

## Herz- und Kreislaufforschung

**Fast klingt es zu ideal, als dass es Realität werden könnte:** ein Medikament, das ausschließlich die chronische Entzündung der Atherosklerose verhindert oder stabilisiert – mit minimalen Nebenwirkungen. Für Prof. Christian Weber erscheint die Vision keineswegs weit hergeholt. Das Team des Direktors des Instituts für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten der Ludwig-Maximilians-Universität hat in jahrelanger Forschung zumindest einen molekularen Mechanismus entdeckt, der sehr spezifisch die so gefährliche Entzündung in den Gefäßwänden speist und dessen Unterbrechung das Ausmaß der Atherosklerose zumindest im Tierversuch drastisch senkt. Die Umsetzung der Grundlagenarbeit in ein Medikament ist eines der zentralen Projekte zur Vorbeugung und Therapie von Herz-Kreislauffunktionen, das Christian Weber zur „Munich Heart Alliance“ beisteuert, die wiederum als einer von sieben bundesweiten Partnern für das Deutsche Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung erwählt wurde. (Koordinator des DHKZ in München ist Prof. Weber)

„Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in den westlichen Ländern“, unterstreicht Prof. Weber. Dahinter steckt meist die Atherosklerose, die sich unterschiedlich manifestieren kann: als Herzinfarkt oder Schlaganfall, als periphere arterielle Verschlusskrankheit („Schaufensterkrankheit“) in den Beinen oder als vaskuläre Demenz im Gehirn. Es ist die kostenträchtigste Krankheitsgruppe im Gesundheitswesen.

**Die Atherosklerose erwächst über viele Jahre,** vor allem infolge einer stetig fortschreitenden Entzündung. „Sie ist die gemeinsame Endstrecke der bekannten Risikofaktoren“, sagt Christian Weber, wie beispielsweise Rauchen, Bluthochdruck oder erhöhte Blutfette, kann aber auch durch eine ungünstige genetische Veranlagung bedingt sein. Alle diese Faktoren schädigen die innerste Zellschicht der Gefäßwand, das Endothel, worauf im Zuge einer klassischen Entzündungsreaktion verschiedene Zelltypen des Immunsystems in die betroffenen Stellen einwandern. Makrophagen etwa räumen unter das Endothel geratene Fette weg, können sich aber „überfressen“ und sterben. Um die Zellreste zu entsorgen, eilen neue Makrophagen herbei. So wird die Entzündung zum Dauerzustand.

Als einer der ersten hat der Münchner Forscher erkannt, wie wichtig die Blutplättchen für den fatalen Prozess sind. Früh schon werden sie an die Läsionen gelockt und senden ihrerseits Signale aus, um andere Immunzellen anzulocken. Dann wird die Endothelschicht immer durchlässiger und quillt auf, die Makrophagen verwandeln sich in Schaumzellen und lagern haufenweise schädliches Cholesterin ein. Die atherosklerotischen „Plaques“ wachsen weiter und produzieren stetig neue Signalstoffe. Bindegewebe verdickt das Endothel nochmals. Deshalb kann in diesem Bereich des Gefäßes der Blutfluss stocken und die Sauerstoffversorgung beeinträchtigen. Folge: Endothelzellen sterben. Die Arterien werden immer starrer, der Hohlraum an den Stellen der Plaques immer enger. Bricht die dünne Schutzschicht zwischen Plaque und Gefäßinnenraum auf, nimmt das Unheil seinen Lauf. Der Plaque löst sich und kann im Zuge einer Thrombose eine hauchdünne Herzkranzarterie oder ein Gefäß im Gehirn verstopfen. Ergebnis: der Infarkt.



„Das geschädigte Endothel ruft nach Hilfe“

Prof. Christian Weber

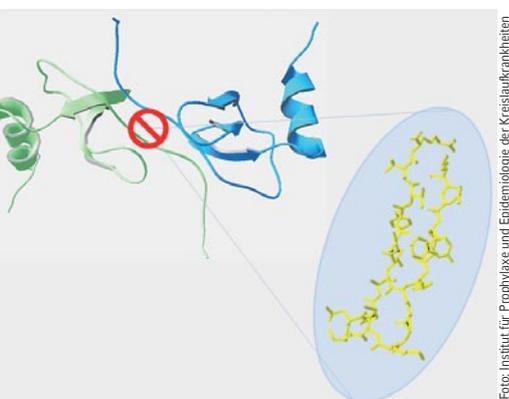


Foto: Institut für Prophylaxe und Epidemiologie der Kreislauferkrankheiten

Die Figur stellt das beschriebene Heterodimer dar (3D Struktur), im Oval ist das inhibitorische Peptid (gelb) dargestellt

In diesem unübersichtlichen Geflecht aus Zellen und molekularen Signalwegen hat Prof. Webers Team tatsächlich einen Angriffspunkt gefunden, der einzigartig für die atherosklerotische Entzündung zu sein scheint. Die Immunantwort wird kontrolliert durch eiweißartige Botenstoffe, die Chemokine, die von den Blutplättchen produziert werden und andere Immunzellen herbei rufen. Offenbar aber verbinden sich im Zuge der Atherosklerose zwei ganz bestimmte Chemokine zu einem charakteristischen Komplex, einem so genannten Heteromer, „das den Krankheitsprozess wesentlich stärker fördert als die einzelnen Chemokine“, wie Prof. Weber erklärt. Haarfein haben seine Mitarbeiter die dreidimensionale Struktur des Heteromers bestimmt, um zu sehen, wo die beiden Chemokine interagieren. Zudem haben sie nachgewiesen, dass das Heteromer in frühen Plaque-Stadien hoch konzentriert zu finden ist.

Nach dem exakten 3D-Abbild der Bindungsstellen der beiden Chemokine haben die Wissenschaftler im Labor ein Molekül mit Bereichen geschaffen, die den Bindungsstellen wie Zwillingsschwestern gleichen. Der dahinter steckende Gedanke: Als Medikament verabreicht, könnte das künstliche Molekül (CKEY genannt für den Menschen, MKEY für die Maus), die Einzel-Chemokine abfangen, deren unheilsame Verbindung verhindern und so die Plaque-Bildung vermindern. Das Medikament wurde bereits in unterschiedlichen Arten erfolgreich eingesetzt – von der Maus bis zum Affen, unserem evolutionsgeschichtlich nächsten Verwandten.

Große Teile der vorklinischen Studien hat eine in San Diego ansässige Firma erledigt, die das Knowhow der Münchner Forscher umsetzt, und in den Versuchen keine nennenswerten Nebenwirkungen festgestellt hat. Das Immunsystem samt aller Chemokine bleibt voll funktionstüchtig. „Unerwünschte Wirkungen sind beim Menschen zwar niemals auszuschließen“, sagt Christian Weber, „aber wegen der Spezifität des Moleküls sehr unwahrscheinlich.“ In absehbarer Zeit sollen klinische Studien mit Patienten beginnen. Das langfristige Ziel ist klar: Ein Medikament auf den Markt zu bringen, das die Menschen – vor allem jene mit hohem Atherosklerose-Risiko – täglich und falls nötig jahrelang nehmen, um den krankhaften Prozess aufzuhalten oder zu verhindern.

**Inzwischen haben die LMU-Wissenschaftler entdeckt**, dass sich für MKEY womöglich weitere Anwendungsgebiete eröffnen. Beispielsweise nach einem Herzinfarkt – sprich: dem Verschluss einer Herzkranzarterie – kommt es zu einer akuten Entzündung. Je schneller und effektiver sie eingedämmt wird, desto kleiner der Schaden am Herzen. Tatsächlich scheint das Heteromer auch an dieser Entzündung beteiligt zu sein, genauso wie bei den entzündlichen Prozessen eines häufigen Lungenleidens, der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.

Um die Atherosklerose einzudämmen, haben die Münchner Wissenschaftler weitere Angriffspunkte im Visier – unter anderem das wie ein Chemokin wirkende Molekül MIF (für „macrophage inhibitory factor“). Es wird während der Atherosklerose von Endothel- und glatten Muskelzellen der Gefäßwand gebildet. Die Forscher wiesen nach: Auch MIF steuert über bekannte Chemokin-Rezeptoren die Einwanderung von Entzündungszellen. In Tierversuchen haben sie zudem gezeigt, dass sich Plaques wieder

verkleinern lassen und die entzündliche Aktivität darin abnimmt, wenn MIF durch Antikörper neutralisiert wird. Oder mit einer ähnlichen Strategie wie im Falle MKEY ausgeschaltet wird. So lassen sich vorhandene Plaques stabilisieren „damit sie nicht aufbrechen und einen Herzinfarkt oder Schlaganfall verursachen“, erklärt Prof. Weber.

**Als noch visionär gilt hingegen ein Ansatz**, bei dem die Forscher einen Mechanismus verstärken wollen, mit dem sich durch Plaques lädierte Gefäßwände regenerieren – offenbar aber nicht effektiv genug. „Das geschädigte Endothel ruft nach Hilfe“, sagt Prof. Weber. Im Zuge dessen setzt es ein bestimmtes Molekül frei, eine so genannte Mikro-RNA. Dann werden stammzell-ähnliche Zellen rekrutiert, die den Schaden zu reparieren versuchen. Um den natürlichen Prozess künstlich zu verstärken, soll eine dem Original nachgebaute Mikro-RNA in Mikropartikel verpackt werden, die man mit einem Katheter an den Ort des Geschehens bringen und mit Ultraschall zum Platzen bringen könnte. „Das“, sagt Christian Weber, „wäre sehr elegant, wird aber ganz bestimmt nicht übermorgen passieren.“