

Würzburger Forschung entdeckt neuen Weg zu sicherem Thromboseschutz

Eine teilweise Verringerung des GPVI-Rezeptors erzeugt neuen Thrombozyten-Phänotyp, der vor Thrombosen schützt, ohne die lebenswichtige Blutstillung zu beeinträchtigen.

Ein Forschungsteam der Experimentellen Biomedizin I des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) präsentiert in der renommierten Fachzeitschrift „Signal Transduction and Targeted Therapy“ einen neuartigen Ansatz zur Vorbeugung von arteriellen Thrombosen und entzündlichen Gewebeschäden, so genannten thrombo-inflammatorischen Erkrankungen, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen. Anstatt den Thrombozytenrezeptor Glykoprotein VI (GPVI) zu blockieren, haben die Forschenden ihn teilweise herunterreguliert. Eine gezielte Verringerung der Rezeptordichte auf der Oberfläche der Blutplättchen könnte krankhafte Signale zur Bildung von Blutgerinnseln abschwächen und gleichzeitig die normale Blutgerinnung weitgehend erhalten.

Würzburg. Glykoprotein VI, kurz GPVI, ist ein Oberflächenrezeptor, der ausschließlich in Thrombozyten und ihren Vorläuferzellen, den Megakaryozyten im Knochenmark, vorkommt. GPVI ist vor allem für die Bindung von Kollagen an der verletzten Gefäßwand verantwortlich, was die Aktivierung und das Verklumpen der Blutplättchen auslöst. GPVI spielt somit eine Rolle bei der sogenannten Hämostase, der Blutstillung. Eine übermäßige Aktivierung des Rezeptors GPVI kann jedoch zur Bildung krankhafter Thromben und damit zu Gefäßverschlüssen führen, wodurch der Blutfluss zu lebenswichtigen Organen behindert wird. Ein Infarkt droht.

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt beschrieb im Jahr 2001 im [Journal of Experimental Medicine](#) erstmals die Funktion des Rezeptors GPVI. Mit seiner Forschung legte der Leiter des Lehrstuhls für Experimentelle Biomedizin I am Universitätsklinikum Würzburg ([UKW](#)) und Forschungsgruppenleiter am Rudolf-Virchow-Zentrum ([RVZ](#)) der Julius-Maximilians-Universität Würzburg ([JMU](#)) in den vergangenen Jahren das Fundament für die Entwicklung und klinische Erprobung von sogenannten GPVI-Inhibitoren. Erst vor wenigen Wochen unterzeichneten Boehringer Ingelheim und das unterfränkische Biotech-Unternehmen EMFRET Analytics einen Kooperations- und Lizenzvertrag für das präklinische Entwicklungsprogramm des GPVI-blockierenden Antikörpers EMA601. Dessen Entwicklung wurde maßgeblich von der Universitätsmedizin Würzburg begleitet (siehe [Pressemeldung](#) zur Vertragsunterzeichnung und Historie von EMA601). Nieswandt und sein Team, allen voran Dr. Stefano Navarro als Erstautor, zeigten im Jahr 2024 im [European Heart Journal](#), dass EMA601 den GPVI-Signalweg der Thrombozyten äußerst wirksam blockiert und so Thrombosen und thrombo-inflammatorische Krankheitsprozesse verhindert, ohne die lebensnotwendige Blutgerinnung zu beeinträchtigen.

Aktuelle Studie zeigt unerwartete Alternative zu GPVI-Inhibitoren

Jetzt präsentieren Navarro und Nieswandt gemeinsam mit ihren Kolleginnen und Kollegen und Emfret Analytics in der hochrangigen Fachzeitschrift „[Signal Transduction and Targeted Therapy](#)“ einen weiteren vielversprechenden Ansatz zur Vorbeugung von Thrombosen und thrombo-inflammatorischen Erkrankungen, bei dem die normale Blutgerinnung erhalten bleibt.

Anstatt die Aktivität von GPVI durch eine Blockade zu hemmen, verringerten sie die GPVI-

Rezeptordichte auf der Oberfläche der Thrombozyten. Gänzlich entfernen könne man GPVI nicht, wie frühe Untersuchungen ergaben. Ein GPVI-Mangel schützte Mäuse zwar vor Thrombosen, könnte jedoch in Kombination mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern wie Aspirin die Hämostase beeinträchtigen.

Das Team der Experimentellen Biomedizin I fand nun mithilfe eines humanisierten Mausmodells und menschlicher Blutplättchen heraus, dass bestimmte Antikörper mit geringer Bindungsstärke – in diesem Fall JAQ1-Antikörper – die Anzahl der GPVI-Rezeptoren auf den Blutplättchen um etwa die Hälfte verringern. Zur Überraschung der Forschenden kam der Rezeptorabbau konstant auf halbem Weg zum Stillstand. Anstatt also GPVI-defiziente Thrombozyten zu erzeugen, schien JAQ1 durchweg einen völlig neuen Thrombozytenzustand zu erzeugen, einen stabilen „GPVI-low“-Phänotyp (GPVI^{LO}).

GPVI^{LO} ist ein neuer eigenständiger Thrombozytenphänotyp

„Für mich war die überraschendste Erkenntnis, dass ein teilweiser Rezeptorverlust nicht einfach ein Zwischenzustand zwischen normalen Thrombozyten und einem GPVI-Mangel ist“, erklärt Erstautor Dr. Stefano Navarro. „Stattdessen führte er zu einem eigenständigen Thrombozytenphänotyp, der die hämostatische Funktion aufrechterhielt und gleichzeitig eine starke antithrombotische Wirksamkeit bewahrte.“

Bemerkenswerterweise konnten die Blutplättchen trotz der geringeren Rezeptorzahl weiterhin an verletzten Blutgefäßen haften und Blutungen stillen. Im Gegensatz zur vollständigen GPVI-Depletion blieb die hämostatische Funktion selbst in Kombination mit hochdosiertem Aspirin bei einer partiellen Reduktion von GPVI erhalten. Gleichzeitig waren die Signale, die zur Bildung und Stabilisierung von Blutgerinnseln beitragen, sowie die gerinnungsfördernde Aktivität der Blutplättchen deutlich abgeschwächt.

Gezielte Steuerung der Rezeptordichte könnte zum therapeutischen Prinzip werden

Die Studie eröffnet damit einen neuen Ansatz für die Entwicklung sichererer Medikamente zur Vorbeugung von Thrombosen. Anstatt GPVI vollständig auszuschalten, könnte die gezielte Steuerung der Rezeptordichte künftig selbst zum therapeutischen Prinzip werden, indem pathologische Signalwege selektiv unterdrückt werden. In experimentellen Modellen boten GPVI^{LO}-Thrombozyten einen zuverlässigen Schutz vor arterieller Thrombose und entzündlichen Lungenschäden.

„Unsere Daten deuten darauf hin, dass die biologische Funktion von GPVI nicht nur von seiner Aktivität, sondern auch von seiner Anzahl auf der Thrombozytenoberfläche abhängt. Damit eröffnet sich ein neues pharmakologisches Konzept, bei dem die Rezeptordichte selbst zum therapeutischen Ziel wird“, erläutert Bernhard Nieswandt. „Eine langfristige Anti-GPVI-Therapie könnte über die Prävention thrombotischer Erkrankungen hinaus auch zur Behandlung entzündlicher Krankheitszustände wie des ischämischen Schlaganfalls, akuter Lungenverletzungen und möglicherweise von Krebsmetastasen beitragen.“

Publikation: Stefano Navarro, Sarah Beck, Sabrina I. Bonfiglio, Ernesto J. Cuenca-Zamora, Lukas J. Weiß, Marijke Kuijpers, Johan Heemskerk, David Stegner, Bernhard Nieswandt. Partial downregulation of platelet Glycoprotein VI by low affinity antibodies confers sustained and safe antithrombotic protection. *Signal Transduct Target Ther.* 2026;11(1):264. [doi: 10.1038/s41392-026-02864-5](https://doi.org/10.1038/s41392-026-02864-5).

Weitere Links:

Studie von 2001: <https://doi.org/10.1084/jem.193.4.459>

Studie von 2024: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae482>

Pressemeldung zur Vertragsunterzeichnung und Historie von EMA601: [Universitätsklinikum Würzburg: Vielversprechender GPVI-Inhibitor macht wichtigen Schritt in Richtung klinische Entwicklung](#)