

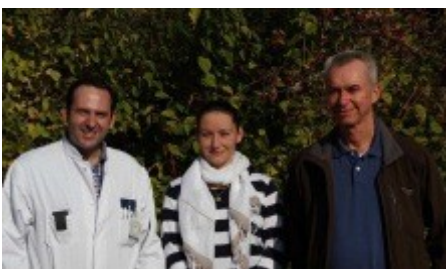
Gefäßersatz: Biomoleküle gegen den Wiederverschluss

Verstopfte Blutgefäße können wieder fit für den Durchfluss gemacht werden. Ein Problem bei Stent und Bypass ist die hohe Wiederverschlussrate. Überschießende Immunreaktionen in der Umgebung des Eingriffs können die Regeneration der angrenzenden Gefäßwände behindern und sogar zum erneuten Verschluss führen. Mithilfe der RNA-Interferenz soll dies verhindert werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in Deutschland bereits heute die Todesursache Nummer eins, und weltweit sterben nach Schätzungen der WHO jährlich rund zwölf Millionen Menschen daran. Die Risikofaktoren – zum Beispiel Übergewicht, Rauchen, Bewegungsmangel – sind inzwischen hinreichend bekannt. Trotz aufwändiger Informations- und Präventionskampagnen dürfte sich die Problematik in alternden Gesellschaften wie der unseren jedoch eher noch verschärfen.

Die häufigste direkte Ursache von Herz-Kreislauf-Störungen sind verengte und verschlossene Blutgefäße. Die Medizin bietet dafür heute zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten. So gibt es ausgefeilte Operationsmethoden, um verstopfte Gefäße mit Bypassen zu umgehen. Für diese Umleitungen werden zum Beispiel Venenabschnitte aus den Beinen des Patienten verwendet. Eine weitere Möglichkeit ist die Implantation von Stents oder künstlichem Gefäßersatz aus einem Polymer, das durch ein Metallgeflecht verstärkt werden kann. Bei kleineren Gefäßverengungen werden Ballondilatationen durchgeführt, um das Gefäß zu weiten. All diese Eingriffe werden meist durch eine medikamentöse Behandlung unterstützt und haben zusammen mit dieser und einer geänderten Lebensweise das Ziel, nachhaltig den normalen Blutfluss wiederherzustellen.

Fast jedes dritte Gefäß ist nach der OP wieder verschlussesgefährdet



Das Tübinger Forscherteam (von li nach re): PD Dr. Tobias Walker, Dr. Andrea Nolte und Prof. Dr. Hans Peter Wendel. Sie wollen siRNA zur Regeneration von Gefäßwänden einsetzen.

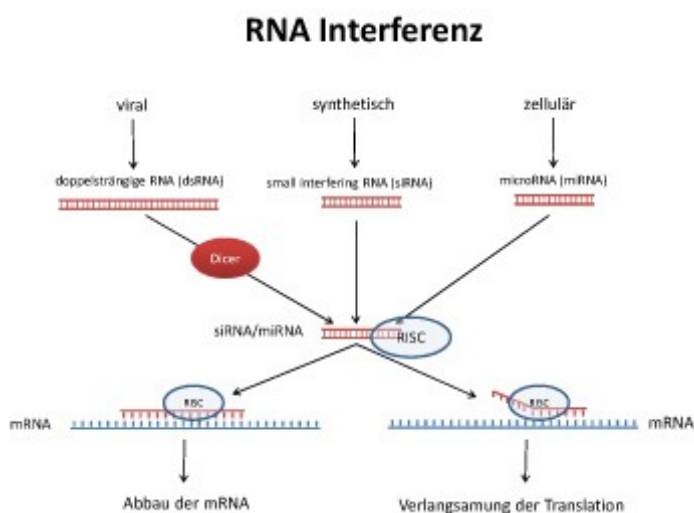
© Tübinger Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Genau diese Nachhaltigkeit ist jedoch das Problem. Sowohl nach Bypass-Operationen als auch nach

Stent-Implantationen kann es zum Wiederverschluss, zur Restenose, kommen. Je nach Studie beträgt die Restenoserate bis zu 30 Prozent und mehr. Seit etlichen Jahren gibt es nun beschichtete und Wirkstoff-freisetzende Stents, mit denen sich diese Raten verbessern lassen. Den idealen Stent gibt es aber immer noch nicht. Eine wesentliche Ursache für die Restenose ist der Eingriff selbst. Durch ihn kann lokal an der Gefäßwand eine überschießende Entzündungsreaktion ausgelöst werden. Leukozyten heften sich an die Gefäßwand und vermitteln entzündliche Prozesse, die schließlich zum Wiederverschluss führen.

Dr. Andrea Nolte, PD Dr. Tobias Walker und Prof. Dr. Hans Peter Wendel an der Tübinger Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Christian Schlensak) sind diesen Mechanismen seit Jahren auf der Spur und wollen sie mit innovativen regenerativen Verfahren knacken. In einem BMBF-geförderten Projekt haben sie gemeinsam mit Partnern aus der Industrie und des NMI Reutlingen „Gene-silencing Stents“ entwickelt. Sie sollen nach der Implantation des Gefäßersatzes dafür sorgen, dass gezielt Gene stillgelegt werden, die für die inflammatorische Kaskade wichtig sind. Da am Genom selbst keine Veränderungen vorgenommen werden, fällt diese Technologie nicht unter die Rubrik Gentherapie.

RNA-Interferenz bringt das Entzündungsgeschehen wieder ins Lot



Das Schema zeigt, wie siRNA die Translation von mRNA verlangsamt und zu ihrem Abbau führt.

© Tübinger Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Der Schlüssel zur Gen-Stilllegung ist die RNA-Interferenz. Dieser Mechanismus ist keine Erfindung der Molekularbiologen, sondern ein natürlicher Vorgang, mit dem quer durch das Tier- und Pflanzenreich und im menschlichen Organismus die Genaktivität reguliert wird. Für die Entdeckung der RNA-Interferenz erhielten Andrew Z. Fire und Craig C. Mello 2006 den Nobelpreis. Sie fanden heraus, wie einzelsträngige, kurze RNA-Stücke, die siRNA (small interfering RNA), an komplementäre mRNA (messenger-RNA) bindet und sie dadurch außer Gefecht setzt. Die siRNA wechselwirkt (interferiert) mit der mRNA, sodass diese blockiert und schließlich zerstört wird. Das Protein, für das die mRNA die Bauanleitung liefert, kann dann von der Zelle nicht mehr hergestellt werden. Schon 2004 haben Walker und Wendel angefangen, siRNA zu entwickeln. Sie suchten Sequenzen, die die Produktion von Proteinen hemmen, die für die Gefäßwandbiologie wichtig sind. „Der frühe Einstieg hat uns einen gewissen Vorsprung verschafft, wir haben unsere Ergebnisse bereits damals patentrechtlich abgesichert“, sagt Walker. Um die Verträglichkeit von Gefäßersatz zu erhöhen, hat das Team sich auf die Spur diverser Proteine gemacht, die für das Anheften oder das Einwandern von Leukozyten in das Endothel, also die innere Gefäßwand, gebraucht werden. „Beispielhaft haben wir verschiedene

Adhäsionsrezeptormoleküle untersucht und haben siRNA gefunden, die die Ausbildung der Rezeptoren tatsächlich unterbindet“, erklärt Wendel. Was sich im Ergebnis so einfach anhört, war mit viel Arbeit verbunden: Unzählige siRNA-Sequenzen wurden durchgetestet, um die zu finden, die den besten „Knock-down“ lieferten. Dabei haben sich die Tübinger Wissenschaftler zunächst auf Zielproteine wie das E-Selectin konzentriert, die in den Frühphasen der inflammatorischen Kaskade wirken. Auf diese Weise wollten sie einen möglichst umfassenden Knock-down erhalten.

Herausforderung: Die RNA an ihren Wirkort bringen



Metallgeflecht eines klassischen Stents, der in Blutgefäße eingebracht wird, um diese offen zu halten.
© Tübinger Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Die Entwicklung geeigneter siRNA war ein wichtiger Schritt in Richtung Therapie. Aber es galt noch weit mehr Herausforderungen zu meistern. So musste ein passender Transfektionsmechanismus gefunden werden, um die doppelsträngige RNA in das Cytosol von Endothelzellen in Stentnähe zu bekommen – erst in der Zelle wird die RNA enzymatisch in kleine siRNA-Schnipsel zerlegt. „Viele Transfektionsmittel, die für robuste Krebszellen wie HeLa-Zellen durchaus geeignet sind, töten Endothelzellen ab und kamen deshalb für uns nicht infrage“, so Nolte. Als weitere Hürde beschreiben die Forscher die unbeschadete Ansteuerung der Zielzellen: „Wir stießen auf zahlreiche technische Schwierigkeiten, mussten zum Beispiel eine passende Verkapselung für die RNA entwickeln, damit sie nicht durch RNAsen zerstört wird. Und wir mussten eine geeignete Möglichkeit finden, die Kapseln zusammen mit dem Polymer zu immobilisieren, mit dem der Stent beschichtet wird.“ Auch die Freisetzungskinetik muss stimmen, denn die siRNA soll nur so lange wirken, wie das Gewebe durch den operativen Eingriff gereizt ist.

„Das Zusammenspiel der Komponenten mit der Gefäßwandbiologie hat uns am meisten Kopfzerbrechen bereitet. Wir mussten in vielerlei Hinsicht die richtige Kombination zwischen Wirkung und Verträglichkeit finden“, fasst Wendel zusammen. Das ist inzwischen gelungen. Heute, in der Endphase des BMBF-Projektes, befinden sich die Forscher in der Validierungsphase der neuen Technologie. „Eines der am Projekt beteiligten Unternehmen ist ein Stenthersteller, der die ‚Gen-

Silencing Stents' in absehbarer Zeit auf den Markt bringen wird", so Wendel zum auch kommerziell relevanten Projekterfolg.

Auf diesem ruhen sich die Wissenschaftler jetzt keineswegs aus. Sie wollen das Prinzip auch auf andere Anwendungen übertragen, damit zum Beispiel auch pathogene Signalwege bei anderen Erkrankungen unterbrechen. „Dazu wollen wir die verkapselte RNA auf spezielle Medizinprodukte applizieren“, so Wendel. Selbst eine Anwendung bei neuronalen Stents im Gehirn kann er sich vorstellen.

Fachbeitrag

23.04.2012

leh (16.04.2012)

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Universitätsklinikum Tübingen

Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. Hans Peter Wendel (Forschungsleiter)

Calwerstr. 7/1

72076 Tübingen

Tel.: 07071/ 29 - 86 605

E-Mail: hans-peter.wendel(at)med.uni-tuebingen.de

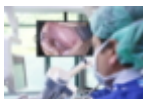
Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Medizintechnik - Technik für die Gesundheit



RNA-Interferenz: Die Zuversicht ist wieder zurückgekehrt



Regenerative Medizin nutzt patienteneigene Ressourcen