

## Leipziger Forschungsteam identifiziert Geschwindigkeit der Genabschrift als neuen therapeutischen Angriffspunkt

**Atherosklerose entsteht, wenn sich über viele Jahre Ablagerungen, sogenannte Plaques, in den Wänden der Blutgefäße bilden. Besonders gefährlich wird es, wenn diese Plaques instabil werden und aufreißen: Dann können sich Blutgerinnsel bilden, die Gefäße verschließen und so einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen. Ein Forschungsteam der Universitätsmedizin Leipzig hat einen bislang unbekannten Mechanismus entdeckt, der zur Instabilität solcher Plaques beiträgt: Die Geschwindigkeit, mit der Gefäßzellen ihre genetische Information in eine RNA umschreiben.**

Wird dieser Prozess gezielt gebremst, lassen sich sowohl krankhafte Veränderungen der Zellen als auch typische Merkmale instabiler Plaques reduzieren. Die Ergebnisse sind im renommierten Fachjournal „Signal Transduction and Targeted Therapy“ erschienen.

Im Zentrum der Studie stehen Endothelzellen: Sie kleiden die Innenseite der Blutgefäße aus und bilden dort eine funktionelle Barriere zwischen dem Blut und der Gefäßwand. Bei Atherosklerose sind diese Zellen dauerhaft Entzündungsreizen und veränderten Strömungsverhältnissen des Blutes ausgesetzt. Das kann dazu führen, dass sie ihre eigentliche Identität verlieren und stattdessen krankhafte Eigenschaften annehmen, was zu einem zunehmenden Funktionsverlust und damit einer erhöhten Durchlässigkeit führt. Zellen, die diese Umwandlung durchlaufen haben, finden sich besonders häufig in instabilen, atherosklerotischen Plaques.

Die Forschenden der Universitätsmedizin Leipzig untersuchten, wie schnell Endothelzellen ihr Genprogramm bei diesem Übergang verändern. Dabei rückte ein Proteinkomplex in den Fokus, der sogenannte Super Elongation Complex (SEC), der einen entscheidenden Schritt bei der Genabschrift steuert. Normalerweise verharrt bei zahlreichen Genen der Prozess der Umschreibung zunächst kurz nach dem Start in einer Wartestellung. Der SEC-Proteinkomplex kann diese Pause lösen und ermöglicht damit eine sehr schnelle Aktivierung von Genen. Die aktuelle Studie zeigt, dass genau dieser Prozess zu Beginn der krankhaften Zell-Umwandlung aktiviert wird. Auch in Gewebe von Atherosklerose-Patient:innen bestätigte sich dieser Befund: Bestandteile des SEC-Proteinkomplexes waren besonders in jenen Endothelzellen erhöht, die bereits Anzeichen des Übergangs zeigten.

„Wir konnten zeigen, dass bei der krankhaften Veränderung von Endothelzellen nicht nur entscheidend ist, welche Gene aktiviert werden, sondern auch, wie schnell diese zelluläre Umschreibung passiert. Diese frühe Phase der Genregulation eröffnet einen bislang wenig untersuchten Ansatzpunkt, der aktuell auch in der Tumorthherapie Relevanz gewinnt“, sagt Studienleiter Prof. Dr. Jes-Niels Boeckel, Professor für Experimentelle Kardiologie an der Universität Leipzig und Forschungsgruppenleiter in der Klinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

### Umwandlung der Gefäßzellen gezielt bremsen

In menschlichen Endothelzellen hemmten die Wissenschaftler:innen den SEC-Proteinkomplex mit experimentellen Wirkstoffen. Dadurch wurde die krankhafte Zell-Umwandlung gebremst. Die Gefäßzellen behielten ihre funktionellen Eigenschaften zur Aufrechterhaltung der Gefäßbarriere. Im umgekehrten Experiment führte eine verstärkte Aktivität eines zentralen Bestandteils des SEC-

Komplexes dazu, dass Endothelzellen auch ohne zusätzliche Reize Krankheitsmerkmale entwickelten. Auch praktisch zeigte sich der Effekt: In Herzorganoiden, im Labor gezüchteten, dreidimensionalen Modellen des Herzgewebes, verringerte die Hemmung des SEC sowohl eine übermäßige Kollagenablagerung als auch Funktionsstörungen der Herzmuskelzellen.

Besonders relevant für einen möglichen zukünftigen therapeutischen Einsatz waren die Untersuchungen im Atherosklerosemodell. Behandelte Mäuse zeigten weniger Plaquebelastung, geringere Makrophageneinwanderung und weniger krankhafte Endothelzellen. Die SEC-Hemmung reduzierte dort die Ausprägung der Gefäßveränderungen, sowohl vorbeugend als auch therapeutisch bei bereits bestehender Atherosklerose. Die Bedeutung des Mechanismus wurde zusätzlich anhand von 1.048 Abschnitten menschlicher Plaques aus einer Biobank der Universität Utrecht in den Niederlanden bestätigt.

„Besonders spannend ist, dass wir den Mechanismus von menschlichen Gefäßproben über molekulare Untersuchungen bis hin zu funktionellen Modellen verfolgen konnten. Die Hemmung der RNA-Elongation hat dabei nicht nur die Veränderungen einzelner Zellen reduziert, sondern auch Eigenschaften der atherosklerotischen Plaques günstig beeinflusst“, sagt Professor Boeckel. Die eingesetzten Hemmstoffe sind bislang experimentell. Wirkstoffe, die die Genabschrift über den Komplexbestandteil CDK9 bremsen, werden in der Krebsmedizin jedoch bereits klinisch geprüft. Weitere Studien sollen zeigen, ob sich der Ansatz auf Gefäßerkrankungen übertragen lässt. Erste Weichen für eine neue Therapie gegen instabile Plaques sind gestellt.

An der Studie hat unter anderem Prof. Dr. Ulrich Laufs mitgewirkt, einer der am Exzellenzcluster „Leipzig Center of Metabolism“ (LeiCeM) beteiligten Wissenschaftler. Das im Rahmen der Exzellenzstrategie von Bund und Ländern geförderte Forschungszentrum hat das Ziel, Stoffwechselerkrankungen besser zu verstehen und neue individuelle Therapieansätze zu entwickeln. In die wissenschaftliche Arbeit war zudem ein Doktorand der Graduiertenschule EMILIA eingebunden. Das innovative Ausbildungsprogramm für Medizinstudierende ist eng mit LeiCeM verknüpft und gibt jungen Forscher:innen die Möglichkeit, schon zu Beginn ihrer Karriere an exzellenter klinischer Stoffwechselforschung mitzuarbeiten.

### **Originalpublikation:**

Originalpublikation in Signal Transduction and Targeted Therapy: Targeting super elongation complex-driven RNA polymerase II elongation reduces plaque vulnerability. DOI: 10.1038/s41392-026-02962-4 <https://www.nature.com/articles/s41392-026-02962-4>