PD Dr. Maximilian Ackermann

Institut für Funktionelle und Klinische
Anatomie, Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz, Mainz/Institut für
Pathologie und Molekularpathologie, Helios
Universitätsklinikum Wuppertal – Universität
Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

5 Fragen an

PD Dr. Maximilian Ackermann

Träger des «Boehringer-Ingelheim-Preises für
klinische Medizin» 2020

Forschungsschwerpunkte

- Gefäßforschung
- Lungenforschung
- COVID-19

Akademischer Werdegang

- Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und an der Universität Amsterdam
- Facharzt für Anatomie
- Habilitation an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- Ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit an der Universitätsmedizin Mainz, dem Universitätsklinikum Düsseldorf und dem Helios Universitätsklinikum Wuppertal

Homepage

- www.intussusception.org

Was gab für Sie und Ihr Team den Anstoß, die Rolle der Neubildung von Blutgefäßen für verschiedene Formen von interstitiellen Lungenerkrankungen zu ergründen?

Ich beschäftige mich zusammen mit unseren Kooperationspartnern in Boston seit über einem Jahrzehnt mit der Bedeutung von Gefäßen und des Gefäßwachstums, der sogenannten Angiogenese, im Bereich von regenerativen Prozessen, Entzündung, Fibrose sowie bei der Tumorentstehung.

Die Bedeutung des Gefäßumbaus und der Angiogenese ist in vielen physiologischen und pathologischen Prozessen bis zum heutigen Tage noch völlig unverstanden, was uns kürzlich nochmals bei der COVID-19-Erkrankung schmerzlich vor Augen geführt wurde. Unser Körper enthält mehr als 80 000 Kilometer Blutgefäße – eine unvorstellbare Strecke: mehr als zweimal um den Äquator –, welche ständigen dynamischen Umbauvorgängen unterliegt. Es liegt zweifelsohne auf der Hand, dass Gefäßveränderungen und fibrotische Prozesse in einem Organ wie der Lunge, welche zu mehr als 70% aus Gefäßen besteht, zu erheblichen funktionellen Einschränkungen führt.

Würden Sie die zentralen Erkenntnisse Ihrer Forschung für unsere Leserinnen und Leser bitte zusammenfassen?

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Lungenpathologie von Herrn Professor Danny Jonigk von der Medizinischen Hochschule in Hannover haben wir untersucht, welche Rolle die Neubildung von Blutgefäßen für verschiedene Formen von interstitiellen Lungenerkrankungen spielt. Hierbei haben wir insbesondere die bekannten histopathologischen Schädigungsmuster gewöhnliche interstitielle Pneumonie (usual interstitial pneumonia, UIP), nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) und alveoläre Fibroelastose (AFE) in einem holistischen Forschungsansatz detailliert analysiert. Mithilfe der Multiplex-Genomics- und Proteomics-Plattform Nanostring, als auch mit dreidimensionalen morphologischen Methoden wie dem sogenannten Microvascular Corrosion Casting konnten wir den individuellen morphomolekularen Fingerabdruck jedes Schädigungsmusters identifizieren. Dabei konnten wir nicht nur die relevanten Gene der verschiedenen interstitiellen Lungenerkrankungen aufzeigen, sondern auch entschlüsseln, wie es genau zu den spezifischen Gefäßneubildungen kommt. Damit sind wir die ersten, die Gefäßveränderungen bei interstitiellen Lungenerkrankungen in dieser Detailschärfe dargestellt haben.

An welcher Stelle zeigt sich die hohe klinische Relevanz Ihrer Forschungsergebnisse?

Bis vor Kurzem war die Bedeutung der Blutgefäßneubildung bei der Entwicklung der fibrotischen Umbauvorgänge der Lunge wissenschaftlich noch umstritten. Unsere Arbeit konnte mithilfe neuer innovativer Verfahren erstmalig in den wichtigsten humanen Formen der Lungenfibrose zeigen, dass die Blutgefäßneubildung bei gewissen Formen der Lungenfibrose eine enorme und den Verlauf der Fibrose begünstigende Bedeutung für den Lungenumbau spielt, wozu wir ebenfalls die entscheidenden Gene identifiziert haben. Die hohe klinische Relevanz spiegelt sich in dem Umstand wider, dass die antiangiogene Therapie mit dem Wirkstoff Nintedanib mittlerweile eine entscheidende Säule in der Behandlung interstitieller Lungenerkrankungen geworden ist.

Was ist aus Ihrer Erfahrung besonders wichtig, um Forschung und klinische Medizin optimal miteinander zu verbinden?

Bei der interdisziplinären Vernetzung zwischen Forschung und klinischer Medizin nimmt meines Erachtens die klinische Fachdisziplin Pathologie eine entscheidende Rolle als Lotse ein. Die Komplexität vieler Erkrankungen lässt sich leider vielfach nicht in transgenen Mausmodellen abbilden. Das betrifft neben der Onkologie insbesondere die Manifestation vieler nicht neoplastischer Lungenerkrankungen, die vielfach ähnlich hohe Mortalitätsraten wie Tumorerkrankungen aufweisen, jedoch bis zum heutigen Tage lediglich anhand des histomorphologischen Bildes in Subkategorien eingeordnet werden. Neben einer zielgenaueren molekularen Diagnostik messe ich insbesondere der morphomolekularen Charakterisierung des Lungengewebes nach antifibrotischer Therapie eine klinisch relevante Bedeutung zu. Als herausragendes und weltweit einzigartiges Beispiel für die translationale Vernetzung von Forschung und klinischer Medizin wäre die Arbeitsgruppe Lungenforschung von Herrn Professor Danny Jonigk am Institut für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover zu nennen. Die Arbeitsgruppe von Professor Jonigk hat nicht nur eine umfassende Referenzbiobank von humanen Lungenerkrankungen aufgebaut, sondern stellt diese vollumfänglich charakterisierte Gewebe- und Datenbank vielen Forschungsgruppen weltweit für weitere Projekte zur Verfügung.

Was begeistert Sie besonders an Ihrer Arbeit in der Forschung?

Es hat mich großer Freude erfüllt, dass wir im letzten Jahr zu Beginn der globalen COVID-19-Pandemie in einem internationalen Team mit Professor Jonigk die Pathophysiologie der COVID-19-Pneumonie erstmals darlegen konnten. In unserer Publikation im New England Journal of Medicine konnten wir zeigen, dass COVID-19 weit mehr als eine reine virale Atemwegserkrankung ist, sondern eher als eine vaskuläre Systemerkrankung einzuordnen ist. Das SARS-CoV-2-Virus infiziert im Gegensatz zu einer Influenza-Erkrankung neben anderen Zellen maßgeblich die Gefäßendothelien und führt zu einer systemischen COVID-19-assoziierten Mikroangiopathie mit ausgedehnten Thrombosen und Immunthrombosen. Diese generelle

Abb. 1. Dreidimensionale Gefäßausgusspräparate zeigen die mikrovaskulären Veränderungen bei der idiopathischen Lungenfibrose und bei der COVID-19-Pneumonie. Während der Gefäßbaum einer normalen Alveole (links) durch ein feingegliedertes Netzwerk einzelner Kapillare charakterisiert ist, kommt es bei der idiopathischen Lungenfibrose (Mitte) als auch bei der COVID-19-Pneumonie (rechts) zu spezifischen Veränderungen der Gefäßarchitektur und zur Blutgefäßneubildung durch die sogenannte intussuszeptive Angiogenese.

Gefäßschädigung führt nicht nur zu den klinisch beobachteten systemischen Mikrothromben, sondern auch zu einer speziellen Form der Gefäßneubildung, der sogenannten intussuszeptiven Angiogenese, die wir bereits in geringerem Umfang im Gewebe von interstitiellen Lungenerkrankungen, insbesondere bei dem NSIP-Schädigungsmuster, beobachtet haben. Bei der intussuszeptiven Angiogenese kommt es zur Rekrutierung und Inkorporation von ortsständigen oder zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen aus dem Knochenmark, die in kürzester Zeit das Gefäßnetzwerk anpassen oder verändern. Die aberrante Angiogenese durch Intussuszeption ist nicht nur in vielen Entwicklungsvorgängen oder entzündlichen Prozessen involviert, sondern trägt maßgeblich auch zur Tumorangiogenese in regressiv veränderten Neoplasien bei.

Haben Sie ganz herzlichen Dank für das Interview, Herr Dr. Ackermann!

Weiterführende Literatur

1. Ackermann M, Stark H, Neubert L, et al.: Morphomolecular motifs of pulmonary neoangiogenesis in interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2020;55(3):1900933.
2. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al.: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128.
3. Ackermann M, Mentzer SJ, Kolb M, et al.: Inflammation and intussusceptive angiogenesis in COVID-19: everything in and out of flow. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2003147.

ANGABEN ZUM PREIS

Mit dem Boehringer-Ingelheim-Preis sollen besonders vielversprechende, fortgeschrittene Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler an der Universitätsmedizin Mainz gefördert werden. Der Preis zeichnet exzellente wissenschaftliche Leistungen jeweils in der klinischen und der theoretischen Medizin aus und ist von der Boehringer Ingelheim Stiftung mit insgesamt 30 000 Euro dotiert.

Die Universitätsmedizin Mainz schreibt den Preis jährlich aus und bestimmt die jeweiligen Preisträgerinnen und Preisträger.

Bewerben kann sich, wer zum Beispiel als Postdoktorand an der Universitätsmedizin Mainz in der klinischen oder theoretischen Medizin forscht, dort eine Nachwuchsgruppe leitet oder eine Juniorprofessur innehat.

Weitere Informationen: www.boehringer-ingelheim-stiftung.de/wissenschaftspreise/boehringer-ingelheim-preis.html