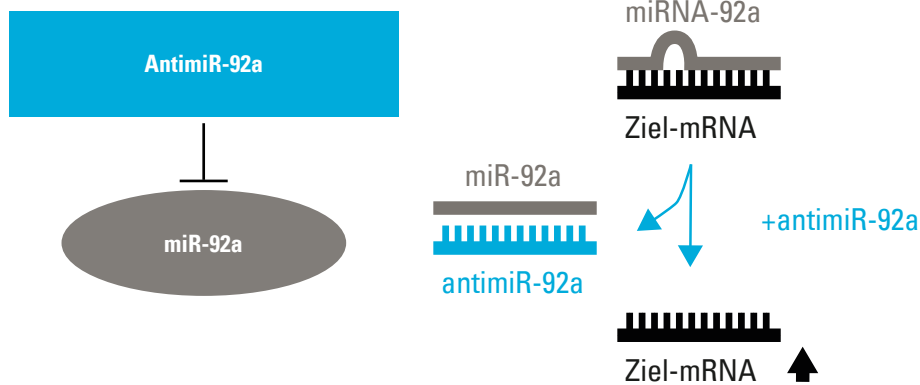


MicroRNAs HEMMEN – HERZKRANKHEITEN HEILEN

von Stefanie Dimmeler

Effekte von antimiR-92



Therapeutische Effekte von AntimiR-92a

- Herzfunktion nach Infarkt ↑
- Blutgefäß-Neubildung im Bein nach Gefäßverschluss ↑
- Entzündliche Gefäßveränderung (Atherosklerose) ↓
- Wundheilung ↑
- Metabolisches Syndrom ↓

AntimiR-92a schützt nicht nur die Gefäß-, sondern auch die Herzmuskelzellen. Diese Schutzfunktionen im gesamten Herz-Kreislauf-System lassen sich therapeutisch nutzen.

In einem Wurm wurden sie 1993 zuerst entdeckt: kleine Ribonukleinsäuren (microRNAs), die nicht für ein Protein kodieren, sondern gezielt mit Boten-RNA (mRNA) paaren. Damit stoppen sie die Übersetzung der mRNA in Protein (Translation) oder lösen den Abbau der Ziel-mRNA aus. In den folgenden Jahren wurde deutlich, dass microRNAs auch beim Menschen eine wichtige Rolle spielen. Möglicherweise ist jedes dritte oder vierte Gen durch microRNA reguliert. Nur zwei bis drei Prozent des humanen Genoms kodiert Proteine; die Mehrzahl der gebildeten RNAs (über 80 Prozent) haben unbekannte oder regulatorische Funktionen.

Eine microRNA kann unterschiedliche mRNAs binden und dadurch Prozesse wie Zelldifferenzierung oder Zelltod regulieren. Interessanterweise sind microRNAs bei verschiedenen Krankheiten erhöht oder reduziert.

Eine der ersten im Herz-Kreislauf-System untersuchten microRNAs ist die miR-92a. Erste Studien im Jahr 2009 zeigten, dass sie die Blutgefäßzellen schädigt. Um sie daran zu hindern, entwickelten wir verschiedene antimiRs: die Antagomirs (Cholesterin-konjugierte antisense-Moleküle) und die Locked nucleic acid (LNA)-antimiRs. Tatsächlich verbessert die Hemmung der miR-92a durch beide antimiR-Arten nicht nur die Gefäßbildung, sondern auch die Pumpfunktion nach Herzinfarkt und die Durchblutung nach einer Verschlusskrankung. Das bestätigen Untersuchungen in Großtieren

wie etwa Schweinen. Die besten Ergebnisse erzielen geringe Gaben von antimiR-92 mit einem Katheter direkt in die Infarktregion. Bei Tieren mit metabolischem Syndrom heilen außerdem Wunden schneller.

Basierend auf diesen Studien entwickelten wir antimiR-92a präklinisch weiter, unterstützt vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK). Studien zur Pharmakokinetik und Toxikologie zeigten keine genotoxische Wirkung und bis zu einer Dosierung von 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht keine Nebenwirkungen. Daher untersuchen wir nun im Rahmen einer Phase I-Studie im Menschen die Sicherheit und die wirksame Dosierung.

Eine klinische Entwicklung für weitere Indikationen ist naheliegend: Da antimiR-92a die Gefäßbildung und -funktion in verschiedenen Modellen verbessert, ist sowohl eine Anwendung bei lebensbedrohenden Herzerkrankungen (Angina pectoris bis hin zu Herzinfarkt) als auch bei chronischen Herzmuskelerkrankungen denkbar. Zudem könnte eine Behandlung von Patienten mit peripherer Verschlusskrankung und Wundheilungsstörungen in Betracht kommen. Eine kürzlich publizierte Studie zeigt auch einen positiven Effekt der miR-92a-Hemmung auf die Nierenfunktion. Da antimiRs besonders effektiv in der Niere aufgenommen werden, könnte dies ein weiterer interessanter therapeutischer Ansatz sein.