



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2006

Gene-Profiling: Einfluss von Statinen auf die Inflammation der hochgradig verkalkten und stenosierten Aortenklappensklerose

Dr. Thomas Anger et al., Erlangen

Donnerstag, 20. April 2006 (Saal 9), 8 – 9.30 Uhr

Die pathomorphologischen Grundzüge, die von einer normalen Aortenklappe zu einer sklerotischen Aortenklappenstenose führen, sind nicht hinreichend geklärt. Molekularbiologische Untersuchungen weisen auf Fibrosierungs-/ Verknöcherungsprozesse hin, die sich therapeutisch nicht medikamentös fassen lassen: eine unspezifische inflammatorische Infiltration von T-Lymphozyten mit Anhäufung von extrazellulären Matrixproteinen, Tenascin-C, Osteopontin, Sialoprotein sowie eine Akkumulation von Lipoproteinen wie LDL und Lp(a) als auch die Expression von TGF- β .

Es fanden sich bei Patienten mit Aortenklappensklerose klinische Risikofaktoren wie zum Beispiel Serum-LDL, CrP oder eine manifeste arterielle Hypertonie, die zusätzlich pathogenetische Ähnlichkeiten zur Atherosklerose aufzeigen.

Im Vergleich mit der Inflammation atherosklerotischer Gefäßplaques, auf die Statine inhibierenden Einfluss auf die Progression nehmen, haben wir untersucht, ob Statine auf das Gen-Profil der Aortenklappensklerose, das der atherosklerotischen Inflammation gleicht, ebenso hemmenden Einfluss etablieren können.



Dr. Thomas Anger

Methoden: Es wurden schwer verkalkte und stenosierte Aortenklappen (CSAV) nach Aortenklappenersatz gesammelt und in zwei Gruppen dividiert: Statintherapie (CSAV+, n = 6) beziehungsweise keine Statintherapie vor

Klappenersatz (CSAV-, n = 6). TotalRNA wurde isoliert, mRNA amplifiziert und zur Unterdrückung individueller Gene-Expressions-Unterschiede analog der Gruppen gepoolt. Als Kontrolle dienten humane Aortenklappen nach Ersatz bei Typ-A-Aortendissektion und Indikation zum Klappenersatz (C, n = 2). Mittels paarweiser Hybridisierung auf einem Gen-Chip konnte direkt ein Gen-Profil für hochgradig verkalkte und stenosierte Aortenklappen mit und ohne Statintherapie präoperativ im Vergleich zu gesunden Kontrollklappen demonstriert und die Ergebnisse direkt verglichen werden. Real-time-PCR-Analysen und immunohistochemische Färbungen wurden zur Verifikation gefundener Microarray-Ergebnisse auf transkriptioneller und translationeller Ebene eingesetzt.

Ergebnisse: Um den Einfluss von Statinen auf das Gen-Profil der Inflammation der CSAV- zu definieren, haben wir uns auf die Gene konzentriert, die wir in der Gruppe CSAV- signifikant verändert fanden. Im direkten Vergleich nun der Gen-Expression dieser Gene in der Gruppe CSAV+ mit Statintherapie präoperativ ergab sich ein Gen-Profil, das sich signifikant von dem CSAV--Gen-Profil unterscheidet. Statine haben teilweise signifikant hochregulierte Gen-Expressions-Veränderungen neutralisiert: Monokine induced by γ -Interferon (CSAV-/ C: 2,8 vs. CSAV+/ C: 0,8), Interferon Receptor (2,4 vs. 1,1), Chemokin Eotaxin3 (2,6 vs. 0,2), Interleukin 16 (2,8 vs. 1,8), Complement c5 (2,6 vs. 1,7), Complement c1 (3,3 vs. 1,6) oder Peroxisome proliferative and activated Receptor α (2,1 vs. 1,1). Signifikant niederregulierte Gene in CSAV- vs. C waren in der Gruppe CSAV+ vs. C ebenso neutralisiert: Vascular-Cell-Adhesion-Molecule-1 (0,4 vs. 1,2), Interleukin 4 (0,3 vs. 1,2), Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 (0,4 vs. 0,8) or Caspase 8 (0,3 vs. 0,6). Zudem fanden sich signifikant veränderte Gene in CSAV- ohne Effekte der Statine in CSAV+ wie zum Beispiel Vascular-Adhesion-Molecule-1 (3,3 vs. 3,2) und Transforming-Growth factor- β (7,5 vs. 5,7).

Real-Time-PCR-Analysen bestätigten gefundene Gen-Expressionsunterschiede. Immunohistochemische Färbungen für ausgesuchte Gene bestätigten auf translationeller Ebene gefundene Gen-Expressions-Veränderungen, zum Beispiel signifikant verändertes VAP-1.

Zusammenfassung: Es scheint, dass Statine eine wichtige Rolle als zusätzliche anti-inflammatorische Therapeutika spielen. Es zeigt sich anhand des Gen-Profiles, dass die noch bestehende Inflammation der schwer verkalkten und stenosierten Aortenklappe zumindest teilweise durch Statingabe verändert werden kann. Deshalb postulieren wir eine Statintherapie in der Frühphase der Entstehung einer Aortenklappensklerose als prognostisch-wertvolle Inhibition der Kalzifizierung der Klappe.