

Studienaufenthalt an der Universität von Southampton, England: Genetic, inflammation and nutrition - The interaction of n-3 polyunsaturated fatty acids on atherosclerosis

Projekt: 333

Andreas Brunner

Im September 2004 habe ich mit Unterstützung der SFEFS meine Forschungstätigkeit am Institute of Human Nutrition der University of Southampton aufnehmen dürfen. Die Gruppe um Prof. Robert Grimble und Prof. Philip Calder befasst sich mit den Interaktionen zwischen nutritiven Faktoren und inflammatorischen Prozessen und studiert deren Einfluss auf die Biologie der Zytokine in Abhängigkeit genotypischer Voraussetzungen sowie die damit zusammenhängenden metabolischen Effekte.

In einer prospektiven Studie (SoFiA - Study of Fishoil in Atherosclerosis) an 97 Patienten mit peripher arterieller Verschlusskrankheit untersuchten wir das inflammatorische Potential von Makrophagen in Abhängigkeit der genotypischen Charakteristik einerseits, und der Einnahme n-3 PUFA-angereicherter Nahrungssupplemente andererseits. Der Studienansatz beruht auf der Erkenntnis der gleichen Forschergruppe, dass Fischöl die Makrophagenaktivität in atheromatösen Plaques zu reduzieren und damit zur Plaquestabilität beizutragen vermag (Thies et al. Lancet 2003, 361: 477-485).

Vor und 12 Wochen nach täglicher Einnahme von 6g Fishöl (1.02g EPA und 0.69g DHA) wurden nebst klinischen Daten jeweils Blut- und Urinproben gewonnen und teilweise LPS-stimulierte Makrophagenkulturen angelegt. Makrophagen, freigesetzte Zytokine sowie exprimierte Oberflächenmarker und Adhäsionsmoleküle wurden flowzytometrisch mittels FACS Bead Array beschrieben. Die Lipid-Diagnostik im Plasma und an Monozyten erfolgte gaschromatographisch. PCR-gestützte Verfahren erlaubten die genotypische Aufschlüsselung mit Fokus auf die Zytokin-relevanten Allele, insbesondere TNF β +252, TNF α -308 und TNF α -376. Zeitgleich wurde am Department of Physiology der University of Birmingham auf video-mikroskopischer Basis das Adhäsions- und Migrationsverhalten von Neutrophilen, Monocyten und Lymphozyten in kapillären Co-Kulturen von Endothelzellen und den separierten Studien-Makrophagen untersucht.

Unsere Arbeit soll Aufschluss geben

- darüber, welche Gene des Immunsystems im engeren Sinn mit der Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten in Zusammenhang stehen;
- über die Auswirkung der Expression bestimmter Allele auf die monocytäre Bereitschaft, inflammatorische Zytokine abzugeben;
- über den Einfluss diätetischer Supplementation auf den Phänotyp der Makrophagen, im speziellen deren Eigenschaft, am Gefäßendothel proinflammatorische Veränderungen zu induzieren;
- inwieweit der kardiovaskulär protektive Effekt einer Fischöl-Alimentation bezüglich Zytokinproduktion, endothelialer Aktivierung und Leukozytenrekrutierung uniform ist oder individuell variiert;
- ob Makrophagen von Patienten mit Atherosklerose einen auffälligen Phänotyp oder ein aussergewöhnliches inflammatorisches Potential aufweisen, welches sich mittels diätetischen PUFAs günstig beeinflussen lässt;
- ob sich die Effekte solcher Interventionen innerhalb unserer definierten Risikopopulation mittels klinischer Endpunkte messen lassen.

Mit der Erkenntnis, inwiefern der Genotyp die Interaktion zwischen Fischöl und inflammatorischen Prozessen am Gefäßendothel zu modulieren vermag, würden sich in einem epidemiologisch hoch relevanten Bereich kostengünstige therapeutische wie prophylaktische Interventionen in Zukunft dem individuellen Genotyp entsprechend, zielgerichtet und mit deutlich verbesserter Erfolgserwartung einsetzen lassen.

Anlässlich des Jahreskongresses der European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) in Brüssel konnten wir im Herbst 2005 erste Ergebnisse unserer Arbeit vorstellen. Unser Abstract "Fish oil reduces pain and improves walking distance in peripheral vascular disease: an effect modulated by the TNF-alpha -308 SPN " fand mit Rang 12 aus 391 eingereichten Arbeiten erfreuliche Beachtung. Weitere Ergebnisse befinden sich derzeit in Publikation und wurden zu Teilen bereits am kürzlich in Istanbul stattgefundenen ESPEN Jahreskongress 2006 präsentiert:

- Influence of CD36 gene polymorphisms on the response of cardiovascular risk factors to fish oil supplementation in middle aged men.
- Polymorphisms at IL-6-174 and TNF-a-308 and body mass index modulate the effects of fish oil supplementation on cytokine production by monocytes from healthy middle aged men.
- Altered Monocyte CD44 expression in peripheral vascular disease is corrected by fish oil supplementation.
- Fish oil induced increase in walking distance, but not ABPI, in peripheral arterial disease is dependent on both BMI and inflammatory genotype.

Die laufenden Auswertungen versprechen weitere interessante Resultate und Schlussfolgerungen.

Nebst SoFiA habe ich mich in weiteren kleineren Projekten mit folgenden Fragestellungen auseinandergesetzt:

- Aussagekraft der Albuminfraktion im Urin von Arteriosklerose-Patienten hinsichtlich Interventionen am mikrovasculären Leck
- Aufschlüsselung genetischer Zytokin-Polymorphismen bei Patienten mit Magenkarzinom und HIV (ESPEN 10/2006 Istanbul: Serum concentrations of TNF-Alpha as a surrogate marker for malnutrition and worse quality of life in patients with gastric cancer)
- In Kooperation mit dem Department of Diabetes and Endocrinology an der Universität Hull werden die Bead Array-zytometrisch erhobenen Zytokin-Muster von Patientinnen mit Polycystischem Ovarien Syndrom analysiert und mit den entsprechenden Insulinresistenzen korreliert.

In Zusammenarbeit mit Dr. Stanga, Bern, Prof. Grimble, Southampton, Prof. Allison, Nottingham und Prof. Shenkins, Glasgow habe ich schliesslich eine Übersichtsarbeit zum Refeeding Syndrom verfasst, welche Grundlage bieten soll für bisher fehlende europäische ESPEN-Guidelines.

Für die zuteil gewordene Unterstützung möchte ich mich bei der SFEFS bei dieser Gelegenheit nochmals herzlich bedanken.

Andreas Brunner

--