



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 04/2010

Adiponectin expression in patients with inflammatory cardiomyopathy indicates favourable outcome and inflammation control

Dr. Carsten Skurk, Berlin

Freitag, 9. April 2010, 16 – 17.30 Uhr, Posterbereich N

Adiponectin (APN) wurde initial als ein spezifisch im Fettgewebe synthetisiertes Adipozytokin, das in hohen Konzentrationen in verschiedenen Isoformen im Plasma nachweisbar ist, beschrieben. Neben metabolischen Effekten übt APN bedeutende kardiovaskuläre Effekte aus. In Patienten besteht eine inverse Korrelation zwischen APN-Plasmaspiegeln und den kardiovaskulären Risikofaktoren, und Patienten mit koronarer Herzerkrankung weisen niedrige APN-Plasmakonzentrationen auf. In Tiermodellen inhibierte APN das vaskuläre und kardiale Remodeling sowie die Schädigung nach Ischämie/Reperfusion.



Dr. Carsten Skurk

In diesen Studien begünstigten niedrige APN-Spiegel beziehungsweise eine APN-Defizienz den entzündlichen Prozess mit nachfolgender Gewebeschädigung, während ein APN-Gentransfer die Ausbildung dieses Phänotyps inhibierte. Im Gegensatz zu metabolischen Erkrankungen korrelieren in Autoimmunerkrankungen sowie chronischen Entzündungen APN-Plasmaspiegel mit der Aktivität der Entzündung. Die Funktion von Adiponektin bei der chronischen inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi), einer Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, wurde bisher nicht untersucht. In der

vorliegenden Studie wurden die immunmodulatorischen Effekte von APN in Patienten mit einer DCMi charakterisiert.

Methoden: Hierzu wurden die Effekte von APN in einem gut charakterisierten Kollektiv von Patienten mit DCMi bestimmt. Die zugrundeliegenden Mechanismen wurden in einem Maus-Modell der experimentellen Autoimmun-Myokarditis (EAM), welche bestimmte Aspekte der humanen DCMi imitiert, untersucht und vertiefend in Zellkulturexperimenten aufgeklärt.

Ergebnisse: Die Plasma-Konzentrationen von APN und seiner Isoformen waren in Patienten mit DCMi – verglichen mit einer Kontrollgruppe – signifikant erhöht. Des Weiteren korrelierten diese mit hämodynamischen Parametern und der kardialen (CD3⁺ Zellen im Myokardgewebe) als auch der systemischen Entzündungsreaktion (IL-8 Plasmakonzentration). Patienten mit hohen APN-Konzentrationen zeigten im Verlauf (Sechs-Monats-Follow-up) eine signifikante Verbesserung der LVEF sowie eine Verminderung des LVEDD verglichen mit Patienten mit niedriger APN-Expression. Weiterhin zeigten Patienten mit hoher APN-Expression signifikant weniger mononukleäre Zellen im Myokardgewebe. In einer multivariaten linearen Regressionsanalyse konnte APN als unabhängiger prognostischer Faktor der kardialen Entzündung charakterisiert werden, die selbst einen bedeutenden Prädiktor für den Verlauf der Erkrankung darstellt. In Übereinstimmung mit den Patientendaten zeigten Mäuse nach Induktion einer EAM erhöhte Spiegel des Adipozytokins im Plasma. Weiterhin wurde eine signifikante Hochregulation der kardialen Adiponectin-mRNA-Expression beobachtet. APN-Gentransfer führte zu einer signifikanten Herunterregulation der Expression bedeutender Mediatoren der Entzündungsreaktion wie beispielsweise der Chemokine und Zytokine (CXCL9, CCR2, TNF α , IFN γ , IL4 und IL17), die eine bedeutende Rolle in der Induktion, Persistenz und Progression der EAM spielen. In vitro inhibierte APN die Aktivierung von NF κ B, dem Master-Transkriptionsfaktor der entzündlichen Reaktion nach TNF α und TLR4-Stimulation in kardialen Myozyten und Fibroblasten. Des Weiteren wurde die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies in kardialen Myozyten durch APN inhibiert. Diese Daten weisen darauf hin, dass APN die Expression eines inflammatorischen Phänotyps auf Kardiomyozyten inhibiert. Diese Beobachtung hat Implikationen für die Interaktion mit Immunzellen. Interessanterweise konnten wir nachweisen, dass APN-Rezeptoren auf ruhenden T-Zellen nicht auf der Oberfläche exprimiert werden. Allerdings sind diese in intrazellulären Vesikeln gespeichert und werden nach Stimulation der T-Zellen zusammen mit anderen Molekülen, welche die überschießende Immunantwort inhibieren, auf die Oberfläche transferiert. Die Inkubation von T-Zellen mit APN führte zu einer signifikanten Inhibition der T-Zell-Expansion nach Influenza- und EBV-Antigenstimulation in vitro, was für die Beteiligung des Zytokins an einem negativen Feedback-Mechanismus der Begrenzung einer überschießenden T-Zell-Antwort bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen spricht.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Somit stellt Adiponektin ein endogenes anti-inflammatorisches Zytokin dar, das durch die Entzündungsreaktion bei der DCMi vermehrt exprimiert wird. APN inhibiert den kardialen Entzündungsprozess durch die Herunterregulation der Expression von bedeutenden Chemokinen, deren Rezeptoren sowie inflammatorischen Zytokinen. Es inhibiert die Expression eines inflammatorischen Phänotyps auf Kardiomyozyten und inhibiert die T-Zell-Expansion. Die Inhibition der entzündlichen Reaktion im Myokard hat einen positiven Einfluss auf das kardiale

Remodeling zur Folge. Die Manipulation der APN-Expression stellt somit eine neue therapeutische Option bei der Behandlung der DCMi dar.

Abb. 1A)

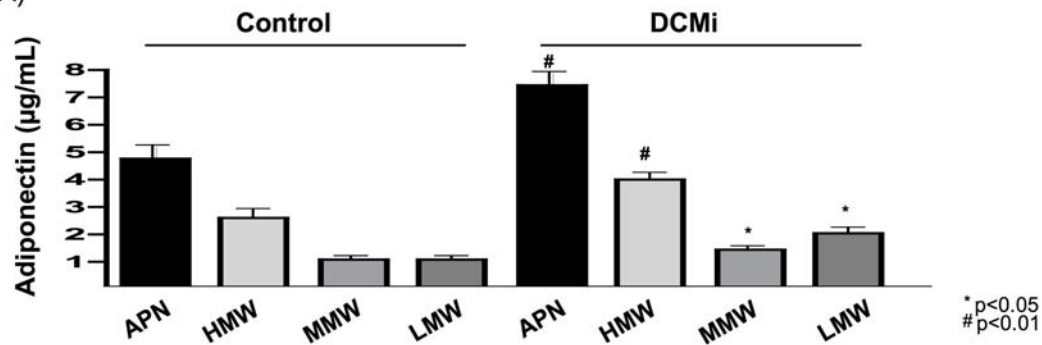
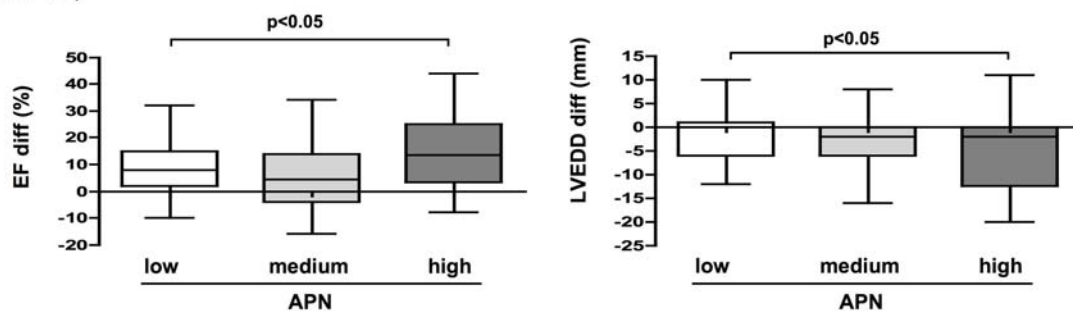


Abb. 1B)



APN-Expression und Verlauf bei der inflammatorischen Kardiomyopathie (DCMi):

A) APN-Expression bei der DCMi. Die Expression von APN und seiner Isoformen wurde in der Kontrollgruppe und bei Patienten mit DCMi mittels ELISA bestimmt. Daten sind als Mean±SD dargestellt. **B)** Hohe APN-Expression weist auf einen günstigen Verlauf der DCMi hin. Die APN-Expression korreliert mit der kardialen mononukleären Infiltration zum Sechs-Monats-Follow-up. APN-Konzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt, CD3+ Zellen wurden immunhistochemisch ermittelt. DCMi-Patienten wurden entsprechend ihrer APN-Plasmakonzentrationen in Tertile eingeteilt. Der Verlauf der Erkrankung ist als Differenz der Ejektionsfraktion (EF-Einschluss – EF-Follow-up) und des enddiastolischen Durchmessers (LVEDD-Einschluss – LVEDD-Follow-up) in den folgenden Gruppen dargestellt: 1) niedriges Adiponektin, 2) mittleres Adiponektin, 3) hohes Adiponektin. Die Grafik zeigt Absolutwerte für delta-EF für jedes Tertil der APN-Konzentration (Mean±SD).

Abb. 2A)

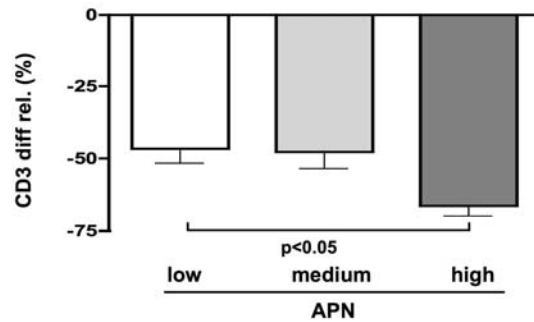
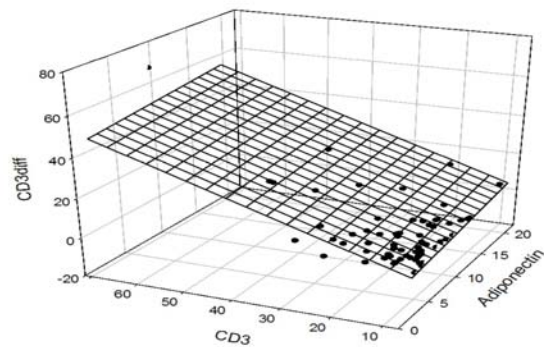


Abb. 2B)

Parameter	Correlation	Standardized β	Correlation x Standardized β x 100 (%)	p-Value
Adiponectin	0.530	0.473	25.1	0.010
CD3	0.570	0.518	29.5	0.006
Total			54.6	0.001



Hohe APN-Expression inhibiert die kardiale Entzündung im Verlauf der DCMi:

A) CD3+ T-Zellen wurden in Myokardbiopsien mittels Immunhistologie bei Einschluss und nach sechs Monaten (Follow-up) bestimmt. 63 DCMi-Patienten wurden entsprechend ihrer APN-Plasmakonzentrationen gruppiert. Diese drei Gruppen wurden entsprechend der CD3+ Zellen bei Studieneinschluss und beim Follow-up verglichen (Mean±SD). **B)** Multivariate lineare Regressionsanalyse für CD3diff (CD3diff: [CD3+ Zellen Follow-up] – [CD3+Zellen bei Studieneinschluss]). Die lineare Regression wurde nach Einschluss potenzieller co-Varianten berechnet. Nicht-signifikante co-Varianten wie beispielsweise LVEF, LVEDD, Alter, Geschlecht und BMI wurden nacheinander ausgeschlossen, so dass APN and CD3+ Zellen als Kontributoren innerhalb des effizientesten Modells charakterisiert werden konnten. Der multiplikative Ausdruck (correlation x standardized β x 100) definiert die Variation von CD3diff, dargestellt durch den respektiven Parameter in Prozent.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit heute mehr als 7000 Mitgliedern. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen und die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder. 1927 in Bad Nauheim gegründet, ist die DGK die älteste kardiologische Gesellschaft in Europa. Weitere Informationen unter www.dgk.org.