

Presseinformation

24. August 2004

DGPR-Wissenschaftspreis der LV 1871

Auszeichnungen für Dr. med. Stefan Blankenberg und Dr. med. Patrick Most

BERLIN. Der mit 15.000 Euro dotierte Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR), ausgeschrieben in Zusammenarbeit mit der Lebensversicherung 1871 von München, ist im Rahmen der DGPR-Jahrestagung zum viertenmal verliehen worden. Ausgezeichnet wurden zu gleichen Teilen Dr. med. Stefan Blankenberg von der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Dr. med. Patrick Most vom Labor für kardiale Stammzell- und Gentherapie der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Heidelberg.

Die Arbeiten von Blankenberg und Most wurden von der Jury unter insgesamt neun eingereichten hochqualifizierten Bewerbungen mit identischer Höchstpunktzahl bewertet.

Innovative Ansätze durch neuen Risikomarker GPx-1

Die Arbeitsgruppe um Blankenberg konnte mit der im New England Journal of Medicine veröffentlichten Arbeit „Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease“¹ erstmals

die Glutathionperoxidase (GPx)-1 Aktivität als starken und unabhängigen Risikoprädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bestimmen. Der neue Marker eröffnet innovative Ansätze in der Diagnostik, Prävention und Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen.

Bezüglich der Pathogenese von Atherosklerose rückte in den letzten Jahren neben entzündlichen Prozessen verstärkt auch das oxidative Geschehen in den Focus. So besitzen zelluläre antioxidative Enzyme wie die Glutathionperoxidase-1 oder Superoxiddismutase (SOD) eine zentrale Funktion beim Abfangen schädlicher Sauerstoffradikale. In-vitro-Daten und Daten aus Tiermodellen ließen vermuten, dass diese Enzyme die Gefäße vor artherosklerotischen Veränderungen schützen. Unklar war bisher deren Relevanz für den menschlichen Organismus.

Die Forscher versuchten, die experimentellen Ergebnisse für die klinische Prognose nutzbar zu machen und etablierten zunächst eine Messmethode zur routinemäßigen Bestimmung der intraerythrozytären GPx-1 Aktivität. In der prospektiven Untersuchung wurde bei 636 Patienten mit Verdacht auf Koronarer Herzerkrankung (KHK) vor Koronarangiographie die intraerythrozytäre Glutathionperoxidase sowie Superoxiddismutase bestimmt. Im Nachverfolgungszeitraum nach Koronarangiographie von im Mittel 4,7 (Maximum 5,4) Jahren stellte GPx-1 einen der stärksten univariaten Prädiktoren eines zukünftig auftretenden kardiovaskulären Ereignisses dar, während SOD keine Assoziation mit der Prognose zeigt. Dabei war das Risiko invers assoziiert mit steigenden Quartilen der GPx-1 Aktivität ($P \text{ trend} < 0.0001$). Patienten innerhalb des höchsten Quartils der GPx-1 Aktivität hatten ein um 71 Prozent vermindertes Risiko [Hazard Ratio = 0.29 (95% KI 0.15 – 0.58; $P < 0.0001$)] gegenüber Patienten im niedrigsten GPx-1 Quartil. Die Risikoprädiktion war zudem unabhängig von allen klassischen Risikofaktoren. Verglichen mit etablierten Lipidprädiktoren wie LDL- oder HDL-Cholesterin, Inflammationsmarkern wie C-reaktives Protein oder auch Homozystein imponierte GPx-1 als der stärkste univariate

Prädiktor und blieb im Modell aller vorgenannten Risikofaktoren als einziger Marker unabhängig signifikant.

Die GPx-1 Aktivität, welche von exogenen und endogenen Faktoren reguliert wird, kann, so die Folgerungen der Autoren, künftig nicht nur zur Risikostratifizierung und Identifizierung von Hochrisikopatienten dienen, sondern auch selbst zum Ziel der kardiovaskulären Prävention werden. Denkbar ist eine Selenapplikation, welche die Aktivität von GPx-1 beeinflussen könnte.

Werden die Ergebnisse der Arbeit in weiteren prospektiven Studien validiert, kann die GPx-1 Aktivitätsmessung im Rahmen der kardiovaskulären Prävention Einzug in die klinische Routine halten.

Präklinische Studie zur Gentherapie der Herzinsuffizienz

Die Heidelberger Arbeitsgruppe um Dr. Patrick Most² ist bei der Entwicklung einer Gentherapie der Herzinsuffizienz einen weiteren Schritt vorangekommen. Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit „Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues contractile function of failing myocardium“ belegen erstmals den therapeutischen Effekt eines adenoviralen S100A1-Gentransfers in einem Herzinsuffizienzmodell der Ratte in vivo und in vitro.

S100A1, ein kalziumbindendes Protein vom EF-Hand Typ, weist eine muskelspezifische Expression mit höchsten Konzentrationen im Herzmuskel auf. Anhand transgener und adenoviraler Genadditionsmodelle konnten bisherige Untersuchungen die positiv inotrope und lusitrope Wirkung einer kardial-spezifischen Überexpression von S100A1 in vivo und in vitro belegen. In Übereinstimmung damit wiesen S100A1 defiziente Herzen eine verminderte Funktion auf und entwickelten unter gesteigerter Nachlast eine Herzinsuffizienz.

Ziel der weiteren Arbeit war daher, den therapeutischen Effekt einer Normalisierung der S100A1 Proteinkonzentration im Tiermodell der Herzinsuffizienz zu untersuchen.

Den Forschern gelang es, durch einen adenoviral intrakoronaren S100A1-Gentransfer die Konzentration des Proteins im insuffizienten Herzmuskel zu normalisieren und die kontraktile Funktion des insuffizienten Myokards auf das Niveau gesunder Herzen bzw. isolierter gesunder Herzmuskelzellen zu steigern.

Umfassende Analysen der gestörten β -adrenergen Stimulierbarkeit sowie der veränderten Kalzium- und Natriumhomöostase - wesentliche Charakteristika der Herzinsuffizienz - zeigten eine Rekonstitution der sympathomimetischen Stimulation sowie eine Normalisierung der intrazellulären Kalziumtransienten, der Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums und der Natriumkonzentration durch S100A1-Gentransfer. Darüber hinaus konnte eine Wiederherstellung der verminderten Energieproduktion und eine Inhibition des reaktivierten fetalen Genexpressionsmusters nach S100A1-Gentransfer nachgewiesen werden.

Als ein wesentlicher molekularer Mechanismus zur Erklärung der positiven Effekte eines S100A1-Gentransfers konnte die Steigerung der Aktivität der sarkoplasmatischen Kalziumpumpe (SERCA2) durch S100A1 identifiziert werden. In insuffizienten Herzmuskelzellen weist S100A1 u.a. mit SERCA2 eine Kollokalisierung auf, die mit einer kalziumabhängigen Interaktion beider Moleküle einhergeht. Zusätzliche Studien sollen nun die weiteren molekularen Aspekte der positiven Wirkung einer S100A1 Gentherapie klären.

Ingesamt ebnet die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung den Weg zur Entwicklung einer S100A1 Gentherapie der humanen Herzinsuffizienz, die in naher Zukunft unter Verwendung optimierter viraler Gentransfer-

strategien (z.B. adeno-assoziiertes Virus) ihre klinische Anwendung finden soll.

Der DGPR-Wissenschaftspreis wird getragen von der Lebensversicherung 1871 von München. Das Unternehmen bietet unter anderem Versorgungskonzepte für gesundheitlich beeinträchtigte Menschen mit lebensverkürzenden Vorerkrankungen an und wurde selbst dafür in der Vergangenheit mehrfach ausgezeichnet.

¹Originalpublikation:

Stefan Blankenberg, MD; Hans J Rupperecht, MD; Christoph Bickel, MD; Michael Torzewski, MD; Gerd Hafner, MD; Laurence Tiret, PhD; Marek Smieja, PhD; François Cambien, MD, Jürgen Meyer, MD; Karl J. Lackner, MD. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease N Engl J Med 2003; 349:1605-1613

²Mitglieder der Autorengruppe:

Dr. med. Patrick Most, Prof. Dr. med. Hugo A. Katus, Mirko Völkens

Weitere Informationen:

Peter Ritter

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V., Friedrich-Ebert-Ring 38, 56068 Koblenz
Telefon 0261 – 30 92 31, Telefax 0261 – 30 92 32