

**An den
Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2
1090 Wien
Telefon: 01/405 91 55
Fax: 01/405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at**

Dr. Barbara Messner
Herzchirurgisches Forschungslabor
Department für Chirurgie, Ebene 8H, Raum G9.03
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien



**Zwischenbericht 2015
zum
Österreichischen Herzfonds Projekt**

**NEW OPPORTUNITIES FOR THE
PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT
AND GRAFT FAILURE WITH PLANT EXTRACTS**

Dr. Barbara Messner



Kontakt:

Dr. Barbara Messner
Herzchirurgisches Forschungslabor (LeiterIn: Dr. Barbara Messner)
Klinische Abteilung für Herzchirurgie (Leiter: Univ. Prof. Dr. Günther Laufer)
Department für Chirurgie (Leiter: Univ. Prof. Dr. Micheal Gnant)
Medizinische Universität Wien
AKH Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Vienna

Tel.: 0043-(0)1-40400-69490
FAX: 0043-(0)1-40400-67760
e-mail: Barbara.Messner@meduniwien.ac.at

**An den
Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2
1090 Wien
Telefon: 01/405 91 55
Fax: 01/405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at**

Dr. Barbara Messner
Herzchirurgisches Forschungslabor
Department für Chirurgie, Ebene 8H, Raum G9.03
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien



Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen dar und werden als Erkrankungen des Herzens und der Arterien bezeichnet. Die diesen Erkrankungen zugrundeliegenden pathologische Veränderungen der Gefäße wird als Atherosklerose bezeichnet. Die Entstehung von Atherosklerose ist ein inflammatorisch geprägter Prozess in dessen Verlauf es zu einer Verdickung der Gefäßwand, der Entstehung von fettreichen Plaques und darüber hinaus zur Bildung eines Thrombus kommt. Die Entstehung eines Gefäßthrombus hat fatale Folgen da dieser zum Verschluss des betroffenen Gefäßes führt und damit zu einer Unterversorgung des betroffenen Organs, wie z.B. dem Herzen im Zuge eines Herzinfarktes.

Da die Entstehung von Atherosklerose ein sehr komplexer Prozess ist und durch viele Faktoren beeinflusst wird, sind die detaillierten Signalwege noch nicht vollständig aufgeklärt. Ausgedehnte epidemiologische Humanstudien identifizierten dabei folgende Risikofaktoren die zur Entstehung von atherosklerotischen Plaques beitragen: Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht, erhöhte Serum-Lipid-Konzentrationen, Alter sowie genetische Veranlagung. Die initialen Prozesse der Atherosklerose-Entstehung sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings nimmt man an, dass eine Schädigung des Gefäßendothels eine zentrale Rolle einnimmt. Das Endothel besteht nur aus einer Zellschicht, spielt aber eine zentrale Rolle in der Funktion der gesamten Gefäßwand. Somit hat eine Schädigung dieses Monolayers fatale Folgen, da diese Zellart an vielen physiologischen Prozessen wie z.B. dem Gefäßtonus beteiligt ist. Zudem stellt das Endothel eine Barriere zwischen dem Blutstrom und der Gefäßwand dar und ist ebenso an den Gerinnungsprozessen beteiligt. Da die Entstehung von Atherosklerose als ein entzündlicher Prozess bekannt ist, spielt das Endothel auch dabei eine große Rolle, da eine „Aktivierung“ der Endothelzellschicht durch verschiedenste Einflüsse wie z.B. oxidative Stress, eine Bindung von Immunzellen nach sich zieht. Vermittelt wird diese Bindung durch die Expression von Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche der Zellen, wie z.B. VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Die so gebundenen und aktivierten Immunzellen wandern in die Gefäßwand ein und induzieren dort

**An den
Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2
1090 Wien
Telefon: 01/405 91 55
Fax: 01/405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at**

Dr. Barbara Messner
Herzchirurgisches Forschungslabor
Department für Chirurgie, Ebene 8H, Raum G9.03
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien



eine inflammatorische Kaskade, welche wesentlich zur Entstehung von atherosklerotischen Plaques beiträgt.

Da die Schädigung des Endothels in der initialen Phase der Atherosklerose-Entstehung eine große Rolle spielt, besteht aus therapeutischer Sicht die Möglichkeit durch die Verhinderung dieses Schadens die Entstehung von Atherosklerose zu verhindern. Ziel unseres Therapieansatzes ist es nun, neue athero-protective Substanzen aus Pflanzenextrakten zu isolieren. Zur Verfügung steht uns dabei ein bereits etabliertes *in vitro*-Modell der Endothelzellaktivierung durch TNF- α (tumor necrosis factor alpha) auf aus der Nabelschnur isolierten venösen Endothelzellen. In den vergangenen Jahren waren wir bereits in der Lage die Substanz Ursolsäure aus dem Holunder zu isolieren, welche die durch TNF- α (tumor necrosis factor alpha) induzierte Expression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1) an der Oberfläche von Endothelzellen verhindern kann.¹ Zudem zeigte auch die Substanz Leoligin, welche wir aus den Wurzeln des Edelweißes isoliert haben, eine signifikante athero-protective Wirkung in einem *in vivo* Venen-Bypass Modell.²

Mit Hilfe der vorliegenden Forschungsförderung durch den Österreichischen Herzfonds möchten wir nun neue Wirkstoffe aus verschiedenen Pflanzen isolieren, welche wir dann in unserem *in vitro*-Modell auf ihre athero-protective Wirkung untersuchen. Dabei werden die Endothelzellen mit TNF- α stimuliert um die VCAM-1 Expression zu induzieren, welche dann in Form eines Zell-basierten ELISAs nachgewiesen werden kann. Als Positiv-Kontrolle wird dabei die Substanz Parthenolid (PA) verwendet, welche aus dem Mutterkraut (*Tanacetum parthenium*) isoliert wurde und nachweislich die Expression von Adhäsionsmolekülen hemmt.

Im Zuge dieser Analysen haben wir in den letzten Monaten folgende drei Pflanzenextrakte auf ihre athero-protective Wirkung hin getestet (Abbildung 1):

An den
Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2
1090 Wien
Telefon: 01/405 91 55
Fax: 01/405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at

Dr. Barbara Messner
Herzchirurgisches Forschungslabor
Department für Chirurgie, Ebene 8H, Raum G9.03
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien



- *Horminum pyrenaicum* [Radix] (Drachenmaul)
- *Knautia sylvatica* [Radix] (Wald-Witwenblume)
- *Sideritis hyssopifolia* [Herba] (Ysopblättrige Gliedkraut)



Sideritis hyssopifolia



Horminum pyrenaicum



Knautia sylvatica

Abbildung 1: Repräsentative Bilder der Pflanzen aus denen Pflanzenextrakte hergestellt wurden, welche auf ihre athero-protective Wirkung untersucht wurden.

Die Extrakte aus *Horminum pyrenaicum* und *Knautia sylvatica* zeigten bisher keine Hemmung der VCAM-1 Expression. Allerdings zeigte die Inkubation der stimulierten Zellen mit einem Extrakt aus den Blättern des Ysopblättrigen Gliedkrauts (siehe Abbildung 1) eine signifikante Hemmung der VCAM-1 Expression, wie in Abbildung 2 dargestellt.

An den
Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2
1090 Wien
Telefon: 01/405 91 55
Fax: 01/405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at

Dr. Barbara Messner
Herzchirurgisches Forschungslabor
Department für Chirurgie, Ebene 8H, Raum G9.03
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien

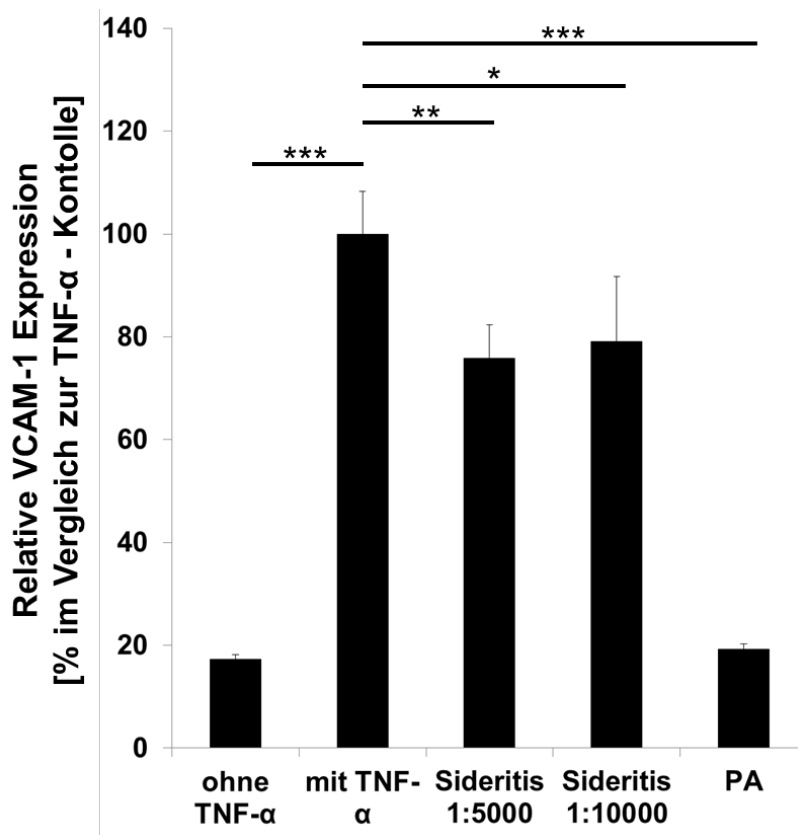


Abbildung 2: Analyse der VCAM-1 Expression auf der Endothelzell-Oberfläche. Endothelzellen wurden *in vitro* mit TNF- α stimuliert wodurch die VCAM-1 Expression stimuliert wurde, welche dann durch Inkubation mit einem Extrakt aus den Blättern von *Sideritis hyssopifolia* signifikant gehemmt werden konnte. Die Extrakte wurden in den angegebenen Verdünnungen getestet (nicht publizierte Resultate). Als Positivkontrolle verwendeten wir 5 μ mol/l Parthenolid.

Auf Basis dieser erfreulichen ersten Ergebnisse werden wir nun eine detaillierte Fraktionierung dieses Extraktes starten, um so die einzelnen Fraktionen auf ihre Wirksamkeit zu testen und um am Ende hoffentlich eine wirksame Reinsubstanz zu erhalten und zu identifizieren. Daneben wird in den nächsten Monaten auch noch die athero-protective Wirkung weiterer Pflanzenextrakte untersucht.

**An den
Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2
1090 Wien
Telefon: 01/405 91 55
Fax: 01/405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at**

Dr. Barbara Messner
Herzchirurgisches Forschungslabor
Department für Chirurgie, Ebene 8H, Raum G9.03
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien



Referenzen

1. Zeller I, Wiedemann D, Schwaiger S, Stelzmüller M, Kreutmayer S, Leberfing O, Stuppner H, Bernhard D. Inhibition of cell surface expression of endothelial adhesion molecules by ursolic acid prevents intimal hyperplasia of venous bypass grafts in rats. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42:878-884
2. Reisinger U, Schwaiger S, Zeller I, Messner B, Stigler R, Wiedemann D, Mayr T, Seger C, Schachner T, Dirsch VM, Vollmar AM, Bonatti JO, Stuppner H, Laufer G, Bernhard D. Leoligin, the major lignan from edelweiss, inhibits intimal hyperplasia of venous bypass grafts. *Cardiovascular research*. 2009;82:542-549