

# Postboten und Türsteher

Eine Arbeitsgruppe am Herzzentrum der Uni Bonn hat den Erbgut-„Versand“ von Zelle zu Zelle untersucht. In Zukunft könnten die Ergebnisse dazu beitragen, die „zugeklebten“ Gefäßwände von Patienten mit Arteriosklerose möglichst frühzeitig zu reparieren

VON ULRIKE STRAUCH

Zwischen 60 und 90 Mal pro Minute schlägt das Herz eines erwachsenen Menschen. 60 bis 90 Mal pumpt es unter Druck das Blut dorthin, wo es gebraucht wird, um in einem Gefäßnetz von insgesamt mehr als 100 000 Kilometern jede Stelle des Körpers zu erreichen und auch sich selbst mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Eine beeindruckende Leistung, doch der Durchfluss kann sich verringern – mit gravierenden Folgen.

Bei der Arteriosklerose verändern von Bindegewebe und Kalk ummantelte Fettkerne (Plaques) unter anderem die Wände der Herzkranzarterien, die dadurch immer starrer und dicker werden. Im Laufe einer von Arteriosklerose verursachten und unbehandelt fortschreitenden Koronaren Herzkrankung (KHK) kommt es zur dauerhaften Mangel durchblutung des Herzens, bis aus dem früheren Blutstrom irgendwann tatsächlich nur noch ein Rinnsal geworden ist.

Die bekannteste akute Komplikation ist der Herzinfarkt: Brechen Plaques auf – das wird vermutlich durch Entzündungsprozesse ausgelöst – und entleeren sich ins Gefäßlumen, lagern sich dort sofort Blutplättchen an. Der dabei gebildete Blutpfropf (Thrombus) verstopft die betroffene Herzkranzarterie nunmehr komplett. Kann der Durchfluss nicht innerhalb kurzer Zeit wiederhergestellt werden, wird das umliegende, von der Sauerstoffversorgung abgeschnittene Herzmuskelgewebe (Myokard) absterben und – sofern die Patientin oder der Patient den Infarkt überlebt – später bei einer Ultraschalluntersuchung nur noch als funktionsloses Narbengewebe zu sehen sein.

Von den Ursachen der Arteriosklerose haben wohl die meisten schon gehört oder gelesen: Hohe Cholesterinwerte sowie andere Fettstoffwechselstörungen, hoher Blutdruck, Diabetes, Rauchen, erbliche Vorbelastung, Übergewicht und zu wenig Bewegung. Dies grundlegend zu ändern, dürfte dem Herzen in seiner (noch) bestehenden Leistungs-

fähigkeit und somit auch dem ganzen Körper zugutekommen. Soweit die Theorie. Die Realität allerdings – so wie sie sich den Kardiologen im Katheterlabor darstellt – sieht oft ganz anders aus. Doch was wäre, wenn es einen Weg gäbe, krankhafte Veränderungen in den Gefäßen so frühzeitig zu behandeln, dass sich derartige Prozesse aufhalten oder ihre Schäden doch so lange wie möglich hinauszögern ließen? Genau dieser Weg führt mitten hinein in die Grundlagenforschung. So haben Mediziner des Herzzentrums am Universitätsklinikum Bonn (UKB) herausgefunden, wie sich die Kommunikation zwischen einzelnen Zellen beeinflussen lässt.

Der Titel des vor Kurzem von Andreas Zietzer, Mohammed Rabiul Hosen, Georg Nickenig, Nikos Werner, Felix Jansen und anderen im Fachmagazin *Journal of Extracellular Vesicles* veröffentlichten Papers lautet: „The RNA-binding protein hnRNP1 regulates the sorting of microRNA-30c-5p into large extracellular vesicles“. Das klingt auf Anhieb rätselhaft. Doch im Gespräch mit dem Leiter der 15-köpfigen Arbeitsgruppe „Molekulare Kardiolo-

## Die Post zwischen den Zellen wird in Vesikel verpackt und verschickt

gie“, dem Oberarzt und Privatdozenten Dr. Felix Jansen, sowie den Verfassern der Publikation (Dr. Andreas Zietzer ist Assistenzarzt der Kardiologie, Dr. Mohammed Rabiul Hosen ist Naturwissenschaftler) sortieren sich Fakten und Fachbegriffe in einen verständlichen Zusammenhang.

Erleichtert wird dieses Verständnis, wenn man einen Vergleich zum Alltag heranzieht: der Post. Denn ein ganz ähnliches Verteilungssystem gibt es auch auf molekularer Ebene. Als Postboten dienen extrazelluläre Vesikel. „Es handelt sich dabei um äußerst kleine – nur etwa ein zwei Tausendstel Millimeter große – Membranbläschen, die von Zellen des Körpers ausgeschüttet und von anderen Zellen aufgenommen und

verwertet werden“, beschreibt Zietzer. „Bei krankhaften Veränderungen, die zur Arteriosklerose führen, sind sie vermehrt im Blut nachweisbar“, fügt Jansen hinzu.

Doch ebenso, wie Vesikel beim „Empfänger“ Prozesse beschleunigen können, die ihm schaden, könnten sie andererseits dazu beitragen, Zellschäden gezielt zu reparieren. „Genau darum geht es bei unserer Forschung“, sagt Jansen. Sein Blick richtet sich dabei auf die Endothelzellen, die alle Gefäße im Herz-Kreislauf-System als einer jeweils einzellige Schicht auskleiden. „Stellen Sie sich vor, Zelle A gibt die Information heraus, dass sie ihr schlecht geht und dass sie dringend Hilfe braucht. Aber wie sollte diese Hilfe aussehen – und vor allem, wie gelangt sie an Ort und Stelle?“

Die genaue Rolle der extrazellulären Vesikel bei Ursprung, Fortschreiten und Regeneration kardiovaskulärer Erkrankungen wie der Arteriosklerose ist bislang kaum untersucht worden. Die Arbeitsgruppe um Jansen hatte also zunächst einmal ein Stück Pionierarbeit zu leisten. Ihre drei Forschungsschwerpunkte reichen von der Biogenese und zellulären Wirkung (wie jetzt veröffentlicht) über das präklinische therapeutische Potenzial bis zur Bedeutung von Vesikeln bei Patienten in der klinischen Phase.

Eine fachübergreifende Zusammenarbeit mit weiteren Experten soll dazu beitragen, die Entwicklung neuer Therapieoptionen auf eine möglichst breite Basis zu stellen. Sie arbeiten und forschen an Instituten der Universität Bonn für Pharmakologie und Toxikologie, für angeborene Immunität, für kardiovaskuläre Physiologie, für Biochemie und Molekularbiologie sowie an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des UKB. Weitere Partner sind die Sporthochschule Köln und das Feinberg Cardiovascular Research Institute an der Northwestern University in Chicago. Finanziert wurde die Grundlagenforschung von der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn in Kooperation mit dem Sonderforschungsbereich „TRR259“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Extrazelluläre Vesikel sind lange Zeit grob unterschätzt worden. Würde früher angenommen, dass die Zellen sie lediglich dazu benutzen, um sich überflüssiger Proteine und anderer Moleküle zu entledigen, hat sich inzwischen gezeigt, dass Vesikel weit darüber hinaus auch maßgeblich an der Kommunikation der Zellen beteiligt sind. Pakete, verschicken und bei der Empfängerzelle abliefern – so lautet ihre Jobbeschreibung.

Doch was befördern sie da eigentlich? Proteine und Lipide sind Teil ihrer Fracht. „Daneben werden auch Nukleinsäuren (RNAs) verschickt“, ergänzt Zietzer. Diese RNAs sind Kopien von Erbinformation, die für das Ablesen von Genen in der Empfängerzelle benötigt werden. Im Ribosom (das man sich vereinfacht als eine Art 3D-Kopierer vorstellen kann) wird die RNA gelesen und auf Grundlage dieses „Auftrags“ ein Protein zusammengesetzt.

Die Forschungsgruppe um Jansen hat den Fokus vor allem auf sogenannte microRNAs (miRs) gerichtet, die für die Feinjustierung beim Ein- und Ausschalten von Genen verantwortlich sind. Sie üben großen Einfluss auf die Biologie der Empfängerzellen aus. Im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen wurden verschiede-

ne zirkulierende miRs im Blut als Biomarker für Ergebnis und Fortschreiten der Erkrankung identifiziert. „Für Wissenschaftler und Mediziner wäre es ein Durchbruch, wenn sie steuern könnten, welche solcher Informationen transportiert werden und welche nicht“, blickt Zietzer voraus.

Genau dieses Eingreifen in die Zell-zu-Zell-Kommunikation ist bisher – wie auch die Funktion der extrazellulären Vesikel – kaum untersucht worden. „Nachgeholt“ haben die Bonner Wissenschaftler dies nun mithilfe eines Massenspektrometers im Institut für Biochemie und Molekularbiologie. Mehr als 3000 Proteine und 300 microRNAs, die bereits transportiert waren, wurden dort „kleingehackt“ und dann bestimmte Stücke gezählt. „Das Massenspektrometer leistet das für Tausende bis zu Millionen dieser kleinen Stücke gleichzeitig.“

Das Ergebnis? „Wir kennen die für die Steuerungsprozesse des Trans-

## Das Ziel ist, Arteriosklerose so früh wie möglich zu behandeln

ports per Vesikel wichtigen Proteine“, zieht Co-Autor Hosen Bilanz. Wie sich herausgestellt hat, gibt es dabei ein ganz spezielles (wie üblich mit kompliziertem Namen), das die Rolle eines Türwächters oder auch Türstehers spielt. „Das heterogene nukleäre Ribonukleoprotein U (hnRNP1) hält bestimmte microRNAs der Absender-Zelle wie ein Schwamm zurück und sorgt dafür, dass sie nicht in Vesikel verpackt und zu einer anderen Zelle transportiert werden können“, erläutert Hosen. Und Andreas Zietzer fasst als Forschungsergebnis über dieses „hnRNP1“ zusammen: „Es entscheidet darüber, welche und wie viele microRNAs von der Senderzelle für den Transport freigegeben werden und welche nicht.“

Dies ist sozusagen der Hebel, an dem die weitere Forschung ansetzen kann, um microRNAs, die eine Regeneration fördern, gezielt freizusetzen und die mit schädlichen Informationen „unlichst zurückzu-

halten. Werden diese microRNAs per Vesikel verpackt und verschickt, lässt sich die Regenerationsfähigkeit kranker Gefäßzellen beeinflussen. Da diese in den sklerotierten (von Kalkablagerungen betroffenen) Gefäßen schon im Frühstadium eingeschrankt wird, hat dieses Forschungsergebnis für die Kardiologie große Bedeutung.

„Man kann“, fährt Zietzer fort, „das Protein hnRNP1 nicht nur einfach ein- und ausschalten, sondern auch seine Geometrie ändern, so dass es auch andere microRNA an sich bindet.“ Am „Informationsgehalt“ der microRNA ändert sich dadurch aber nichts – auch das hat die Vesikelforschung der Arbeitsgruppe gezeigt. „Wir sind bei unseren Untersuchungen auch darauf gestoßen, dass das Protein hnRNP1 bei chronischer Niereninsuffizienz, deutlich verändert ist“, sagt Zietzer. Nierenfunktionsstörungen sind ein wichtiges Thema für Kardiologen, denn sie können sich direkt auf die Herzaktivität auswirken.

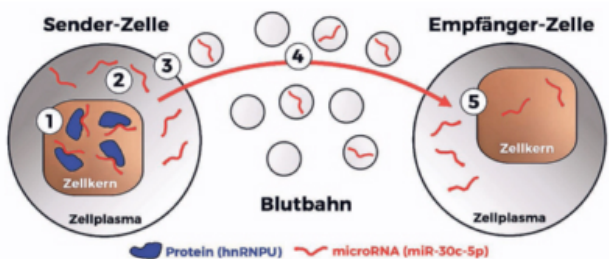
„Wir sehen jetzt schon die ersten Ergebnisse unserer Grundlagenforschung“, fasst Jansen zusammen. „Und das ist eine starke Motivation, auf diesem Gebiet weiter zu arbeiten.“ Das Ziel, wie Jansen es definiert, „besteht darin, durch spezielle RNA-Therapien langfristig bestimmte Effekte zu erzielen. Eine solche Therapie könnte darin bestehen, speziell gepackte Vesikel mit siRNA (small interfering – kleine eingreifende RNA) oder auch Mikro-RNA zu spritzen.“

Mit der konkreten Anwendung verbinden sich weitere Fragen: Wie zum Beispiel wirken sich Änderungen in der Geometrie des „Türstehers“ hnRNP1 auf die Senderzelle aus? Und welche Konsequenzen hat der „Postversand“ von microRNAs in großem Stil für die Empfängerzelle? Welche Veränderungen kann man ohne Weiteres tolerieren, welche sollten unterbunden werden? Antworten darauf wird die Forschung in der präklinischen Phase geben. So wie alles, was heute dazu beiträgt, dass auch Patienten mit einer fortgeschrittenen Koronaren Herzkrankung überleben, seinen Anfang auf molekularer Ebene genommen hat.



Wie lässt sich die Kommunikation von Körperzellen gezielt steuern? Andreas Zietzer (Mitte), Felix Jansen (links) und Rabiul Hosen (rechts) erforschen das an der Uniklinik Bonn. Hier arbeiten sie an einer sterilen Kulturbank: Mit der Pipette „erntet“ Zietzer die in einer Zellkultur gezüchteten Vesikel, um sie danach per Zentrifuge aus der Substanz herauszulösen

FOTO: FELIX HEYDER / HERZZENTRUM UNIKLINIK BONN



1. Im Zellkern der gesunden Sender-Zelle ist die microRNA durch das Protein hnRNP1 gebunden
2. Durch das gezielte Modifizieren/Ausschalten des Proteins löst sich die microRNA und verlässt den Zellkern
3. An der Zellmembran (Außenwand der Zelle) nehmen die Extrazellulären Vesikel die microRNA auf
4. Extrazelluläre Vesikel transportieren die freigesetzte microRNA zur geschädigten Empfänger-Zelle
5. Die in der geschädigten Empfänger-Zelle angelagerte microRNA beeinflusst nun die Regeneration