Gendermedizinische Forschung gewinnt zunehmend Aufmerksamkeit

Wissenschaftspreis 2021 des Dt. Ärztinnenbundes an Dr. Suzan Al-Gburi

Dr. med. Suzan Al-Gburi

Dr. med. Suzan Al-Gburi von der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden erhielt Ende Oktober 2021 den mit 4000 Euro dotierten Wissenschaftspreis des Deutschen Ärztinnenbundes e.V. (DÄB). Der Preis würdigt ihre wissenschaftliche Arbeit zu geschlechtsspezifischen Unterschieden bei Herz-Kreislauferkrankungen. Speziell wird ihre Arbeit zur „Charakterisierung von alters- und geschlechtsabhängigen Unterschieden kardiovaskulärer Struktur- und Funktionsparameter im Modell der spontan hypertensiven Ratten“ ausgezeichnet. Ihre Untersuchungen helfen, Wissenslücken über die Einflüsse auf die Gefäßgesundheit von Frauen vor der Menopause zu schließen. Obwohl bei Herz-Kreislauferkrankungen bereits viele deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen bekannt sind, werden sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien immer noch überwiegend Daten erhoben, die nur Männer betreffen. In ihrer Laudatio hob die Vizepräsidentin und Juryvorsitzende Prof. Kaczmarczyk den hohen wissenschaftlichen Standard der Arbeit hervor. Sie wies außerdem darauf hin, dass Al-Gburis Forschung auch unter ethischen Gesichtspunkten wichtig ist, weil sie sowohl weibliche als auch männliche Tiere einbezog. „Ergebnisse von Experimenten mit ausschließlich männlichen Tieren sind nur eingeschränkt aussagekräftig, weil die weiblichen Daten fehlen. Darum sterben die männlichen Tiere ohne großen Sinn. Das ist unethisch“, sagte sie.

Bei der Preisverleihung präsentierte Suzan Al-Gburi ihre Arbeit in einem Vortrag. Dabei stellte sie die hohe Relevanz von gendermedizinischer Forschung in allen Bereichen der Medizin heraus. Die junge Forscherin hofft, dass der Unterschied zwischen den Geschlechtern künftig mehr berücksichtigt wird. „In der Vergangenheit spielte er kaum eine Rolle. Das sieht man schon bei der Zulassung von Medikamenten. Bei acht von zehn Mitteln, die wieder vom Markt genommen werden mussten, waren Frauen deutlich stärker von den Nebenwirkungen betroffen“, so Al-Gburi.

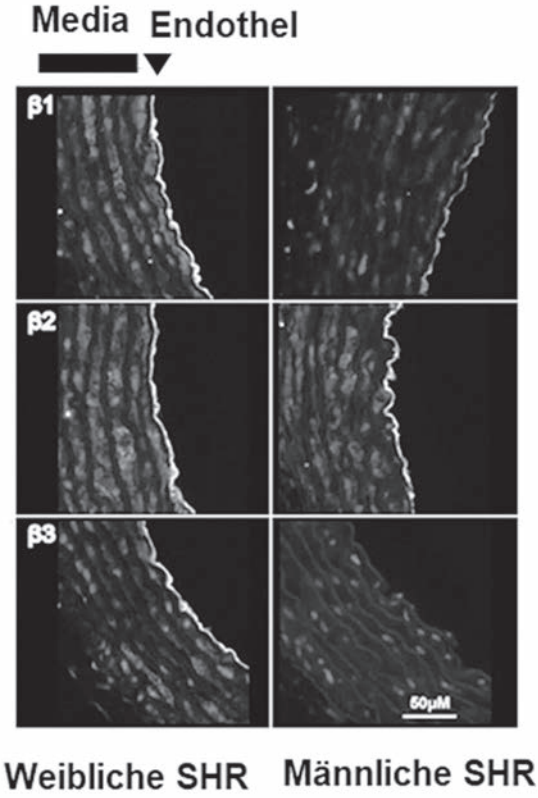
Sie selbst verknüpft nun ihre Erkenntnisse aus ihren Studien zu Gefäßerkrankungen mit ihrer aktuellen wissenschaftlichen Arbeit in der Dermatologie. „Gerade von vielen Autoimmunerkrankungen der Haut, wie beispielsweise Lupus, sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer“, so die Preisträgerin. Dabei spielen Gefäßveränderungen, die Vaskulopathien, eine wichtige Rolle. Suzan Al-Gburi untersucht, ob Therapien aus der Herz-Kreislaufmedizin sich auch bei Lupus eignen.

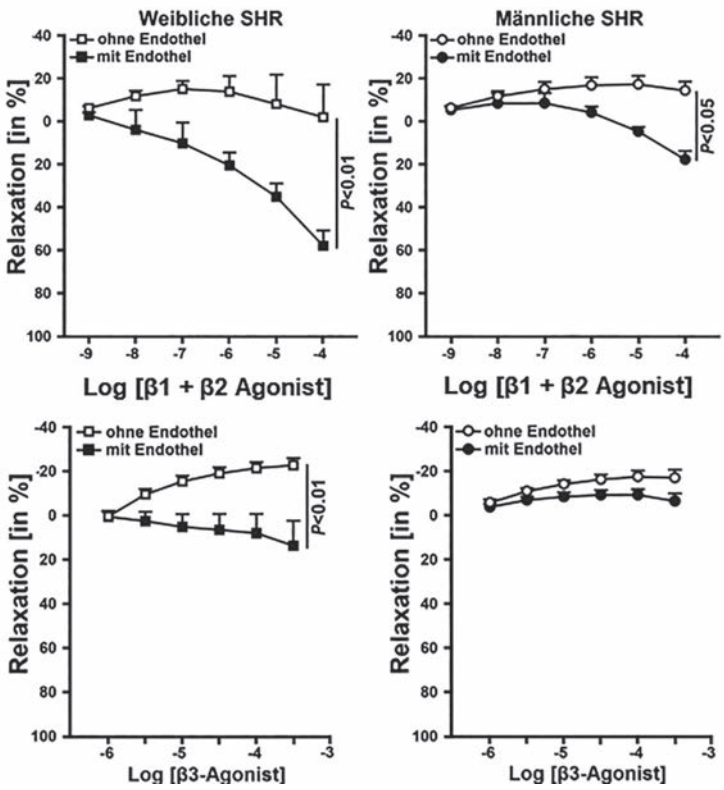
(Quelle: DÄB, mitgeteilt von SR Eva Groterath eva.groterath@aeksaar.de)

Abstract: Charakterisierung von alters- und geschlechtsabhängigen Unterschieden kardiovaskulärer Struktur- und Funktionsparameter im Modell der spontan hypertensiven Ratten

Einleitung:
Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die führende Todesursache weltweit. Während Männer insgesamt eine höhere altersstandardisierte Mortalitätsrate zeigen, erkranken Frauen in der Regel ca. zehn Jahre später. Immense Geschlechtsdisparitäten existieren jedoch auch in Risikofaktoren, Manifestationszeitpunkt, Symptomatik und Behandlungserfolg von kardiovaskulären Krankheiten. Trotz des Wissens um Geschlechtsunterschiede sind sowohl experimentelle als auch klinische Studien mit einem starken Bias zum männlichen Geschlecht behaftet. Angesichts des zunehmend jüngeren Erkrankungsalters sind vor allem prämenopausale Frauen in geschlechtsspezifischen Studien deutlich unterrepräsentiert. Obwohl die verzögerte Krankheitsprogression in Frauen auf die vasoprotektiven Effekte von Östrogenen zurückgeführt wird, konnten Studien allerdings keinen Benefit einer Hormonersatztherapie für postmenopausale Frauen belegen. Folglich sind schützende Mechanismen sowie pathophysiologische Prozesse im weiblichen Organismus noch unzureichend verstanden, sodass Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei – insbesondere jungen – Frauen nicht rechtzeitig erkannt und folglich unterdiagnostiziert bzw. untertherapiert werden.

Ziele und Methoden:
Ziel war es, die alters- und geschlechtsabhängigen Unterschiede in der aortalen und kardialen Struktur- und Funktionsveränderung in einem Modell der spontan hypertensiven Ratten (SHR) zu analysieren. Als normotensive, gesunde Kontrollen dienten Wistar-Kyoto-Ratten (WKY). Die Aorta wurde „ex vivo“ mithilfe des Mulvany-Myographen hinsichtlich der endothelabhängigen und endothelunabhängigen Vasodilatation, noradrenergen Konstriktion, Stimulation mit Angiotensin-II-Typ2-





Rezeptor-Agonisten und Antagonisten von β1-AR (CGP 20712), β2-AR (ICI 118.551), β3-AR (SR59230A) und Isoprenalin sowie β3-AR-Agonisten (BRL 37344) untersucht. Die Experimente wurden durch immunhistochemische Färbungen (der β-AR) und Real-Time-PCR ergänzt. Die Aktivitätsbestimmung von der aktiven und latenten Matrixmetalloproteinase-2 (MMP-2) in Aorta und Herz erfolgte mithilfe der Gelatinzymographie. Die Quantifikation der Kollagendeposition und Elastinrarifizierung wurde anhand histologischer Färbungen semiquantitativ analysiert.

Ergebnisse:
Die Ergebnisse zeigten, dass trotz der alters- und hypertonieabhängigen Progression der kardiovaskulären Dysfunktion und Strukturveränderungen (Remodelling), die weiblichen SHR eine besser erhaltene endotheliale Funktion, langsamere Elastindegradation sowie geringere adventitielle Fibrosierung der Aorta, kardiale Kollagenzunahme und linksventrikuläre Wandhypertrophie präsentierten. All diese Parameter waren mit einer verzögerten Aktivierung von aortaler sowie kardialer MMP-2 und einer Dominanz der AT2R assoziiert.
Im zweiten Teil meiner Doktorarbeit konnte ich die prominentere β3- und β1-adrenerge Rezeptorbesetzung und damit Relaxationsfähigkeit in der Aorta von weiblichen SHR belegen. In de-endothelisierten Gefäßen verschlechterte sich insbesondere die β3-agonistische, aber auch β1-agonistische Stimulation signifikant. Während die Beobachtungen für β1-AR mit einer deutlichen Prominenz in Gefäßen der weiblichen SHR auftrat, zeigte ich eine β3-adrenerge Gefäßrelaxation ausschließlich in weiblichen SHR. Außerdem konnte die endotheliale Expression und Funktion dieser Rezeptorgruppe nachgewiesen. Hinsichtlich der β2-AR fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Unter dem chronischen Einfluss der Hypertonie und des Alterns erschöpfte sich auch diese protektive Reserve in weiblichen SHR.

Schlussfolgerung:
Die verzögerte und mildere kardiovaskuläre Strukturanpassung der Aorta und die besser erhaltene aortale Compliance in weiblichen im Vergleich zu männlichen SHR war stark mit der Dominanz der AT2R und MasR sowie endothelialer β1- und β3-adrenerger Rezeptoren assoziiert. Unter dem chronischen Einfluss der Hypertonie und des Alterns erschöpfte sich ab einem Lebensalter von 36 Wochen auch die protektive Reserve in weiblichen SHR.
Diese Arbeit unterstreicht die immense Relevanz der multikausalen Geschlechtsdisparität im kardiovaskulären Remodelling.

Kontakt: Dr. med. Suzan Al-Gburi
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Suzan.Al-Gburi@uniklinikum-dresden.de

Literatur:
1) Al-Gburi S, Deussen AJ, Galli R, Muders MH, Zatschler B, Neisser A, Müller B, Kopaliani I. Sex-specific differences in age-dependent progression of aortic dysfunction and related cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017 May 1;312(5):R835-R849. doi: 10.1152/ajpregu.00231.2016. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28274938.
2) Al-Gburi, S., Deussen, A., Zatschler, B. et al. Sex-difference in expression and function of beta-adrenoceptors in macrovessels: role of the endothelium. Basic Res Cardiol 112, 29 (2017). https://doi.org/10.1007/s00395-017-0617-2