Neutrophilen induzieren kann. Wir identifizierten Serotoninrezeptor-Subtypen auf isolierten Neutrophilen, die diese serotoninabhängigen Mechanismen vermitteln können. Zusammenfassend könnten sich neue therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung von Neutrophilen-vermittelten akuten thromboinflammatorischen Prozessen eröffnen.



K. Pfeiffer, Freiburg

Atheroprogession und -regression induziert durch LDLR-Antisense/Sense Oligonukleotide im Mausmodell

Als eine der häufigsten Ursachen für chronische kardiovaskuläre Erkrankungen zählt Atherosklerose zu den führenden Todesursachen weltweit. Die Maus, als meistverwendetes Tiermodell in der Atheroskleroseforschung, entwickelt aufgrund niedriger endogener Plasmacholesterin-Spiegel kaum Atherosklerose. Deshalb



DGAF

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Newsletter

kommen genetische KO-Mäuse (z.B. LDLR-/-) zum Einsatz, die unter einer Hochcholesterindiät zwar Atherosklerose entwickeln, jedoch einer zeitaufwendigen und kostenintensiven Verpaarung bedürfen.

Antisense-Oligonukleotide (ASO) sind kurzkettige, einzelsträngige Nukleinsäuren, die durch spezifische mRNA-Bindung die Translation eines Zielproteins verhindern. Einige dieser ASOs sind bereits für die klinische Anwendung zugelassen (z.B. bei familiärer Hypercholesterinämie). Wir postulieren, dass eine selektive Antisense gegen den LDL-Rezeptor zu einer signifikanten Hypercholesterinämie und damit zu Atherosklerose führt. Wir konnten zeigen, dass eine wöchentlichen i.p. Injektion von LDLR-ASO zu einem Anstieg der Plasmacholesterinlevel führt. In der Vergangenheit wurde insbesondere die Pathophysiologie der Atheroskleroseprogression untersucht. Dies spiegelt jedoch nicht den klinischen Alltag wieder: Patienten kommen mit manifester Atherosklerose (wie z.B. Myokardinfarkt) in die Klinik und werden dann medikamentös (z.B. mit einem Cholesterinsenker) behandelt. Weniger ist über die Atheroskleroseregression bekannt, also den Umbau im atherosklerotischen Plaque unter einer cholesterinsenkenden Therapie. Die bisherigen murinen Modelle zur Atheroskleroseregression, wie z.B. durch Reexpression des LDL-Rezeptors mittels adenoviralem Vektor sind in ihrer Umsetzung komplex oder haben häufig immuno-

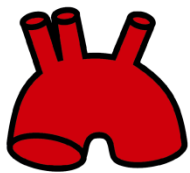
logische Nebenwirkungen. Eine Cholesterinsenkung mittels Statinen ist im Mausmodell nicht möglich. Ein einfacheres Mausmodell zur Erforschung der Atheroskleroseregression ist hier unumgänglich. In Zukunft wollen wir zeigen, dass eine Atheroskleroseregression - nach Sistieren der LDLR-ASO-Behandlung und durch zusätzliche Gabe einer LDLR Sense - induziert werden kann.



S. Markert, Marburg

Translationales Profiling zur Untersuchung von glomerulär-vaskulären Remodelingprozessen in der Niere

Remodelingprozesse im glomerulären Gefäßsystem spielen eine wichtige pathophysiologische Rolle bei der Entstehung einer Vielzahl von renalen Erkrankungen einschließlich der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), die durch einen progressiven Verlust von Nephronen charakterisiert ist. Neben Endothelzellen bilden auch hochspezialisierte postmitotische Epithelzellen, sog. Podozyten, einen integralen Bestandteil des glomerulären Filtrationsapparats (Blut-Harn Schranke). Podozyten stehen im engen Kontakt mit Endothelzellen und sind über parakrine Effekte maßgeblich für deren Homöostase verantwortlich. Erkrankungen von Podozyten führen somit zwangsläufig auch zu einer Schädigung des benachbarten Endothels und somit des gesamten glomerulär-vaskulären Konvoluts. Für ein besseres Verständnis von Podozytopathien ist es wichtig, frühe Änderungen



DGAF

Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

Newsletter

von podozytären Genexpressionsprofilen rechtzeitig erfassen und deuten zu können. Um dieses Problem anzugehen, hat unsere Arbeitsgruppe die innovative TRAP (translating ribosome affinity purification)-Methode für die Niere weiterentwickelt, die es uns ermöglicht, polysomal-gebundene mRNA von spezifischen Zellpopulationen aus ganzem Nierengewebe in einem einzelnen Schritt zu gewinnen. Hierzu wurde eine transgene Col1 α 1-eGFP-L10a Mauslinie (PodoTRAP) generiert und anschließend mit verschiedenen FSGS-Modellmäusen (Actn4 $^{-/-}$, Actn4 $^{+}/$ K256E, Trpc6 $^{-/-}$) verpaart. In der Col1 α 1-eGFP-L10a Maus wird ein eGFP-gekoppeltes ribosomales Protein (L10a) unter der Kontrolle des podozytenspezifischen Collagen1 α 1-Promotors exprimiert, so dass in diesen Tieren bzw. Tierkreuzungen die selektive Extraktion von mRNA aus Podozyten möglich ist. Durch vergleichende Analysen der translationalen Profile konnte eine Vielzahl von neuen, differentiell regulierten Genen bei FSGS identifiziert werden. Diese neuen Möglichkeiten werden nicht nur zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie von glomerulär-vaskulären Umbauprozessen bei verschiedenen Nierenerkrankungen führen, sondern könnten auch von Nutzen für die Identifizierung neuartiger Biomarker und potentieller therapeutischer Zielstrukturen sein.

Erholsame Ferien
und einen
ruhigen,
stressfreien
Sommer !

... wünschen Ihnen und
Ihren Familien
der gesamte DGAF-Vorstand
und das Team des
DGAF-Newsletters



Gerne können Sie uns für zukünftige Newsletter Informationen und Anregungen per Mail zusenden (Mailadresse siehe unten).