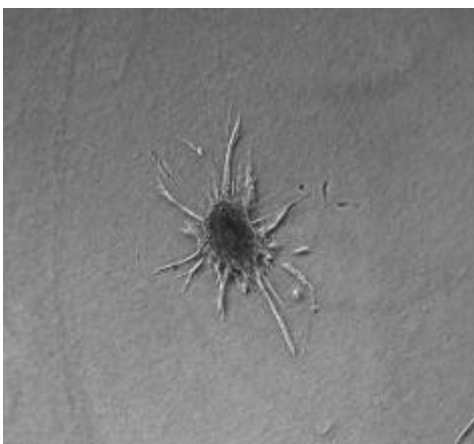


Was lässt Blutgefäße sprießen

Verkalkte Arterien oder Kapillaren – das bedeutet Blutstau im Körper, eine schlechtere Sauerstoffzufuhr, eine Überanstrengung des Herzens als Ausgleichsreaktion. Dr. Sebastian Grundmann aus der Abteilung für Kardiologie und Angiologie an der Universitätsklinik Freiburg untersucht mit seinen Mitarbeitern, wie Blutgefäße zum Wachstum angeregt werden können, damit der Blutstau auf natürliche Weise „umgeleitet“ werden kann.

Hauptäste, Nebenäste, ein Netz aus feinen Zweigen – das ist kein Baum, sondern das menschliche Blutgefäßsystem. Bis in die entfernteste Peripherie des Körpers transportiert es Nährstoffe wie Zucker oder Sauerstoff. Es entmüllt das Gewebe von Abbauprodukten und CO₂. Bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen sind einzelne Blutgefäße durch eine Arteriosklerose verstopft, die Unterversorgung des Herzens mit Sauerstoff führt zu starken Schmerzen, im schlimmsten Fall sogar zu einem Herzinfarkt. Manchmal hilft ein Herzkatheter oder ein Bypass, eine künstliche Umleitung also. „Aber rund 20 Prozent der Patienten kann mit diesen Verfahren nicht ausreichend geholfen werden“, sagt Dr. med. Sebastian Grundmann, Postdoc in der Arbeitsgruppe von Privatdozent Dr. med. Martin Moser in der Abteilung für Innere Medizin III der Uniklinik Freiburg. „Wir untersuchen deshalb, wie Blutgefäße zur Ausbildung natürlicher Umleitungen angeregt werden können.“

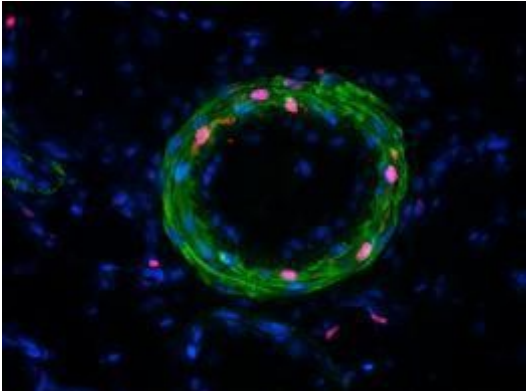
Experimentelles Modell Schaufensterkrankheit



Hier wachsen in einer Kultur aus Gefäßwandzellen neue Kapillaren heraus.
© Dr. med. Sebastian Grundmann

Manchmal verkalken Arterien so langsam, dass sich um sie herum auf natürliche Weise neue Gefäße

bilden. Welche Mechanismen tragen dazu bei? Bekannt ist, dass daran Zellen der Gefäßwände - sogenannte Endothelzellen und glatte Muskelzellen - aber auch Stammzellen oder mobile Zellen wie zum Beispiel Monozyten beteiligt sind. Botenstoffe regen in diesen Zellen genetische Programme an, sie teilen sich daraufhin, wandern, entwickeln sich teilweise zu Blutgefäßzellen, und bringen die Arterien und Kapillaren zum Wachsen. Grundmann und sein Team untersuchen momentan, welche molekularen Mitspieler dieses Spiel dirigieren. In ihrem Fokus steht zum einen der sogenannte Forkhead-Box-Transkriptionsfaktor P1. Zum anderen nehmen sie kleine RNAs – sogenannte Mikro-RNAs - unter die Lupe, für die in den letzten Jahren immer mehr regulatorische Funktionen nachgewiesen wurden.



Die Immunfluoreszenz-Färbung zeigt eine wachsende Arterie im Querschnitt (grün). Rot gefärbt sind die sich teilenden Kerne der glatten Muskelzellen.

© Dr. med. Sebastian Grundmann

Auf den Forkhead-Box-Transkriptionsfaktor P1 wurden Grundmann und seine Mitarbeiter vor einigen Jahren aufmerksam, nachdem sie künstliche Verengungen der Blutgefäße in den Beinen von Mäusen herbeigeführt hatten. Die Folge einer solchen Manipulation ist die auch als „Schaufensterkrankheit“ bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit.

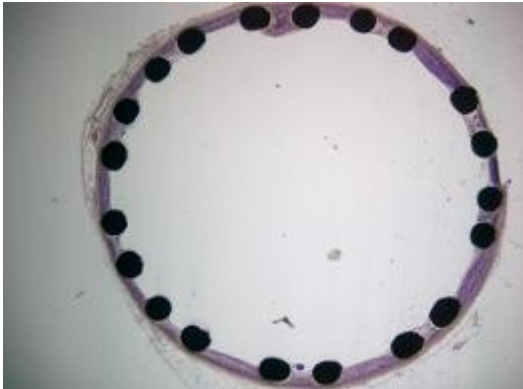
In den Gefäßwandzellen der betroffenen Tiere wurde das Molekül vermehrt gebildet. Inzwischen haben die Forscher mit molekulargenetischen Methoden die Bildung des Transkriptionsfaktors in verschiedenen Zelltypen gehemmt. In Kulturen aus solchen Zellen ist die Teilungsgeschwindigkeit deutlich reduziert. Außerdem wandern die Zellen nicht mehr so rege und bilden auch weniger neue Gefäße.

Zusammen mit Kollegen aus der Freiburger Nephrologie haben die Forscher um Grundmann im Zebrafischmodell zudem zeigen können, dass sich das Blutgefäßsystem in einem Embryo nicht korrekt entwickelt, wenn der Transkriptionsfaktor fehlt. „In welchem molekularem Netzwerk der Transkriptionsfaktor eingebunden ist und welche Gene er beeinflusst, ist noch unklar“, sagt Grundmann. „Das untersuchen wir gerade.“

Potente kleine Moleküle

Ähnliche Ergebnisse fanden die Wissenschaftler für einige Mikro-RNAs. Diese Moleküle sind in der Lage, die Boten-RNA bestimmter Gene zu blockieren. Auf diese Weise schalten sie die Produktion wichtiger Proteine ab, die auch am Gefäßwachstum beteiligt sein könnten. In ihrem Mausmodell mit verengten Beinarterien fanden Grundmann und sein Team mehrere Dutzend kleine RNAs, die plötzlich vermehrt gebildet wurden und offenbar eine Rolle bei der natürlichen Gefäßneubildung spielen. Durch Experimente mit Zellen, in denen sie die Produktion der Kandidaten entweder hemmten oder übernatürlich erhöhten, kreisten sie die Gruppe weiter ein. Inzwischen wissen sie,

dass auch diese Moleküle die Teilung und Migration von Gefäßwandzellen regulieren. In weiteren Experimenten möchten sie prüfen, ob eine Hemmung der kleinen RNAs auch in lebenden Mäusen dazu führt, dass das Wachstum von Arterien und Kapillaren gestört ist.



Ein mit TGF- β 1 beladener Stent im Querschnitt
© Dr. med. Sebastian Grundmann

Dass die Ergebnisse von Grundlagenforschung im Bereich der Angiogenese (also des Blutgefäßwachstums) auch ganz konkret genutzt werden können, zeigt ein Projekt von Grundmann, das er in seiner Zeit als Postdoc in Holland zwischen 2005 und 2007 verwirklicht hat. Dort entwickelte er zusammen mit dem Stent-Hersteller Metronic einen Stent, der mit dem Molekül TGF- β 1 beschichtet ist. Dieser Botenstoff regt das Gefäßwachstum an - das hatte ein holländischer Kollege Grundmanns zuvor gezeigt. Die millimeterdünnen Röhrchen, die in Blutgefäße eingeführt werden können, sondern den Botenstoff einige Tage lang in den Blutstrom ab und regen so ganz lokal Gefäßwachstum an. „Der Prototyp befindet sich gerade noch in einer frühen Testphase“, sagt Grundmann. „Aber immerhin: in präklinischen Studien wurde bereits gezeigt, dass das Prinzip funktioniert.“

Fachbeitrag

19.05.2009

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Sebastian Grundmann, MD PhD

Innere Medizin III (Kardiologie und Angiologie)

Universitätsklinik Freiburg

Hugstetter Strasse 55

D-79106 Freiburg

Tel.: +49 (0)761/270-3247 (Büro) / -7044 (Lab)

Fax: +49 (0)761/270-7045

E-Mail: sebastian.grundman(at)uniklinik-freiburg.de