



# JAHRESBERICHT 2010/2011

Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK)



## Vorwort

Beinahe eineinhalb Jahre sind nun seit dem Wechsel des Lehrstuhlinhabers am Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK) vergangen. Ein guter Zeitpunkt um ein erstes Resümee aus den erfolgten Veränderungen zu ziehen und die neu implementierten Strukturen zusammenfassend abzubilden.

Die Ihnen vorliegende Ausgabe des Jahresberichtes 2010/2011 soll einen Einblick hinter die Kulissen des Instituts geben, die Strukturen verdeutlichen und die erbrachten Leistungen aufzeigen. Zudem finden Sie alle wichtigen Ansprechpartner, Adressen und Telefonnummern, die für eine Zusammenarbeit mit dem IPEK relevant sind.

Wir hoffen, dass wir Ihr Interesse mit diesem Jahresbericht geweckt haben und Ihnen einen guten Leitfaden bezüglich unserer wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten mit an die Hand geben können.

Im Namen des gesamten IPEK-Teams

Prof. Dr. Christian Weber  
Ordinarius und Institutsdirektor



## Editorial

Das Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten versteht sich als Einrichtung für die Vorbeugung und Behandlung von Kreislaufkrankheiten. Als besonders effektiv und zukunftsweisend ist dabei die enge Verzahnung zwischen Forschung und Klinik hervorzuheben, die es erlaubt, die klinische Symptomatik und neue diagnostische Parameter von Patienten im Verlauf zu beobachten und als Anreiz für die Hypothesenbildung aufzugreifen. Neben dieser unmittelbaren Motivation und der Möglichkeit, klinische Studien direkt an geeigneten und dazu einwilligenden Patienten durchzuführen, profitieren diese im Gegenzug unmittelbar von Forschungserfolgen und den neuesten Entwicklungen in der Wissenschaft.

Das Prinzip der direkten Verbindung von Theorie und Praxis wird zudem durch ein breites Spektrum der Mitarbeiter unterstützt, die zum Einen Erfahrungshintergrund und Zugangsweise verschiedener Altersgruppen vereinen und sich zum Anderen durch hochgradige Spezialisierung auf vielfältigen Gebieten der Medizin und Naturwissenschaft gegenseitig bereichern. Auf diese Weise ist es möglich eine große Bandbreite von Fragestellungen zu bearbeiten und zu vertiefen, junge Kollegen auszubilden und effektive Forschung zu betreiben.

Hinter alledem stehen ein kompetentes Team, hoch motivierte Mitarbeiter und der Idealismus jedes Einzelnen, nicht nur das gesamte Institut voran zu bringen, sondern Menschen mit koronarer Herzkrankheit weltweit die Hoffnung auf Verbesserung ihrer Therapie zu geben.



## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b>	<b>3</b>
<b>Editorial</b>	<b>4</b>
<b>Institutsdirektor</b>	<b>7</b>
<b>Übersicht</b>	<b>10</b>
Organigramm des Lehrstuhls	10
Organigramm der August-Lenz-Stiftung	10
Adressen	11
<b>Jahresrückblick</b>	<b>12</b>
<b>Forschung</b>	<b>16</b>
Forschungsbericht 2010	16
Forschungsbericht 2011	17
Arbeitsgruppen (Principal Investigators)	18
Diet and LXR related Mechanisms in Atherosclerosis	18
Mechanism and Inhibition of Acute Atherothrombosis	19
Immune Modulation in atherosclerosis and obesity – co-stimulatory molecules	20
Clinical Studies – Platelet Chemokines and Atherosclerosis	21
Cardiovascular Biochemistry – Chemokines and Cell Adhesion Molecules in Vascular Inflammation	22
Leukocyte Biology – Myeloid Cells in Vascular Inflammation and Therapy	24
Flow Cytometry – Circulating angiogenic Cells in Cardiovascular Pathophysiology	26
Biophysics of Microscopy – Cardiovascular Imaging Technologies	27
Immunopathogenesis – T-Cell Subpopulations in Atherosclerosis	28
Head Veterinarian and Animal Welfare Officer	28
Drittmittelförderungen	29
Preisträger	34
Thrombosis & Haemostasis	35

<b>August-Lenz-Stiftung</b>	<b>37</b>
Hintergrund	37
Patientenbetreuung	39
Studien	41
<b>Carolus Therapeutics</b>	<b>43</b>
RANTES und PF4	43
MIF	44
Ausblick	44
<b>Bauliche Entwicklungen</b>	<b>45</b>
<b>Forschungsverbände und Projektförderungen</b>	<b>47</b>
Forschungsverbände	47
DFG Forschergruppe 809	47
Leducq Transatlantic Network of Excellence	48
Munich Heart Alliance	49
DFG Sonderforschungsbereich 914	50
Projektförderungen	50
ERC Advanced Grant	50
NWO VICI grant	51
<b>Kennzahlen</b>	<b>53</b>
<b>Mitarbeiter</b>	<b>54</b>
<b>Publikationen</b>	<b>55</b>
Original Articles	55
Review Articles	60
<b>Impressum</b>	<b>63</b>

## Institutsdirektor

Als Nachfolger von Prof. Dr. Peter C. Weber ist Univ.-Prof. Dr. med. Christian Weber seit 01.11.2010 Ordinarius für Gefäßmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Direktor des Instituts für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK) am Klinikum der Universität München (KUM).

Das Institut umfasst als international sichtbare Forschungseinrichtung den Lehrstuhl für Präventive Vasculäre Medizin, der mit mehreren Professuren und Arbeitsgruppen eine Reihe koordinierter Forschungsschwerpunkte mit kardiovaskulärer und pathobiochemischer Ausrichtung beherbergt, sowie eine von der August-Lenz-Stiftung getragene Patientenambulanz, deren Schwerpunkt auf internistisch-kardiologischen Erkrankungen liegt und so den Rahmen für zukünftige klinische Studien bildet.

Seine weithin anerkannte Expertise zur Pathogenese, Diagnostik, Therapie und Prävention der Atherosklerose bezieht Prof. Weber aus jahrelanger Erfahrung in der klinischen Medizin und der kardiovaskulären Grundlagenforschung. Nach dem Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München promovierte er 1994 bei Prof. Dr. Peter C. Weber mit „*summa cum laude*“. Es folgte ein mehrjähriger Aufenthalt als DFG-Stipendiat am Center for Blood Research der Harvard Medical School in Boston. Anschließend übernahm er am IPEK die Leitung einer DFG-Nachwuchsgruppe in den Biowissenschaften. Zeitgleich war er als wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Poliklinik und am Gefäßzentrum des KUM bei Prof. Dr. Detlef Schlöndorff tätig. Ende 1999 erfolgte die Habilitation für Experimentelle Innere Medizin.

Als Universitätsprofessor (C3) für Kardiovaskuläre Molekularbiologie wurde er 2001 an die Rhein-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen berufen. Gleichzeitig vervollständigte Prof. Weber die klinische Weiterbildung in der Inneren Medizin am Universitätsklinikum Aachen in der Medizinischen Klinik I bei Prof. Dr. Peter Hanrath, wo er 2003 die Gebietsbezeichnung Innere Medizin sowie die Schwerpunktbezeichnung Kardiologie erlangte.

Neben der Koordination eines interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) und der Organisation internationaler Symposien erhielt er Rufe auf Lehrstühle für Kardiologie an der University of Virginia und dem King's College London und wurde 2005 zum Universitätsprofessor (W3) und Direktor des Instituts für Molekulare Herz-Kreislaufforschung (IMCAR) und der Präventionsambulanz am Uniklinikum der RWTH Aachen ernannt. Ein Jahr später erfolgte die Ernennung zum Professor am Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM) der Universität Maastricht. Seit 1995 wurde die Forschung von Prof. Weber kontinuierlich durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert, u.a. im SFB542, TRR57 und SFB914. Weiter ist er seit 2007 Sprecher der DFG Forschergruppe



Institutsdirektor und Ordinarius  
Univ.-Prof. Dr. med. Christian Weber

809 *Chemokine & Adhäsionsmoleküle in der kardiovaskulären Pathogenese* und etablierte 2008 als Sprecher das Internationale DFG Graduiertenkolleg GRK1508 Arterial Remodeling (EuCAR). Als einer von wenigen Lebenswissenschaftlern in Deutschland erhielt er 2010 den European Research Council (ERC) Advanced Investigator Grant (*Atheroprot*). Zahlreiche weitere Auszeichnungen, wie der GlaxoSmithKline Preis 2003, der Arthur-Weber-Preis 2004, der Forßmann-Preis 2005, der Paul-Martini-Preis 2008, der ESC Outstanding Achievement Award 2008, der Galenus von Pergamon-Preis 2009, der AHA Special Recognition Award in Arteriosclerosis 2009 oder der VICI Award 2010 der Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) unterstreichen die Bedeutung seiner Forschungsarbeit.

Wie vielversprechend und anwendungsnah die Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppen um Prof. Weber sind, zeigen auch zahlreiche Patente und Anmeldungen, welche die Basis zur Gründung und erfolgreichen Entwicklung der Firma *Carolus Therapeutics Inc.* gelegt haben.

Nach weiteren Rufen auf Lehrstühle an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und die Westfälische Wilhelms-Universität Münster erfolgte im November 2010 die Ernennung zum Ordinarius und Universitätsprofessor (W3) für Präventive Vaskuläre Medizin an der LMU München und zum Direktor des IPEK am Klinikum der Universität München.

Seither sind an seinem Lehrstuhl beinahe 60 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beschäftigt, die in der Forschung die wissenschaftlichen Entwicklungen vorantreiben oder sich als Ärzte der ambulanten Betreuung von Studienpatienten widmen. Im Weiteren ist Prof. Weber als Herausgeber für die renommierte Zeitschrift *Thrombosis & Haemostasis* verantwortlich, als Editorial Board Mitglied zahlreicher, hochkarätiger Journals tätig und übt verschiedene Funktionen in internationalen Fachgesellschaften aus, wie z.B. als Chairman der European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis. Auf internationaler Ebene dient er seit 2011 als Koordinator des Leducq Transatlantic Network of Excellence CVGeneF(x) und auf nationaler Ebene koordiniert er gemeinsam mit Prof. Dr. Stefan Engelhardt die Munich Heart Alliance (MHA) im Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK).

Für die Zukunft des Instituts lässt sich Prof. Weber von folgenden Wünschen und Zielen leiten. Zunächst soll die veritable Tradition des IPEK als Einrichtung zur Förderung translationaler Entwicklungen in der kardiovaskulären Diagnostik, Therapie und Prävention fortgesetzt werden. Weiter soll die Stellung als national und international beachtete Institution in der Atheroskleroseforschung durch innovative und interdisziplinäre Ansätze ausgebaut werden. Neben Verbesserungen und Ergänzungen der Gebäudeinfrastruktur, der Etablierung moderner Ultraschallverfahren, der Multiphotonenmikroskopie und der Durchflusszytometrieinheit soll dies durch passgenaue Berufungsverfahren für die vakanten Professuren erreicht werden, welche in den Institutsvorstand kooptiert werden und von einer Optimierung der operativen Prozesssteuerung innerhalb des Instituts profitieren sollen.

Weiterführendes Ziel wird sein, im Anschluss an die Forschergruppe 809 eine Initiative für einen kardiovaskulär-metabolischen Sonderforschungsbereich zum Thema Atherosklerose aufzulegen, da dieses trotz der überragenden gesundheitsökonomischen Bedeutung bislang nicht in dieser Förderlinie der DFG berücksichtigt worden ist. Als Grundlage für die Therapeutikaentwicklung sollen dabei molekulare Zielstrukturen, wie z.B. Chemokin-Peptide oder microRNAs, durch Kooperation im Rahmen des DZHK verfolgt werden. Am Ende soll die erfolgreiche Übertragung eines therapeutischen Ansatzes in die klinische Studienphase und Anwendung stehen, einschließlich einer angemessenen wirtschaftlichen Verwertung im hervorragenden Umfeld der Biotechnologieregion München.



## Übersicht

Das Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK) wird in zwei eigenständige Bereiche unterteilt, wobei ein Zusammenspiel zwischen Patientenversorgung und Forschung als gegenseitige Bereicherung angestrebt wird. Nachfolgend finden Sie in den Organigrammen die jeweiligen Strukturen der Bereiche als Übersicht wieder.

### Organigramm des Lehrstuhls



Neben dem Institutsdirektor betreuen zehn Arbeitsgruppenleiter, davon zwei C3-Professoren, und weitere erfahrene Post-Doktoranden, thematisch eigenständige Gruppen mit Post-Doktoranden, Doktoranden und Technischen Assistenten. Zudem sind noch drei weitere W2-Professuren zu besetzen. Des Weiteren umfasst das Institut die DFG-Forschungsgruppe 809 und das Journal *Thrombosis & Haemostasis*.

### Organigramm der August-Lenz-Stiftung



Durch den Chefarzt und zwei Oberärzte, sind mehrere internistische Teilgebietsschwerpunkte abgedeckt und die Patienten werden durch zwei weitere Assistenzärztinnen betreut. Die Aufbereitung und Analyse von Proben im Labor sowie die Durchführung spezieller Untersuchungen am Patienten, werden durch mehrere MTAs vorgenommen.

## Adressen

### Direktion und wissenschaftliches Institut

Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK)  
 Pettenkoferstraße 8a  
 80336 München  
 Tel.: +49 (0) 89/5160-4671  
 Fax: +49 (0) 89/5160-4352  
 Mail: [kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de](mailto:kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de)  
 Web: [ipek.klinikum.uni-muenchen.de](http://ipek.klinikum.uni-muenchen.de)

### Gentechnische Laboranlage

Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK)  
 Gartenpavillon  
 Goethestraße 69  
 80336 München  
 Tel.: +49 (0) 89/5160-4373  
 +49 (0) 89/5160-4375  
 Fax: +49 (0) 89/5160-4382  
 Mail: [kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de](mailto:kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de)  
 Web: [ipek.klinikum.uni-muenchen.de](http://ipek.klinikum.uni-muenchen.de)

### Internistische Ambulanz – Kardiologie

#### August – Lenz – Stiftung

Pettenkoferstraße 9  
 80336 München  
 Tel.: +49 (0) 89/5160-4351  
 Fax: +49 (0) 89/5160-4352  
 Mail: [kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de](mailto:kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de)  
 Web: [ipek.klinikum.uni-muenchen.de](http://ipek.klinikum.uni-muenchen.de)

November 2010

## Dienstantritt von Prof. Weber an der LMU

Nach erfolgreichen Verhandlungen tritt Prof. Weber, nach zehn Jahren in Aachen, den Dienst am Klinikum der Universität München an. Labore und Büros befinden sich zu dieser Zeit noch im Umbruch, so dass das wissenschaftliche Personal allmählich den Transfer vorbereiten kann.



## LMU ist Teil der neuen Gesundheitszentren

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat die LMU als Standort für vier weitere Gesundheitszentren ausgewählt, darunter das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung mit der Munich Heart Alliance am Klinikum der Universität München. Standortsprecher ist Prof. Weber.

Dezember 2010

## ERC-Advanced Investigator Grant für Prof. Weber

Die Verleihung des ERC Advanced Investigator Grants in Höhe von 2,5 Mio. € zeichnet nicht nur innovative Forschung aus, sondern ermöglicht auch weitere Freiheiten. Das Projekt *Athero-protect* von Prof. Weber startet zum 01.01.2011 mit dem Dienstantritt der beteiligten Mitarbeiter.



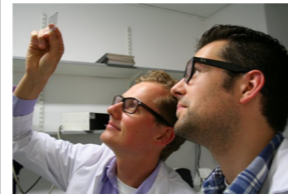
## Beginn der baulichen Renovierungsarbeiten

Die Planungen für die Mitarbeiterbüros, Labor- und Seminarräume nehmen Gestalt an. Auch die Ambulanz zur Betreuung von Studienpatienten soll in neuem Licht erstrahlen und die Bauleitung unter Herrn Schock gibt umfangreiche Renovierungsarbeiten in Auftrag.

Januar 2011

## Arbeitsbeginn der neuen Institutsmitglieder

Zum Beginn des neuen Jahres starten die Dienstverträge für einen Großteil der Mitarbeiter. Von Technischen Assistenten über die Doktoranden bis zu den Arbeitsgruppenleitern erfolgt die zügige Akklimatisierung und es bilden sich diverse Arbeitsgruppen aus neuen und erfahrenen Mitarbeitern.



## Einrichtung von Fortbildungsvorträgen

Nach dem Arbeitsbeginn der Mitarbeiter wurden auch die wöchentlichen Termine für die Fortbildungsveranstaltungen wieder aufgenommen. Diese beinhalten das Seminar der Forschergruppe 809, in welchem herausragende Wissenschaftler ihre aktuelle Forschung präsentieren.

April 2011

## Munich Heart Alliance am Klinikum der LMU

Als Teil des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) nimmt die Munich Heart Alliance (MHA) die Arbeit auf und wird gemeinsam durch Prof. Engelhardt (TU München) und Prof. Weber koordiniert. Das IPEK ist am Klinikum der Universität München als institutionellem Mitglied des Zentrums beteiligt.



## Forschung zur Behandlung von Atherosklerose

Im Rahmen des DZHK wird auch die Arbeit am IPEK im Jahresbericht des Klinikums der Universität München als richtungweisend gewürdigt. Darin wird vor allem das Ziel der Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen mit möglichst geringen Nebenwirkungen hervorgehoben.

Mai 2011

## Seeing is believing: neue Techniken

In der Zeitschrift *Thrombosis & Haemostasis* haben Dr. Megens und PD Dr. Dr. Söhnlein eine Ausgabe zum Thema Bildgebung der vaskulären Entzündung editiert. In einer zentralen Übersichtsarbeit veranschaulichen anhand von Mausmodellen neue optische und molekulare Technologien.



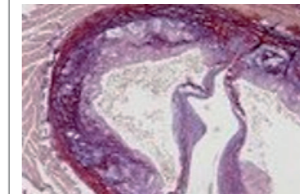
## Lysophosphatidylsäure vermittelt Atherosklerose

Über das Chemokin CXCL1 auf der Oberfläche von Endothelzellen vermittelt Lysophosphatidylsäure in Lipoproteinen die Entstehung der Atherosklerose. Diese Erkenntnis zeigt eine wichtige Verbindung von Lipiden und Gefäßentzündung auf und wird mit Prof. Schober aus Aachen im renommierten Journal *Cell Metabolism* veröffentlicht.

Juni 2011

## Ungebremst in die Verkalkung

Ein erster Durchbruch zur Behandlung der chronischen Entzündung in den Blutgefäßen, die letztlich zur Entstehung der Atherosklerose führt, wird am IPEK in Kooperation mit PD Dr. Zerneck aus Würzburg erzielt. Diese Entdeckung wird im renommierten *Journal of Clinical Investigation* veröffentlicht.

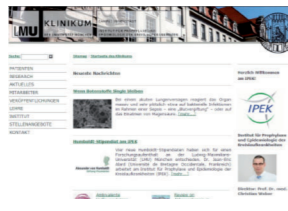


## ESC greift Publikationen aus dem IPEK auf

Das Thema der Atherosklerose weckte auch bei der *European Society of Cardiology (ESC)* großes Interesse. So wurde in einer Presseerklärung der ESC eine Publikation unter Beteiligung des IPEK zur therapeutischen Stabilisierung gefährlicher Plaques kommentiert.

### Neue Internetseite des IPEK geht online

Der neue Internetauftritt des IPEK erhält die Freigabe der Zulassungsstelle und informiert seither wissenschaftlich und medizinisch Interessierte, Kollegen wie auch Patienten über die Arbeit und Leistungen des Instituts und der August-Lenz-Stiftung. Neben aktuellen Ergebnissen können auch Veröffentlichungen und Lehrmaterialien eingesehen werden.

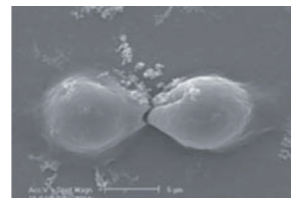


### PGE2 bei Atherosklerose und Plättchenaktivierung

Das *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* veröffentlicht die Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe von Prof. Siess zur Rolle des Prostaglandins E2 in atherosklerotischen Plaques bei der Rezeptoraktivierung und Funktion von Blutplättchen in Vollblut.

### Mikropartikel aus apoptotischen Plättchen

Dass Blutplättchen bei ihrer Aktivierung Mikropartikel freigegeben, ist gut bekannt. Neu ist dagegen die Entdeckung, dass ähnliche Prozesse auch bei der Apoptose, also dem Absterben der Plättchen, auftreten können. Dieser Befund wird von der Arbeitsgruppe um PD Dr. Koenen, in der Zeitschrift *Cell Death & Disease* veröffentlicht.



### UCB Pharma Preis geht an Mitarbeiter des IPEK

Die Deutsche Gesellschaft für Angiologie verleiht Dr. Maik Drechsler den diesjährigen UCB Pharma Preis für seine Arbeit über die Rolle der neutrophilen Granulozyten bei der Entstehung der Atherosklerose. Die feierliche Übergabe findet in Frankfurt am Main statt.

### Vermeidung von In-Stent-Restenosen

Nach der Eröffnung verschlossener Gefäße durch Medikamentenbeschichtete Stents kommt es bei einem Teil der Patienten nach längerer Zeit zu erneuten Verschlüssen (Restenose). Mittels neuartig biofunktionalisierter Stents gelingt es am IPEK, diese Restenose im Tiermodell zu verhindern. Der Befund wird im renommierten *Journal Science Translational Medicine* veröffentlicht.

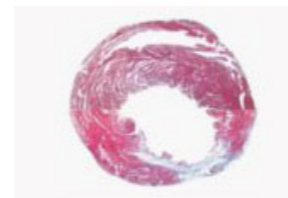


### Rolle von ApoE in der Atherosklerose

In der Zeitschrift *Journal of Clinical Investigation* erscheint ein Editorial zur Rolle von ApoE in der Atherosklerose. Die Herausgeber hatten Prof. Weber um eine Stellungnahme zu diesem Thema und um eine relevante Publikation gebeten.

### Ambivalente Hoffnungsträger – CXCL12/CXCR4

Eine Veröffentlichung im *Journal of the American College of Cardiology* behandelt die Rolle des Botenstoffs CXCL12 und seines Rezeptors CXCR4 im Rahmen einer Ischämie am Herzmuskelgewebe. Dabei zeigt sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen Rezeptordichte und Umbauprozessen im Infarktgebiet.



### IPEK Übersichtsartikel in Nature Medicine

Zum aktuellen Stand der molekularen Pathogenese sowie Vorbeugung und Therapieoptionen für die Atherosklerose erscheint ein Übersichtsartikel von Prof. Weber im renommierten *Journal Nature Medicine*, der einen Ausblick und Orientierung für die Zukunft in diesem Forschungsfeld bietet.

### Humboldt-Stipendiat am IPEK

Vier neue Humboldt-Stipendiaten haben ihre Arbeit an der LMU aufgenommen. Einer von ihnen, Dr. Jean-Eric Alard, hat sich für das IPEK entschieden, wo er nun die Interaktion von  $\alpha$ -Defensinen mit Leukozyten und den entsprechenden Rezeptoren auf deren Zelloberfläche identifizieren will.



### Chemokine als Zielmoleküle der Atherosklerose

Die Zeitschrift *EMBO Molecular Medicine* veröffentlicht eine Übersichtsarbeit zur Funktion von Chemokinen als therapeutische Zielstrukturen in der Atherosklerose. Dafür sind als Autoren Prof. Weber und PD Dr. Koenen verantwortlich.

### Erster Patient für die neue Akronym Studie

Nach gründlicher Vorbereitung und Genehmigung durch die zuständigen Gremien kann die klinische Studie *Auswirkung des Fettstoffwechsels auf Biomarker der Atherosklerose (FAT)* in Kooperation mit der Lipid-Ambulanz der Medizinischen Klinik starten. In der ersten Januarwoche wird der erste Studienpatient eingeschlossen. Die Studie ist auf drei Jahre ausgelegt.



### Gute Vorsätze für 2012: per aspera ad astra

Auch 2012 stehen zahlreiche Veränderungen an. Zwei neue Professuren werden zu besetzen sein, es gilt eine räumliche Erweiterung in der Pettenkoferstraße 9b umzusetzen, neue Mitarbeiter haben bereits ihre Stelle am IPEK angetreten und weitere Großprojekte sind in Beantragung. Dazu wünschen wir gutes Gelingen!

## Forschung

Die folgenden Forschungsberichte umfassen Fördermittel und Ausgaben des jeweiligen Jahres, sowie die Anzahl und Gewichtung der veröffentlichten Publikationen. Für das Jahr 2010 ist zu beachten, dass sich der Standort der Forschung bis zum 31.10.2010 in Aachen am IMCAR befand hat, bevor zum 01.11.2010 der Wechsel nach München zum IPEK erfolgte.

### Forschungsbericht 2010

#### Institut für Molekulare Herz-Kreislaufforschung (IMCAR)

#### Institut für Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten (IPEK)

Anzahl der Planstellen für wissenschaftliche Mitarbeiter: 6 (ab 01.11.2010: 9)

Anzahl der Planstellen für nicht-wissenschaftliche Mitarbeiter: 6 (ab 01.11.2010: 8)

Anzahl aller drittmittelfinanzierten Mitarbeiter: 68 (44 wissenschaftlich, 24 nicht-wissenschaftlich)

#### Drittmittelausgaben:

Ausgaben 2010 laut Verwaltung	
DFG	1.154.632 €
BMBF, Landesministerium, EU	38.339 €
Stiftungen mit peer-review-System: Humboldt-Stiftung, Leducq, etc.	368.391 €
Industrie	150.294 €
<b>Summe externe Drittmittel</b>	<b>1.711.656 €</b>

Ausgaben 2010 laut Verwaltung	
IZKF - intern	453.944 €
START - intern	71.298 €
<b>Summe interne Drittmittel</b>	<b>525.242 €</b>

**Gesamtsumme verausgabte Drittmittel** 2.236.998 €

Publikationen	Anzahl	∑ IF ungew.
In WoS/Medline gelistete Originalarbeiten, Reviews, Editorials	56	464,4
<b>Gesamtsumme</b>		<b>464,4</b>

### Forschungsbericht 2011

#### Institut für Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten (IPEK)

Lehrstuhl für Präventive Vaskuläre Medizin

Anzahl der Planstellen für wissenschaftliche Mitarbeiter: 9

Anzahl der Planstellen für nicht-wissenschaftliche Mitarbeiter: 8

Anzahl aller drittmittelfinanzierten Mitarbeiter: 39

#### Drittmittelausgaben:

Ausgaben 2011 laut Verwaltung	
DFG	1.164.916 €
BMBF, StMWFK, EU	459.013 €
Stiftungen mit peer-review-System: Herzstiftung, Humboldt-Stiftung, Friedrich-Baur-Stiftung, Leducq	338.340 €
<b>Summe begutachtete externe Drittmittel</b>	<b>1.962.269 €</b>

Ausgaben 2011 laut Verwaltung	
FöFoLe	16.625 €
Lebmit	13.941 €
<b>Summe interner Drittmittel</b>	<b>30.566 €</b>

**Gesamtsumme verausgabter Drittmittel** 1.992.835 €

Publikationen	Anzahl	∑ IF ungew.
In WoS/Medline gelistete Originalarbeiten, Reviews, Editorials	45	296,8
Nicht im WoS gelistete Originalarbeiten, Reviews, Editorials, Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien	0	0
<b>Gesamtsumme</b>	<b>45</b>	<b>296,8</b>

## Arbeitsgruppen (Principal Investigators)

### Diet and LXR related Mechanisms in Atherosclerosis

Univ.-Prof. Dr. Reinhard Lorenz

Highly phytosterol enriched functional foods are increasingly marketed to lower cholesterol levels for the primary prevention of atherosclerosis in the general population. Although the systemic absorption of phytosterols -the close analogues of cholesterol from plants- is rather low, phytosterols effectively reduce fractional cholesterol absorption, but their molecular mechanism of action is controversial. We therefore investigated phytosterol effects on cholesterol handling in human enterocyte, hepatocyte and macrophage models that are relevant for sterol absorption, reverse cholesterol transport and excretion.

We showed that phytosterol cholesterol interaction was not due to a mere physicochemical interference with intraluminal micelle formation or saturation of total sterol influx capacity of enterocytes, but due to a specific regulatory effect. We identified 27OH-cholesterol (27OHC) as the major oxysterol formed from absorbed cholesterol in enterocytes. Dietary phytosterol intruded into enterocytes similar to cholesterol and blocked the formation of 27OHC by competitive inhibition of the generating enzyme Cyp27. We found that 27OHC normally acts as the relevant endogenous LXRalpha agonist in enterocytes. Phytosterols thus interfere with LXRalpha activation in enterocytes.

The nuclear transcription factor LXRalpha functions as a cytoplasmatic cholesterol sensor that is activated by specific oxysterols formed from excess cholesterol. Activated LXRalpha translocates to the nucleus where its complex with the activated retinoic acid receptor RXR acts as a metabolic master regulator of genes relevant for cellular cholesterol homeostasis. Most prominently, LXRalpha activation by oxysterols stimulates the expression of the major cellular cholesterol exporter ABCA1 that reduces excess cellular cholesterol.

In enterocytes ABCA1 is selectively located on the basolateral membrane. Thus in polarized enterocytes 27OHC mediated LXRalpha activation and enhanced systemic cholesterol absorption. Phytosterols prevent the formation of 27OHC in enterocytes by competitive inhibition of Cyp27, LXRalpha activation and induction of ABCA1 during the influx of dietary cholesterol. By this mechanism phytosterols blunt the self-priming component of cholesterol absorption and reduce plasma cholesterol levels.

### Mechanism and Inhibition of Acute Atherothrombosis

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Siess

Myocardial infarction and ischaemic stroke are leading causes of morbidity and mortality. The trigger for ca. 70% of acute cardiac ischaemic events is the rupture of vulnerable, lipid-rich atherosclerotic plaques, leading to the exposure of thrombogenic plaque material to circulating blood. Subsequent platelet activation and fibrin formation can lead to occlusive thrombosis, often with fatal consequences. Importantly, atherosclerotic plaques are more thrombogenic than the intima of healthy arteries. It should be therefore possible to inhibit acute atherothrombosis without impairing physiological haemostasis. Present antithrombotic drugs target, however, physiological coagulation factors and platelet activation mechanisms thereby increasing the risk of bleeding. In addition, own studies have shown that plaque-induced platelet thrombus formation is not efficiently inhibited by currently used platelet inhibitors (P2Y12 receptor antagonists, aspirin). The long-term goal of our investigations is to understand the mechanisms of atherothrombosis and to inhibit these specifically without interfering with physiological hemostatic mechanisms.

Upon plaque rupture, platelets in circulating blood get exposed to molecules of the ruptured cap and the lipid-rich core. Our previous studies have identified two platelet-activating plaque components and their platelet receptors. Diverse type I and III collagenous structures in the fibrous cap induce platelet adhesion, secretion and aggregation in blood, under static and arterial flow conditions in blood, by activating glycoprotein VI (GPVI) on the platelet surface. Lysophosphatidic acid (LPA), present in the lipid core, mediates shape change of isolated platelets through activation of the LPA5 receptor, but its importance for platelet activation in whole blood remains to be defined. Plaque tissue factor is involved only in the second step of thrombus formation, i.e. in clotting, but not in the first, platelet activation, after exposure of blood to atherosclerotic plaques. Importantly, blocking platelet GPVI, but not plaque tissue factor inhibited plaque-induced thrombus formation under arterial flow.

Beside of the positive identification of thrombogenic plaque components and platelet receptors involved, others have been excluded. Prostaglandin E2, proposed to be a thrombogenic plaque component based on studies in mice, is not relevant in human plaques. Also the platelet serotonin receptor 5-HT2A does not play a role in plaque-induced platelet thrombus formation.

One of our future research aims is directed towards the understanding the architecture, molecular recognition and thrombogenicity of plaque collagens. In contrast to collagens of connective tissue, plaque collagens undergo a high turnover of synthesis and degradation, and they are surrounded by lipids and other matrix proteins accumulating in atherosclerotic plaques. Plaque collagens might bind specific lipids and matrix proteins modifying their thrombogenic properties. The other aim is to understand the regulation of platelet reactivity towards atherosclerotic plaques in healthy persons and cardiovascular patients. High platelet reactivity towards atherosclerotic plaques might predispose patients to exaggerated thrombosis after plaque rupture with the known fatal consequences.

#### Group members

R. Brauner, MSc  
S. Schaffer, Apothekerin

#### Group members

Kathrin von Oheimb  
Vassilis Bampalis, MD  
Annette Brantl, cand.dent. med.  
Suman Dwivedi, MSc  
Gesa Feische, cand.dent.med  
Janina Jamasbi, Apothekerin  
Anna Khandoga, MSc  
Ken Möhwald, cand.med.  
Lisa Schober, cand.med

## Immune Modulation in atherosclerosis and obesity – co-stimulatory molecules

Prof. Dr. Esther Lutgens

### Research Interests

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of the large and middle-sized arteries and is the underlying cause of the majority of cardiovascular diseases.

Both the innate and adaptive immune system play a major role in its pathogenesis, and communication between the different immune cells is key in atherosclerotic plaque development. Understanding of the modulation of this communication between the different immune cells is therefore crucial to understand the atherogenic process and to develop potential therapeutic targets for atherosclerosis, but also other chronic inflammatory diseases. One special group of molecules mediating this communication in the immune system are the co-stimulatory molecules. In 1999 and 2010 we observed that inhibition of CD40L-CD40 interactions, a co-stimulatory dyad from the TNF(R) family, turned out to be one of the most potent plaque reducing and plaque stabilizing strategies known. Most of our research since has focused on co-stimulatory molecules and its related immunological pathways.

### 2011 highlights

Caveolin-1 is one of the proteins that are important in cell-cell communication and is known to facilitate CD40 signaling. This was reflected in a recent study in which we investigated the effect of caveolin-1 deficiency on atherosclerosis and the immune system. Caveolin-1 is the eponymous protein of cell membrane structures called caveolae which are crucial in cell-cell interaction and signaling. Lack of this protein results in dramatically reduced atherosclerosis accompanied by strongly decreased leukocyte recruitment, as shown by intravital microscopy. We also observed a substantial increase in regulatory T cells, which are pivotal controllers of adaptive immunity. By employing bone marrow chimeras we were able to link the reduced atherosclerosis to caveolin-1 deficiency on cells of non-hematopoietic origin while hematopoietic caveolin-1 regulates lymphoid immune-modulation.

Besides atherosclerosis, obesity is also considered a chronic inflammatory disease. The role of co-stimulation, however, is not known. We therefore decided to investigate the role of CD40L in metabolism and adipose tissue inflammation. We found that deficiency of CD40L in mice on a high fat diet prevented excess weight gain, hepatic steatosis, insulin resistance and adipose tissue inflammation, thereby rendering inhibition of CD40L a promising therapeutic target in atherosclerosis.

The relevance of the immune system in atherosclerosis was also discussed within the theme issue entitled *“Immunology of atherosclerosis”* edited by Esther Lutgens and published in the November issue of *Thrombosis and Haemostasis*. In this issue Norbert Gerdes highlighted the role costimulatory molecules in cardiovascular disease while Dirk Lievens and Philipp von Hundelshausen contributed an overview of the platelets' function in atherosclerosis. These reviews highlighted the non-classical function of costimulatory molecules and platelets, respectively. In fact, platelets even express costimulatory molecules evidencing their involvement in immune function beyond their role in thrombosis.

## Clinical Studies – Platelet Chemokines and Atherosclerosis

Dr. Philipp von Hundelshausen

Platelets play a crucial role for repair mechanisms after injuries causing vessel disintegration. Coming into contact with various proteins and mediators of the vessel wall platelets get activated and lead to the occlusion of the injured site by aggregation and complex formation with macromolecules such as collagen and fibrinogen preventing blood loss. In addition to this vital function the scientific interest, spurred by novel findings involving platelets in inflammation, has increased to investigate the relatively new role of platelets in inflammatory processes. Atherosclerosis is one of the diseases which develops slowly but is characterized by a strong inflammatory component. As a result atherosclerotic plaques may lead to progressively increasing blood flow blockades resulting in chronic ischemia and stable angina pectoris or may result in an acute myocardial infarction if an instable plaque ruptures and instantly occludes a coronary artery. In the centre of our interest are therefore cellular and molecular mechanisms that initiate and sustain the development of atherosclerosis and processes which trigger the rupture of a plaque. Although virtually all cell types have been detected in atherosclerotic lesions, monocytes are the most prominent inflammatory cell type representing an important link to the principal cardiovascular risk factor hypercholesterolemia and lipid metabolism.

Our team investigates the role of chemokines which may be derived from platelets in enhancing vascular monocyte recruitment and atherosclerosis. The projects range from biochemical basic science to clinical studies. We have shown that activated platelets release the CC-chemokine RANTES which will be deposited on endothelial cells. From there flowing and rolling monocytes bearing RANTES receptors will come into contact with endothelium and get subsequently activated which leads to adhesion and transendothelial migration. The rolling movement of activated platelets on the endothelium is mediated by P-selectin and this close contact facilitates the deposition of RANTES. Mouse models of atherosclerosis indeed show that the injection of activated platelets leads dependent on the presence of P-selectin to RANTES immobilisation on endothelium and exacerbates atherosclerosis. Of course is RANTES not the only chemokine released by platelets. We discovered that Platelet Factor 4 (PF4) a selective abundant platelet chemokine has the capacity to increase monocyte recruitment but only in the presence of RANTES. The enhancement of RANTES-triggered monocyte adhesion by PF4 was due to a direct binding of RANTES and PF4. This interaction was further analyzed by surface plasmon resonance and modelled with NMR studies revealing the formation of a PF4-RANTES-heterodimer which helped to design peptides interfering with the interface thus blocking the heterodimer formation. These peptides were tested in murine atherosclerosis models revealing a substantial anti-atherosclerotic effect due to less monocyte infiltration. A non-allelic PF4 variant termed PF4alt showed less affinity for RANTES and consistently had a reduced ability to enhance RANTES mediated monocyte arrest. In patients with acute coronary syndrome (ACS) both RANTES and PF4 and PF4alt were increased compared to persons without ACS. Our perspective for the future is to clarify in greater detail the PF4-RANTES interaction and to detect other possible chemokine interactions aiming to establish the *chemokine-interactome*. As well the secretory mechanisms where and how platelet chemokines are stored will be investigated.

### Group members

Ela Karshovska, Dr. rer. biol. hum.  
Lusine Saroyan  
Barbara Boehlig  
Xavier Blanchet, PhD.  
M. Teresa Koenen, Dr. med.

### Group members

Norbert Gerdes, Dr. rer. nat.  
Dirk Lievens, PhD  
Holger Winkels, Dipl.Biol.  
Yvonne Janssen, Technician  
Tobias Badmann, Technician  
Angelika Dandl, Technician

## Cardiovascular Biochemistry – Chemokines and Cell Adhesion Molecules in Vascular Inflammation

PD Dr. Rory Koenen

Dr. Koenen's research deals with protein-protein interactions in the context of leukocyte recruitment during vascular inflammation. In special focus are chemokines (e.g. CCL5 and CXCL4) and cell adhesion molecules e.g. junctional adhesion molecule (JAM-A). Further areas of interest are the role of platelets and platelet microparticles in vascular disease.

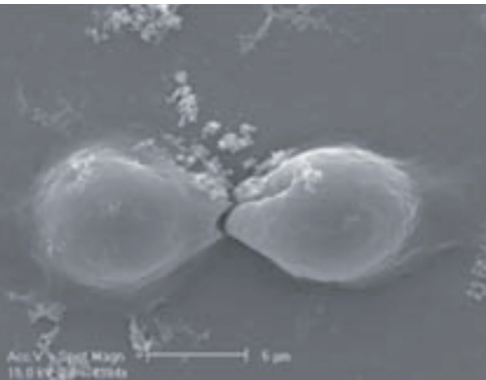


Figure 1: Electron microscopy image of multiple microparticles bound to THP-1 cells

The chemokines CCL5 and CXCL4 are both stored in the secretory  $\alpha$ -granules of platelets. During transient rolling interactions, activated platelets and platelet-derived microparticles secrete CCL5 and CXCL4 from these  $\alpha$ -granules onto endothelial cells of the inflamed vessel wall. These chemokines subsequently attract monocytes into the vessel wall, a process that might contribute to atherosclerosis. In addition, CCL5 and CXCL4 form a heteromeric complex, which is a potent stimulus for monocytes to adhere to activated endothelial cells. Our previous work has shown that CCL5 and CXCL4 derived from blood cells are indeed involved in atherosclerotic lesion formation in mice. In addition, heteromeric complexes of CCL5 and CXCL4 could be detected in human platelets. The design and subsequent application of a synthetic peptide (termed MKEY) that inhibited the interaction between these chemokines reduced atherosclerotic plaque formation in ApoE<sup>-/-</sup> mice. Furthermore in a mouse model of lung injury, the CCL5–CXCL4 heteromers also appeared to play an important role in attracting neutrophils to inflamed lung tissue, leading to increased tissue damage and lung dysfunction. In this

setting, administration of MKEY reduced lung damage and decreased the mortality of the treated mice, compared to control mice. These studies highlight the biologic relevance of chemokine heteromerization and identifying CCL5–CXCL4 heteromers as novel therapeutic target. Current projects aim to identify novel heterophilic interactions between chemokines with similarly specialized functions that may also serve as potential drug targets.

In addition to chemokines, platelets also release microparticles upon activation. Prolonged storage of platelets leads to the generation of microparticles as well, possibly due to a process that resembles apoptosis. The presence of microparticles in platelet concentrates for transfusion purposes might thus harbor risks for recipient patients. In a recent study, we have assessed the effects of such spontaneously generated microparticles on monocytic cells. The microparticles readily bound to the monocytes (figure 1), were subsequently internalized and caused phenotypic changes that resembled polarization into professional macrophages. These findings might be relevant for patients at risk for cardiovascular disease, which are designated to receive therapeutic transfusions of platelet concentrates. Current projects aim to further characterize the effects of infused microparticles in animal models.

The cell adhesion molecule JAM-A is expressed in a large variety of cell types, including endothelial cells, leukocytes and platelets. In endothelial cells, JAM-A maintains cell layer permeability and is involved in transendothelial migration of leukocytes. JAM-A is mainly located in the intercellular tight junctions but relocates to the apical side of the endothelial cells during inflammation. We currently aim to exploit this feature of JAM-A to monitor the progression of vascular inflammation to an atherosclerotic plaque, as JAM-A–relocation might occur before phenotypic characteristics of a vascular lesion become apparent. Using mouse models of atherosclerosis, we have monitored the localization pattern of JAM-A in the intact vessel wall using two-photon microscopy and observed notable differences in JAM-A expression between the healthy and diseased vessel wall (figure 2). These findings might aid to establish JAM-A as a marker for the progression of atherosclerosis.

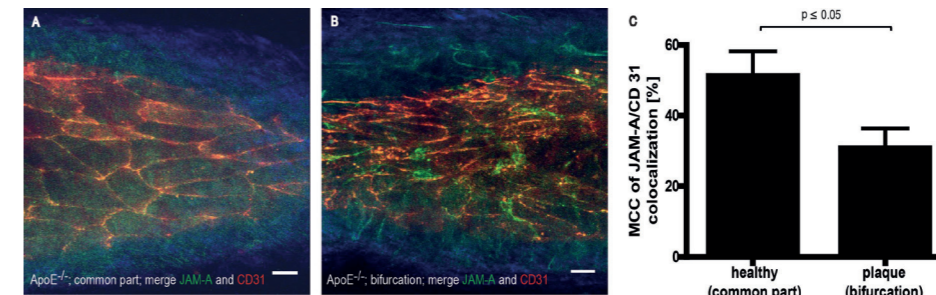


Figure 2: Redistribut ion of JAM-A under atherogenic conditions.

### Group members

Babara Böhlig  
 Amirali Davoudpour, MSc  
 Franziska Falke, BS  
 Birgit Kramp, Dipl. Biol.  
 Marcella Langer, Dr. rer. nat.  
 Delia Projahn, MSc  
 Lusine Saroyan  
 Martin Schmitt, Dipl. Biol.  
 Irene Schubert, Vet. med.  
 Alberto Salvo Vargas  
 Elena Vasina, MSc  
 Steven Völker, cand med.  
 Diana Wagner  
 Brigitte Zimmer

## Leukocyte Biology – Myeloid Cells in Vascular Inflammation and Therapy

PD Dr. Dr. Oliver Soehnlein

### Ambivalent roles of neutrophils in arterial healing and atherosclerosis

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disorder of large arteries. Following initial endothelial dysfunction, leukocytes start to infiltrate the arterial vessel wall contributing to lumen narrowing and ultimately to plaque rupture clinically evident as myocardial infarction or stroke. Bone marrow-derived cells have been greatly appreciated for their contribution to atherogenesis, atheroprotection, and atherothrombosis. However, neutrophilic granulocytes, the most abundant circulating white blood cell in humans, were so far rarely associated with atherosclerosis. The group by Oliver Soehnlein focuses on recruitment of neutrophils to large arteries and on the investigation of pro-atherogenic mechanisms promoted by these cells (Soehnlein, *Circ Res* 2012).

Hypercholesterolemia is a classical risk factor for atherosclerosis. Previous studies have shown that hypercholesterolemia induces a leukocytosis with increases in Gr1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> cells. In our own work we present clear evidence that hypercholesterolemia induces neutrophilia, which is attributable to enhanced granulopoiesis and increased mobilization from the bone marrow (Drechsler et al., *Circulation* 2010). The degree of hypercholesterolemia-induced neutrophilia is positively correlated with the extent of early atherosclerotic lesion formation thus suggesting that neutrophils play a causal role in early atherosclerotic lesion formation. In line, neutropenic mice display reduced plaque sizes at early but not late stages of atherosclerotic lesion formation. Flow cytometry of enzymatically digested aortas further shows altered cellular plaque composition in neutropenic mice with reduced numbers of inflammatory monocytes and macrophages. In recent work we have shown that neutrophils deposit cathelicidins in atherosclerotic lesions which promote the recruitment of inflammatory myeloid cells (Döring et al., *Circ Res* 2012). Aortic neutrophil infiltration peaks 4 weeks after the start of a high-fat diet and decreases afterward. The recruitment of neutrophils to large arteries was found to depend on CCR1, CCR2, CCR5, and CXCR2, which contrasts to peripheral venous recruitment, which requires CCR2 and CXCR2 only. The involvement of CCR1 and CCR5 corresponded to the endothelial deposition of the platelet-derived chemokine CCL5 in arteries but not in veins. Our data provide evidence that hypercholesterolemia-induced neutrophilia is multifactorial and that neutrophils infiltrate arteries primarily during early stages of atherosclerosis. In ongoing work we investigate mechanisms of neutrophil-driven atherosclerosis. Interestingly, we have recently identified neutrophil extracellular traps (NETs) in association with human and murine atherosclerotic lesions (Megens et al., *Thromb Haemost* 2012) which may allow to speculate about proinflammatory processes this structure may stimulate in atherosclerosis. We are further looking into the role of neutrophil-derived granule proteins in atherosclerosis. Cathelicidins (mouse CRAMP, human LL-37) were previously shown to chemoattract inflammatory monocytes and hence these mediators may explain reduced macrophage contents in aortas of neutropenic mice. Interestingly, our data from *Cramp*<sup>-/-</sup>*Apoe*<sup>-/-</sup> mice indicate that neutrophil-

derived CRAMP is indeed important in the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions.

Percutaneous transluminal angioplasty with stent implantation is used to dilate arteries narrowed by atherosclerotic plaques and to revascularize coronary arteries occluded by atherothrombosis in myocardial infarction. Commonly applied drug-eluting stents release antiproliferative or anti-inflammatory agents to reduce the incidence of in-stent stenosis. However, these stents may still lead to in-stent stenosis; they also show increased rates of late stent thrombosis, an obstacle to optimal revascularization possibly related to endothelial recovery. In our own work we examine the contribution of neutrophils and neutrophilic granule proteins to arterial healing after injury (Soehnlein et al., *Sci Transl Med* 2011). We found that neutrophils protect from neointima formation by promotion of reendothelization. While contents from primary granules such as neutrophil elastase, cathepsin G, proteinase-3 and defensins did not play a role in this response, neutrophil-borne cathelicidin was found to stimulate reendothelization and thereby limited neointima formation. Mechanistically, we show that CRAMP enhances adhesion of circulating angiogenic early outgrowth cells (EOCs). Furthermore, cathelicidins stimulate endothelial regrowth in paracrine manner involving release of proangiogenic growth factors by EOCs. Biofunctionalization of stents by coating with LL-37 may hence offer an elegant approach to limit neointima formation in interventional cardiology.

Taken together, our data indicate an ambivalent role of neutrophil-derived cathelicidins in atherosclerosis and neointima formation which are likely due to the activation of different target cells.



### Group members (Left to right):

Oliver Soehnlein, MD, PhD  
Jean-Eric Alard, PhD  
Patricia Lemnitzer, Lab technician  
Henrick Friese, cand. med.  
Claudia Geissler, Lab technician  
(from 04.2012)  
Sarawuth Wantha, MSc  
Maik Drechsler, PhD  
Almudena Ortega-Gomez, PhD  
(from 03.2012)  
Helene Hartwig, MSc  
Jürgen Pyta, Dipl. Biol.  
(with Remco Megens, PhD)  
Klaus Kemmerich, MSc.

### Not on picture:

Silvia Roubrocks, Lab technician  
Alberto Vargas, Lab technician

## Flow Cytometry – Circulating angiogenic Cells in Cardiovascular Pathophysiology

PD Dr. Michael Hristov



The BD FACSCanto II cell analyzer

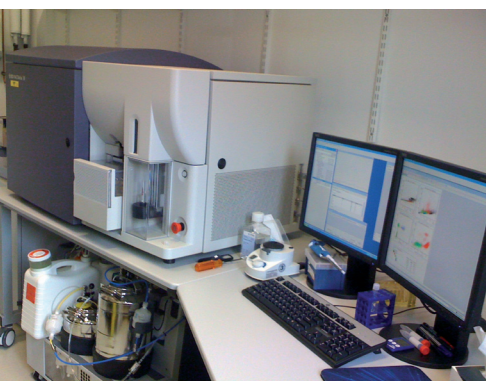
### Group members

Manuela Mandl (MSc)  
Susanne Schmitz

Our research group intends to elucidate the functional relevance of circulating human angiogenic cells in atherosclerosis, endothelial regeneration and angiogenesis.

In terms of clinically related and translational research we investigate the prognostic value of endothelial progenitor cells and monocyte subsets in patients with heart disease. We previously identified significant correlations of cells-of-interest to statin therapy, cardiovascular risk factors and the extent of coronary artery stenosis. Ongoing prospective clinical trials aim to consider a potential relation of these cells also to cardiovascular outcomes at follow-up.

We then envisage novel strategies to boost endothelialization and to inhibit thrombosis of artificial vascular grafts. These strategies include functional *in vitro* testing of several matrices (e.g. fibrin, star-PEG hydrogel) that are additionally optimized (e.g. by loading with glycosaminoglycan or growth factors) to selectively capture circulating endothelial progenitor cells but to reduce undesired adsorption of plasma proteins and recruitment of platelets or leukocytes. This is especially crucial for small-caliber vascular implants (e.g. coronary artery replacement). Parallel to endothelialization, novel approaches are studied to enhance tissue vascularization after injury, e.g. by optimizing retention and survival of angiogenic cells at sites of ischemia.



The BD FACSAria III cell sorter

Our methodical expertise is mainly focused on flow cytometry, cell sorting, dynamic cell culture and adhesion in flow. In terms of multicolor, state-of-the-art flow cytometric applications, we develop advanced technical notes for express cell quantification in human blood. These protocols are highly adapted for routine use. Furthermore, by operating on a latest innovation cell sorter device (BD FACSAria III), we precisely dissect and sort out leukocyte populations from human peripheral blood or bone marrow. Moreover, the cell sorter is centralized as a facility service. Thus, our expertise support also other groups and the sorter application is extended to distinct settings, such as sorting of immune cells from mouse blood, bone marrow and lymph nodes. By means of dynamic cell culture and flow pre-conditioning, we next investigate phenotype and function of monocytes and cultured angiogenic cells under arterial shear rate.

Our research is closely connected to industrial cooperation partner in developing of novel multicolor human antibody panels as well as specific strategies for endothelialization of vessel prostheses.

## Biophysics of Microscopy – Cardiovascular Imaging Technologies

Dr. Remco Megens

In order to further elucidate the processes involved in initiation and progression of atherosclerosis, insight in cardiovascular structure and function is essential. Histology has provided a detailed insight in various aspects of human and experimental atherosclerosis. However, the utilized preparation methods in histology limit studying structure and of atherosclerotic plaques in the whole mount plaque or under physiologically relevant circumstances. In order to study the contribution of various inflammatory cell subsets to the disease, it is a prerequisite to study the process of atherosclerosis *in vivo*.

The IPEK working group on biophysics of microscopy focusses on the application of advanced optical fluorescence techniques such as two-photon laser scanning microscopy (TPLSM) and dual channel intravital microscopy, for (molecular) imaging of atherosclerotic structures and processes directly at sites of occurrence: i.e. the large arteries. In the past years, application of TPLSM in cardiovascular research enabled imaging of structures deep in the large arterial wall in up to four dimensions due to its improved depth penetration and optical sectioning properties. For *in vivo* imaging of atherosclerosis, the impact of motion on imaging could be circumvented by usage of TPLSM imaging triggered on the heart and respiration cycle of the animal under subject. The latter TPLSM methodologies have been successfully applied in various studies conducted within IPEK and its collaborators.

### Group members

Jürgen Pyta, Dipl. Biol.  
Irina Moshkova, Dipl. Ing.

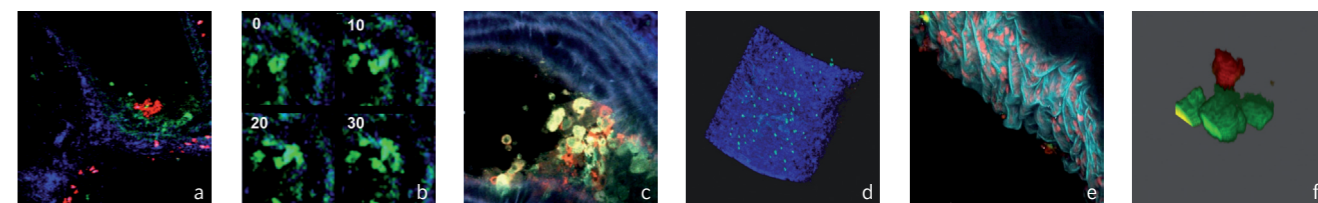


Figure: examples TPLSM in mouse cardiovascular tissue: *in vivo* detection of NETs (red) (a) and neutrophil diapedesis (green) (b) over time (0-30 minutes) in atherosclerotic prone carotid artery; c) *ex vivo* atherosclerotic plaque foam cells (green/red); d) 3D projection of luminal CRAMP deposition detected by anti-CRAMP coated latex beads (green); e) 3D projection of CD11c positive dendritic cells (green) in aortic root *ex vivo*; f) 3D projection of a regulatory T-cell (red) colocalization with CCL17 positive dendritic cells (green) in atherosclerotic carotid artery.

At the end of 2011, a state-of-the-art TPLSM system was installed at IPEK. This LEICA SP5 MP (funded by DFG/LMU) offers fast image acquisition rates (30Hz at full resolution) and improved sensitivity. As a result, *in vivo* imaging of cardiovascular structure can be taken to a higher level with regard to both spatial and time resolution in up to four dimensions. The Megens laboratory will further develop *in vivo* TPLSM applications for imaging in (diseased) cardiovascular targets and apply them in projects studying inflammatory cell recruitment, proteases (activity), vessel wall structures and their function, cell-cell interactions, and cellular processes such as formation of Neutrophil extracellular traps (NETs). Besides *in vivo* application, TPLSM will also be used for imaging of isolated whole mount specimen *ex vivo*. Finally, the Megens laboratory functions as a core facility for TPLSM imaging for internal and external collaborators.

## Immunopathogenesis – T-Cell Subpopulations in Atherosclerosis

Dr. Norbert Gerdes

Atherosclerosis, the principal cause of most cardiovascular disease, is characterized by a chronic inflammatory reaction within the vessel wall provoked by insufficient clearance of lipid particles. Although innate immune cells such as monocytes, mast cells, or granulocytes are considered the main effector cells within the plaque, increasing evidence points to a governing involvement of the adaptive immunity in the pathology of atherosclerosis. This was also discussed within the theme issue entitled "Immunology of atherosclerosis" edited by Esther Lutgens and published in the November issue of Thrombosis and Haemostasis. In this Norbert Gerdes highlighted the role co-stimulatory molecules in cardiovascular disease while Dirk Lievens and Philipp von Hundelshausen contributed an overview of the platelets' function in atherosclerosis. These reviews underlined the non-classical function of co-stimulatory molecules and platelets, respectively. In fact, platelets even express co-stimulatory molecules evidencing their involvement in immune function beyond their role in thrombosis.

### Group members

Holger Winkels, MSc (Dipl. Biol.)  
Dirk Lievens, PhD  
Angelika Dandl, Technician  
Tobias Badmann, Technician  
Esther Lutgens, MD, PhD

Although the interaction of platelets with innate immune cells such as monocytes and neutrophils has been shown before, we demonstrated that platelets can also enhance T cell function. Interestingly, platelets selectively promote function of T cell subsets such as that of the pro-atherogenic T helper 1 (Th1) subset, while also modulating the number of regulatory T cells. Of note, we previously observed a link between platelet activation and the function of regulatory T cells. These data provide a foundation for currently ongoing studies investigating the role of platelet T cell interaction in vivo particularly focusing on the altered function of regulatory T cells.

## Head Veterinarian and Animal Welfare Officer

Dr. Ines Bolle

Dr. Ines Bolle ensures that all animal experiments are performed according to highest possible standards of animal welfare and oversees respective applications for approval by the local authorities. In addition, she is in charge of operating the central animal facility (ZVH) and ensuring its high quality standards.

## Drittmittelförderungen

### P 1: MIF in der Atherosklerose

Projektleiter: J. Bernhagen / C. Weber  
Förderer: DFG (BE1977/4-1, FOR809-TP1)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014

### P 2: Interaktionen thrombozytärer Chemokine

Projektleiter: P. v. Hundelshausen / C. Weber  
Förderer: DFG (WE1913/5-2, HU1618/1-2, FOR809-TP2)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014  
Kooperationen: T. Hackeng, CARIM Maastricht

### P 3: Dendritische Zellen in der Atherosklerose

Projektleiter: A. Zerneck  
Förderer: DFG (ZE827/1-2, FOR809-TP3)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014  
Kooperationen: M. Zenke, Zellbiologie, RWTH Aachen

### P 4: SDF-1 und vaskuläre Vorläuferzellen

Projektleiter: C. Weber / A. Schober  
Förderer: DFG (WE1913/7-2, WE1913/11-2, FOR809-TP4)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014  
Kooperationen: R. Adams, MPI Münster

### P 5: JAM-A und vaskuläre Entzündung

Projektleiter: R. Koenen / C. Weber  
Förderer: DFG (WE1913/9-2, KO2948/1-2, FOR809-TP6)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014  
Kooperationen: E. Dejana, Mario Negri-Institut

### P 6: DFG Forschergruppe TP 09

Projektleiter: O. Soehnlein  
Förderer: DFG (SO 876/4-1)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014  
Kooperationen: J.J. Oppenheim & P.M. Murphy, NIH

### P 7: DFG Forschergruppe TP 10

Projektleiter: M. Hristov  
Förderer: DFG (HR18/1-1)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014  
Kooperationen: N. Marx, Kardiologie, RWTH Aachen

**P 8: DFG Forschergruppe TP11**

Projektleiter: E. Lutgens  
Förderer: DFG (LU 1643/1-1)  
Bewilligungsraum: 01/2011-06/2014

**P 9: Transgene Mausmodelle**

Projektleiter: C. Weber  
Förderer: DFG (WE1913/12-2, FOR809-ZP)  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-06/2014  
Kooperationen: R. Naumann, MPI Dresden

**P 10: Metalloproteolyse von Adhäsionsmolekülen**

Projektleiter: C. Weber  
Förderer: DFG (WE1913/13-1)  
Bewilligungszeitraum: 03/2008-03/2012  
Kooperationen: C. Blobel, Rockefeller University

**P 11: Neutrophile in der bei Atherosklerose**

Projektleiter: O. Söhnlein  
Förderer: DFG (SO 876/3-1)  
Bewilligungszeitraum: 02/2009-09/2012  
Kooperationen: L. Lindbom, Karolinska Institut

**P 12: YB-1 und vaskuläre RANTES Expression**

Projektleiter: C. Weber / P. Mertens  
Förderer: DFG (SFB542/C12)  
Bewilligungszeitraum: 07/2005-06/2011  
Kooperationen: E. Biessen, CARIM Maastricht

**P 13: CXCR4 und CD74-Rezeptormechanismen**

Projektleiter: T. Ostendorf / J. Bernhagen / C. Weber  
Förderer: DFG (SFB542/A7)  
Bewilligungszeitraum: 07/2002-06/2011  
Kooperationen: G. Fingerle, Universität Köln

**P 14: Metalloproteinasen ADAM10 und ADAM17**

Projektleiter: A. Ludwig / C. Weber  
Förderer: DFG (SFB542/A12)  
Bewilligungszeitraum: 03/2008-06/2011  
Kooperationen: C. Blobel, Rockefeller University

**P 15: Molecular Science and Engineering MSE06**

Projektleiter: C. Weber  
Förderer: DFG (über RWTH)  
Bewilligungszeitraum: 07/2009-06/2011  
Kooperationen: M. Möller, ITMC, RWTH Aachen

**P 16: Graduiertenkolleg EuCAR Arterial Remodeling**

Projektleiter: C. Weber / M. Daemen  
Förderer: DFG (GRK1508) über Aachen  
Bewilligungszeitraum: 10/2008-09/2013  
Kooperationen: diverse

**P 17: Graduiertenkolleg 1035**

Projektleiter: A. Zernecke  
Förderer: DFG (GRK1035)  
Art der Förderung: Sachmittelbeihilfe  
Bewilligungszeitraum: 01/2009-12/2011  
Kooperation: Prof. Klee, DWI, RWTH Aachen

**P 18: MIF and CXCR2 in liver fibrosis**

Projektleiter: J. Bernhagen / H. Wasmuth / C. Weber  
Förderer: DFG (SFBTRR57 / P07)  
Bewilligungszeitraum: 07/2009-06/2012

**P 19: Differential recruitment of monocyte subsets**

Projektleiter: C. Weber, O. Soehnlein  
Förderer: DFG (SFB914-B08)  
Bewilligungszeitraum: 06/2011-06/2015  
Kooperationen: diverse

**P 20: Two-photon microscope**

Projektleiter: C. Weber, O. Soehnlein, R. Megens  
Förderer: DFG (INST409/97-1)  
Bewilligungszeitraum: 2011  
Kooperationen: diverse

**P 21: FACS Sorter**

Projektleiter: M. Hristov, C. Weber  
Förderer: DFG (INST409/98-1)  
Bewilligungszeitraum: 2011  
Kooperationen: diverse

**P 22: ItenC Research Grant Lipitoxic Stress**

Projektleiter: C. Weber / E. Erbay  
Förderer: BMBF (TUR10/I13)  
Bewilligungszeitraum: 10/2011-09/2014

**P 23: Munich Heart Alliance: Translational strategies for prevention and treatment of coronary heart disease**

Coordinator: C. Weber  
Förderer: BMBF / StMWFK  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-01/2015

**P 24: ERC Advanced Investigator Grant Atheroprotect**

Projektleiter: C. Weber  
Förderer: European Research Council  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-12/2015  
Kooperationen: K. Mayo, University of Minnesota

**P 25: Leducq Transatlantic Network of Excellence CVGeneF(x)**

Projektleiter: C. Weber  
Förderer: Leducq Foundation  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-12/2015  
Kooperationen: D. Rader, University of Pennsylvania

**P 26: NWO VICI Grant**

Projektleiter: C. Weber  
Förderer: NWO  
Bewilligungszeitraum: 04/2010-03/2015  
Kooperationen: diverse

**P 27: Kostimulation via CD40 in der Atherosklerose**

Projektleiter: E. Lutgens  
Förderer: Humboldt-Stiftung  
Bewilligungszeitraum: 12/2008-12/2013

**P 28: Identification of chemotactic receptors for human alpha-defensins**

Projektleiter: J.-E. Alard  
Förderer: Humboldt-Stiftung  
Bewilligungszeitraum: 11/2011-11/2013

**P 29: Function, recruitment and differentiation of monocyte subsets in atherosclerotic lesions in mice**

Projektleiter: O. Soehnlein  
Förderer: German-Israeli Foundation  
Bewilligungszeitraum: 01/2011-01/2013  
Kooperationen: S. Jung, Weizmann Institute of Science

**P 30: Neutrophile bei Neointimahyperplasie**

Projektleiter: O. Söhnlein  
Förderer: Deutsche Herzstiftung  
Art der Förderung: Sachmittelbeihilfe  
Bewilligungszeitraum: 09/2009-08/2011

**P 31: Peptidantagonisten gegen Atherosklerose**

Projektleiter: C. Weber / J. Bernhagen  
Förderer: Carolus Therapeutics Inc.  
Art der Förderung: Sachmittelbeihilfe  
Bewilligungszeitraum: 04/2008-07/2012  
Kooperationen: J. Bernhagen, Biochemie, RWTH Aachen

**P 32: Zellverträglichkeit**

Projektleiter: M. Hristov  
Förderer: NonWoTECC Medical, Köln  
Bewilligungszeitraum: 04/2009-08/2012

**P 33: Mechanismen der arteriellen Monozytenrekrutierung**

Projektleiter: O. Soehnlein, R. Megens  
Förderer: Friedrich-Baur-Stiftung  
Bewilligungszeitraum: 2011

**P 34: Friedrich Baur M. Hristov: Differenzielle Funktion humaner Monozytensubsets unter dynamischen Flussbedingungen**

Projektleiter: M. Hristov  
Förderer: Friedrich-Baur-Stiftung  
Bewilligungszeitraum: 2011

## Preisträger



**Jahr :** 2010  
**Preis:** Perimed / MIVAB Award  
 Remco Megens



**Jahr :** 2010  
**Preis:** VICI-Preis the Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO)  
 Christian Weber



**Jahr :** 2010  
**Preis:** Albert-Fraenkel-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie  
 Alma Zernecke



**Jahr :** 2010  
**Preis:** ERC Advanced Investigator Grant  
 Christian Weber



**Jahr :** 2011  
**Preis:** UCB-Pharma-Preis der Deutschen Gesellschaft für Angiologie  
 Maik Drechsler



**Jahr :** 2011  
**Preis:** ADUMED-Forschungspreis 2011 der ADUMED-Stiftung  
 Oliver Söhnlein



**Jahr :** 2011  
**Preis:** Young Investigators Award der Japanischen Gesellschaft für Mikrozirkulation  
 Sarawuth Wantha



**Jahr :** 2011  
**Preis:** Award for the best female professor in biomedical sciences in the Netherlands (LnVH jubileumprijs)  
 Esther Lutgens

## Thrombosis & Haemostasis

As the lead journal of the Schattauer Group, Thrombosis and Haemostasis (ISSN 0340-6245) publishes original articles with a broad scope in basic research and clinical studies in vascular biology and medicine, covering blood coagulation, fibrinolysis and cellular haemostasis; platelets and blood cells; wound healing and inflammation/infection; endothelium and vascular development; cardiovascular biology and cell signalling; cellular proteolysis and oncology; new technologies, diagnostic tools and drugs; animal models. The mission of Thrombosis and Haemostasis is to provide a forum for the exchange of ideas and concepts across both the thrombosis & haemostasis, and the vascular biology and medicine communities, fostering cross-disciplinary insights in basic and clinical research. Target group: haematologists, clinical pharmacologists, cardiologists, surgeons, gynaecologists, internal specialists, and laboratory physicians. Together with Prof. Gregory Lip, Prof. Christian Weber serves as the Editor-in-Chief since 2010.

### General information

The journal is published monthly in print and online ([www.thrombosis-online.com](http://www.thrombosis-online.com)). The Journal is covered in the main abstracting and indexing services worldwide.

### Highlights in 2011

Much broader scope for the journal, as well as healthy linkage of the journal to various societies, including European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Thrombosis and the ESC Working Group on Atherosclerosis & Vascular Biology and Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) with 2012 Thrombosis and Haemostasis will become the official journal of the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis.

The impact Factor for T&H continuously increased to 4.701 in 2010.

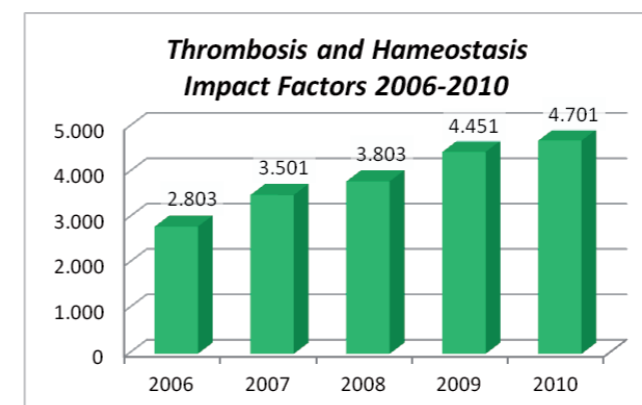


Table: 5-year development of Thrombosis & Haemostasis impact factor

Many efforts have been made to ensure better manuscripts publishing, faster turnaround of manuscripts with more emphasis on priority ranking and this has led to a higher rejection rate whereas the time from submission to first editorial decision has shortened to 23 days.

Outstanding theme issues guest edited by IPEK scientists had great success. Oliver Soehnlein and Remco Megens with *“Advances in intravital imaging of inflammation”*, and Esther Lutgens and Christoph Binder with *“Immunology of Cardiovascular Diseases”* arranged splendid selection of reviews of top international specialists as well as their young colleagues. Their efforts resulted in increased amount of high quality theme issue articles.

The “T&H Insights” format has been introduced - a new form of editorial focusing on basic science articles (approx. 300 words in length with 2-3 accompanying references).

The editorial conference in Kyoto in July 2011 despite the difficult situation in Japan was very productive and gathered many members of T&H editorial board.

The “T&H Images” format has been introduced to encourage more authors working with modern imaging techniques to share their experiences.

#### **Editor-in-Chief**

Christian Weber, MD

Institute for Cardiovascular Prevention

Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Munich

Pettenkoferstraße 9

80336 München

Germany

Tel.: +49 (0) 89/5160-4353

Fax: +49 (0) 89/5160-4352

Mail: christian.weber@med.uni-muenchen.de

#### **Editorial Office (Munich)**

Irina Moshkova

Phone: +49 (0) 176-63825132

Fax: +49 (0) 89/5160-4352

Mail: thrombosis@med.uni-muenchen.de

## August-Lenz-Stiftung

### Hintergrund

Kurze Historie des Instituts für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten und der August-Lenz-Stiftung

Das heutige Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten entwickelte sich historisch aus zwei Wurzeln: Bereits in den frühen Wirtschaftswunderjahren nahmen kardiovaskuläre Erkrankungen erkennbar zu. Auf Betreiben des Bayerischen Landtags schuf die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität deshalb bereits 1954 einen neuen Lehrstuhl für Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten. Es standen jedoch zunächst keine Mittel für eine ausreichende Ausstattung des Lehrstuhls zur Verfügung. Zu dessen kommissarischem Leiter wurde Prof. Dr. Gustav Schimert ernannt. Prof. Schimert, seit 1949 außerplanmäßiger Professor an der II. Med. Klinik der Universität, gewann offenbar bei seiner Behandlung die besondere Wertschätzung des Münchner Bankiers und Industriellen August Lenz. Dieser beschloss daraufhin, eine Stiftung zur Verhütung von Kreislaufkrankheiten zu errichten und so die adäquate Ausstattung des Lehrstuhls und die Gründung eines Instituts zu ermöglichen.

Der Stifter, Bankier August Lenz, wurde 1910 in München als Sohn eines Bäckers und späteren Getränkefabrikanten geboren. Er brachte es durch großes geschäftliches Geschick ab 1925 vom Lehrling des Bankhauses Marx, das er bereits wenig später als Makler an der Börse München vertrat, binnen 10 Jahren bis zum Teilhaber der Privatbank. Diese wurde später in August-Lenz Bank umbenannt und war mit innovativen Bankdienstleistungen vor allem in der privaten Vermögensverwaltung erfolgreich. Nachfolger der August-Lenz-Bank existieren noch heute in mehreren bayerischen Städten. August Lenz wurde bald auch Vorstandsvorsitzender der AGROB AG und der Berufsgenossenschaft und Familienausgleichskasse der keramischen Industrie. Er erkannte auch in diesen Funktionen früh die zunehmende Gefährdung durch vorzeitig auftretende Kreislaufkrankheiten und neben der individuellen auch die volkswirtschaftliche Bedeutung ihrer Prävention.

Mit Urkunde vom 17.12.1956 errichtete August Lenz deshalb seine Stiftung zur Verhütung von Kreislaufkrankheiten. Ziele der Stiftung sind die Erforschung insbesondere der Frühformen von Kreislaufkrankheiten und ihre Verhütung. Nach vertraglicher Anbindung der August-Lenz-Stiftung an die Universität München, Fertigstellung des unter Beteiligung der Stiftung errichteten Gebäudes an der Pettenkoferstraße und Zustiftungen aus Industriekreisen konnte schließlich im März 1959 das Institut zur Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten eröffnet werden. Es untersteht dem jeweiligen Inhaber des Lehrstuhls. Im Kuratorium sind bis heute der Dekan der Medizinischen Fakultät, die anderen internistischen Lehrstuhlinhaber und das Kultusministerium vertreten. Auch der Stifter engagierte sich stets persönlich im Kuratorium für das Gedeihen seiner Stiftung. August Lenz verstarb aber bedauerlicherweise bereits 1960 an den Folgen einer Gallenblasen-Operation. In seinem Testament bedachte er seine Stiftung generös mit weiteren Zuwendungen.



Zum ersten Inhaber des Lehrstuhls für Prophylaxe wurde nach längerem Kommissariat am 01.05.1957 Prof. Dr. Gustav Schimert berufen und zum ersten Vorstand der August-Lenz-Stiftung und Direktor des Instituts ernannt. Prof. Dr. Gustav Schimert stammte aus einer siebenbürgisch-deutschen Medizin-Professoren-Familie und erkannte als Professor für Innere Medizin an der II. Med. Klinik früh die Chancen, die sich aus den innovativen Ergebnissen der amerikanischen Framingham-Studie eröffneten. Er initiierte als einer der Ersten in Deutschland Längsschnitt-Studien an klinisch Gesunden zur Früherkennung von Kreislaufkrankheiten und Querschnitts-Vergleiche mit Infarktpatienten um Kausalfaktoren und Prädiktoren von Gefäßerkrankungen zu finden und zu behandeln. Neben den bereits belegten Risikofaktoren für Arteriosklerose galt sein besonderes Interesse auch der Pulswellenanalyse, die früh Veränderungen der mechanischen Eigenschaften der Gefäßwände und der Leistung des Herzmuskels anzeigen kann.

Als Nachfolger von Prof. Schimert wurde 1988 Prof. Dr. Peter C. Weber berufen. Nach Stationen in München und Boston konzentrierte sich seine Forschung auf die günstigen Effekte von omega-3 Fettsäuren. Omega-3 Fettsäuren sind besonders in Seefisch enthalten und ihnen werden die epidemiologisch auffällig niedrigen Infarktraten von sich traditionell ernährenden Eskimos und Japanern zugeschrieben. Prof. Peter C. Weber konnte mehrere Mechanismen nachweisen, über die omega-3 Fettsäuren, die Blutplättchen, die Blutdruckregulation und den Herzrhythmus günstig beeinflussen. Inzwischen hat die erhöhte präventive Zufuhr von omega-3 Fettsäuren weite Verbreitung gefunden.

Als Nachfolger von Prof. Peter C. Weber konnte 2010 Prof. Dr. Christian Weber, vorher Direktor des Instituts für molekulare kardiovaskuläre Forschung am Klinikum der RWTH Aachen, auf den Lehrstuhl berufen und als Vorstand der August-Lenz-Stiftung und des Instituts gewonnen werden. Prof. Christian Weber ist international führender Forscher auf dem Gebiet der Chemokine und Chemokin-Rezeptoren, die entscheidende Signale bei der Entstehung und Rückbildung der Arteriosklerose und bei Entzündungen vermitteln. Seine Forschungsergebnisse haben zu zahlreichen hochrangigen Publikationen geführt. Der an Infarkt- und Arteriosklerose-Modellen bereits belegte Nutzen eröffnet völlig neue präventive und therapeutische Ansatzpunkte auch für Patienten mit Herzkreislauferkrankungen.

## Patientenbetreuung

Im Rahmen der August-Lenz-Stiftung kümmert sich das IPEK neben Forschung und Weiterentwicklung von Projekten auch um die Versorgung von Studienpatienten. Wie der Name Institut für *Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten* nahe legt, geht es dabei schwerpunktmäßig um Studien im Rahmen von Herz-Kreislauferkrankungen und die Entwicklung neuer diagnostischer Parameter, die eine frühzeitige Demaskierung und entsprechende Behandlung einer Atherosklerose ermöglichen.

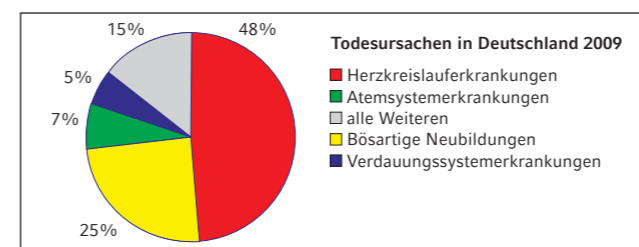
Oft sind die Herz-Kreislauferkrankungen jedoch nicht die einzigen Beschwerden, dem in der Praxis durch die Anstellung weiterer Facharzt Disziplinen Rechnung getragen wird. So setzt sich das Team aus folgenden Mitarbeitern zusammen: einem Chefarzt mit einem Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie, einem Oberarzt ebenfalls mit den Schwerpunktbezeichnungen Innere Medizin und Kardiologie, einem weiteren Oberarzt mit den Bezeichnungen Innere Medizin, Gastroenterologie und Nephrologie, sowie zwei Assistenzärztinnen. Des Weiteren wird das Team durch eine Arzthelferin und vier Technische Assistentinnen unterstützt, sowie zwei Verwaltungsangestellte, die die Terminabsprachen koordinieren.



Team des patientenversorgenden Bereiches im Rahmen der August-Lenz-Stiftung.

## Hintergrund

Herz-Kreislauferkrankungen machen mit 48% den Hauptanteil der Todesursachen in Deutschland aus (siehe Graphik unten) und liegen damit deutlich vor Krebserkrankungen, die in 25% der Todesfälle verantwortlich sind. Trotz zahlreicher Aufklärungsmaßnahmen und der starken Präsenz des Themas in den Medien, fragen sich viele Patienten, wie sie Herz-Kreislauferkrankungen gegenüberreten sollen und was sie zur Vorsorge tun können. Neben den regulären Untersuchungen beim Hausarzt oder Internisten gibt es mittlerweile zusätzliche, spezifische Check-ups, die ganz gezielt das Herz- und Gefäßsystem unter die Lupe nehmen. Mit Hilfe dieser Ergebnisse kann der Arzt so frühzeitig eine eventuelle Diagnose stellen und die Erkrankung behandeln oder dem Patienten weitere Empfehlungen geben, wie er Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall effektiv vorbeugen kann.



Statistische Verteilung der Todesursachen im Jahre 2009 in Deutschland

## Prävention

Eine reguläre Vorsorge-Untersuchung umfasst zunächst ein eingehendes und ausführliches Gespräch mit der Patientin bzw. dem Patienten. Dabei werden familiäre Vorerkrankungen genauso berücksichtigt wie die aktuelle Lebenssituation und mögliche Belastungsfaktoren. Uns ist es besonders wichtig, ein vertrauensvolles Verhältnis zu unseren Patienten aufzubauen, da wir davon überzeugt sind, dass eine ganzheitliche Arzt-Patienten-Beziehung die Grundlage für jede erfolgreiche Behandlung ist.

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung erfolgen

- eine serielle Blutdruckmessung
- eine Blutentnahme, u.a. zur Bestimmung der Cholesterin- und Lipidwerte
- eine EKG-Ableitung

Bei Bedarf folgen ergänzend

- Belastungs-EKG
- Herz-Ultraschall (UKG)
- Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader (Arteria carotis)
- Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV)
- 24-Stunden-Blutdruck- oder 24-Stunden-EKG-Messung

Weiter bieten wir spezielle Untersuchungen an

- Bestimmung genetischer Risikofaktoren
- Messung von Zellpopulationen zur Bestimmung eines kardiovaskulären Risikos

Da diese Untersuchungen noch nicht an viele Zentren durchgeführt werden, weil beispielsweise die Expertise und Ausstattung hierzu fehlen, bieten, Einverständnis des Patienten vorausgesetzt, diese Ergebnisse eine gute Grundlage für eine Studie.

## Anmeldungszeiten

Die Anmeldung erfolgt über das Sekretariat, z. B. per Telefon über die Nummer der August-Lenz-Stiftung: +49 (0)89 / 53 93 31 oder mittels elektronischer Terminanfrage über die E-Mail-Adresse: [kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de](mailto:kreislaufinstitut@med.uni-muenchen.de).

**Terminvereinbarungen** sind telefonisch oder persönlich möglich zu folgenden Zeiten:

Mo, Di, Mi, Do: 8:30 Uhr bis 17:00 Uhr  
Fr: 8:30 Uhr bis 15:30 Uhr

## Studien

Im Sinne der jahrelangen Tradition beteiligt sich das IPEK auch an der Durchführung von Studien mit klinischer Fragestellung. Dazu wird die Kooperation mit anderen Bereichen des Klinikums der Universität München angestrebt, auch um verschiedene kardiovaskuläre Krankheitsbilder untersuchen zu können. So besteht derzeit eine Kooperation mit der Lipid-Ambulanz unter der Leitung von Frau Dr. Anja Vogt. Der Beginn dieser Anwendungsbeobachtung erfolgte im Dezember 2011. Darüber hinaus wird auch die genetische Komponente des Risikos für auf Atherosklerose basierenden Erkrankungen untersucht. Beispielsweise werden Polymorphismen im Erbgut (SNPs) bestimmt.

## Hintergrund

Im Rahmen jahrelanger Forschung einer Arbeitsgruppe des Institutes hat sich die Hypothese herauskristallisiert, dass bei der Entstehung von Atherosklerose, der Grunderkrankung für Herzinfarkte und Schlaganfälle, die Konstellationen bestimmter monozytärer Subgruppen und Vorläuferzellen eine wesentliche Rolle spielen. Mittels FACS-Analyse ist es der Gruppe um PD Dr. Mihail Hristov gelungen tendenzielle Werte an Patienten zu ermitteln, die den Rückschluss auf eine potentielle Risikoeinschätzung bei der Entwicklung einer Atherosklerose am individuellen Patienten zulassen. Dabei hat sich gezeigt, dass die zelluläre Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Lipidhaushalt des Individuums steht. Hierzu sind jedoch bislang keine validen Daten rekrutierbar, so dass dies einen Ansatz für die geplante Studie darstellte.

## Hypothese

Dyslipidämie führt zu einer reversiblen Erhöhung der absoluten Zahl inflammatorischer Monozyten im Blut, zu einer gesteigerten Aktivität von Thrombozyten und einem Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit. Dabei soll gezeigt werden, dass eine Veränderung der Cholesterinwerte zu einer Änderung der oben beschriebenen Messwerte führt.

## Methoden

Grundlegend soll diese Studie vor allem einen beobachtenden Charakter haben. So werden Patienten mit Hilfe der Lipid-Ambulanz ausgewählt, bei denen eine Ersteinstellung einer Cholesterin-senkenden Medikation oder die Anpassung einer bereits bestehenden Medikation vorgenommen werden soll. Bei diesen Patienten werden unterschiedliche Parameter vor und nach Behandlung angesehen. So werden die Zellen aus einer ohnehin im Rahmen der

regulären Behandlung gewonnenen Blutprobe isoliert, die Plättchenaktivierung kann ebenfalls aus dem Vollblut bestimmt werden und es kommt im Weiteren zu nicht-invasiven Messungen von Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit und Intima-Media-Dicke mittels Ultraschall. Mit den so gewonnenen Werten können eine Reihe von Markern bestimmt werden, die zur frühen Diagnostik einer Atherosklerose eingesetzt werden. Im Verlauf sollen diese nun kontrolliert und in Verbindung mit den neuen Parametern aus der Zellzahlbestimmung gebracht werden. Auf diese Weise könnte auf längere Sicht die einfache Differenzierung der Monozytensubpopulationen als Risikomarker bei der Entstehung einer Arterienverkalkung verifiziert und validiert werden.

### Ethik

Jeder Proband wird vor der Teilnahme an dieser Studie selbstverständlich nach seinem Einverständnis gefragt. Und nur wenn dieses gegeben ist und auch die medizinischen Parameter mit den Einschlusskriterien des Ethikantrages und des Studienprotokolls übereinstimmen, kann ein Patient an dieser Studie teilnehmen. Zudem werden dem Probanden keine zusätzlichen invasiven Untersuchungen zugemutet. Sein Nachteil ist lediglich ein Zeitaufwand von ca. 10 bis 15 Minuten an den entsprechenden Untersuchungstagen. Als Vorteil ist zudem die besonders intensive Überwachung des Patienten im Rahmen der Studie zu werten.

### Dauer

Die Anwendungsbeobachtung soll zunächst auf drei Jahre begrenzt bleiben. Je nach Ergebnislage wird eine Erweiterung im Sinne einer neuen klinischen Studie angestrebt.

### Datenschutz

Selbstverständlich werden alle von einem Patienten gewonnenen Daten nach dem regulären Datenschutzgesetz behandelt. Zudem wird jeder Patient pseudonymisiert und bekommt eine ID zugewiesen. Auf diese Weise ist es nur dem Studienleiter und behandelndem Arzt möglich, diese Anonymisierung aufzuheben. Bei Probenmessungen und Auswertungen werden im Anschluss nur die IDs erscheinen. Sollte es nach Abschluss der Studie zu Gutachterkommentaren kommen, die einen Einschluss bislang unberücksichtigter Daten rechtfertigen, so können diese nur vom Studienleiter und behandelnden Arzt durch Entschlüsselung nacherhoben werden.

## Carolus Therapeutics

*Carolus Therapeutics* ist ein amerikanisches, biopharmakologisches Unternehmen, dessen Schwerpunkt auf Arzneimittelentwicklungen zur Behandlung von akuten oder chronischen, inflammatorischen Prozessen liegt. Im Fokus stehen neue Medikamente und Strategien, die nicht-invasiv Interaktionen von Chemokinen hemmen und so einer Entzündungsreaktion vorbeugen bzw. eine bestehende Inflammation heilen können. Das Unternehmen hat zu diesem Zweck bereits mehrere Patente aufgekauft und leitet nun weitere Entwicklungen in Zusammenarbeit mit den Forschungslaboren.

Auch die Forschungsarbeiten am IPEK stellen für *Carolus Therapeutics* ein interessantes Gebiet dar. Die Firma hat ausdrückliches Interesse an der Chemokin- und RANTES-PF4-Forschung und das Unternehmen wurde auch mit Hilfe der vielversprechenden Forschung rund um das MIF-Projekt zu Aachener Zeiten gegründet.

### RANTES und PF4

RANTES ist ein lösliches Chemokin, das von vielen unterschiedlichen Zellen gebildet und sezerniert wird. Blutplättchen speichern RANTES in ihren alpha-Granula und schütten es bei einer akuten Entzündung aus. RANTES ist ein potenter, chemischer Lockstoff für T-Zellen, Monozyten, natürliche Killerzellen, Basophile und Eosinophile und spielt eine ausschlaggebende Rolle bei zellulären Infiltrationen, die verschiedenen Erkrankungsprozessen, wie z. B. auch der Atherosklerose und Atemwegserkrankungen, zugrunde liegen.

Plättchenfaktor 4 (PF4) ist ein kleines Zytokin, welches aus den alpha-Granulae aktivierter Thrombozyten bei deren Aggregation ausgeschüttet wird. Es bindet Heparin an der endothelialen Gefäßwand mit hoher Affinität und fördert so die Blutgerinnung. Im Weiteren ist PF4 ein starker, chemischer Lockstoff für Neutrophile und Fibroblasten und spielt eine Rolle in der Monozyten- und Plättchenrekrutierung bei der Entstehung einer atherosklerotischen Plaque oder der Wundreperatur.

In Tiermodellen führte die Elimination von PF4 aus den Thrombozyten zu einer Reduktion der Atherosklerose. Die Interaktion von PF4 mit RANTES und Heterodimere aus PF4-RANTES verstärkten die Rekrutierung von Monozyten und die Adhäsion an entzündliches Endothel. Wissenschaftliche Entwicklungen unter Carolus Therapeutics konnten zeigen, dass eine Spaltung des PF4-RANTES Heterodimers durch einen hochaffinen Peptidliganden zu einer Verlangsamung atherosklerotischer Plaquebildung im Mausmodell führt (Koenen, Nat Med, 2009). Das Unternehmen hat die Vorteile dieser Entwicklung aufgegriffen und entwickelt diese therapeutischen Peptide zur Behandlung inflammatorischer Erkrankungen, bei denen RANTES-PF4 mit einer Exazerbation im Krankheitsverlauf assoziiert ist.

**CAROLUS**  
THERAPEUTICS



## MIF



Der macrophage migration inhibiting factor (MIF) ist ein entscheidender Mediator der angeborenen, zellvermittelnden Immunität, der Immunregulation und der Inflammation. MIF hat in der Regulation der Makrophagenfunktion bei der Körperabwehr durch die Suppression antiinflammatorischer Effekte auf Glukokortikoide eine Schlüsselrolle. Beim Menschen ist MIF während verschiedener, entzündlicher Prozesse im Körper erhöht, so z.B. auch bei Atherosklerose, Rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose oder Atemwegserkrankungen und im Blut von Patienten mit schwerer Sepsis. Allgemein gehalten korreliert die Konzentration an MIF mit dem Schweregrad der Erkrankung.

Exogen zugeführtes MIF wirkt proinflammatorisch und verschlimmert eine Erkrankung. Die Neutralisierung von MIF mittels Antiserum oder die Eliminierung durch genetische Veränderung führen zu einer Hemmung der inflammatorischen Antwort und vermindern die Progression der Erkrankung in verschiedenen Tiermodellen. Anti-MIF-Antikörper supprimieren zudem das Tumorwachstum und reduzieren die tumorassoziierte Angiogenese effektiv.

MIF geht  $TNF-\alpha$  in der Entzündungskaskade voraus. Eine Herunterregulation von MIF führt somit direkt zu verminderten Spiegeln an  $TNF-\alpha$  und anderen proinflammatorischen Faktoren.

Wissenschaftler haben im Rahmen von Carolus Therapeutics die Chemokinrezeptoren CXCR2 und CXCR4 als Bindungsstellen für MIF identifiziert. Über diese beiden Rezeptoren triggert MIF unmittelbar die Migration, Rekrutierung und den Arrest von Leukozyten. Durch die Aktivierung beider Rezeptoren wirkt das Molekül als Hauptregulator bei entzündlicher Zellrekrutierung und Atherogenese. Die Blockade von MIF führt zur Reduktion von Plaques und vermindert zusätzlich den Anteil an T-Zellen und Monozyten im Innern der Plaques bei Tieren mit verstärkter Atherosklerose.

## Ausblick

Das Unternehmen strebt den Einsatz der entwickelten Medikamente am Patienten an. Dafür ist der Eintritt in die Phase I der klinischen Prüfung für das Jahr 2012 geplant.

Quelle: [www.carolustherapeutics.com](http://www.carolustherapeutics.com)

## Bauliche Entwicklungen

Im Zuge der neuen Lehrstuhlbesetzung wurden auch zahlreiche Umbaumaßnahmen am Institut eingeleitet. Diese sind nun nach über einem Jahr Arbeit größtenteils abgeschlossen. Eine Zusammenfassung aller Neuerungen hat der Bausachverständige Rainer Schock zusammengestellt.

### Gebäude CKB: Einbau eines Intravitallabors (S-1) im Raum KG, BU.03

Vor den Umbauarbeiten handelte es sich bei diesem Raum um einen Lagerraum. Um die Fläche nutzen zu können entschloss man sich, ihn in ein S1-Labor umzurüsten und für die Aufstellung eines Photonenmikroskops auszustatten. Dies beinhaltete eine ganze Reihe von Notwendigkeiten wie die Erneuerung der gesamten Elektroinstallation mit Schaffung zusätzlicher Steckdosen, EDV-Anschlüssen und einer dimmbaren Beleuchtung. Rauchmelder mussten eingebaut und an die Brandmeldeanlage angeschlossen werden. Zu- und Abluftauslässe mit 8-fachem Luftwechsel wurden installiert. Aufgrund der starken Wärmeentwicklung durch Mikroskop und Rechner war zusätzlich der Einbau von Kühlgeräten mit Thermostatsteuerung notwendig. Auch medizinische Gasanschlüsse für CO<sub>2</sub>, Druckluft, Sauerstoff und Narkosegasabsaugung mussten neu verlegt werden. Die Abwasserführung musste über eine Hebeanlage angepasst werden und ein ableitbarer PVC-Boden wurde verlegt. Neue Wandanstriche, die sowohl abwaschbar als auch desinfizierbar sind, wurden verwendet. Es folgte der Einbau neuer Labormöbel und schließlich die Verkleidung der vorhandenen Installationen, so dass ein komplett neuer Raum entstand.



Das Intravitallabor vorher



Das Intravitallabor nachher

### Gebäude KKL: Sanierungsarbeiten in den Räumen 07 - 14

Zunächst wurden zahlreiche allgemeine Maßnahmen ergriffen, wie die Erneuerung der Boden- und Wandbeläge. Auch das Mobiliar aus Labor- und Schreibtischen, Spülbecken und Arbeitsplatten sowie eine ergänzende Elektroinstallation und die Erneuerung von Fensterscheiben erfolgte während der ersten Jahreshälfte. Anschließend kam es zur Installation der unterschiedlichen Geräte. So mussten Strom und Druckluft speziell für den Fermenter in Raum 07 bereitgestellt werden. Raum 09 erhielt die technischen Anschlüsse für die Geräte Abimed Prism 7900 und den FACS Aria Sorter. Auch das Biacore-Gerät in Raum 11 setzte spezifische Anforderungen für seinen Aufbau voraus. Für den Autoklav und die Spülmaschine mussten die technischen Voraussetzungen in Raum 12 geschaffen werden. Nach und nach erhielten so sämtliche Laborräume in der Goethestraße ihre neue Funktionalität und Bestimmung.

## Gebäude PKP: Sanierung von Räumen, Treppenhaus und Eingangsbereich



Auch das Gebäude der Pettenkoferstraße 9 wurde zahlreichen Umbauten unterzogen. Beginnend am Eingangsbereich und im Treppenhaus wurden dunkle Natursteine verlegt, die Geländer und Wände neu gestrichen und eine Briefkastenanlage mit Videoüberwachung und Klingelanlage eingebaut. Auch die Zugangstür wurde neu eingesetzt und mit dem Logo des IPEK versehen.

Im Treppenhaus findet sich nun dank eines Wanddurchbruchs für den Beamer ein projiziertes Bild zur Patienten- und Besucherinformation direkt im Eingangsbereich. Auch die Beleuchtung wurde neu installiert. Der Aufenthaltsraum erhielt eine neue Küchenzeile und Bodenbelag sowie neue Wandanstriche wurden in einigen weiteren Räumen ebenfalls durchgeführt.

Die Laborräume wurden nach neuesten Brandschutzrichtlinien angepasst und mit Brandschutzdecken und Kabelschottungen ausgestattet. Ursprüngliche Lagerräume wurden in neue Auswerträume umgewandelt, zahlreiche neue Labortische konnten eingebaut werden und auch ein zusätzlicher Laborabzug wurde in Betrieb genommen.

Zur Lagerung von Proben wurden 14 Kühl- und Tiefkühlschränke aufgestellt und die Räume entsprechend technisch hergerichtet, um Luftzirkulation zu ermöglichen und Überwärmung zu vermeiden.

Ein neuer Kopierraum entstand und auch die sanitären Anlagen wurden saniert.

Im Labor 11 erfolgte gar eine komplette Neuinstallation für ein S-1 Labor mit Aufstellung eines Zytometers, einer komplett neuen Laboreinrichtung und der Verlegung eines ableitfähigen Bodens.

Im ambulanten Patientenbereich wurde zudem WLAN installiert und die Behandlungs- und Büroräume neu hergerichtet.

## Gebäude PK8a: Erneuerung der Büroräume



Weitere Umbauarbeiten fanden im neuen Büro des Institutsdirektors in der Pettenkoferstraße 8a statt. Neben neuen dunklen Holzböden und Mobiliar wurde auch der Konferenzraum mit neuster Technik und einem großen Bildschirm zur besseren Bewertung der im Labor gewonnenen Ergebnisse ausgestattet.

Die Büroräume der Arbeitsgruppenleiter erstrahlen nun ebenfalls in neuem Glanz, ausgestattet mit großen Sideboards für Erläuterungen und die Weiterbildung an Doktoranden und Post-Doktoranden.

## Forschungsverbünde und Projektförderungen

### Forschungsverbünde

#### DFG Forschergruppe 809

##### Chemokines and adhesion molecules in cardiovascular pathogenesis

Atherosclerosis is characterized by chronic inflammation of the arterial wall, initiated by endothelial dysfunction and structural alterations followed by lesion progression in the major arteries. The underlying pathology is characterized by monocytes- and T cells infiltration into the developing vascular lesion (Weber & Noels, Nat Med 2011). The consequential disorders like vascular occlusion and thrombosis often result in myocardial infarction and ischemic stroke which are rapidly becoming the leading cause of death and morbidity worldwide with over 7 million casualties annually in the Western world.

Several studies have recently highlighted the importance of chemokines and chemokine-like cytokines like MIF and their receptors (e.g. CXCR2, CCR5) during atherosclerosis progression. Nevertheless, little is known about the pathophysiological mechanisms underlying the vascular inflammation in the context of atherosclerosis. Furthermore, similar to the leucocytes recruitment during inflammation, adhesion molecules (e.g. P-selectin, VCAM-1), integrin ligands like junctional adhesion molecules (e.g. JAM-A) and potential antagonists (e.g. Del-1) may play crucial role in the atherosclerosis progression. Moreover, chemokines interact during different steps of progressive recruitment (e.g. cell arrest vs. diapedesis) or during lesion development (early lesion vs. advanced plaque). There is a tendency, at least to a certain extent, pointing out a specificity of certain mononuclear cell population (e.g. in the case of CCL17, CXCR6) or of monocytes subpopulations. Furthermore, the interaction between different proatherogenic and protective mononuclear cell populations in systemic and local immune response in plaque (e.g. anti-inflammatory regulatory T cells and unexpected proatherogenic characteristics of neutrophils) are in particular focus. The aim of the program project research group FOR809 is to investigate the pathophysiological contribution of the individual mononuclear subpopulations, their released products and chemokines in the context of vascular recruitment and plaque development. The program project research group FOR809 includes 10 different subprojects (P).

P1 investigates the structural and functional characteristics of MIF/chemokine receptors axis (CXCR2/4/7 interactions) in animal model of atherosclerosis and myocardial infarction. In addition to receptor complexes study, structure-function analysis and therapeutic targeting of the chemokine interactome, especially chemokine heteromer formation in platelets have to be explored (P2). Furthermore, the aim of P3 is to study the functional role of dendritic cells and associated chemokines in immune- and vascular response during atherosclerosis development. Moreover, studying the role of chemokine CXCL12 and its receptors CXCR4 and CXCR7 in vascular homeostasis and vascular remodeling (P4), as well as microRNA-mediated functional CXCL12 induction (P4) and LPA- and HIF-1 $\alpha$ -mediated signal transduction (P8) will improve our knowledge regarding the pathophysiology of atherosclerosis development. P6 focuses on junctional adhesion molecule JAM-A, the discovering of other integrin ligands and receptor interactions in inflammatory cell recruitment and atherogenesis. Further studies include investigations of new

chemokine-like alarmins and their role as effectors of neutrophil granulocytes (P9), as well as new studies about differential function of monocytes subpopulations in cardiometabolic disorders (P10) and function of co-stimulatory pathways in atherosclerosis progression (P11). Finally, P12 explores non-invasive imaging of atherosclerosis-associated marker molecules (e.g. JAM-A, MKEY) and cell functions using ultrasound- and multiphoton-based techniques and provides a multimodal platform for molecular atherosclerosis imaging using fluorescence tomography, multiphoton microscopy and  $\mu$ -computed tomography.

### Leducq Transatlantic Network of Excellence



The Fondation Leducq Scientific Advisory Committee has selected four new Transatlantic Networks of Excellence for funding. These networks were chosen based on the quality of the research plan, the strength of the international collaboration, and the commitment to the development of young investigators. Each research network will receive \$6,000,000 over five years to support a collaborative research program involving European and North American investigators. Among the selected networks is the following:

#### *Molecular mechanisms of novel genes associated with plasma lipids and cardiovascular disease*

It has long been known that blood levels of lipids like cholesterol are important risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease. Lipid levels and atherosclerosis both run in families, but how these traits are genetically determined is poorly understood. Genome-wide association studies (GWAS) represent one approach to identifying the relevant genes. In a typical GWAS, genetic variations throughout the entire genome are compared between two groups of individuals, those with and those without the trait of interest, such as high cholesterol levels or atherosclerosis. Genetic variations that are more frequent in one group are considered to indicate the regions of the genome (loci) that are likely responsible for the presence or absence of the trait. In recent years, GWAS for atherosclerotic disease have identified multiple loci of interest, but thus far very few have been adequately characterized to determine the exact mechanisms of how the specific genes at these loci influence disease risk. This network will study 6 loci found to be associated with atherosclerotic disease in previous GWAS. Three of these loci appear to affect blood lipid levels. This multidisciplinary team includes experts in epidemiology, human genetics, molecular and cell biology, and animal physiology. In addition to identifying new potential therapeutic targets, this research program will also establish an infrastructure for the systematic evaluation of future GWAS results.

### Munich Heart Alliance

#### *Translational strategies for prevention and treatment of coronary heart disease*

#### The Munich Heart Alliance Centre (MHA Centre) as part of the German Cardiovascular Research Centre

Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death worldwide. According to the WHO at least half of the deaths and disabilities resulting from CHD could be avoided by improved primary or secondary prevention. Improved prevention of CHD requires a better understanding of the pathomechanisms and a faster and more efficient translation of novel leads into clinical application. We propose the establishment of the Munich Heart Alliance (MHA) Centre as a node of the German Center for Cardiovascular Research (GCR). The mission of the MHA Centre is to accelerate the development of strategies to prevent and treat CHD. To fulfill this mission, the MHA Centre will focus on the following scientific objectives, each addressed by a distinct research program:



1. to identify on a population level risk factors predisposing to CHD
2. to model CHD in order to dissect the underlying mechanisms
3. to develop novel therapeutic strategies against CHD



The **Munich research area** is the ideal site to address these goals, as it combines excellent basic and clinical research on the disease mechanisms and interventions to prevent and treat CHD. In particular, Munich provides the nation's leading cardiovascular framework with regards to the conduct of large clinical phase III/IV trials.

Built on this expertise, the MHA Centre aims to accelerate the translation of mechanistic findings into clinical application. Through the foundation of the MHA Centre, we will achieve the following structural goals:

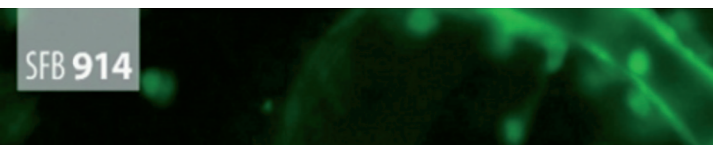
- to focus the broad local cardiovascular expertise onto the common topic CHD,
- to establish research groups at the interface of basic and clinical science,
- to join the forces of these interdisciplinary groups under the roof of the MHA Centre.

As a node in the GCR, the MHA Centre will contribute its unique epidemiological resources (e.g. KORA) and its leading clinical trial infrastructure and serve as a platform for the efficient translation of novel therapeutic concepts in CHD.



## DFG Sonderforschungsbereich 914

### Trafficking of Immune Cells in Inflammation, Development and Disease



Trafficking of immune cells is a key prerequisite for immune surveillance under physiological steady state conditions and during disease states. Proper immune surveillance is of utmost importance in mammalian homeostasis as it ensures defense against pathogen intruders, but also

because it guarantees tissue integrity through the continuous removal of dying cells. In order to be both functional and efficient, the migration and trafficking behavior of immune cells has to be precisely controlled and fine-tuned on demand. This critical task is complicated by the fact that trafficking of immune cells does not follow a uniform process. Indeed, different types of immune cells are rather endowed with unique machinery allowing them to chase subset-specific trafficking routes in order to fulfill their individual tasks within their individual target tissues. To date, the molecular and cellular signatures that control and organize this complex process of mammalian immune cell trafficking are still incompletely understood. It will therefore be the mission of the planned CRC to dissect the signals and mechanisms that regulate the migratory responses of distinct leukocyte subsets during inflammation, development and in disease states. An Integrated Research Training Group entitled "Leukocyte Trafficking" will flank our scientific efforts. As a long-term perspective, the planned CRC aims to contribute to the development of innovative concepts for therapeutic interventions during acute and chronic infectious and non-infectious inflammatory diseases by specifically and selectively targeting the identified migratory patterns of distinct leukocyte subsets.

### Projektförderungen

#### ERC Advanced Grant

Professor Christian Weber (Director of the Institute for Cardiovascular Prevention and Chair of Vascular Medicine) has received an Advanced Investigator Grant from the European Research Council (ERC). Weber's ERC project begins in January 2011. The generously endowed ERC Advanced Grants are intended to give European researchers who have already produced outstanding work the freedom to undertake imaginative and unconventional new projects.

Cardiovascular disease remains the leading cause of death in Western societies. The most common cause is atherosclerosis, popularly known as "hardening of the arteries." Indeed, the medical term refers to the progressive thickening of the walls of the arteries due to the accumulation of fatty deposits or "plaques". This results in chronic inflammation that exacerbates plaque growth, ultimately leading to obstruction of bloodflow, which can trigger heart attacks and strokes.

Professor Christian Weber was the first to show that a molecular complex formed by two small signal proteins, called chemokines, regulates the migration of immune cells into the inflamed tissue and so facilitates the growth of atherosclerotic plaques.

In his "Atheroprotect" project, for which the ERC will provide some 2.5 million Euros, Professor Weber plans to analyse further the biological significance of such interactions between chemokines for the fine tuning of the inflammation process in mice. He also hopes to develop new strategies to prevent or reverse the formation of chemokine complexes – once again using the mouse as a model. "The development of specific inhibitors of chemokine action could provide new opportunities for targeted therapy of the obstructive lesions in the vasculature", says Weber. "This would provide a entirely new basis for the treatment of atherosclerosis, but also of other inflammatory conditions such as multiple sclerosis."

Professor Christian Weber (b. 1967) studied medicine at LMU, obtaining his MD degree in 1994. He went on to do research at Harvard University in Boston (USA) and completed his Habilitation at LMU, before taking up a professorship in Maastricht (Netherlands). In 2005 he was appointed Chairman and Director of the Institute of Molecular Cardiovascular Research (IMCAR) at the RWTH in Aachen. He was named Director of the Institute for Prophylaxis and Epidemiology of Cardiovascular Diseases at LMU Munich University Hospital in November 2010. Weber has received several prizes for his research work, among them an Outstanding Achievement Award from the European Society of Cardiology and the Galen of Pergamon Prize.

#### ERC Advanced Investigator Grants

ERC Advanced Investigator Grants are designed to support highly innovative research, which has the potential to extend significantly the frontiers of existing fields and pioneer the investigation of new areas. Projects are assessed solely on the basis of the scientific stature of their authors and the originality and quality of the proposed research program.

#### NWO VICI Grant for Atherosclerosis

Prof. Dr. Christian Weber, Director of the Institute for Cardiovascular Prevention (IPEK) in Munich, Germany and holds a professorship at UM's School for Cardiovascular Diseases (CARIM). He was awarded a NWO Vici grant for his project proposal 'Putting the brakes on arteriosclerosis'.



Netherlands Organisation for Scientific Research

#### Malfunction

A healthy body has a very clever mechanism for clearing out detrimental substances. For instance, if there is too much fat in the blood vessels, white blood cells (macrophages) will actually eat this excess fat. "You can already see this in babies who drink fatty mother's milk", says Weber. "If everything goes according to plan, the macrophages simply do their job and then disappear again."

Macrophages are controlled by chemokines, which are small proteins. The problem arises when

these chemokines tell the macrophages to settle in the vascular wall instead of disappearing from the blood vessel. The macrophages form plaques, which may cause clots that roam around through the bloodstream. A blood clot can become so big that it closes off the entire blood vessel, exactly where the plaque is. The consequence: a heart attack, a stroke or a pulmonary embolism. Scientists have the important task of finding out why those chemokines give off the wrong signals, and how this can be prevented. "Of course you can fight them with antibodies", Weber suggests, "but this will also affect the good signals that chemokines give off. As a side effect, the immune system will stop functioning. So we're on the hunt for a treatment that eliminates the bad qualities of the chemokines, but not the good ones."

#### Heteromers

There are approximately 50 chemokines. Why so many? Do these proteins all have a specific task or function? Weber and his colleagues published an article on this in the scientific journal Nature Medicine: "Certain chemokines appear to reinforce one another; they have what you might call a synergetic interaction. They form the compound units known as 'heteromers'. In certain infections, for instance, a cocktail of ten chemokines is active. We focus on these heteromers. First we analyse their structure, then we add peptides. Peptides are molecules that can serve as a building block for proteins. The key is to establish where in the structure those peptides are active. The ultimate goal is to fight and prevent arteriosclerosis."

#### Industry

The first results are positive and the industry has shown interest, according to Weber. "We've set up a small business called Carolus Therapeutics. It's important that we capture the peptides in small molecular units, wrapped in a synthetic structure. From there, the step to actually creating a medication is a very small one. We're still doing tests on mice, and the preliminary results are looking good. We hope to do our first tests on humans in 2012."

## Kennzahlen

Die Kennzahlen werden unterteilt in den wissenschaftlichen Bereich und die internistische Ambulanz mit ihren Mitarbeitern.

### Mitarbeiter

#### Zahlen im Bereich des wissenschaftlich tätigen Personals

Berufsbezeichnung	Gesamtzahl	Haushaltsfinanzierung 31.12.2011	Drittmittelfinanzierung 31.12.2011
Institutsdirektor	1	1	
Arbeitsgruppenleiter	10	7	3
Post-Doktoranden	9		9
Doktoranden	16	8	8
nichtwissenschaftliche Mitarbeiter	15	8	7
<b>Gesamt</b>	<b>49</b>	<b>24</b>	<b>27</b>

#### Zahlen im Bereich des klinisch tätigen Personals

Berufsbezeichnung	Gesamtzahl	Haushaltsfinanzierung 31.12.2011	Drittmittelfinanzierung 31.12.2011
Chefarzt	1	1	
Oberärzte	2	2	
Assistenzärzte	2	2	
nichtärztliche Mitarbeiter	7	5	2
<b>Gesamt</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>2</b>

Aufgrund von überlappenden Aufgabenverteilungen in hauptsächlich wissenschaftlich tätigem oder vornehmlich klinisch arbeitendem Personal, beläuft sich die Zahl der insgesamt angestellten Mitarbeiter auf **60** Personen. In dieser Zahl enthalten sind ebenfalls Mitarbeiter, die an externen Standorten arbeiten und/oder eine Teilzeitanstellung am IPEK ausüben.

## Mitarbeiter

Alard, Jean-Eric, PhD

---

Badmann, Tobias  
Bidzhekov, Kiril, Dr. rer. hum. biol  
Blanchet, Xavier, PhD  
Boehlig, Barbara  
Bolle, Ines, Dr. med. vet.  
Bretzke, Eva

---

Calatzis, Andreas, Dr. med.  
Clados, Adelheid, Dr. med.

---

Dandl, Angelika  
Davoudpour, Amirali, MSc  
Döring, Yvonne, Dr. rer. nat.  
Drechsler, Maik, Dr. rer. nat.  
Dwivedi, Suman, MSc

---

Eckhart, Veit, cand. med.

---

Friese, Henrik, cand. med.

---

Gerdes, Norbert, Dr. rer. nat.  
Gimpfl, Christiane

---

Hartwig, Helene, Dipl. Biol.  
Herrle, Corinna  
Hristov, Mihail, Priv.-Doz. Dr. med.

---

Jamasbi, Janina, Apothekerin  
Jansen, Yvonne

---

Karshovska, Ela, Dr. rer. biol. hum.  
Kemmerich, Klaus, MSc  
Koenen, Rory R., Priv.-Doz. PhD  
Koenen, M. Teresa, Dr. med.  
Kramp, Birgit, Dipl. Biol.

---

Langer, Marcella, Dr. rer. nat.  
Lemnitzer, Patricia  
Lievens, Dirk, PhD

Lorenz, Reinhard, Univ.-Prof. Dr. med.  
Lutgens, Esther, Prof. Dr. med., PhD

---

Mandl, Manuela, MSc  
Mayer, Anni  
Megens, Remco T.A., PhD  
Moshkova, Irina, Dipl.-Ing.

---

Projahn, Delia, MSc  
Pyta, Juergen, Dipl. Biol.

---

Rostalsky, André  
Roubrocks, Silvia

---

Salvo-Vargas, Alberto  
Saroyan, Lusine  
Schaffer, Stephanie, Apothekerin  
Schmitt, Martin, Dipl. Biol.  
Schmitz, Susanne  
Schubert, Irene, Vet. med.  
Siess, Wolfgang, Univ.-Prof. Dr. med.  
Söhnlein, Oliver, Priv.-Doz. Dr. Dr. med.

---

Völker, Steven, cand. med.  
von Hundelshausen, Philipp, Dr. med.  
von Oheimb, Kathrin  
Vukorepa, Nada

---

Wagner, Diana  
Wantha, Sarawuth, MSc  
Weber, Peter C., Prof. Dr. med.  
Weber, Christian, Univ.-Prof. Dr. med.  
Winkels, Holger, Dipl. Biol.

---

Zernecke, Alma, Priv.-Doz. Dr. med.  
Zhao, Zhen  
Zimmer, Brigitte

## Publikationen

### Original Articles

#### 2010

Bai L, Beckers L, Wijnands E, Lutgens SP, Herias MV, Saftig P, Daemen MJ, Cleutjens K, Lutgens E, Biessen EA, Heeneman S. Cathepsin K gene disruption does not affect murine aneurysm formation. *Atherosclerosis* 2010;209:96-103.

Bampalis VG, Khandoga AL, Siess W. Fluoxetine inhibition of 5-HT-potentiated platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2010;104:1272-4.

Berres ML, Rueland A, Koenen RR, Moreno Zaldivar M, Schmitz P, Streetz KL, Gassler N, Weiskirchen R, Weber C, Trautwein C, Wasmuth HE. Antagonism of the chemokine CCL5 (RANTES) ameliorates experimental liver fibrosis in vivo. *J Clin Invest* 2010;120:4129-40.

Braunersreuther V, Pellieux C, Pelli G, Burger F, Steffens S, Montessuit C, Weber C, Proudfoot A, Mach F, Arnaud C. Chemokine CCL5/RANTES inhibition reduces myocardial reperfusion injury in atherosclerotic mice. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:789-98.

Drechsler M, Megens RTA, van Zandvoort M, Weber C, Soehnlein O. Hyperlipidemia-triggered neutrophilia promotes early atherosclerosis. *Circulation* 2010;122:1837-45.

Dwivedi S, Pandey D, Khandoga AL, Brandl R, Siess W. Rac-1-mediated signalling plays a central role in secretion-dependent platelet aggregation in human blood stimulated by atherosclerotic plaque. *J Transl Med* 2010;8:128.

Felker P, Sere K, Lin Q, Becker C, Hristov M, Hieronymus T, Zenke M. TGF-beta1 accelerates dendritic cell differentiation from common dendritic cell progenitors and directs subset specification toward conventional dendritic cells. *J Immunol* 2010;185:5326-35.

Goetzenich A, Hatam N, Zernecke A, Weber C, Czarnotta T, Autschbach R, Christiansen S. Alteration of matrix metalloproteinases in selective left ventricular adriamycin-induced cardiomyopathy in the pig. *J Heart Lung Transplant* 2010;28:1087-93.

Hristov M, Gümbel D, Shagdasuren E, Lutgens E, Zernecke A, Weber C. Soluble CD40 ligand impairs the function of peripheral blood angiogenic outgrowth cells and increases neointimal formation after arterial injury. *Circulation* 2010;121:315-24.

Hristov M, Leyendecker T, Schuhmann C, von Hundelshausen P, Heussen N, Kehmeier E, Krötz F, Sohn HY, Klauss V, Weber C. Circulating monocyte subsets and cardiovascular risk factors in coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2010;104:412-4.

Hristov M, Schmitz S, Schuhmann C, Leyendecker T, von Hundelshausen P, Krötz F, Sohn HY, Nauwelaers FA, Weber C. An optimized flow cytometry protocol for analysis of angiogenic monocytes and endothelial progenitor cells in peripheral blood. *Cytometry A* 2010;75:848-53.

Kenne E, Soehnlein O, Genové G, Rotzius P, Eriksson EE, Lindboom L. Immune cell recruitment to inflammatory foci is impaired in mice deficient in basement membrane protein laminin alpha 4. *J Leukoc Biol* 2010;88:523-8.

Khandoga AL, Pandey D, Welsch U, Brandl R, Siess W. GPR92/LPA5 lysophosphatidate receptor mediates megakaryocytic cell shape change induced by human atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Res* 2010;90:157-64.

Kraemer S, Lue H, Zernecke A, Kapurniotu A, Andreotto E, Frank R, Lennartz B, Weber C, Bernhagen J. MIF-chemokine receptor interactions in atherogenesis are dependent on an N-loop-based two-site binding mechanism. *FASEB J* 2010;25:894-906.

Liehn EA, Piccinini A, Koenen RR, Fatu R, Soehnlein O, Kungl A, Weber C. A potent CCL2 antagonist suitable for combined treatment of vascular and ischemia-reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1847-57.

Lievens D, Zerneck A, Seijkens T, Soehnlein O, Beckers L, Munnix IC, Wijnands E, Goossens P, van Kruchten R, Thevissen L, Boon L, Flavell RA, Noelle RJ, Gerdes N, Biessen EA, Daemen MJ, Heemskerk JW, Weber C, Lutgens E. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis. *Blood* 2010;116:4317-2.

Loges S, Schmidt T, Tjwa M, van Geyte K, Lievens D, Lutgens E, Vanhoutte D, Borgel D, Plaisance S, Hoylaerts M, Luttun A, Dewerchin M, Jonckx B, Carmeliet P. Malignant cell fuel tumor growth by educating infiltrating leukocytes to produce the mitogen Gas6. *Blood* 2010;115:2264-73.

Lutgens E, Lievens D, Beckers L, Wijnands E, Soehnlein O, Zerneck A, Seijkens T, Engel D, Cleutjens J, Keller AM, Naik SH, Boon L, Oufella HA, Mallat Z, Ahonen CL, Noelle RJ, de Winther MP, Daemen MJ, Biessen EA, Weber C. Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an antiinflammatory profile. *J Exp Med* 2010;207:391-404.

Mause SF, Ritzel E, Liehn EA, Hristov M, Bidzhekov K, Müller-Newen G, Soehnlein O, Weber C. Platelet microparticles enhance the vasoregenerative potential of angiogenic early outgrowth cells after vascular injury. *Circulation* 2010;122:495-506.

Meuwese MC, Broekhuizen LN, Kuikhoven M, Heeneman S, Lutgens E, Gijbels MJ, Nieuwdorf M, Peutz CJ, Stroes ES, Vink H, van den Berg BM. Endothelial surface layer degradation by chronic hyaluronidase infusion induces proteinuria in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* 2010;5:e14262.

Penz S, Bernlochner I, Toth O, Calatzis A, Siess W. Selective and rapid monitoring of dual platelet inhibition by aspirin and P2Y12 antagonists by using multiple electrode aggregometry. *Thromb J* 2010;8:9.

Reininger AJ, Bernlochner I, Penz SM, Ravanat C, Smethurst P, Farndale RW, Gachet C, Brandl R, Siess W. A two-step mechanism of arterial thrombus formation induced by human atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1147-58.

Ren M, Guo Q, Guo L, Lenz M, Qian F, Koenen RR, Xu H, Schilling AB, Weber C, Ye RD, Dinner AR, Tang WJ. Polymerization of MIP-1 chemokine (CCL3 and CCL4) and clearance of MIP-1 by insulin-degrading enzyme. *EMBO J* 2010;29:3952-66.

Rotzius P, Thams S, Soehnlein O, Kenne E, Tseng CN, Björkström NK, Malmberg KJ, Lindbom L, Eriksson EE. Distinct infiltration of neutrophils in lesion shoulders in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Am J Pathol* 2010;177:493-50.

Sarabi A, Kramp B, Weber C, Koenen R, von Hundelshausen P. CXCL4L1 inhibits angiogenesis and induces unidirectional endothelial migration without affecting proliferation or monocyte recruitment. *J Thromb Haemost* 2010;9:209-19.

Saygili E, Schauerte P, Küppers F, Heck L, Weis J, Weber C, Schwinger RH, Hoffmann R, Schröder JW, Marx N, Rana OR. Electrical stimulation of sympathetic neurons induces autocrine/paracrine effects of NGF mediated by TrkA. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:79-87.

Saygili E, Schauerte P, Küppers F, Heck L, Weis J, Weber C, Schwinger RH, Hoffmann R, Schröder JW, Marx N, Rana OR. Acetylcholin as an age-dependent non-neuronal source in the heart. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2010;156:82-9.

Saygili E, Schauerte P, Pekassa M, Saygili E, Rackauskas G, Schwinger RHG, Weis J, Weber C, Marx N, Rana OR. Sympathetic neurons express and secrete MMP-2 and MT1-MMP to control nerve sprouting via pro-NGF conversion. *Cell Mol Neurobiol* 2010;31:17-25.

Schober L, Khandoga AL, Penz SM, Siess W. The EP3-agonist sulprostone, but not prostaglandin E2 potentiates platelet aggregation in human blood. *Thromb Haemost* 2010;103:1268-9.

Schreinemachers M, Doorschodt B, Florquin S, van den Bergh Weerman MA, Zerneck A, Idu M, Tolba R, van Gulik TM. Pulsatile perfusion preservation of warm ischaemia-damaged experimental kidney grafts. *Br J Surg* 2010;97:349-58.

Schwarz N, Pruessmeyer J, Hess MF, Pantaler E, Windoffer R, Voss M, Sarabi A, Weber C, Secchi AS, Uhlig S, Ludwig A. Requirements for leukocyte transmigration via the transmembrane chemokine CX3CL1. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:4233-48.

Shagdarsuren E, Bidzhekov K, Mause SF, Simseyilmaz S, Polakowski T, Hawlisch H, Gessner JE, Zerneck A, Weber C. C5a receptor targeting in neointima formation after arterial injury in atherosclerosis-prone mice. *Circulation* 2010;122:1026-36.

Simons D, Grieb G, Hristov M, Pallua N, Weber C, Bernhagen J, Steffens G. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. *J Cell Mol Med* 2010;15:668-78.

Shagdarsuren E, Bidzhekov K, Mause SF, Simseyilmaz S, Polakowski T, Hawlisch H, Gessner JE, Zerneck A, Weber C. C5a receptor targeting in neointima formation after arterial injury in atherosclerosis-prone mice. *Circulation* 2010;122:1026-36.

Simons D, Grieb G, Hristov M, Pallua N, Weber C, Bernhagen J, Steffens G. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. *J Cell Mol Med* 2010;15:668-78.

Soehnlein O, Eriksson S, Hjelmqvist H, Andersson A, Mörgelin M, Lindbom L, Rundgren M, Frithiof R. Anesthesia aggravates lung damage and precipitates hypotension in endotoxemic sheep. *Shock* 2010;34:412-9.

Subramanian P, Karshovska E, Reinhard P, Megens RTA, Zhou Z, Akhtar S, Schumann U, Li X, van Zandvoort M, Ludin C, Weber C, Schober A. Lysophosphatidic acid receptors LPA1 and LPA3 promote CXCL12-mediated smooth muscle progenitor cell recruitment in neointima formation. *Circ Res* 2010;107:96-105.

Subramanian P, Schober A. Neointima formation after vascular injury: is it all about CD39? *Thromb Haemost* 2010;103:257-8.

van Triest HJ, Megens RTA, van Assen HC, ter Haar Romeny BM, van Zandvoort MA. Arterial radius estimation from microscopic data using a new algorithm for circle parameter estimation. *J Biomed Opt* 2010;15:026012.

Vasina E, Heemskerk JW, Weber C, Koenen RR. Platelets and platelet-derived microparticles in vascular inflammatory disease. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9:346-54.

Wiesner C, Faix J, Himmel M, Bentzien F, Linder S. KIF5B and KIF3A/KIF3B kinesins drive MT1-MMP surface exposure, CD44 shedding, and extracellular matrix degradation in primary macrophages. *Blood* 2010;116:1559-69.

Zaldivar MM, Pauels K, von Hundelshausen P, Berres ML, Schmitz P, Bornemann J, Kowalska MA, Gassler N, Streetz KL, Weiskirchen R, Trautwein C, Weber C, Wasmuth HE. CXC chemokine ligand 4 (Cxcl4) is a platelet-derived mediator of experimental liver fibrosis. *Hepatology* 2010;51:1345-53.

Zimmermann HW, Seidler S, Nattermann J, Gassler N, Hellerbrand C, Zerneck A, Tischendorf JJ, Luedde T, Weiskirchen R, Trautwein C, Tacke F. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PLoS One* 2010;5:e11049.

## 2011

Bampalis VG, Dwivedi S, Shai E, Brandl R, Varon D, Siess W. Effect of 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists on human platelet activation in blood exposed to physiological stimuli and atherosclerotic plaque. *J Thromb Haemost* 2011;9:2112-5.

Butoi E, Gan AM, Manduteanu I, Stan D, Calin M, Pirvulescu M, Koenen RR, Weber C, Simionescu M. Cross talk between smooth muscle cells and monocytes/activated monocytes via CX<sub>3</sub>CL1/ CX<sub>3</sub>CR1 axis augments expression of pro-atherogenic molecules. *BBA Mol Cell Res* 2011;1813:2026-35.

Daissormont IT, Christ A, Temmerman L, Sampedro Millares S, Seijkens T, Rousch M, Poggi M, Boon L, van der Loos C, Daemen M, Lutgens E, Halvorsen B, Aukrust P, Janssen E, Biessen EA. Plasmacytoid dendritic cells protect against atherosclerosis by tuning T-cell proliferation and activity. *Circ Res* 2011;109:1387-95.

de Jager SC, Bermúdez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, de Waard V, Heijnen CJ, Muriana FJ, Weber C, van Berkel TJ, Kuiper J, Lee SJ, Abia R, Biessen EA. Growth Differentiation Factor-15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med* 2011;208:217-25.

Engel D, Berchers L, Wijnands E, Seijkens T, Lievens D, Drechsler M, Gerdes N, Soehnlein O, Daemen MJ, Lutgens E. Caveolin-1 deficiency decreases atherosclerosis by hampering leukocyte influx into the arterial wall and cell response. *FASEB J* 2011;25:3838-48.

Frithiof R, Soehnlein O, Eriksson S, Fenhammar J, Hjelmqvist H, Lindbom L, Rundgren M. The effects of isoflurane anesthesia and mechanical ventilation on renal function during endotoxemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:401-10.

Gerdes N, Zhu L, Ersoy M, Hermansson A, Hiemdaal P, Hu H, Hansson GK, Li N. Platelets regulate CD4<sup>+</sup> T-cell differentiation via multiple chemokines in humans. *Thromb Haemost* 2011;106:353-62.

Goyal P, Behring A, Kumar A, Siess W. STK35L1 associates with nuclear actin and regulates cell cycle and migration of endothelial cells. *PLoS One* 2011;6:e16249.

Heinrichs D, Knauel M, Offermanns C, Berres ML, Nellen A, Leng L, Schmitz P, Bucala R, Trautwein C, Weber C, Bernhagen J, Wasmuth HE. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) exerts antifibrotic effects in experimental liver fibrosis via CD74. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:17444-9.

Khandoga AL, Pandey D, Welsch U, Brandl R, Siess W. GPR92/LPA5 lysophosphatidate receptor mediates megakaryocytic cell shape change induced by human atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Res* 2011;90:157-64.

Kraemer S, Lue H, Zerneck A, Kapurniotu A, Andreetto E, Frank R, Lennartz B, Weber C, Bernhagen J. MIF-chemokine receptor interactions in atherogenesis are dependent on an N-loop-based two-site binding mechanism. *FASEB J* 2011;25:894-906.

Kuijpers MJ, Megens RTA, Nikookhesal E, Feijge MA, De Mey JG, Oude Egbrink MG, van Giezen JJ, Heemskerk J. Role of newly formed platelets in thrombus formation in rat after binding P2Y<sub>12</sub> antagonist ticagrelor. *Thromb Haemost* 2011;106:804-13.

Liehn E, Tuchscheerer N, Kanzler I, Drechsler M, Fraemohs L, Schuh A, Koenen RR, Zandler S, Soehnlein O, Hristov M, Grigorescu G, Urs A, Leabu M, Bucur I, Merx M, Zerneck A, Bernhagen J, Schober A, Weber C. Double-edged role of the CXCL12-CXCR4 axis in experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2415-23.

Poggi M, Engel D, Christ A, Beckers L, Wijnands E, Boon L, Driessen A, Cleutjens J, Weber C, Gerdes N, Lutgens E. CD40L deficiency ameliorates adipose tissue inflammation and metabolic manifestations of obesity in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2251-60.

Rana OR, Saygili E, Buhr A, Saygili E, Gemein C, Mischke K, Nolte KW, Weis J, Weber C, Marx N, Schauerte P. Chronic electrical neuronal stimulation increases cardiac parasympathetic tone by eliciting neurotrophic effects. *Circ Res* 2011;108:1209-19.

Reitsma S, Oude Egbrink MG, Heijnen VV, Megens RTA, Engels W, Vink H, Slaaf DW, van Zandvoort MA. Endothelial glycocalyx thickness and platelet-vessel wall interactions during atherogenesis. *Thromb Haemost* 2011;106:939-46.

Rowinska Z, Zander S, Zerneck A, Jacobs M, Langer S, Weber C, Merx MW, Koepfel TA. Non-invasive in vivo analysis of a murine aortic graft using high resolution ultrasound microimaging. *Eur J Radiol* 2011;

Sarabi A, Kramp B, Weber C, Koenen R, von Hundelshausen P. CXCL4L1 inhibits angiogenesis and induces undirected endothelial migration without affecting proliferation or monocyte recruitment. *J Thromb Haemost* 2011;9:209-19.

Saygili E, Schauerte P, Pekassa M, Saygili E, Rackauskas G, Schwinger RHG, Weis J, Weber C, Marx N, Rana OR. Sympathetic neurons express and secrete MMP-2 and MT1-MMP to control nerve sprouting via pro-NGF conversion. *Cell Mol Neurobiol* 2011;31:17-25.

Schober A, Hristov M, Forbrig R, Kofler S, Löhr B, Schumann U, Krötz F, Leibig M, König A, Kazcmerek I, Reichart B, Klauss V, Weber C, Sohn HY. Smooth muscle progenitor cells and CXCL12 predict the severity of cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J* 2011;32:476-84.

Schober LJ, Khandoga AL, Dwivedi S, Penz SM, Maruyama T, Brandl R, Siess W. The role of PGE<sub>2</sub> in human atherosclerotic plaque on platelet EP(3) and EP(4) receptor activation and platelet function in whole blood. *J Thromb Thrombolysis* 2011;32:158-66.

Simons D, Grieb G, Hristov M, Pallua N, Weber C, Bernhagen J, Steffens G. Hypoxia-induced endothelial secretion of macrophage migration inhibitory factor and role in endothelial progenitor cell recruitment. *J Cell Mol Med* 2011;15:668-78.

Soehnlein O, Wantha S, Simsekylimaz S, Doering Y, Megens RTA, Mause SF, Drechsler M, Smeets R, Einandy S, Schreiber F, Gries T, Vijayan S, van Zandvoort M, Agerberth B, Pham CT, Gallo RL, Hackeng TM, Liehn EA, Hristov M, Zerneck A, Klee D, Weber C. Neutrophil-derived cathelicidin protects from neointimal hyperplasia. *Sci Transl Med* 2011;3:103ra98.

Vasina EM, Cauwenberghs S, Feijge MAH, Heemskerk JWM, Weber C, Koenen RR. Microparticles from apoptotic platelets promote resident monocyte subset differentiation. *Cell Death Dis* 2011;2:e210.

Vonende O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, Quack I, Saleh A, Degenhart C, Seufert J, Seiler L, Beuschlein F, Qunikler M, Podrabsky P, Biblingmaier M, Lorenz R, Reinke M, Rump LC. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension* 2011; 57:990-5.

Weber C, Meiler S, Döring Y, Koch M, Drechsler M, Megens RTA, Rowinska Z, Bidzhekov K, Fecher C, Ribechini E, van Zandvoort M, Binder C, Jelinek Y, Hristov M, Boon L, Jung S, Korn T, Lutz MB, Förster I, Zenke M, Hieronymus T, Junt T, Zerneck A. CCL17-expressing dendritic cells drive atherosclerosis by restraining regulatory T-cell homeostasis in mice. *J Clin Invest* 2011;121:2898-910.

Zhou Z, Subramanian P, Sevilimis G, Globke B, Soehnlein O, Karshovska E, Megens RTA, Heyll K, Reinholz M, van Zandvoort M, Weber C, Schober A. Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid enhances atherosclerosis through the release of CXCL1 from endothelium. *Cell Metab* 2011;13:592-600.

## Review Articles

### 2010

Gerdes N. From bystander to commander: how smooth muscle cells promote lymphoid tissue neogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:393-4.

Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 2010;17:293-307.

Jung C, Gerdes N, Fritzenwanger M, Figulla HR. Circulating levels of interleukin-1 family cytokines in overweight adolescents. *Mediators Inflamm* 2010;2010:958403.

Koenen RR, Weber C. Manipulating the chemokine system: therapeutic perspectives for atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:265-72.

Koenen RR, Weber C. Therapeutic targeting of chemokine interactions in atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:141-53.

Koenen RR, Weber C. Platelet-derived chemokines in vascular remodeling and atherosclerosis. *Semin Thromb Haemost* 2010;36:163-9.

Kramp B, Sarabi A, Koenen RR, Weber C. Heterophilic chemokine receptor interactions in chemokine signaling and biology. *Exp Cell Res* 2010;317:655-663.

Lievens D, Gerdes N, Schober A, Weber C. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:284-5.

Linder A, Soehnlein O, Akesson P. Roles of Heparin-Binding Protein in Bacterial Infections. *J Innate Immune* 2010;2:431-8.

Lip GYH, Preissner KT, Weber C. Editor's choice articles 2008-2009. *Thromb Haemost* 2010;103:3-6.

Lutgens E, Poggi M, Weber C. CD40L-CD40 fuel ignites obesity. *Thromb Haemost* 2010;103:694-5.

Mause SF, Weber C. Microparticles - protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ Res* 2010;107:1047-57.

Mause SF, Sampol J, Weber C, Dignant-George F. New horizons in vascular biology and thrombosis: Highlights from EMVBM 2009. *Thromb Haemost* 2010;104:421-3.

Noels H, Bernhagen J, Weber C. In MIF: Most Interesting Factor revisited, edited by R. Bucala, World Scientific Publishing.

Noels H, Weber C. Fractalkine as an important target of aspirin in the prevention of atherogenesis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24:1-3.

Seijkens T, Engel D, Tjwa M, Lutgens E. The role of CD154 in hematopoietic development. *Thromb Haemost* 2010;10:693-701.

Soehnlein O. An elegant defense: how neutrophils shape the immune response. *Trends Immunol* 2010;30:511-2.

Soehnlein O. Direct and alternative antimicrobial mechanisms of neutrophil-derived granule proteins. *J Mol Med* 2010;87:1157-64.

Soehnlein O, Drechsler M, Hristov M, Weber C. Functional alterations of myeloid cell subsets in hyperlipidaemia: relevance for atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2010;13:4293-303.

Soehnlein O, Lindbom L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010;10:427-39.

Soehnlein O, Lindbom L, Weber C. Mechanisms underlying neutrophil-mediated monocyte recruitment. *Blood* 2010;114:4613-23.

Soehnlein O, Weber C, Lindbom L. Neutrophil granule proteins tune monocytic cell function. *Trends Immunol* 2010;30:538-46.

Weber C. Bedside to Bench: Far from the heart: Receptor cross talk in remote conditioning. *Nat Med* 2010;16:760-2.

Weber C. Obstacles and options in the quest for drug candidates against vascular disease. *Thromb Haemost* 2010;104:1-3.

Weber C, Lip GY. Moving forward with a new editorial team for Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2010;103:1-2.

Weber C, Schober A, Zerneck A. MicroRNAs in arterial remodelling, inflammation and atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 2010;11:950-6.

Zerneck A, Weber C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2010;86:192-201.

### 2011

Douma K, Megens RTA, van Zandvoort MA. Optical molecular imaging of atherosclerosis using nanoparticles: shedding light on the darkness. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2011;3:376-88.

Drechsler M, Döring Y, Megens RTA, Soehnlein O. Neutrophilic granulocytes – promiscuous accelerators of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:839-48.

Gerdes N, Zirikli A. Co-stimulatory molecules in and beyond co-stimulation - tipping the balance in atherosclerosis? *Thromb Haemost* 2011;106:804-13.

Grommes J, Soehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 2011;17:293-307.

Hristov M, Weber C. Differential role of monocyte subsets in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:757-62.

Koenen RR, Weber C. Chemokines: established and novel targets in atherosclerosis. *EMBO Mol Med* 2011;3:713-25.

Kramp B, Sarabi A, Koenen RR, Weber C. Heterophilic chemokine receptor interactions in chemokine signaling and biology. *Exp Cell Res* 2011;317:655-63.

Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:827-38.

Lip GY, Weber C. Clinical and basic science articles from Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2011;105:202-5.

Lutgens E, Binder CJ. Immunology of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:755-6.

Megens RTA, Kemmerich K, Pyta J, Weber C, Soehnlein O. Intravital imaging of phagocyte recruitment. *Thromb Haemost* 2011;105:802-10.

Megens RTA, Soehnlein O. Seeing is believing; an update on modalities to image inflammation in vivo. *Thromb Haemost* 2011;105:774-5.

Noels H, Weber C. Catching up with important players in atherosclerosis: type I interferons and neutrophils. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:144-5.

Schober A, Weber C. Bone marrow-derived smooth muscle cells are breaking bad in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1258-9.

Weber C, Lip GY. Commencing 2011 with Thrombosis and Haemostasis - and looking to the future. *Thromb Haemost* 2011;105:1-2.

Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011;17:1410-22.

Weber C, Soehnlein O. ApoE controls the interface linking lipids and inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2011;121:3825-27.

Wildhagen KC, Lutgens E, Loubele ST, Ten Cate H, Nicolaes GA. The structure-function relationship of activated protein C. Lessons from natural and engineered mutations. *Thromb Haemost* 2011;106:1034-45.

Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen MJAP, Falk E, Garcia HM, Herrmann J, Hofer I, Jukema JW, Krams R, Kwak B, Marx N, Naruszewicz M, Newby A, Pasterkamp G, Serruys PWJC, Waltenberger J, Weber C, Tokgözoğlu L. Stabilisation of atherosclerotic plaques. *Thromb Haemost* 2011;106:1-19.

## Impressum

### Herausgeber:

Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK)  
August Lenz-Stiftung

### Leitung:

Prof. Dr. Christian Weber

### Konzeption:

Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten (IPEK)  
Pettenkofferstraße 8a & 9  
80336 München  
Web: [www.kreislaufinstitut.de](http://www.kreislaufinstitut.de)

### Redaktion und Text:

Dr. T. Koenen, Dr. R. Megens, Prof. Dr. C. Weber

### Redaktionelle Mitarbeit:

Prof. Dr. R. Lorenz, Prof. Dr. W. Siess, Prof. Dr. M. Lutgens, PD Dr. O. Söhnlein,  
Dr. P. von Hundelshausen, PD Dr. M. Hristov, Dr. N. Gerdes, PD. Dr. R. Koenen

### Gestaltung, Satz und Layout:

cachelle  
grafikdesign

Claudia Müller  
Mail: [cachelle.grafikdesign@googlemail.com](mailto:cachelle.grafikdesign@googlemail.com)  
Web: [www.cachelle-grafikdesign.de](http://www.cachelle-grafikdesign.de)

### Druck:

PRINTello GmbH  
Geretsrieder Str. 10a  
81379 München | Germany  
Mail: [info@printello.de](mailto:info@printello.de)  
Web: [www.printello.de](http://www.printello.de)

