



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org  
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

**Pressemitteilung**

*Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 03/2008*

## **Angiogene Wachstumsfaktoren und ihr klinisches Potenzial**

**Prof. Dr. Johannes Waltenberger, Maastricht/Niederlande**

**Samstag, 29. März 2008 (Saal 4), 8.30 – 10 Uhr**

Die Entdeckung angiogener Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts bildete die Grundlage für die präklinische Erforschung des Konzepts der Angiogenese und der therapeutischen Angiogenese. Dieses Konzept beinhaltet die Verwendung angiogener Wachstumsfaktoren zur therapeutischen Stimulation des Gefäßwachstums.



Prof. Dr. Johannes Waltenberger

Die Onkologie spielte auf diesem Gebiet eine entscheidende Vorreiterrolle und postulierte bereits in den frühen 70er Jahren das Konzept, dass die therapeutische Hemmung der Angiogenese das Wachstum solider Tumoren begrenzen kann. Mit der Einführung spezifischer Wachstumsfaktoren-Hemmer in die onkologische Therapie konnte die Beeinflussung der Angiogenese als therapeutisches Konzept fest etabliert werden. Ein erstes Beispiel hierfür ist das Bevacizumab (Avastin®), ein Antagonist des Vascular-Endothelial-Growth-Factors VEGF, der erfolgreich in der Therapie des Kolon-Karzinoms eingesetzt wird. Mehrere andere Angiogenese-Hemmer haben den Weg in die Klinik gefunden oder befinden sich in verschiedenen Stadien der klinischen Erprobung.

Die therapeutische Modulation einer Wachstumsfaktor-Wirkung hat auch große Erwartungen in der Kardiologie geweckt. Trotz zahlreicher und initial vielversprechender Ansätze ist dieses Konzept jedoch bis heute noch nicht erfolgreich in der Kardiologie umgesetzt. Doch wo steht dieses Feld mehr als zehn Jahre nach seinem Start? Ziel ist es aufzuzeigen, auf welcher Entwicklungsstufe sich die Etablierung Wachstumsfaktor-bezogener Therapien heute befindet. Vor allem aber werden Erklärungen dafür geliefert, warum sich die Umsetzung dieses Konzeptes bislang als ungleich schwieriger erwies als die oben genannte Einführung in der Onkologie.

### **Es gibt grundlegende, konzeptionelle Probleme bei der Umsetzung des Konzepts der therapeutischen Angiogenese beziehungsweise Arteriogenese beim Patienten mit regionaler Ischämie**

Erste Berichte über die klinische Verwendung angiogener Wachstumsfaktoren in den 90er Jahren waren überaus vielversprechend. Es handelte sich aber um Phase-I/II-Studien, die weder verblindet noch kontrolliert durchgeführt wurden. Hierdurch wurde die Erwartung geweckt, dass sich das erfolgreiche präklinische Konzept problemlos in die Klinik umsetzen ließe. Dieses Konzept besagte, dass die einmalige Applikation eines Wachstumsfaktors – sei es als Gen oder als rekombinantes Protein – zu einer Induktion des regionalen Gefäßwachstums führte, wodurch das Kollateralenwachstum (auch Arteriogenese genannt) angeregt wird, was wiederum zu einer Verminderung der regionalen Ischämie beitragen kann.

Später durchgeführte klinische Phase-III-Studien zur therapeutischen Angiogenese bei koronarer Herzkrankheit beziehungsweise bei Patienten mit chronisch refraktärer Angina Pectoris, so genannte No-Option-Patienten, waren bisher negativ oder wurden aufgrund ernüchternder Zwischenanalysen vorzeitig abgebrochen. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Gabe von adenoviralem Fibroblastenfaktor-4 (Ad5FGF-4) in den AGENT-3- und AGENT-4-Studien.

Heute wissen wir, dass mehrere verschiedene Ursachen für den negativen Ausgang dieser Studien verantwortlich waren:

Die präklinischen Daten wurden bei jungen, gesunden Tieren erhoben. Offensichtlich lassen sich arteriosklerotisch geschädigte Gefäße älterer Patienten in ihrem Wachstum nicht im selben Ausmaß stimulieren.

Das Zeitfenster der Wachstumsfaktor-Wirkung (sowohl bei Gentransfer wie auch bei Proteininjektion in die Koronarzirkulation) war in klinischen Studien zu kurz gewählt. Im Tiermodell ließ sich die Effizienz der therapeutischen Angiogenese durch eine wiederholte Gabe des Wachstumsfaktors verbessern. In der klinischen Situation ist die mehrfache intrakoronare Applikation aber nicht ohne Probleme umsetzbar.

Ein vergleichbares Problem ist die ineffiziente oder nur kurzfristige Expression der Wachstumsfaktoren im Falle eines Gentransfers der ersten und zweiten Generation. Neuere Vektoren für den Gentransfer könnten durch eine prolongierte Expression des Transgens möglicherweise Abhilfe schaffen.

Die Applikation von Wachstumsfaktoren mit heutigen interventionellen Techniken ist ineffizient. Dies gilt sowohl für die intrakoronare Applikation wie auch für die intramyokardiale Applikation.

Die Selektion der Studienpatienten erfolgte suboptimal, das Patientenkollektiv war meist sehr inhomogen. Bei der AGENT-4-Studie wurden Patienten in den Stadien CCS-Klasse II-IV eingeschlossen.

## **Kardiovaskuläre Risikofaktoren wirken sich negativ auf das Funktionieren angiogener Wachstumsfaktoren aus**

Die angewandte Grundlagenforschung lieferte in den vergangenen Jahren ein weiteres, möglicherweise ganz wesentliches Argument, warum die Wirksamkeit angiogener Wachstumsfaktoren beim Patienten mit vaskulären Erkrankungen limitiert ist. In Gegenwart verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren wurde nämlich eine gestörte Signalweiterleitung beobachtet. Dies bedeutet, dass ein angiogener Wachstumsfaktor wie das VEGF zwar zu einer Aktivierung spezifischer Rezeptoren an den Zielzellen (Endothelzellen und Monozyten) führt, dass der funktionelle Effekt aber nicht (oder nur abgeschwächt) in der Zelle ankommt. Somit bleibt die Anwendung des Wachstumsfaktors ineffizient.

Konkret ist die Signalweiterleitung von VEGF beim Diabetes mellitus, bei der Hypercholesterolämie und beim Raucher massiv gestört. Dies erklärt die Ineffizienz der Wachstumsfaktor-Applikation beim Großteil der Patienten mit einer fortgeschrittenen atherosklerotischen Erkrankung. Die Prävalenz der genannten kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei diesen Patienten vergleichsweise hoch.

## **Die Zukunft des Konzepts der therapeutischen Verwendung angiogener Wachstumsfaktoren**

Das Konzept der therapeutischen Angiogenese und Arteriogenese funktioniert im präklinischen Modell und erscheint auch in der Klinik erfolgreich umsetzbar. Dieses Ziel ist allerdings an einige Voraussetzungen gebunden: Dies beinhaltet die Identifikation der Patienten, die positiv auf einen gegebenen Wachstumsfaktor-Stimulus reagieren. Entsprechende Biomarker und dazugehörige Tests werden derzeit evaluiert und validiert. Weiterhin kann die Entschlüsselung der bestehenden Signaldefekte und deren mögliche Korrektur zu einer Optimierung des Konzepts der therapeutischen Angiogenese beitragen. Definiertes Ziel ist die Sicherstellung einer definierten Mindest-Konzentration angiogener Faktoren über einen protrahierten Zeitraum (Tage bis Wochen) in einem umschriebenen Areal (des Kollateralenwachstums) bei erhaltener Funktionstätigkeit des Zielgewebes.