

Verstopft: Ein Pfropf aus roten Blutkörperchen und Fibrinfäden (grau) verschließt ein Blutgefäß. Wie die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme zeigt, ist der Blutfluss gestoppt. Während solch ein Gerinnsel bei Verletzungen gewünscht ist, kann es – versehentlich ausgelöst – Lebensgefahr bedeuten.



## GENOMFORSCHUNG FÜR GEPLANTE NEUE THROMBOSE-MEDIKAMENTE

# Ein neuer Faktor

*Forschung im Labor und am Computer: Forscher von Bayer arbeiten in einem interdisziplinären Team eng zusammen, um neue Optionen in der Thrombose-Therapie zu entwickeln. Ein neuer Ansatz: der Blutgerinnungsfaktor XI.*

Thrombose – die Bildung von Gerinnseln in den Blutgefäßen kann lebensbedrohlich sein: eine Gefahr für die Gesundheit, die nahezu jeden treffen kann. Denn wandert ein solcher Pfropf in Herz, Gehirn oder Lunge, drohen Infarkt, Schlaganfall oder Embolie. Auslöser für die gefährlichen Gerinnsel ist unsere körpereigene Blutgerinnung – eine hochkomplexe Prozesskette, an der mehr als 30 Proteine beteiligt sind. Üblicherweise schützt uns das System damit vor dem Verbluten, denn es verschließt Wunden durch eine feine Kruste.

## Erhöhtes Thromboserisiko für Kranke, Alte und Schwangere

Aber nicht immer spielt das fein aufeinander abgestimmte Team aus Gerinnungsfaktoren, Eiweißen, Botenstoffen und Blutplättchen optimal zusammen: „Besonders gefährdet sind ältere Personen und Menschen mit Begleiterkrankungen wie Diabetes, Atherosklerose oder eingeschränkter Nierenfunktion. Auch hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft oder Operationen erhöhen das Thromboserisiko“, erklärt Dr. Volker Laux, Leiter der Acute Care Forschung bei Bayer HealthCare in Wuppertal. Zusammen mit seinem Team sucht der Forscher deshalb nach neuen Wegen, um bestimmte Risikogruppen besser vor den gefährlichen Gerinnseln zu schützen.

Dazu arbeitet er eng zusammen mit Dr. Kirsten Leineweber, Leiterin der Abteilung Disease Genomics bei Bayer HealthCare in Wuppertal. Ihr Team fahndet im menschlichen Erbgut nach Zusammenhängen zwischen bestimmten Genen und Erkrankungen. „Je genauer wir das Miteinander von individueller



Im Austausch für die Patienten: Dr. Kirsten Leineweber, Leiterin der Abteilung Disease Genomics bei Bayer HealthCare, und Dr. Volker Laux, Leiter der Acute Care Forschung bei Bayer HealthCare, diskutieren über mögliche Varianten im menschlichen Gerinnungssystem.

Genetik, Thrombosen und begleitenden Erkrankungen verstehen, desto effizientere Therapien können wir entwickeln“, erklärt Leineweber. Deshalb durchkämmt sie das Genom nach besonderen Risikofaktoren: Merkmale, die die Anfälligkeit eines Menschen für die Entwicklung einer Krankheit – etwa das Risiko für Thrombose – erhöhen. Dazu vergleichen die Forscher klinische Daten von Patienten. „Wir analysieren beispielsweise, ob Menschen, die ein bestimmtes genetisches Merkmal haben, eine sogenannte Variation – oder spezifische Kombinationen von Variationen –, auch ein erhöhtes Risiko für eine Krankheit aufweisen“, so Leineweber. „Das

machen wir für jede der bis zu zehn Millionen Variationen. Da glüht der Computer.“ Ihr Team spürt in den Datenmassen auch Zusammenhänge zwischen Erbanlagen und Thrombosen auf.

## Genomanalysen am Computer helfen bei der Prävention

Diese lassen sich nutzen, um in Zukunft Patienten besser zu betreuen: „Das Risikoprofil eines Schlaganfallpatienten zeigt Gründe wie Herzrhythmusstörungen auf, die zum Hirnschlag geführt haben. Ihnen kann man dann versuchen, gezielt vorzubeugen, um einen weiteren Vorfall



In Teamarbeit zum Ziel: Dr. Imke Meyer, Manfred Schumacher, Dr. Volker Laux, Julia Straßburger und Manuela Vögler (v.li.) entwickeln im Wuppertaler Bayer HealthCare-Labor gemeinsam neue Methoden, um Patienten mit einem erhöhten Thrombose-Risiko zu helfen.

zu vermeiden", so Leineweber. Gleichzeitig ist es auch möglich, Risikofaktoren für beispielsweise eine Gefäßschwäche zu analysieren. Denn sind die Blutbahnen empfindlich, können kleine Adern in Magen, Darm oder Gehirn platzen und in

umliegendes Gewebe bluten. Somit kann die Genetik helfen, sowohl den Nutzen, aber auch die potenziellen Risiken von Therapeutika einzuschätzen.

Neue orale Antikoagulantien haben die Thrombose-Prävention in den vergangenen Jahren deutlich über den geltenden Therapiestandard hinaus verbessert. Dennoch wollen die Forscher neue Wirkungsweisen erkunden, die im Vergleich zu existierenden Therapien Nutzen und Risiko weiter verbessern könnten.

Deshalb suchen Bayer-Forscher weiter nach neuen Therapieoptionen für Thrombose-Patienten. Laux und sein Team haben – unterstützt durch die Genforscher und Bioinformatiker – bereits einen neuen Angriffspunkt in der Blutgerinnung ausfindig gemacht: „Die komplexe Kaskade wird von gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren gesteuert. Wir wollen jetzt gezielt am Gerinnungsfaktor

XI oder kurz FXI ansetzen“, so Laux. Unterstützend für diesen Ansatz war eine Risiko-Nutzen-Analyse, die Leineweber und ihr Team beisteuerten. Dazu nahmen sie genetische Daten von Patienten mit einem angeborenen Faktor-XI-Defekt unter die Lupe.

### Angeborener FXI-Defekt hängt mit Thrombose zusammen

Dabei konnte bestätigt werden: „Menschen mit erhöhten FXI-Spiegeln im Blut erleiden überdurchschnittlich oft einen Schlaganfall, Thrombosen oder eine Lungenembolie“, erklärt Leineweber. Personen, die dagegen keinen FXI bilden, entwickelten deutlich seltener Thrombosen als der Durchschnitt der Bevölkerung. Gleichzeitig stellte sich aber heraus, dass sie nicht häufiger an spontanen Blutungen litten. „Durch eine gezielte Hemmung von FXI erhoffen wir uns, eine antithrombo-

Über  
**30** verschiedene

Proteine sind an der Blutgerinnung beteiligt.

Quelle: Colman et al.

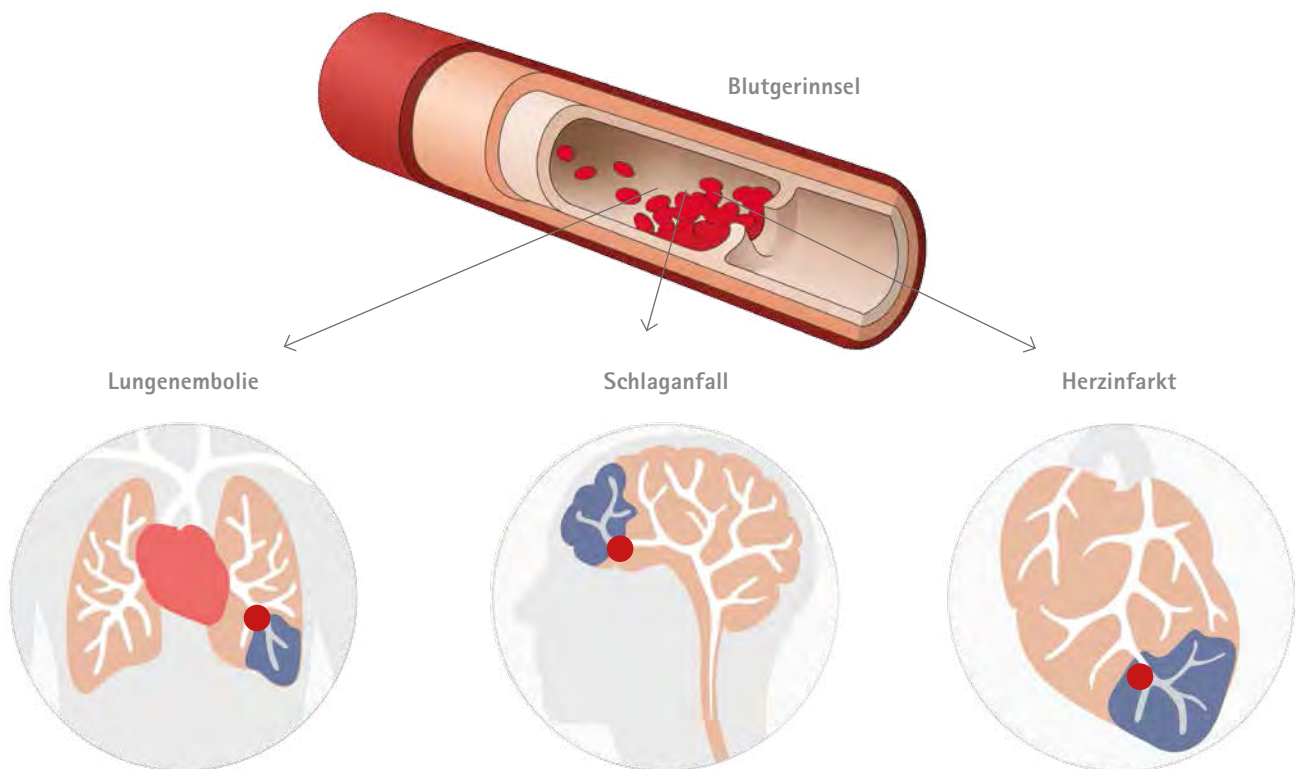




Kleines Gerinnsel, große Gefahr: Löst sich ein Thrombus in einem kleinen Blutgefäß (Foto li.) und wandert weiter in Blutgefäße, die das Gehirn mit Sauerstoff versorgen, kann dies zu einem Schlaganfall führen. Um weitere Gerinnsel rechtzeitig zu entdecken, können Neurologen wie Dr. Holger Poppert mit Hilfe eines Ultraschallgeräts zum Beispiel die Halsschlagader ihrer Patienten sehr genau untersuchen.

## Gerinnsel mit Lebensgefahr

Blutgerinnsel können für eine Reihe von schweren und lebensbedrohlichen Erkrankungen verantwortlich sein. Je nachdem, wohin der Thrombus wandert, sind unterschiedliche Organe betroffen:



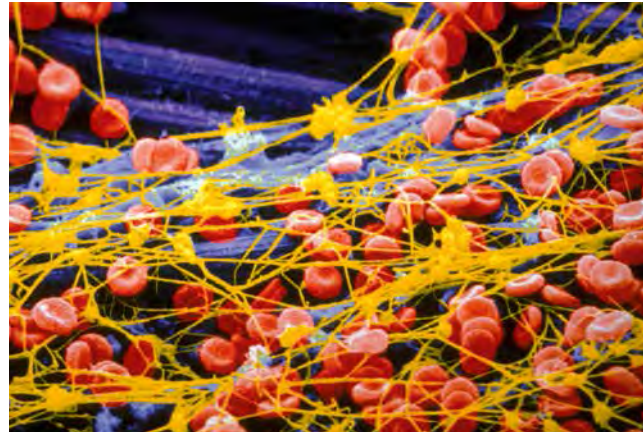
Lösen sich Teile eines **Blutgerinnsels** in einer Vene – venöse Thromboembolie genannt –, können diese bis in die Lunge wandern. Die Folge: eine **Lungenembolie**, bei der das Blut keinen Sauerstoff mehr aufnehmen kann. Jeder dritte Patient mit einer venösen Thromboembolie entwickelt auch eine Lungenembolie. Diese führt in einem Viertel der Fälle zum plötzlichen Tod.

Wenn ein **Blutgerinnsel** ins Gehirn gelangt, kann dies zu einem Schlaganfall und damit zum Absterben von Gehirnzellen führen. Die Folge: schwere Behinderungen, die je nach Größe des betroffenen Bereichs auch tödlich enden können. In den USA erleidet alle 40 Sekunden ein Mensch einen **Schlaganfall**, alle vier Minuten stirbt ein Patient an den Folgen.

Bei einem **Herzinfarkt** blockiert ein **Gerinnsel** ein Herzkranzgefäß. Die Folge: Ein Teil des Herzmuskels erhält zu wenig Sauerstoff und Nährstoffe. Auch das ist in vielen Fällen lebensbedrohlich: 15 Prozent der Patienten sterben an den Folgen des Herzinfarkts. In den USA erleidet alle 43 Sekunden ein Mensch einen Herzinfarkt, einer von fünf bleibt zunächst unerkannt.

## Flüssig wird fest

Wird ein Blutgefäß verletzt, lagern sich bestimmte Zellen, sogenannte Blutplättchen, im Bereich der Wunde an und dichten sie vorläufig ab. Gleichzeitig setzt eine Kettenreaktion ein, die zur Blutgerinnung führt: Dabei entsteht über dem verletzten Gewebe ein feines molekulares Netz, in dem Blutplättchen und andere Zellen einen Thrombus bilden, der die Wunde verschließt. Bei einem gesunden Menschen sorgt ein fein reguliertes Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren dafür, dass ein Blutgerinnsel nicht am falschen Ort entsteht – und sich nach erfolgter Abdichtung wieder auflöst. Ist diese Balance gestört, können sich Thromben auch in Blutgefäßen bilden und diese verschließen.



Molekulare Kunst: Beim gesunden Menschen bildet sich bei Verletzung eines Blutgefäßes vorübergehend ein feines Netz aus Blutkörperchen, -plättchen und Eiweißmolekülen. Es dichtet die Wunde vorläufig ab.



Bahn frei: Lebensbedrohliche Thromben, die wichtige Blutgefäße über lange Abschnitte verschließen, müssen operativ entfernt werden. Die sogenannte Thrombektomie ist ein relativ schonendes Verfahren, das Blutgefäße wieder eröffnet. Dafür nutzen Mediziner die Röntgendarstellung der Gefäße.

tische Wirkung zu erreichen, ohne das Risiko spontaner Blutungen", so Laux.

### Gerinnungsfaktor XI-Blockade: drei Therapieoptionen im Test

Mit dieser Information im Hinterkopf haben die Wissenschaftler begonnen, an drei unterschiedlichen Ansätzen zur FXI-Inhibierung zu forschen. Ein Ansatz ist darauf

ausgelegt, bereits die Entstehung von FXI in der Leber zu unterbinden. Der Entwicklungskandidat ist ein Antisense-Wirkstoff, den Wissenschaftler des Partnerunternehmens Isis Pharmaceuticals mit Sitz in den USA entdeckt und entwickelt haben. Bayer und Isis haben eine exklusive Lizenzvereinbarung über dessen Entwicklung und Vermarktung abgeschlossen. Er wird derzeit in klinischen Phase-II-Studien mit

Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium getestet, die Blutdialysen erhalten. Der Bauplan von FXI ist im Erbgut der Zellen gespeichert und wird bei Bedarf abgeschrieben. Der Antisense-Wirkstoff bindet zielgerichtet die RNA, die in das FXI-Protein übersetzt wird. Durch die Bindung des Antisense-Wirkstoffs an die RNA wird in der Zelle ein Prozess ausgelöst, der den Abbau der RNA zur



## „Neue Therapieoption“

research sprach mit Dr. Andras Gruber, CEO von Aronora Inc., über die Zukunft der Antithrombose-Therapie. Aronora hat sich auf die Erforschung neuer Thrombose-Behandlungen fokussiert und kooperiert auch mit Bayer.



**Andras  
Gruber**



### Was macht den Faktor XI zu einem vielversprechenden Target?

Der Ansatz an FXI könnte noch mehr Schutz vor unerwünschten Blutungen bieten als alle bisher auf dem Markt verfügbaren antithrombotischen Medikamente.

### Worauf stützen Sie diese Hoffnung?

In manchen Bevölkerungsgruppen kommt ein angeborener Faktor-XI-Mangel relativ häufig vor. Er verursacht jedoch nur leichte Störungen in der Blutstillung bei einem kleinen Prozentsatz dieser Menschen. Die meisten von ihnen leben ohne kennzeichnende Krankheiten oder Blutungsstörungen. So lag die Annahme nahe, dass das Blockieren der FXI-Aktivität – oder das Verhindern der Aktivierung – positive Effekte für Patienten haben könnte. Präklinische Untersuchungen mit Tieren unterstützen diese Hypothese deutlich.

### Sie entwickeln gemeinsam mit Bayer auch Antikörper.

Ein etwas länger wirkender Anti-FXI-Antikörper hat meiner Ansicht nach Aussicht auf einen neuen und äußerst effektiven

Ansatz. Denn Antikörper wirken in der Regel selektiv an ihrer Zielstruktur. Sie können sich stark voneinander unterscheiden und so an unterschiedlichen Stellen des FXI-Moleküls angreifen. Dadurch kann sich auch das klinische Sicherheitsprofil verschiedener Anti-FXI-Antikörper unterscheiden. Antikörper könnten also neue Märkte in der Herz-Kreislauf-Notfallmedizin öffnen, sprich: bei Schlaganfall, Herzinfarkt, Verbrauchskoagulopathie.

### Welche Erfahrungen haben Sie bei der Zusammenarbeit mit Bayer gemacht?

Die Arbeit seit mehreren Jahren mit dem Antikörperentwicklungsteam in Wuppertal, San Francisco und Berkeley war eine sehr gute persönliche und auch bildende Erfahrung. Außerdem habe ich viele andere hervorragende Wissenschaftler und Kliniker bei Bayer kennengelernt, von denen ich viel über die Arzneimittelentwicklung gelernt habe.

Folge hat. Dadurch wird die Produktion von FXI unterbrochen. „Das könnte sich für eine langfristige Behandlung eignen“, erläutert Laux. Basierend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen, wurde der Antikörper kürzlich in klinische Phase-I-Tests überführt.

Bei ihrem zweiten Ansatz zu FXI-Inhibierung arbeiten die Bayer-Forscher mit Experten des US-amerikanischen Biotech-Unternehmens Aronora in Oregon zusammen, das auch Teil des Bayer CoLaborator in San Francisco ist. So haben sie etwa einen spezifischen Antikörper entwickelt, der an der aktivierten Form von FXI ansetzt: dem sogenannten Faktor XIa oder FXIa. Der FXIa-Antikörper zeigte bereits sehr vielversprechende Ergebnisse in präklinischen Studien. „Selbst bei sehr hohen Dosierungen des Antikörpers haben wir bisher keine Blutungen beobach-

tet“, fasst Laux zusammen. Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse in der Präklinik wurde der Antikörper kürzlich in die Phase I der klinischen Prüfung überführt.

Neben dem Antisense-Wirkstoff und dem FXIa-Antikörper arbeiten die Bayer-Forscher auch an der Entdeckung kleiner chemischer Wirkstoffmoleküle als potenzielle dritte Therapieform, um FXI zu blockieren. Anders als bei großen biologischen Molekülen, die über subkutane oder intravenöse Injektionen verabreicht werden müssen, könnte ein kleines chemisches Molekül vielleicht oral angewendet werden. Nach vielversprechenden frühen Ergebnissen in präklinischen Studien, wurde nun ein erster Wirkstoffkandidat in Form eines kleinen Moleküls weiter in die klinische Phase-I-Entwicklung vorangebracht.

Die Bayer-Forscher nahmen die Analyse genetischer Daten von Patienten

mit einem angeborenen FXI-Defekt als Basis, um FXI als neuen Angriffspunkt im Blutgerinnungsprozess zu untersuchen. Drei unterschiedliche Behandlungsansätze befinden sich nun in der klinischen Entwicklung und müssen sich im Patienten bewähren.

Leineweber fasst zusammen: „Kardiogenomik ist ein vielversprechendes neues Feld in der pharmazeutischen Forschung. Wir hoffen, in Zukunft noch weitere therapeutische Angriffspunkte für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entdecken.“



[www.research.bayer.de/thrombose](http://www.research.bayer.de/thrombose)

Weitere Infos zum Thema