

GVF Vitamin Preis 2018

Auszeichnung für junge WissenschaftlerInnen

Zusammenfassung zum Projekt der Preisträgerin Dr. Maria Wallert

α -Tocopherol preserves myocardial function by amelioration of oxidative pathways in ischemia/reperfusion injury

Co-Autoren: Maria Wallert*, Melanie Ziegler*, Xiaowei Wang, Ana Maluenda, Xiaoqiu Xu, May Lin Yap, Roman Witt, Corey Giles, Stefan Kluge, Marcus Hortmann, Jianxiang Zhang, Peter Meikle, Stefan Lorkowski, Karlheinz Peter; *gleichberechtigte Autoren

Dieses Projekt ist von Frau Dr. Maria Wallert im Rahmen eines DFG-geförderten Post-Doc Aufenthaltes am Baker Heart and Diabetes Institute in der Arbeitsgruppe von Prof. Karlheinz Peter in Melbourne, Australien, in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Melanie Ziegler entstanden. Dieses Projekt ist eine Kollaboration von Mitgliedern des Baker Institutes, der Monash Universität und der Universität Melbourne in Australien, der Third Military Medical University in China sowie der Universität Freiburg und Jena in Deutschland.

Ein Schwerpunkt in der Arbeitsgruppe von Prof. Peter ist die Erforschung neuer Präventions- und Therapiemöglichkeiten für kardiovaskuläre Erkrankungen wie der Atherosklerose sowie infolgedessen auftretende kardiovaskuläre Ereignisse, wie den Myokardinfarkt.

Frau Dr. Wallert ist Ernährungswissenschaftlerin und hat sich daher mit der Projektidee einer ernährungsbasierten Therapie zur Herzgesundheit an diese Forschergruppe gewandt. Bereits in ihrer Doktorarbeit hat sich Frau Dr. Wallert mit den anti-inflammatorischen Effekten des Vitamin E's und seinen langkettigen Metaboliten beschäftigt. Daher war nun das Ziel, diese Substanzgruppe als Therapiemöglichkeit zu testen.

Vitamin E in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen war in den 1990er Jahren ein zentraler Forschungsschwerpunkt, zeigte jedoch nicht die erwünschten Erfolge. In dem hier ausgezeichneten Projekt steht erstmalig die Applikation von Vitamin E, in Form des α -Tocopherols, als aktive Therapie während des Myokardinfarktes im Mittelpunkt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere der Myokardinfarkt gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und global. Der Myokardinfarkt ist durch inflammatorische sowie oxidative Ereignisse, gefolgt vom Zellsterben im betroffenen Gewebe, gekennzeichnet. Zusätzlich ist bekannt, dass Antioxidantien, wie z. B. das α -Tocopherol, während eines Myokardinfarktes und v. a. während der nachfolgenden Reperfusion dramatisch in ihrer Konzentration absinken und damit nicht mehr den notwendigen anti-oxidativen Schutz ausüben können.

Die daraus entstehende Hypothese war, dass eine Gabe von α -Tocopherol während eines Myokardinfarktes dem Konzentrationsabfall des α -Tocopherols entgegenwirken kann und damit den ultimativen Schutz des Herzens vor inflammatorischen und oxidativen Prozessen bietet.

Für die Überprüfung dieser Hypothese wurde in sogenannten C57BL/6 Mäusen ein Myokardinfarkt induziert, gefolgt von einer Reperfusion. Basierend auf dieser etablierten Methodik wurden Langzeit- und Kurzzeitstudien durchgeführt. Die Langzeitstudien erstreckten sich über 4 Wochen und dienten dazu, den Einfluss des α -Tocopherols auf die Größe des ischämischen Gebietes sowie die Funktion des Herzens, z. B. Ejektionsfraktion bzw. Auswurfkapazität mittels Ultraschallverfahren, zu untersuchen. Es zeigte sich, dass die Mäuse, welche mit α -Tocopherol supplementiert wurden, einen um 1/3 kleineren ischämischen Bereich hatten und der abfallenden Herzleistung im Vergleich zu den Kontrollmäusen signifikant entgegengewirkt werden konnte. Um die zugrundeliegenden Mechanismen dieses Effektes zu untersuchen, wurden ergänzend Kurzzeitstudien von 1 bis 3 Tagen durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der in das Myokardinfarktgebiet einwandernden pro-inflammatorischen Zellen, den Neutrophilen und den Makrophagen, verringert werden konnte. Weiterhin konnte für die Makrophagen eine Verschiebung zum anti-inflammatorischen Subtyp gezeigt werden. Ein Screening von inflammatorischen und durch oxidative Prozesse regulierten Genen zeigte wie zu erwarten einen drastischen Anstieg der sogenannten Myeloperoxidase, welche von Neutrophilen gebildet und sekretiert wird. Die Gabe von α -Tocopherol konnte die Expression sowie die Aktivität dieses zentralen Enzymes signifikant verringern. Damit einhergehend wurden im Infarktgebiet signifikant weniger reaktive Sauerstoffspezies (ROS), visualisiert mittels Nanopartikeln, und weniger oxidierte Lipide, analysiert mittels Flüssigchromatographie gekoppelt an Massenspektrometrie, detektiert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen die Vermutung nahe, dass α -Tocopherol durch seine anti-oxidativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften die Herzfunktion nach einem Myokardinfarkt in Mäusen bewahrt und damit ein denkbares Therapeutikum für Patienten ist, die einen Herzinfarkt erlitten haben.

Diese Zusammenfassung wurde bereitgestellt von der Preisträgerin, Frau Dr. Maria Wallert.