



# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

*Liebe DGAF-Mitglieder!*

*Der neue DGAF-Newsletter schaut zurück auf die Jahrestagung 2018 und voraus auf die kommende Jahrestagung in diesem Frühjahr. Außerdem stellen Nachwuchswissenschaftler unserer Fachgesellschaft, allesamt Preisträger der Jahrestagung 2018, ihre aktuellen Projekte aus der Arterioskleroseforschung vor. Das Newsletter-Team wünscht Ihnen viel Spaß beim Lesen!*

### 1. Vorwort des Vorsitzenden

Liebe Mitglieder!

Mit großer Freude habe ich im Rahmen der Jahrestagung 2018 das Amt des Vorsitzenden unserer Gesellschaft übernommen. Über die letzten Jahre hat sich unsere Gesellschaft wieder zu einer starken interdisziplinären Plattform der Forschung aber zunehmend auch der Klinik rund um das Thema Arteriosklerose und ihre Begleiterkrankungen entwickelt. Das wir dies heute so mit Stolz behaupten können, liegt ganz wesentlich an den Verdiensten meiner beiden Vorgänger, Herrn Prof. Nikolaus Marx und Herrn

Prof Ralf Kinscherf. Im Jahre 2012 wurde seinerseits mit dem Beginn der Präsidentschaft von Herrn Prof. Nikolaus Marx eine grundsätzliche Neustrukturierung unserer Gesellschaft begonnen. Mit der schrittweisen Modernisierung unserer Strukturen, der Neubesetzung unserer zentralen Organe, der thematischen Ausweitung letztlich auf das gesamte Feld der vasculären Biologie und nicht zuletzt mit dem Wechsel von unserem ursprünglichen Tagungsort Blaubeuren nach Rauischholzhausen gelangten wir verjüngt zu neuer Attraktivität, auf die wir mit Recht stolz sein können und dürfen. Unter der im Jahre 2015 beginnenden Amtszeit von Herrn Prof. Kinscherf wurden diese Prozesse konsequent fort- und umgesetzt und unsere Jahrestagung wurde von Jahr zu Jahr größer, aber auch wissenschaftlich attraktiver. Dies dokumentiert sich darüber hinaus in der Akquise international renommierter Gastsprecher, wie etwa Prof. Peter Libby im Jahr 2017 und Prof. Klaus Ley im Jahr 2018. An dieser Stelle deshalb auch noch einmal ausdrücklich und explizit von mir formuliert einen ganz herzlichen Dank an meine beiden Vorgänger, die uns konsequent und mit hohem persönlichem Engagement auf diese Reise führten.

#### **Inhalt Newsletter:**

1. Vorwort des Vorsitzenden
2. DGAF-Preisträger 2018



# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

So mag man nun fragen: Was bleibt noch zu tun? Da Stillstand letztlich immer Rückschritt bedeutet, ist es wichtig an dieser Stelle einmal inne zu halten und uns unserer Stärken und Schwächen bewusst zu werden. Was sind unsere Stärken? Wir sind eine genuin wissenschaftliche Fachgesellschaft mit einem mittlerweile hochdynamisch jungen Pool an Mitgliedern. Wir sind eine wissenschaftliche Fachgesellschaft, die Interdisziplinarität lebt; man braucht sich hierzu nur die Vielfalt der vertretenen Fachgebiete ansehen. Wir sind eine wissenschaftliche Fachgesellschaft voll Offenheit und Dynamik. So bilden wir heute fast alle Themen der vaskulären Biologie ab weit über klassische Lipidologie hinaus. Wir sind eine wissenschaftliche Fachgesellschaft mit flachen Führungsstrukturen, in der jegliches persönliches Engagement willkommen ist. Damit sind wir sicherlich in weitaus höherem Maße als viele andere Gesellschaften vergleichbarer Größe gerüstet für eine lebendige und innovative Zukunft.



Schloss Rauischholzhausen

Was sind unsere Schwächen? Hier fällt zunächst unsere - insbesondere im internationalen Vergleich - relativ klei-

ne, fast elitär anmutende Größe auf. Wenn es uns auch nicht immer gefällt, so ist doch viel Wahres dran an dem Spruch „Size does matter“. Damit direkt verbunden ist unsere zweite Limitation, nämlich relativ geringer Einfluss bei gesundheitspolitischen, aber auch wissenschaftsstrategischen Entscheidungen auf nationaler und internationaler Ebene. Und auch wenn sich unsere wissenschaftliche Attraktivität über die letzten Jahre deutlich, ja fast exponentiell entwickelt hat, integrieren wir noch lange nicht alle Arbeitsgruppen mit Exzellenzstatus, die sich für die Belange der Arteriosklerose interessieren, unter unserem Dach. Und auch wenn wir begonnen haben uns mittlerweile klinischen Themen zu widmen, besteht gerade in diesem Bereich noch viel Entwicklungspotential. Eine konsequente Verlinkung von grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Aktivität erscheint mir hingegen von hohem wissenschaftlichem Interesse weit jenseits der unübersehbaren Vorteile im Hinblick auf die Refinanzierung unserer Aktivitäten. Deshalb halte ich es für folgerichtig, dass wir uns zunehmend mit anderen Organisationen vernetzen, national wie international, um gezielt die zuletzt genannten Punkte anzugehen und unsere Gesellschaft insgesamt fit für die Zukunft zu machen.

Ein erster solcher konsequenter Schritt ist die Annäherung an die beiden anderen Gesellschaften in unserem Sprachraum, welche sich um Belange der Arteriosklerose kümmern, nämlich die Lipidliga (DGFF) und die Dachgesell-



# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

schaft (D•A•CH). Dies erscheint auch deshalb von großem Nutzen, da wir uns inhaltlich sehr gut ergänzen und Grundlagenwissenschaften mit praktischer Klinik und politischer Interessensvertretung konsensuell vereinigen. Erstmals wird es deshalb dieses Jahr – wie bereits in der Mitgliederversammlung 2018 angekündigt – eine gemeinsame Jahrestagung dieser drei Gesellschaften geben, den sogenannten **Vascular Medicine and Atherosclerosis Congress (VMAC) vom 16.05.-18.05.2019 in der Tagungsstätte Sparkassenakademie Rheinland-Pfalz, Budenheim bei Mainz**. Lassen Sie uns gemeinsam diesen Kongress zum Erfolg werden. Entsprechend unserem Konzept werden wir alle Aspekte rund um Arteriosklerose und ihre Begleiterscheinungen von Grundlagenforschung bis in die klinische Praxis hinein dort gemeinsam vertreten und diskutieren.

Natürlich werden unsere ureigensten akademischen Interessen hier nicht zu kurz kommen. Selbstverständlich werden wir wie gewohnt grundlagenorientierte und klinische Poster- und Vortragspreise verleihen, einen Young Investigator Award ausloben, aber natürlich auch unsere beiden prestigeträchtigsten Ehrungen, den W.H. Hauss-Preis und die Rudolf Schönheimer-Medaille im Rahmen dieser Veranstaltung verleihen.

Um die internationale Anbindung unserer Gesellschaften an die europäische Arteriosklerosegesellschaft zu dokumentieren, haben wir Frau Prof. Lale

Tokgozoglu, die amtierende Präsidentin der European Atherosclerosis Society (EAS), eingeladen. Sie hat mittlerweile erfreulicherweise zugesagt. Das entsprechende vorläufige Programm finden Sie unter [www.dgaf.de](http://www.dgaf.de) bzw. [www.vmac-2019.de](http://www.vmac-2019.de). Die **Deadline für die Bewerbung um Preise und die Einreichung von Abstracts ist der 31. März 2019**. Ganz im Sinne der Förderung der Internationalität unserer Gesellschaft haben sich meine Kollegen, Prof. Winfried März von der D•A•CH, Prof. Oliver Weingärtner von der Lipidliga und ich ebenfalls dazu entschlossen, gemeinsam eine Bewerbung für Deutschland um den EAS-Kongress 2022 mit geplantem Standort Mannheim einzureichen. Ich möchte Sie alle auf diesem Weg einladen und auffordern, die spannende Reise unserer Gesellschaft aktiv mit uns gemeinsam zu gestalten und fortzusetzen.

Ich freue mich auf unsere Zukunft.

Ihr Vorsitzender

Andreas Zirlik





# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

### 2. DGAF-Preisträger

#### Schönheimer-Medaille

Die Schönheimer-Medaille, verliehen für besondere Verdienste um die DGAF und hervorragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Arterioskleroseforschung, erhielt in diesem Jahr Prof. Dr. Winfried März (Graz/Mannheim).

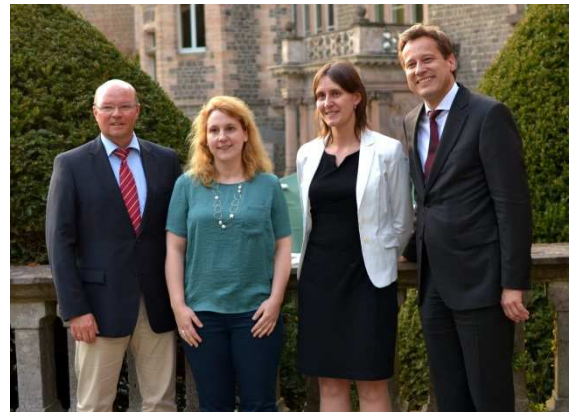


Von links nach rechts: Prof. Andreas Zirlik, Prof. Winfried März, Prof. Ralf Kinscherf

Professor März ist Professor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik an der Medizinischen Universität Graz, Österreich, Direktor der Synlab Akademie in Mannheim und assoziierter Wissenschaftler an der Medizinischen Klinik V der Universitätsklinik Mannheim. Er leitet die **L**Udwigshafen **R**isk and **C**ardiovascular Health (LURIC)-Studie, eine umfangreiche Studie an über 3000 Patienten mit Indikation für eine Koronarangiographie mit Biobank und einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 10 Jahren die eine Biomarkeranalyse erlaubt. Professor März engagiert sich für den wissenschaftlichen Nachwuchs und stiftet den W.H. Hauss-Preis unserer Gesellschaft.

#### W.H. Hauss-Preis

Frau Dr. Heidi Noels, Aachen, und Dr. Yvonne Döring, München, erhielt den W.H. Hauss-Preis 2018 (in diesem wie auch im letzten Jahr privat gestiftet von Prof. Winfried März) für ihre Arbeit „Vascular CXCR4 Limits Atherosclerosis by Maintaining Arterial Integrity Evidence From Mouse and Human Studies“ (*Circulation*. 2017; 136:388–403).



Von links nach rechts: Prof. Ralf Kinscherf, Dr. Yvonne Döring, Dr. Heidi Noels, Prof. Andreas Zirlik

Die CXCL12/ CXCR4-Chemokin-Ligand/ Rezeptor-Achse spielt eine wichtige Rolle in der (Vorläufer)-Zellhomöostase und der Einwanderung von Zellen in verschiedene Gewebe. Bisher konnte eine atheroprotektive Rolle von CXCL12/ CXCR4 allerdings nur durch pharmakologische Interventionen nachgewiesen werden, da die somatische Deletion des CXCR4-Gens in Mäusen letal ist. Darüber hinaus fehlten bisher Erkenntnisse zu zellspezifische Effekten und zugrunde liegenden Mechanismen von CXCR4 in der Arterienwand, was zum Anlass genommen wurde, die Relevanz von



# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

CXCR4 in vaskulären Zelltypen zu untersuchen:

Um die Rolle von vaskulärem CXCR4 in der Atherosklerose aufzuklären wurden Apolipoprotein E-defiziente Mäuse verwendet, welche darüber hinaus noch eine induzierbare endothelzell-(BmxCreERT2-driven) oder glattmuskelspezifische (SMC, SmmcCreERT2- oder TaglnCre-kontrolliert) Deletion von CXCR4 aufwiesen.

Die zellspezifische Deletion von CXCR4 in arteriellen Endothelzellen oder glatten Muskelzellen erhöhte die atherosklerotische Läsionsbildung in hyperlipidämischen Mäusen deutlich. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die endotheliale Barrierefunktion durch CXCL12/CXCR4 Aufrechterhalten wird. Umgekehrt verursachte eine endotheliale CXCR4-Defizienz eine erhöhte Permeabilität des arteriellen Endothels und begünstigte dadurch eine inflammatorische Leukozytenrekrutierung während der Atherogenese. In arteriellen glatten Muskelzellen unterstützt CXCR4 eine normale vaskuläre Reaktivität und kontraktile Reaktion, während die CXCR4-Defizienz einen synthetischen glatten Muskelzellphänotyp, das Auftreten von makrophagenähnlichen glatten Muskelzellen in den Läsionen und einen verminderten Cholesterolefflux begünstigte. Darüber hinaus korrelierten Regressionsanalysen beim Menschen das C-Allel des *single nucleotide polymorphism* (SNP) rs2322864 innerhalb des CXCR4-Locus mit einem erhöhten Risiko für KHK. Außerdem zeigten C/C-

Risikogenotypträger eine reduzierte CXCR4-Expression in atherosklerotischen Plaques der Karotisarterie, welche außerdem mit einem symptomatischen Krankheitsbild assoziiert waren.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass vaskuläres CXCR4 eine atheroprotektive Funktion hat:

- I) durch Aufrechterhaltung der arteriellen Integrität durch Erhaltung der endothelialen Barrierefunktion und
- II) durch Stabilisierung eines normalen kontraktiven glatten Muskelzellphänotyps.

Eine gezielte Verstärkung dieser protektiven Funktionen von arteriell exprimiertem CXCR4 durch selektive Modulatoren könnten neuartige therapeutische Optionen in der Therapie der Atherosklerose eröffnen.

### Young Investigator Award



R. Mertens, Aachen

Der „Gotthard-Schettler-Preis“ für den besten Vortrag ging in diesem Jahr an Robert Werner Mertens, medizinischer Doktorand in der Medizinischen Klinik I - Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin an der Uniklinik RWTH Aachen. In seinem Vortrag auf der DGAF-Jahrestagung stellte er die



# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

Effekte des Inkretinhormons GLP-2 in der akuten systemischen Inflammation dar und konnte zeigen, dass dieses Hormon die Organinflammation sowie die sepsisinduzierte Reduktion der Herzfunktion positiv beeinflusst. GLP-2 ist damit potentiell ein vielversprechender Ansatz zur Therapie von kritisch kranken Sepsispatienten. Für das nach Nahrungsaufnahme von entero-endokrinen Zellen im Darm sezernierte Inkretinhormon GLP-2 sind keine direkten insulinotropen Effekte bekannt, sondern vielmehr eine Verbesserung der Nährstoffaufnahme im Darm und, wie kürzlich gezeigt werden konnte, eine Hochregulation in Patienten mit Colitis.

Ziel der vorgestellten Arbeit ist die Charakterisierung der Rolle des Inkretinhormons GLP-2 in der akuten systemischen Inflammation und die Untersuchung möglicher protektiver Effekte in der septischen Kardiomyopathie.

Hierzu wurde in einem murinen Sepsismodell eine kontinuierliche intravenöse Behandlung mit rekombinantem GLP-2 getestet mit Hinblick auf Organinflammation und Veränderungen der Herzfunktion. Mittels verschiedener Analysemethoden konnte gezeigt werden, dass eine GLP-2 Behandlung erfolgreich die Inflammation in Herz- und Lebergewebe reduzieren und die sepsisinduzierte Reduktion der Kontraktibilität signifikant verbessern konnte.

GLP-2 stellt damit einen potentiell interessanten neuen Ansatz in der Therapie kritisch kranker Sepsispatienten dar.

### Posterpreise

Die beiden Posterpreise (gestiftet von der B. Braun AG, Melsungen) gingen an Herrn Reinhard Sauter (Tübingen) - E. Betz-Preis - und Herrn Timo Heidt (Freiburg) - H. Kaffarnik-Preis. Was die Nachwuchswissenschaftler in ihren Arbeiten herausgefunden haben, berichten sie auf den folgenden Seiten.



R. Sauter, Tübingen

### Anaphylatoxin Rezeptor C3aR und Thrombosen

Thrombozyten spielen im vaskulären System eine entscheidende Rolle, da sie der Hauptverursacher von Thrombosen sind, die für die Wiederherstellung der Integrität des Gewebes und die Beteiligung an vaskulären Entzündungszuständen entscheidend sind. In enger räumlicher und zeitlicher Nähe fungiert das Komplementsystem als erste Verteidigungslinie gegen eindringende Mikroorganismen und ist auch ein Schlüsselmediator für Entzündungen. Während die Interaktion zwischen dem Komplement- und dem Gerinnungssystem gut bekannt ist, ist das Verständnis der physiologischen Auswirkungen solcher Interaktionen noch gering. Interessanterweise fanden wir erhöhte Expression des Komplement-C3a-Rezeptors (C3aR) in aktivierten Thrombozyten und eine Koexpression von C3aR und dem Fibrinogen-Rezeptor



# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

GPIIb/IIIa in Thromben, die aus den Koronararterien von Patienten mit Myokardinfarkt aspiriert wurden. Unter Verwendung von Knockout-Mäusen für das Komplement C3 oder C3aR haben wir eine Rolle für das Anaphylatoxin C3a bei der Regulierung der Blutungszeit nach einer Schwanzverletzung aufgedeckt. Dementsprechend kehrte die Rekonstitution von C3<sup>-/-</sup> Mäusen mit C3a den Phänotyp der erhöhten Blutungszeit um. Bemerkenswerterweise waren C3aR<sup>-/-</sup> Mäuse in zwei Krankheitsmodellen von experimentellem Schlaganfall und Myokardinfarkt weniger anfällig für ischämische Läsionen mit reduziertem Infarktvolume und neurologischen oder myokardialen Beeinträchtigungen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen. Außerdem zeigte die Rekonstitution von C3aR<sup>-/-</sup> Mäusen mit C3aR<sup>+/+</sup> Plättchen, dass die beobachteten Wirkungen auf die Thrombusbildung spezifisch durch C3aR verursacht wurden, das auf Plättchen exprimiert ist. Mechanistisch gesehen, reguliert die C3aR-vermittelte Signaltransduktion die Aktivierung der kleinen GTPase RAP-1 und verschiedene Schritte der Thrombusbildung, wie Thrombozytenadhäsion, Spreading und Ca<sup>2+</sup>-Fluss. Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse eine neue Funktion des Anaphylatoxins C3a in der Modulation der Thrombozytenfunktion und Thrombusbildung, was eine schädliche Rolle der unausgeglichene Komplementaktivierung bei vaskulären Erkrankungen wie zerebraler Ischämie und Myokardinfarkt aufzeigt.



T. Heidt, Freiburg

### **P2Y<sub>12</sub> -dependent modulation of emergency hemopoiesis after myocardial infarction**

Entzündungsprozesse sind ein essentieller Bestandteil der myokardialen Wundheilung nach einem Myokardinfarkt. Zellen des angeborenen Immunsystems sorgen dafür, dass das geschädigte Gewebe abgetragen und durch eine stabile Narbe ersetzt wird. Neben der lokalen Rekrutierung von Entzündungszellen aus dem Blut, spielen vor allem auch die Produktionsstätten inflammatorischer Leukozyten im Knochenmark in diesem Prozess eine wesentliche Rolle. Uns interessieren hierbei vor allem die Signalwege, welche die Information einer Gewebeschädigung aus dem Infarkt in das Knochenmark vermitteln. In unserer Studie am Mausmodell untersuchten wir den ADP/P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorsignalweg. Wir fanden ein vermindertes Ansprechen der hämatopoetischen Immunantwort nach einem Myokardinfarkt durch Ligatur der linken Koronararterie in P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-KO Tieren. Ein vergleichbares Profil ergab sich durch eine medikamentöse Intervention mit einem permanenten P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten (Prasugrel). Eine veränderte Hämatopoese übersetzte sich in eine reduzierte Anzahl inflammatorischer Leukozyten im Blut und folglich in eine reduzierte Infiltration von inflammatorischen Monozyten/Makrophagen in das Infarktareal. Gleichzeitig zeigte sich ein verbesser-



# Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V.

## Newsletter

tes Remodelling mit erhöhter Neovaskularisation nach P2Y12-Blockade. Dieser Phänotyp war in vorhergehenden Studien mit einer verbesserten Infarktheilung und myokardialen Funktion verbunden. Ob sich der Effekt auch in dieser Studie auf die myokardiale Funktion überträgt Gegenstand aktueller Forschung.

**Wir freuen uns auf ein  
Wiedersehen beim**

**Vascular Medicine and  
Atherosclerosis Congress  
(VMAC)**

**vom 16.05.-18.05.2019  
in der Tagungsstätte  
Sparkassenakademie  
Rheinland-Pfalz, Buden-  
heim bei Mainz.**

**Abstract Einreichung bis  
31.03.2019 unter  
[www.vmac-2019.de](http://www.vmac-2019.de)**

...  
der gesamte DGAF-Vorstand und das  
Team des DGAF-Newsletters

*Gerne können Sie uns für zukünftige  
Newsletter Informationen und Anre-  
gungen per Mail zusenden  
(Mailadresse siehe unten).*