

# MikroRNA-basierte Therapie für vaskuläre Erkrankungen

D. Hartmann, J. Fiedler<sup>1</sup>, K. Sonnenschein, A. Just, A. Pfanne, K. Zimmer, J. Remke, A. Foinquinos, M. Butzlaff, K. Schimmel, L. Maegdefessel, D. Hilfiker-Kleiner, N. Lachmann, A. Schober, N. Froese, J. Heineke, J. Bauersachs, S. Batkai, T. Thum<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS)

▲ In der heutigen Zeit sind Herzkreislauferkrankungen die häufigste Todesursache weltweit. Besonders Schädigungen des vaskulären Gefäßsystems, bedingt durch eine Fehlfunktion von residenten Endothelzellen,

führen zu der Entstehung vieler Erkrankungen wie Atherosklerose, Koronararterienscheidungen, Diabetes mellitus und Bluthochdruck. Dabei induziert eine unzureichende Blutversorgung der betroffenen Bereiche sowie Fehlfunktionen der Endothelzellen schwerwiegende pathologische Umbauprozesse.

An der Gefäßbildung sind viele intrazelluläre Signalwege beteiligt, die noch unzureichend verstanden sind. Eine entscheidende Rolle während der Gefäßbildung wird endothelialen Transkriptionsfaktoren wie GATA2 zugeordnet, denn der Verlust an GATA2 korreliert mit starken Gefäßdefekten. Auch sogenannte mikroRNAs (miRs, miRNAs), nicht-kodierende RNAs mit einer Länge von nur 19 bis 25 Nukleotiden, haben sich als wichtige Effek-

Referat zu: **MicroRNA-based Therapy of Gata2-deficient Vascular Disease**. *Circulation* 2016;134(24):1973-1990

toren vaskulärer Signalwege gezeigt. Diese endogen exprimierten Moleküle können die Genexpression durch mRNA-Abbau oder Translationshemmung posttranskriptional regulieren. Somit können miRNA-basierte Therapiestrategien ein vielversprechendes regulatorisches Instrument bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen sein.

In der Arbeit von Hartmann, Fiedler et

al. (1) wird gezeigt, dass die Expression des endothelialen Transkriptionsfaktors GATA2 im humanen System durch verschiedene molekulare Mechanismen, wie Endothelzellalterung, oxidativer Stress und

nährstoffarme Bedingungen, reprimiert ist. Damit einhergehend wird die Expression der pro-angiogenen GATA2-Zielgene Endothelin1, VCAM1 und ICAM1 negativ kontrolliert. Funktional führt eine reduzierte GATA2-Expression zu einer geringeren Proliferationsfähigkeit sowie zur Beeinträchtigung der Kapillarnetzbildung von humanen Endothelzellen. Außerdem führt der Verlust von GATA2 zur Repression bestimmter endothelialer miRNAs sowie zu einer verminderten Expression des miRNA-Biogeneseenzym DICER.

Die pro-angiogene miR-126 wird durch GATA2 auf transkriptionaler Ebene reguliert. Die anti-angiogenen Gene SPRED1 und FOXO3a konnten als miR-126-Zielgene identifiziert werden und tragen zu dem GATA2-Phänotyp durch Inhibition der normalen Gefäßbildung bei. Im Gegensatz zu einer GATA2-Defizienz führt eine Zugabe der miR-126 zu einer Normalisierung des Expressionsprofils bestimmter Zytokine und kann folglich an pro-angiogenen parakrinen Effekten beteiligt sein. Die intrinsische Regulation der anti-angiogenen miR-221 ist ebenfalls GATA2-abhängig und konnte über die Expressionsanalyse von miR-221 und der geclusterten miR-222 nach Verlust von GATA2 bestimmt werden. Der durch Suppression der miR-221 beobachtete GATA2-Phänotyp wird zum Teil durch die direkten pro-angiogenen miR-221-Zielgene ICAM1 und ETS1 vermittelt. Spezifische epigenetische Mechanismen führen nach GATA2-Repression zu einer verstärkten Expression des DANN-Methylierungsenzyms TET1. Die daraus resultierende globale Hypomethylierung verstärkt die Expression der anti-angiogenen miR-221 durch eine GATA2-abhängige Demethylierung einer CpG-Methylierungssinsel im Promoterbereich.

In einem translationalen Modell der Karotisverletzung zeigte sich, dass Mäuse mit einer endothelialen GATA2-

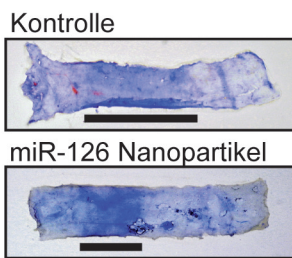


Abb. 1: Mögliche angiogene Therapieoption nach Modulation der miR-126. Abgebildet sind Gefäße der Halsschlagader im Mausmodell. Blaue Areale, die Evans Blue gefärbt wurden, kennzeichnen geschädigte Gefäße. Nach Nanopartikeltherapie mit miR-126 kommt es zu einer Rückbildung des Schadens. Somit ist die miR-126-Therapie ein innovativer therapeutischer Ansatz für die Gefäßheilung.

Defizienz eine verminderte vaskuläre Regeneration aufweisen. Die systemische Gabe von miR-126-Nanopartikeln erhöhte die Aufnahme in der Karotisarterie und verbesserte gleichzeitig das Reendothelialisierungsverhalten in dem geschädigten Gefäß von GATA2-defizienten Mäusen.

Zusammenfassend zeigen die Erkenntnisse dieser Arbeit, dass die GATA2-abhängige Regulation der miR-126 und miR-221 eine wichtige Funktion für die vaskuläre Homöostase hat. Der GATA2-defiziente Phänotyp kann über miR-126-Gabe oder endogene Repression der miR-221 revertiert werden. Somit ist eine therapeutische Modulation vor allem der miR-126 eine vielversprechende Strategie für die Behandlung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen.

## Literatur

1.Hartmann D, Fiedler J, Sonnenschein K, Just A, Pfanne A, Zimmer K, Remke J, Foinquinos A, Butzlaff M, Schimmel K, Maegdefessel L, Hilfiker-Kleiner D, Lachmann N, Schober A, Froese N, Heineke J, Bauersachs J, Batkai S, Thum T. MicroRNA-Based Therapy of GATA2-Deficient Vascular Disease. *Circulation* 2016;134(24):1973-1990.

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. Thomas Thum,  
Dr. rer. nat. Jan Fiedler (v. li.)  
Medizinische Hochschule Hannover  
Institut für Molekulare und Translationale  
Therapiestrategien (IMTTS), IFB-Tx, OE 8886  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
E-Mail: thum.thomas@mh-hannover.de  
fiedler.jan@mh-hannover.de



FOTO: FOTO: MHH/KÄSE

*1 Department of Cell and Developmental Biology, Institute of Zoology (ZOO), Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Germany; 2 Institute for Toxicology and Genetics (ITG), Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Germany; 3 Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University, Denmark; 4 Department of Cell Biology, National Cerebral and Cardiovascular Research Institute, Osaka, Japan; 5 Institute for Cardiovascular Organogenesis and Regeneration, Faculty of Medicine, University of Muenster, Germany; 6 Cells-in-Motion Cluster of Excellence, (EXC 1003-CiM), University of Muenster, Germany; 7 Department of Translational Oncology, Biological Sciences Platform, Sunnybrook Research Institute, Toronto, Kanada*