

Mechanismus und Modell der Atherosklerose: Entwicklung eines Medikamenten-Testsystems für einen neuartigen Behandlungsansatz *MeMoAthero*

AUSGANGSSITUATION: Kardiovaskuläre Erkrankungen sind für ca. 25% (Autoren in *nature* sprechen sogar von >50%) aller Todesfälle in Industrieländern verantwortlich und zeichnen somit für die Haupttodesursache. Diese Erkrankungen, deren Spätfolgen Herzinfarkt, Embolie oder Schlaganfall sind, werden primär durch die Atherosklerose initiiert. Ein wesentlicher Risikofaktor, der die Atheroskleroseentwicklung auslösen kann, ist Übergewicht. Die sich entwickelnden Fettzellen geben Adipokine ab, die ihrerseits die Endothelzellen (innerste Zellschicht der Adern) aktivieren. Dies führt letztendlich über eine ganze Reihe von Zwischenschritten zur Entwicklung eines Plaques und weiterhin zur **Stenose** (Verschluss des Gefäßes). Obwohl die Entwicklung des Plaques bis zur vollständigen Stenose gut untersucht ist, sind die davor liegenden, ganz frühen Ereignisse, der Atheroskleroseentwicklung im Detail kaum verstanden.

Der erste Teil, des hier vorgeschlagenen Projektes untersucht den Beginn der Atherosklerose-Entwicklung mittels eines hierzu adaptierten *Wound Assay*-Modells. Dazu wird aus synthetischen oder biobasierten Polymeren ein künstliches Trägermaterial entwickelt, das die Fasern der *Membrana elastica interna* nachbildet welches mit primären Endothelzellen besiedelt wird. Zudem wird das Modell an eine konkrete Ausgangssituation der frühen Atherosklerose adaptiert (mit konditioniertem [Fettzellen-] Medium), um die Entwicklung der Initialschritte der Atherosklerose bei Übergewicht besser zu verstehen. Mit diesem Modell wird es zum ersten Mal ein gewebeahes, automatisiertes *in vitro* System geben, um neu entwickelte bzw. neu zu entwickelnde Medikamente schnell und kosteneffizient und darüber hinaus mit wesentlich weniger Tierversuchen zu testen.

Der zweite Teil des Projektes beschäftigt sich mit einem erweiterten Modell für die Stenose, das auch die darunterliegende Muskelzellschicht beinhaltet. Dieses erweiterte Modell kann aber zudem genutzt werden um auch den Beginn der **Restenose** zu untersuchen. Ein wesentlicher Behandlungsansatz nach einem Herzinfarkt ist das Setzen eines Bypasses oder eines Stents. Nach dem Setzen eines Stents kommt es in ca. 30% der Fälle zur so genannten in-Stent-Restenose. Durch das mechanische Reizen der *Intima* und damit der lokalen Zerstörung der Endothelzellschicht kommt es zur Proliferation der darunter liegenden glatten Muskelzellen (und Endothelzellen) der *Media / Intima* und somit zu einem erneuten Verschluss des Blutgefäßes (Restenose), und letztendlich z.B. zu einem erneuten Herzinfarkt. Im hier vorgeschlagenen Projekt soll mittels eines entsprechend weiter-adaptierten *Wound-Assay* Modells der Beginn der Restenose untersucht und im Detail verstanden werden, um durch Fortschritte im Verständnisses die gezielte Patientenprophylaxe und -behandlung zu verbessern.

Ziele: Zurzeit werden weltweit mehr als 500.000 Ballondilatationen von Koronarstenosen pro Jahr durchgeführt. Trotz einer Vielzahl medikamentöser Ansätze zur Prophylaxe der Stenose und Restenose, sowie über 50 Studien an über 12.000 Patienten, liegt z.B. die Anzahl der Restenosen immer noch bei ca. 30%. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass bei beiden Erkrankungsschritten das initiale Anfangsstadium nicht voll verstanden ist, ergo mangels Alternative, die Behandlung zu spät ansetzt.

Laufzeit: Dezember 2012 – November 2015

Konsortium: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Technische Universität Dresden, Leibniz-Institut für Polymerforschung (IPF) Dresden, LIONEX Diagnostics & Therapeutics GmbH, Plastische und Ästhetische Chirurgie KLINIK am RING, Zentrum für Gefäßerkrankungen Köln.