

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Kardiovaskuläre Gentherapie - was kann der Chirurg derzeit davon erwarten?

Bonatti J, Bernecker O

Chevtchik O, Hammerer-Lercher A

Laufer G, Oberhuber A, Ott H

Podesser B, Ruttmann E

Schachner T, Walter J, Zou Y

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9

(1-2), 14-20

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen



www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

**Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten
Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen**

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz

The logo consists of a stylized 'A' symbol followed by the word 'AMARIN' in a bold, sans-serif font.

© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Kardiovaskuläre Gentherapie – was kann der Chirurg derzeit davon erwarten?

J. Bonatti¹, A. Oberhuber¹, T. Schachner¹, O. Bernecker¹, E. Ruttmann¹, H. Ott¹, O. Chevtchik¹, B. Podesser¹, Y. Zou¹, A. Hammerer-Lercher², J. Walter³, G. Laufer¹

Ziele eines gentherapeutischen Ansatzes in der Herzchirurgie sind die neointimale Hyperplasie in venösen koronaren Bypass-Grafts, die ischämische und dilatative Kardiomyopathie, der perioperative Ischämie-Reperfusionsschaden sowie die akute und chronische Herztransplantatabstoßung. Verschiedene Zugangswege zum Herzen bzw. herznahen Strukturen wurden in experimentellen Arbeiten, teilweise aber auch klinisch evaluiert. Als Vektoren scheinen sich derzeit Liposomen, Adenoviren und adenoassoziierte Viren durchzusetzen. Die Gentherapie stellt einen vielversprechenden Zukunftsaspekt für die Herzchirurgie dar.

The major targets for gene therapy in cardiac surgery are neointimal hyperplasia in venous coronary artery bypass grafts, ischaemic and dilative cardiomyopathy, perioperative ischaemia-reperfusion injury, as well as acute and chronic heart transplant rejection. Several application ways of vector material have been tested in experimental and clinical studies. Liposomes, adenovirus, and adeno-associated virus are the most accepted vectors at present. Gene therapy represents a highly promising aspect for cardiac surgery. J Kardiol 2002; 9: 14–20.

Galte vor der Jahrhundertwende zum 20. Jahrhundert unter Billroth der bloße Gedanke an einen chirurgischen Eingriff am Herzen als Sakrileg, steht der Herzchirurg (zu Billroths Zeiten wohl eine utopische, überhaupt nicht zu denkende Identität) nach der Wende zum 21. Jahrhundert vor der Frage: „Kann die Qualität herzchirurgischer Therapie durch Operationen am genetischen Code gesteigert werden?“ Gentechnologie im Dienste des herzkranken Patienten, Gentherapie im Standardrepertoire der Herzchirurgie? Gibt es zum jetzigen Zeitpunkt überhaupt realistische, zielführende Ansätze? Die Frage kann vorweg mit „ja“ beantwortet werden. Zuvor aber einige Grundlagen.

Ziele der kardialen Gentherapie

Gentherapie wird generell definiert als der Transfer von neuem genetischen Material in Zellen eines Patienten mit daraus resultierendem therapeutischem Benefit für denselben [1]. Eine weitere Definition bezeichnet Gentherapie als eine „medizinische Intervention, um das genetische Programm von Zellen für therapeutische Zwecke zu nutzen“ [2]. Kardiale Gentherapie möchte durch Transfer von Nukleinsäuren in Zellen des Herzens oder herznaher Strukturen die Expression genetischen Materials so steuern, daß transient oder permanent kardial nützliche Effekte erzielt werden können. In eigener Definition sehen wir die kardiale Gentherapie als die „Verlegung des gentechnischen Produktionsortes von kardial therapeutisch wirksamen Proteinen von *In-vitro*-Bedingungen ins Zielorgan Herz“. Im Gegensatz zur Proteinapplikation besitzt Gentherapie den Vorteil, daß kontinuierliche oder repetitive Gaben bzw. Nebenwirkungen von kurzfristigen, hochdosierten Proteingaben vermieden werden [3]. Die vorliegende Übersicht befaßt sich ausschließlich mit Fragen der somatischen Gentherapie und beschäftigt sich nicht mit gentechnischen Manipulationen an Keimzellen mit all ihren ethischen Fragen und Grenzen.

Vektoren

Die Einschleusung von genetischem Material in eine Zelle (Gentransfer = GTx) benötigt ein Transportvehikel, einen

sog. Vektor. Nach Isolation und Klonen des Gens wird die zu transfizierende Gensequenz in diesen Plasmid-Expressionsvektor eingebaut [4]. Eine Auswahl von für die kardiale Gentherapie in Frage kommenden nichtviralen und viralen Vektoren zeigt Tabelle 1. Vektoren werden generell bezüglich Zeit bis zur Genexpression, Infektionspotential, Immunogenität und Dauer der Genexpression beurteilt. Das derzeit größte Problem, die zeitliche Begrenztheit der Genexpression, könnte bei einzelnen Problemen in der Herzchirurgie (Behandlung des Ischämie-Reperfusionsschadens, Pathogenese der neointimalen Hyperplasie) sogar von Vorteil sein.

Nackte DNA, Antisense-Oligonukleotide, Decoys

Die Effektivität des Transfers von nackter Plasmid-DNA ist bekanntermaßen gering, weshalb mittlerweile eine breite Palette an Transfervektoren entwickelt wurde. Isolierte Nukleotidsequenzen kommen bei folgenden gentherapeutischen Verfahren zum Einsatz: Mit der Antisense-Oligonukleotid-Technik wird transkribierte RNA durch komplementäre Nukleotidsequenzen blockiert. Decoys („Köder“) sind doppelsträngige DNA-Fragmente, welche Bindungsstellen von Transkriptionsfaktoren entsprechen. Durch die Blockade der Transkriptionsfaktoren werden die korrespondierenden DNA-Sequenzen nicht abgelesen.

Liposomen

Liposomen (Abb. 1) nutzen für den Gentransfer ihre Eigenschaft, mit Zellmembranen zu verschmelzen; entsprechend werden Gensequenzen in diese Transfervehikel verpackt. Attraktiv ist die Tatsache, daß die infektiologische Komponente viraler Vektoren bei dieser Form des GTx ent-

Tabelle 1: Vektoren für die kardiale Gentherapie

Nackte DNA
Liposomen
Liposomen kombiniert mit Sendai-Virus (HVJ = Hemagglutinating Virus of Japan)
Rezeptoragonisten
Adenoviren
Adenoassoziierte Viren
Retroviren

Aus der ¹Univ.-Klinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Herzchirurgie, Innsbruck, dem ²Institut für Medizinische Chemie und Biochemie, Universität Innsbruck und der ³Chirurgischen Abteilung Kaiser Franz Josef Spital Wien
Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Bonatti, Univ.-Klinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Herzchirurgie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: johannes.o.bonatti@uibk.ac.at

fällt [4]. Allerdings besteht primär eine relativ geringe Transfektionseffizienz und Expressionsdauer. Üblicherweise wird ein großer Teil des Liposom-Nukleotid-Komplexes in Lysosomen degradiert. Die in den Nukleus translozierte DNA wird extrachromosomal positioniert [4].

Eine elegante Lösung scheint die Kombination von Liposomen mit HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan) zu sein. Sawa zeigte, daß HVJ die Transfektionseffizienz am kardioplegierten Herzen gegenüber kationischen Liposomen von 8 % auf 71 % steigern kann [5]. Die Genexpression am Myokard reichte bis zum 14. postoperativen Tag. Der Myokardschaden, gemessen an Serum-CK-Freisetzung und histologischen Parametern, war in dieser experimentellen Serie minimal.

Rezeptormedierter Gentransfer

Beim rezeptormedierten Gentransfer wird genetisches Material über physiologisch vorliegende Zellwandrezeptoren eingebracht. Die größten Erfahrungen liegen hier mit dem Transferrinrezeptor vor [6, 7]. Hauptvorteil dieser Form des Gentransfers ist die Tatsache, daß sehr große Mengen DNA in die Zelle eingeschleust werden können. Ein Hauptnachteil ist allerdings die Degradierung der DNA-Sequenzen in Lysosomen. Eine Möglichkeit, dies zu umgehen, ist die Koppelung eines inaktivierten Adenovirus an das Transferrin, was den lysosomalen Escape der eingeschleusten DNA erleichtern soll. Kupfer et al. berichteten 1994 über den erfolgreichen GTx von Reporter genen in Kaninchen-Jugularvenen bei Anwendung eines Adenovirus-Transferrin/Polylysin-DNA-Komplexes. Nach 3 Tagen kam es zu einer ausgeprägten Genexpression, welche bis zum 7. Tag stabil blieb [6]. Eigene Erfahrungen mit erfolgreichem rezeptormediertem Gentransfer in humane Vena saphena magna *in vitro* liegen vor [8].

Adenoviren

Für Gentransfers werden vornehmlich Adenoviren (Abb. 2) verwendet, welche durch Zerstörung der E1-Region replikationsdefizient gemacht wurden. Mit dem adenovirusmedierten DNA-GTx wird das Gene of interest epichromosomal positioniert, ein Einbau in potentiell kritische Stellen des Genoms wird vermieden [9]. Von Vorteil ist die

Tatsache, daß eine Zellreplikation für einen erfolgreichen Gentransfer nicht nötig ist, eine Mutagenese scheint somit wenig wahrscheinlich [10]. Adenovirusvektoren können in großer Menge mit hohen Titern produziert werden und große Gensequenzen bis zu einer Größe von 8 kb transportieren [10]. Adenoviren wurden bisher als relativ sicher betrachtet, was die humane Pathogenität betrifft. Impfungen mit Lebendviren wurden bei 5 Mio. Menschen durchgeführt. Allerdings sind bei hochdosierter Adenovirusapplikation Todesfälle aufgetreten, was einen großen Rückschlag für diese Technologie bedeutet [11]. Malignom-entstehungen durch adenoviralen Gentransfer sind nicht bekannt [9].

Die Dauer der Genexpression ist mit ca. 1 bis 12 Monaten relativ kurz [12, 13]. Für mit Reporter genen transfizierter Kaninchen-Jugularvene erreicht die Expressionsdauer etwa 7 Tage [14]. Die Hauptprobleme beim adenovirusmedierten Gentransfer stellen die Antigenität und Zelltoxizität des Virus dar. In einem myokardialen Neoangiogenese-Schweinmodell war die myokardiale Entzündungsreaktion allerdings eher schwach ausgeprägt. [3]. Ansätze, die Immunantwort auf das Adenovirus zu reduzieren, sind die Verwendung von Ad-Vektoren unterschiedlichen Serotyps oder eine begleitende immunsuppressive Therapie [15]. Im Falle der therapeutischen Neoangiogenese könnte sich die Entzündungsreaktion durch das Adenovirus sogar positiv im Sinne einer erwünschten Durchblutungsverbesserung auswirken [3]. Eine im Vergleich zu Liposomen ausgeprägte negativ inotrope und arrhythmogene Wirkung von Adenoviren wurde kürzlich von Sen et al. [16] beschrieben. Ursache scheint wiederum die Zytotoxizität und Immunogenität der Viren zu sein. Bei Blutgefäßen kann der adenovirusmedierte GTx bei entsprechend hohen Virustitern zur Vaskulitis und zur Intimahyperplasie führen [14, 17]. Andere experimentelle Arbeiten zeigen keine ausgeprägte vaskuläre Entzündungsreaktion nach adenovirusmediertem Gentransfer [18]. Reporter gen konnte mittels Adenovirus von einer Gruppe an der Duke University erfolgreich in native Kaninchen-Jugularvenen bzw. in A. carotis-interponierte Jugularvenen transfiziert werden [14]. Nach 3 Tagen kam es zu einer ausgeprägten Expression im Endothel. Die vaskuläre Entzündungsreaktion, gemessen

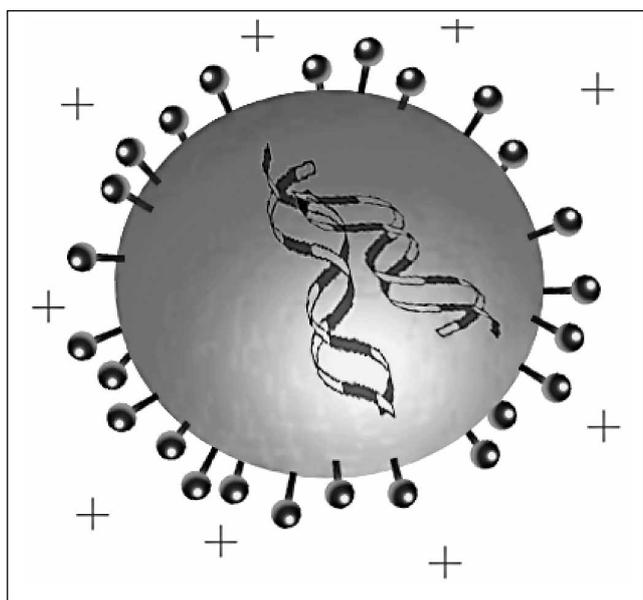


Abbildung 1: Liposom mit integrierter DNA für den Gentransfer.

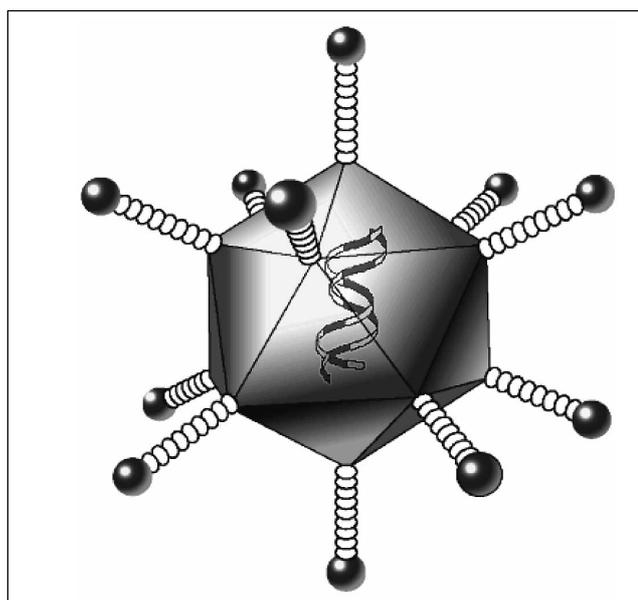


Abbildung 2: Adenovirus. Typische Struktur eines für den Gentransfer eingesetzten Vektors

an der endothelialen Expression von VCAM 1 und ICAM 1, war in den adenovirustransfizierten Veneninterponaten etwa gleich ausgeprägt wie in den Kontrollinterponaten, was die Autoren zur Schlußfolgerung veranlaßte, daß die Entzündungsreaktion mehr eine Folge der Veneninterposition als der Transfektion mit Adenovirus sein könnte. Neuere Daten von Hu et al. zeigen eine deutliche vaskuläre Entzündungsreaktion nach adenoviralem Gentransfer [19]. Was die systemische Streuung des Vektors betrifft, so war diese in einem vaskulären GTx-Modell gering [20].

AAV – adenoassoziierte Viren

Eine derzeit attraktive Vektorvariante stellen die adenoassoziierten Viren dar. Es handelt sich dabei um ein Einzelstrang-DNA-Dependovirus aus der Gruppe der Parvoviridae. Eigenproteine werden für den Gentransfer aus dem Virus entfernt mit dem Vorteil der fast fehlenden Immunogenität des Vektors, spezifische Promotoren zur Verbesserung der Transkriptionsinitiation können in das AAV-Vektorkonstrukt zusätzlich eingebaut werden. Laut bisherigen Daten ist eine stabile Genexpression über mehrere Wochen bis Monate zu erzielen. AAV transfizieren replizierende und nicht-replizierende Zellen, wobei sich das Vollvirus in bestimmte Stellen des Genoms integriert. Fehlen virale Proteine, so integriert sich das Virus an beliebigen Punkten des Genoms. Daß das AAV gegenüber Adenoviren entscheidende Vorteile bieten könnte, zeigten Rattenexperimente von Svenson [18]. Adenovirusmediierter GTx von LacZ führte bei intramyokardialer Injektion zu einer ausgeprägten Genexpression mit einem Peak nach 1 Woche. Beim AAV-medierten LacZ-GTx hingegen fand sich der Expressionsgipfel nach 4 Wochen und war deutlich ausgeprägter als beim adenovirusmedierten Verfahren. Zusätzlich zeigte sich beim Einsatz von Adenoviren eine ausgeprägte Myokarditis, welche beim AAV-GTx praktisch fehlte. Ein Nachteil von AAV ist die Tatsache, daß dieser Vektor nur Transgene bis zu einer Größenordnung von 4,5 kb aufnehmen kann. Außerdem fehlen derzeit geeignete Techniken, um große Mengen von AAV zu produzieren; die Kosten für den Vektor sind entsprechend hoch.

Retroviren

Retroviren enthalten RNA-Genome, welche in der Zielzelle revers in DNA transkribiert werden. Diese DNA wird ins Wirtsgenom integriert. Retrovirale Vektoren werden produziert, indem virale Gene aus einem Provirus entfernt und durch therapeutische Gene ersetzt werden. Über die Transfektion von sog. Packaging Cell Lines (meist Fibroblasten) werden RNA-Viren vermehrt produziert [4]. Retroviren können nur replizierende Zellen transfizieren, außerdem ist ihre Kapazität für fremde Gensequenzen auf 10 kb beschränkt. Schließlich sind die Instabilität *in vivo* und die potentielle Kanzerogenität ein Problem [21]. Retrovirus-transfizierte Primaten entwickelten T-Zell-Lymphome durch Kontamination mit Wildtyp-Retroviren [22]. Retroviren haben sich in der kardiovaskulär-gentherapeutischen Forschung bisher nicht durchgesetzt, bedingt auch durch eine noch nicht zufriedenstellende Transfektionseffizienz.

Tabelle 2: Applikationswege für die kardiale Gentherapie

Intravenöse Injektion
Intramyokardiale Injektion
Injektion in die Aortenwurzel (am schlagenden oder kardioplegierten Herzen)
Selektive intrakoronare Injektion
Intraperikardiale Installation

Eine Genexpression von mindestens fünf Monaten wurde allerdings für vaskuläres Gewebe beschrieben [23].

Gentherapeutische Zugangswege zum Herzen und zu herznahen Strukturen

Der Erforschung geeigneter Applikationswege für den kardiovaskulären Gentransfer kommt derzeit noch eine größere Bedeutung zu als der Erforschung neuer Vektoren. Mögliche Zugangswege sind in Tabelle 2 gelistet. Für die Testung verschiedener Applikationswege werden in Zellkultur bzw. in Tiermodellen sog. Reportergene eingeschleust. Die derzeit gängigsten Reportergene sind das Gen für das Enzym β -Galaktosidase (Blaufärbung bei positivem GTx) und Luziferase (Fluoreszenz bei positivem GTx). Alle Applikationswege sind prinzipiell über perkutane, kathetergestützte Techniken oder über (Mini-)Thorakotomien gangbar.

Intravenöse Injektion

Daß eine systemische, intravenöse DNA-Plasmid-Injektion zu einer erfolgreichen Genexpression führen kann, konnte von Zhu und Mitarbeitern gezeigt werden [24]. Allerdings mangelt es diesem Zugangsweg an Spezifität und Effizienz. Voraussetzung für diesen Applikationsweg wäre die Koppelung des Vektors an kardiospezifische Transportstrukturen mit entsprechendem Rezeptor. Nach Daten von Porter et al. [25] stellen sogenannte PESDA (perfluorocarbon exposed sonicated dextrose albumin microbubbles) im Schweinmodell eine Methode dar, die Vektoradhärenz an geschädigtes Endothel nach intravenöser Gabe zu verbessern.

Injektion über die Aortenwurzel

Über die Möglichkeit, das Herz komplett isolieren zu können, wird der Chirurgie bei der Entwicklung von effektiven GTx-Methoden eine besondere Bedeutung zukommen. Mehrere experimentelle Arbeiten zeigen eine eindeutige Überlegenheit offener Vektorapplikationen gegenüber kathetergestützten Methoden [26]. Svensson und Mitarbeiter zeigten eine besonders hohe Transfektionseffizienz am isolierten, retransplantierten Rattenherz [27]. Sawa konnte, ebenfalls im Rattenmodell, eine eindeutige Überlegenheit des HVJ-Liposomen-medierten Gentransfers am kardioplegierten Herzen gegenüber dem Transfer am schlagenden Herzen nachweisen. Die β -Galaktosidase-Expression lag im ersteren Fall bei 58 %, im zweiten Fall bei 0 % [28]. Das kardioplegierte Herz scheint eine ausreichende Kontaktzeit des Vektors mit dem Endothel der koronaren Zirkulation zu ermöglichen, während am schlagenden Herzen der Vektor ständig ausgewaschen wird. Die Überlegenheit einer langsamen Infusion über die Aortenwurzel gegenüber einer Bolus-Injektion wurde von Brauner et al. im Kaninchenmodell demonstriert [29]. Die Transfektionsversuche am kardioplegierten Herzen erfolgten bisher allerdings vorwiegend an Rattenmodellen. Obwohl keine eindeutigen Abstoßungsreaktionen histologisch nachweisbar waren, bleibt offen, ob immunologische Reaktionen falsch-positive Genexpression vortäuschen können [28].

Intrakoronare Injektion

Die perkutane, kathetergestützte Applikation von Vektoren in die Herzkranzarterien dient vorwiegend der Entwicklung von effektiven Methoden zur Therapie der Restenose nach PTCA. Es wird hier auf die interventionell-kardiologische Literatur verwiesen. Prinzipiell stellt sich hier das Problem einer starken zeitlichen Begrenzung der

Applikationszeit. Spezielle Kathetermodelle sollen eine ausreichende Kontaktzeit des Vektors zum Koronarendothel sowie eine ausreichende distale Perfusion des Koronargefäßes sichern.

Intramyokardiale Injektion

Erkenntnisse über diese Gentransfertechnik stammen vor allem aus Experimenten und klinischen Erfahrungen in der myokardialen Neoangiogenese [3, 30]. Wang und Mitarbeiter konnten zeigen, daß intramyokardial injizierte Adenoviren mit Reporter-Gen-DNA eine inhomogenere Verteilung zeigen als bei Infusion in die Aortenwurzel, bei allerdings ähnlicher Transfektionseffizienz und Expressionsdauer [31]. Mitglieder unserer Arbeitsgruppe konnten ebenfalls im Rattenmodell eine im Bereich des Stichkanals konzentrierte Reporter-Gen-Expression bei intramyokardialer Injektion nachweisen. Im Vergleich dazu zeigte die Injektion in die Aortenwurzel ein weitgestreutes, über beide Ventrikel reichendes Verteilungsmuster [32].

Intraperikardiale Injektion

Versuche, Reporter-Gen in der Ratte adenoviral über den Perikardsack zu transfizieren, zeigten bisher eine vorwiegend auf das Perikard beschränkte Genexpression [33].

Systemische Streuung des genetischen Materials?

Derzeit noch unklar ist, inwieweit eine lokale Vektorapplikation am Herzen oder herznahen Gefäßen zu einer Vektorstreuung und Genexpression in anderen Organen führt. Bei Schweineexperimenten von Chen et al. war dies offensichtlich nicht der Fall [10]. Auch bei der Versuchsserie von Lemarchand et al. am Schaf zeigte sich keine wesentliche systemische Vektorstreuung [13].

Ansatzpunkte der Genterapie in der Herzchirurgie

Therapie bzw. Prophylaxe der neointimalen Hyperplasie in venösen koronaren Bypassgefäßen

Die Genterapie stellt einen vielversprechenden Ansatzpunkt für eine effektive Therapie der Intimahyperplasie in der aortokoronaren Vene dar. Die für die koronare Bypassoperation entnommene Vena saphena magna nimmt theoretisch sogar eine Idealstellung für eine gute Vektorexposition ein. Die komplette Entnahme, der relativ einfache Aufbau der Vene sowie die Möglichkeit, das Gefäß lange mit dem „gene of interest“ zu inkubieren, stellen entscheidende Vorteile dar [34]. Durch den *Ex-vivo*-Ansatz können die Gentransferpartikel gezielt auf das Zielgewebe konzentriert werden, die systemische Belastung bleibt gering [18, 35]. Immer häufiger werden auch periaortale Applikationen von Vektoren in tierexperimentellen Ansätzen beschrieben [19]. Da sich die wesentlichen pathophysiologischen Mechanismen der neointimalen Hyperplasieentstehung in den ersten postoperativen Tagen abspielen, wäre eine permanente Genexpression nicht unbedingt erforderlich. Eine adäquate temporäre Expression, wie durch die derzeit gängigen Vektoren erzielbar, könnte durchaus zielführend sein.

Genterapeutische Erfahrungen an der V. saphena magna im Tiermodell

Generell scheinen neointimale Zellen als proliferierende Zielzellen gut für einen Gentransfer geeignet zu sein. Die prinzipielle Transfizierbarkeit mit Reporter-Genen wird durch Daten von Takeshita (liposomaler Gentransfer von Reporter-Genen in Kaninchenvenen) [36] sowie Arbeiten von

Guzmann (adenovirusmediierter Gentransfer von Reporter-Genen in die Rattenvene) [20] gut gestützt.

Eine der ersten tierexperimentellen Serien von therapeutischem Gentransfer zur Verhinderung der neointimalen Hyperplasie wurde von der Gruppe um V. Dzau publiziert. Es gelang mittels HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan, Sendavirus) und liposomenmediertem GTx von Antisense-Oligonukleotiden gegen cdc2-Kinase und Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) im Kaninchenmodell die neointimale Hyperplasie in der arteriell interponierten Jugularvene zu reduzieren [37]. Mannion und Mitarbeiter konnten durch die Anwendung von c-myc-Antisense-Oligonukleotiden an Schweine-V. saphena magna eine signifikante Reduktion von Makrophageninfiltration, Gewebsödem und Mediamuskelzellen beobachten [38].

Die meistdiskutierte protektive Substanz für koronare Bypass-Grafts war in den letzten Jahren das vasodilatierend, thrombozytenaggregationshemmend und antiproliferativ wirksame NO [39]. Ein HVJ- und liposomenmediertes GTx von eNOS in Hundevenen führte bei Versuchen von Matsumoto et al. zu einer 60%igen Reduktion der Intimadicke [40].

Schwartz et al. publizierten 1999 den erfolgreichen GTx einer zytostatisch wirksamen, nicht phosphorylierbaren Form des Retinoblastom-Proteins (Delta-Rb) in Kaninchenvenentransplantate. Als Vektor diente dabei ein Adenovirus, die Genexpression fand sich immunhistochemisch nach 5 Tagen vor allem in den Endothelzellen, jedoch auch in den glatten Muskelzellen der Media. Nach 4 Wochen zeigten die Ad-Delta-Rb-positiven Venen eine Reduktion der Intimadicke um 22 % gegenüber den Kontrollvenen [18]. Bai et al. wählten die Überexpression des senescent cell derived inhibitor protein (sdi-1 = p21) als therapeutischen Ansatz für die Venenintimahyperplasie im Kaninchenmodell. Es gelang, die Intimaverdickung signifikant zu reduzieren. Als möglicher Mechanismus wurde die Umwandlung des Phänotyps der Mediamuskelzellen von der embryonalen zu erwachsenen Form diskutiert [41].

Matrixmetalloproteinasen spielen bei der Entstehung der neointimalen Hyperplasie in der Vena saphena magna eine entscheidende Rolle. Ein weiterer Ansatz für eine Genterapie ist daher die Transfektion der Vene mit dem Gen für einen natürlichen MMP-Inhibitor, dem TIMP (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase). Hu und Mitarbeiter konnten kürzlich im Mausmodell eine signifikante Reduktion des Venengraftdurchmessers durch adenovirusmedierten Gentransfer von TIMP 2 zeigen [19]. Ein Remodelling der Vene in eine arterienartige Struktur durch Hemmung der MMP wurde diskutiert.

Genterapeutische Erfahrungen an humaner V. saphena magna

Die prinzipielle Transfizierbarkeit menschlicher Vena saphena magna ist gut dokumentiert. Mitglieder unserer Arbeitsgruppe konnten zeigen, daß eine periaortale Mikroinjektion eines Reporter-Genvektors effektiv sein kann [8]. Gentransfers von NO-Synthase (NOS) sind an humanen VSM-Präparaten bereits gelungen [42]. Cable und Mitarbeiter benutzten einen Adenovirusvektor, der für bovine endotheliale NOS kodierte (Ad.CMVeNOS). Das Maximum der Genexpression lag in der Intima und Adventitia, die Nitritgeneration von Ad.CMVeNOS-positiven Venen nach Stimulation mit L-Arginin und Calcium Ionophore war signifikant gegenüber den Kontrollgefäßen erhöht,

funktionelle Studien der Gefäße im Organbad zeigten nach Gabe von Calcium Ionophore eine signifikant höhere maximale Relaxation der eNOS-transfizierten Gefäße. Das Effluens aus transfizierten Venen zeigte auch in einem Koronararterien-Bioassay stärkere Relaxationen als die Kontrollgefäße.

George und Mitarbeitern gelang es, humane Vena saphena magna in der Organkultur mittels adenoviraler Vektoren mit dem TIMP-2-Gen zu transfizieren [43]. Die neointimale Zellzahl nach 14 Tagen war in den transfizierten Venen um 71 % reduziert. Einen erfolgreichen adenovirusmedierten TIMP-1-Gentransfer in die humane Vena saphena magna berichten auch Fernandez und Mitarbeiter [44].

In der Vorstellung, daß eine erhöhte Freisetzung von löslichem VCAM1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) die Anlagerung von Monozyten, welche im Prozeß der Intimahyperplasieentstehung eine Rolle spielen sollen, blockiert, führten Chen et al. an Schweine-Jugularvenen und an humaner Vena saphena magna einen adenovirusmedierten VCAM-1-GTx durch [10]. Auch hier zeigte sich nach intraluminaler Applikation eine vorwiegend intimal lokalisierte Genexpression.

Gentherapeutische Erfahrungen an der V. saphena magna klinisch

Die ersten klinischen Anwendungen von Gentherapie zur Verhinderung der NIH stützten sich auf Vorversuche von Morishita et al., welche die Transfektion mit einem Decoy gegen den E2F-Transkriptionsfaktor als Ansatz bei arteriellen Verletzungen im Rattenmodell wählten [45]. Im Rahmen der PREVENT-Studie wird derzeit die Wirksamkeit an infrainguinalen V. saphena magna-Grafts evaluiert. Erste Ergebnisse zeigten eine prinzipielle E2F-Hemmung und geringere c-myc und PCNA-RNA-Levels. Klinisch ist ein Effekt noch nicht klar erkenntlich [46], obwohl Trends zu einer geringeren Rate an Graftstenosierungen durch Intimahyperplasie in den gentherapeutisch behandelten Venen vorhanden sind [35].

Therapie der Kardiomyopathie

Wesentlicher Ansatzpunkt in Modellen zum Gentransfer in das versagende Myokard ist die Überexpression von Elementen des kontraktilen Apparates in Myozyten. Verbesserte Kalziumverwertung und verbessertes Beta-Rezeptoren-Signalling sind weitere Ziele einer Gentherapie. Nachdem das kardioplegierte Herz besonders gut für einen GTx geeignet zu sein scheint, könnte der Herzchirurgie eine besondere Bedeutung in der Entwicklung von Techniken der „whole heart transfection“ bei Kardiomyopathien zukommen. Neuere Arbeiten zeigen, daß die Transfektionseffizienz beim adenovirusmedierten Gentransfer in ein an der Herz-Lungen-Maschine entlastetes und kardioplegiertes Schweineherz besonders gut ist [47]. Ein guter Ansatzpunkt für eine therapeutische Transfektion des versagenden Herzens scheint die Überexpression von Adrenorezeptoren zu sein. Shah und Mitarbeiter transfizierten Kaninchenherzen intrakoronar mit Ad Beta Adrenergic Receptor-DNA, was zu einer signifikant verbesserten Linksventrikelfunktion führte [48]. Ähnliche Ergebnisse waren zuvor in der Ratte gezeigt worden [49].

Therapie des Ischämie-Reperfusionsschadens

Um Aortenklammzeiten für komplexe Eingriffe auszuweiten, wäre der Transfer von DNA-Sequenzen protektiver Proteine, welche in der Reperfusionphase transkribiert werden, für die Herzchirurgie besonders interessant.

Erkenntnisse aus gentherapeutischen Modellen für die Therapie des Myokardinfarktes könnten für diese spezielle herzchirurgische Fragestellung von Nutzen sein [21]. Hauptangriffspunkte jeglicher therapeutischer Strategien beim Ischämie-Reperfusionsschaden sind eine Blockierung des Membran-Phospholipid-Abbaus, eine Hemmung des Calcium-Overload bzw. das Scavenging von freien Sauerstoffradikalen.

Daß postischämiesches, reperfundiertes Myokard gut für einen Gentransfer geeignet ist, konnten Leor und Mitarbeiter [50] zeigen. Ein positiver Effekt auf den myokardialen postischämischen Schaden durch Transfektion von fibroblast growth factor 5 wurde von Giordano demonstriert [51].

Die Möglichkeit, Kalzium durch Transfektion des Ca⁺⁺ ATPase-Gens aus Myokardiozyten auszuschleusen wurde in der Myozytenzellkultur gezeigt [52]. Del Monte demonstrierte Verbesserungen der Linksventrikelfunktion durch Transfektion von SERCA (Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase) in einem Ratten-Herzinsuffizienzmodell [53].

Mit Superoxiddismutase (SOD)-Gen HVJ-liposomaltransfizierte Rattenherzen zeigten nach Sawa [5] in der Langendorffpräparation gegenüber Kontrollherzen eine signifikant bessere Erholung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks sowie des Koronarflusses. Im Western Blot konnte eine signifikant höhere SOD-Expression nachgewiesen werden. Li und Mitarbeiter demonstrierten eine Reduktion des postischämischen Stunning im Kaninchenmodell durch eine adenovirusmedierte Transfektion des Ec-SOD-Gens [54].

Heat Shock-Protein-Überexpression stellt eine effektive Therapie des Ischämie-Reperfusionsschadens dar. So konnte Jayakumar im Rattenmodell einen erfolgreichen HVJ-Liposomenmedierten HSP 70-Gentransfer durchführen. Transfizierte Herzen zeigten eine raschere Erholung der postischämischen Linksventrikelfunktion und eine geringere CK-Freisetzung [55].

Prophylaxe und Therapie der Herztransplantatabstoßung

Hauptangriffspunkt einer Gentherapie der Herztransplantatabstoßung ist die Überexpression antiinflammatorischer Zytokine. Ein adenoviraler Gentransfer von IL-10-DNA führte im Rattenmodell zu einem signifikant besseren Graft Survival im Vergleich zur Kontrollgruppe [56]. Ähnliche Effekte konnte ein liposomaler IL-10-GTx im Mausmodell herbeiführen [57]. Intramyokardiale Injektion von Plasmid-DNA für TGF-beta 1 (Transforming Growth Factor-beta 1) führte in einem Mausmodell von Qin und Mitarbeitern zu verlängertem Transplantatüberleben [58].

Prophylaxe und Therapie der Herztransplantat-Vaskulopathie

An Tiermodellen für die HTx-Vaskulopathie stehen die allogene Implantation einer Spender-A. carotis in eine Empfänger-A. carotis sowie Kaninchen- und Ratten-Herztransplantationsmodelle zur Verfügung. In einem Kaninchenmodell konnten Iwata und Mitarbeiter einen positiven Effekt von liposomenmediertem GTx der eNOS demonstrieren [59]. An der Ratte war ein adenoviraler Gentransfer von iNOS im Sinne einer kompletten Unterdrückung der Transplant-Vaskulopathie effektiv [60]. Antisense-Oligonukleotide gegen cdc2-Kinase war im Rattenmodell bei Isohe und Mitarbeitern ein erfolgreicher Therapieansatz [61]. Als weiteren gentherapeutischen Angriffspunkt wählten

Poston et al. Antisense-Oligonukleotide gegen ICAM 1 zur Hemmung der T-Zell-Adhäsion [62]. Die intrakoronare Infusion von Tissue Plasminogen Activator (tPA)-DNA *ex vivo* führte in Experimenten von Scholl im Kaninchenmodell zu einer signifikanten Reduktion der Graft-Vaskulopathie [63]. Ein signifikanter Antieffekt von E2F-Decoy wurde von der Arbeitsgruppe um Kawauchi im Ratten- und Primatenmodell nachgewiesen [64].

Therapeutische Neoangiogenese

Tierexperimentelle Arbeiten [3] und klinische Studien [30, 65] haben gezeigt, daß durch Transfektion des Herzens mit Wachstumsfaktoren-DNA, wie z. B. DNA für VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) oder bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), kollateralbildende Effekte am Herzen zu erzielen sind. Neben nackter Plasmid-DNA kam auch die Transfektion von VEGF mit adenoassoziierten Viren zum Einsatz [66]. Indikation für die Applikation von VEGF-DNA in den ersten klinischen Studien war die chirurgische oder katheterinterventionell nicht mehr angehbare koronare Herzerkrankung. Sicherheitsbedenken wie Tumorgenese, verstärkte Atherogenese oder Aggravierung von diabetischer Retinopathie durch den VEGF-Genstransfer konnten bisher nicht bestätigt werden [65].

Von chirurgischer Seite ist bezüglich gentherapeutischer myokardialer Neoangiogenese zu vermerken, daß die ersten intramyokardialen Injektionen über eine Minithorakotomie erfolgten [65]. Daß perkutan anzuwendende intraventrikuläre Kathetersteuerungstechniken zur gezielten intramyokardialen Injektion effektiv sein können, wurde in klinischen Studien gezeigt [67]. Vom Belastungsgrad bzw. der Injektionssicherheit und -schnelligkeit wäre ein minimalinvasiver chirurgischer Weg über Minithorakotomie oder Thorakoskopie ebenfalls ein akzeptables Angebot an den Patienten. Zu diskutieren ist auch ein kombiniertes Verfahren von koronarer Bypasschirurgie und lokaler therapeutischer Neoangiogenese.

Zukunftsaspekte

Hauptansatzpunkt derzeitiger Forschung ist die Verbesserung der Transfektionseffizienz verschiedener Vektorsysteme, ebenso wichtig ist allerdings die Suche nach optimalen Applikationswegen für die Vektoren. Eine der größten Herausforderungen im Rahmen der kardiovaskulären Gentherapie wird die Erforschung von Möglichkeiten sein, die korrekte Genexpression zu erhalten bzw. zu regulieren. Eine wichtige Frage ist die Patientenakzeptanz von klinischen Gentherapieprotokollen bei der in Mitteleuropa teilweise kritischen Sicht der Gentechnologie. In einer Umfrage unter herzchirurgischen Patienten konnten wir diesbezüglich eine sehr positive und optimistische Haltung feststellen. 52 % der befragten Patienten würden sich einer klinischen Gentherapiestudie zur Verfügung stellen, 85 % bei Fehlen von alternativen Therapieoptionen. 80 % dieser Patienten würden chirurgische Applikationswege für die Gentherapie akzeptieren [68].

Ob in naher Zukunft das Routineoperationsprogramm einer herzchirurgischen Abteilung Genstransfers ins Herz oder in herznahe Strukturen beinhalten wird, mag dahingestellt bleiben. Unrealistisch ist diese Vorstellung jedenfalls nicht. Wie bei vielen Techniken, die heute in der Medizin Routinemaßnahmen sind, wird die Chirurgie auch in der Entwicklung kardiovaskulärer Gentherapie wahrscheinlich eine entscheidende Rolle spielen.

Literatur

- Morgan RA, Anderson WF. Human gene therapy. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 191–217.
- Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy. *Hum Gene Ther* 1991; 2: 251–6.
- Mack CA, Patel SR, Schwarz EA, Zanzonico P, Hahn RT, Ilcercil A, Devereux RB, Goldsmith SJ, Christian TF, Sanborn TA, Kovacs I, Hackett N, Isom OW, Crystal RG, Rosengart TK. Biologic bypass with the use of adenovirus-mediated gene transfer of the complementary deoxyribonucleic acid for vascular endothelial growth factor 121 improves myocardial perfusion and function in the ischemic porcine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 168–76.
- Nabel EG. Gene therapy for cardiovascular disease. *Circulation* 1995; 91: 541–8.
- Sawa Y, Kadoba K, Suzuki K, Bai HZ, Kaneda Y, Shirakura R, Matsuda H. Efficient gene transfer method into the whole heart through the coronary artery with hemagglutinating virus of Japan liposome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 512–8.
- Kupfer JM, Ruan XM, Liu G, Matloff J, Forrester J, Chau A. High-efficiency gene transfer to autologous rabbit jugular vein grafts using adenovirus-transferrin/polylysine-DNA complexes. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 1437–43.
- Zatloukal K, Wagner E, Cotten M, Phillips S, Plank C, Steinlein P, Curriel DT, Birnstiel ML. Transferrin infection: a highly efficient way to express gene constructs in eukaryotic cells. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 660: 136–53.
- Chevtchik O, Fink M, Watzka S, Hoda R, Buschle M, Schmidt W, Birnstiel M, Wolner E, Laufer G. Efficient gene transfer to human saphenous vein segments using adeno-enhanced transferrin infection. 7th biennial Meeting of the International Society for Applied Cardiovascular Biology, Tucson, Arizona, 2000.
- Berkner KL. Expression of heterologous sequences in adenoviral vectors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 158: 39–66.
- Chen SJ, Wilson JM, Muller DW. Adenovirus-mediated gene transfer of soluble vascular cell adhesion molecule to porcine interposition vein grafts. *Circulation* 1994; 89: 1922–8.
- Lehrman S. Virus treatment questioned after gene therapy death. *Nature* 1999; 401: 517–8.
- Stratford-Perricaudet LD, Levrero M, Chasse JF, Perricaudet M, Briand P. Evaluation of the transfer and expression in mice of an enzyme-encoding gene using a human adenovirus vector. *Hum Gene Ther* 1990; 1: 241–56.
- Lemarchand P, Jones M, Yamada I, Crystal RG. In vivo gene transfer and expression in normal uninjured blood vessels using replication-deficient recombinant adenovirus vectors. *Circ Res* 1993; 72: 1132–8.
- Channon KM, Fulton GJ, Gray JL, Annex BH, Shetty GA, Blazing MA, Peters KG, Hagen PO, George SE. Efficient adenoviral gene transfer to early venous bypass grafts: comparison with native vessels. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 505–13.
- Mack CA, Song WR, Carpenter H, Wickham TJ, Kovacs I, Harvey BG, Magovern CJ, Isom OW, Rosengart T, Falck-Pedersen E, Hackett NR, Crystal RG, Mastrangeli A. Circumvention of anti-adenovirus neutralizing immunity by administration of an adenoviral vector of an alternate serotype. *Hum Gene Ther* 1997; 8: 99–109.
- Sen L, Hong Y, Luo H, Zhou N, Vargas M, Laks H, Cui G. Efficiency, efficacy and adverse effects of adenovirus versus liposome-mediated *ex vivo* immunosuppressive cytokine gene transfer on the functional cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 184–5.
- Newman KD, Dunn PF, Owens JW, Schulick AH, Virmani R, Sukhova G, Libby P, Dichek DA. Adenovirus-mediated gene transfer into normal rabbit arteries results in prolonged vascular cell activation, inflammation, and neointimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 96: 2955–65.
- Schwartz LB, Moawad J, Svensson EC, Tufts RL, Meyerson SL, Baunoch D, Leiden JM. Adenoviral-mediated gene transfer of a constitutively active form of the retinoblastoma gene product attenuates neointimal thickening in experimental vein grafts. *J Vasc Surg* 1999; 29: 874–81.
- Hu Y, Baker AH, Zou Y, Newby AC, Xu Q. Local gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 influences vein graft remodeling in a mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1275–80.
- Guzman RJ, Lemarchand P, Crystal RG, Epstein SE, Finkel T. Efficient and selective adenovirus-mediated gene transfer into vascular neointima. *Circulation* 1993; 88: 2838–48.
- Das DK, Engelman RM, Maulik N, Rousou JA, Flack JE III, Deaton DW. Molecular targets of gene therapy. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1929–33.
- Thompson L. Gene therapy. Monkey tests spark safety review. *Science* 1992; 257: 1854.
- Nabel EG, Plautz G, Nabel GJ. Site-specific gene expression in vivo by direct gene transfer into the arterial wall. *Science* 1990; 249: 1285–8.
- Zhu N, Liggitt D, Liu Y, Debs R. Systemic gene expression after intravenous DNA delivery into adult mice. *Science* 1993; 261: 209–11.
- Porter TR, Xie F. Therapeutic ultrasound for gene delivery. *Echocardiography* 2001; 18: 349–53.
- Willard JE, Landau C, Glamann DB, Burns D, Jessen ME, Pirwitz MJ, Gerard RD, Meidell RS. Genetic modification of the vessel wall. Comparison of surgical and catheter-based techniques for delivery of recombinant adenovirus. *Circulation* 1994; 89: 2190–7.
- Svensson EC, Marshall DJ, Woodard K, Lin H, Jiang F, Chu L, Leiden JM. Efficient and stable transduction of cardiomyocytes after intramyocardial injection or intracoronary perfusion with recombinant adeno-associated virus vectors. *Circulation* 1999; 99: 201–5.
- Sawa Y, Kaneda Y, Bai HZ, Suzuki K, Fujimoto J, Morishita R, Matsuda H. Efficient transfer of oligonucleotides and plasmid DNA into the whole heart through the coronary artery. *Gene Ther* 1998; 5: 1472–80.

29. Brauner R, Nonoyama M, Laks H, Drinkwater DC Jr, McCaffery S, Drake T, Berk AJ, Sen L, Wu L. Intracoronary adenovirus-mediated transfer of immunosuppressive cytokine genes prolongs allograft survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 923-3.
30. Symes JF, Losordo DW, Vale PR, Lathi KG, Esakof DD, Mayskiy M, Isner JM. Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 830-6.
31. Wang J, Ma Y, Knechtle SJ. Adenovirus-mediated gene transfer into rat cardiac allografts. Comparison of direct injection and perfusion. *Transplantation* 1996; 61: 1726-9.
32. Bernecker O, Franz M, Semsroth S, Fellner B, Ullrich R, Breuss J, deMartin R, Wolner E, Podesser B. Efficient in vivo gene transfer in the rat heart – a comparison of two methods to apply a lac-z reporter gene. 15th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Lisbon, 2001.
33. Fromes Y, Salmon A, Wang X, Collin H, Rouche A, Hagege A, Schwartz K, Fiszman MY. Gene delivery to the myocardium by intrapericardial injection. *Gene Ther* 1999; 6: 683-8.
34. Mann MJ, Gibbons GH, Hutchinson H, Poston RS, Hoyt EG, Robbins RC, Dzau VJ. Pressure-mediated oligonucleotide transfection of rat and human cardiovascular tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 6411-6.
35. Mangi AA, Dzau VJ. Gene therapy for human bypass grafts. *Ann Med* 2001; 33: 153-5.
36. Takeshita S, Gal D, Leclerc G, Pickering JG, Riessen R, Weir L, Isner JM. Increased gene expression after liposome-mediated arterial gene transfer associated with intimal smooth muscle cell proliferation. In vitro and in vivo findings in a rabbit model of vascular injury. *J Clin Invest* 1994; 93: 652-61.
37. Mann MJ, Gibbons GH, Kernoff RS, Diet FP, Tsao PS, Cooke JP, Kaneda Y, Dzau VJ. Genetic engineering of vein grafts resistant to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 4502-6.
38. Mannion JD, Ormont ML, Shi Y, O'Brien JE Jr, Chung W, Roque F, Zalewski A. Saphenous vein graft protection: effects of c-myc antisense. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 152-61.
39. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L, Yang ZH, Turina M, Gradel E, Weber E. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1988; 319: 462-7.
40. Matsumoto T, Komori K, Yonemitsu Y, Morishita R, Sueishi K, Kaneda Y, Sugimachi K. Hemagglutinating virus of Japan-liposome-mediated gene transfer of endothelial cell nitric oxide synthase inhibits intimal hyperplasia of canine vein grafts under conditions of poor runoff. *J Vasc Surg* 1998; 27: 135-44.
41. Bai H, Morishita R, Kida I, Yamakawa T, Zhang W, Aoki M, Matsushita H, Noda A, Nagai R, Kaneda Y, Higaji J, Ogihara T, Sawa Y, Matsuda H. Inhibition of intimal hyperplasia after vein grafting by in vivo transfer of human senescent cell-derived inhibitor-1 gene. *Gene Ther* 1998; 5: 761-9.
42. Cable DG, Pompili VJ, O'Brien T, Schaff HV. Recombinant gene transfer of endothelial nitric oxide synthase augments coronary artery relaxations during hypoxia. *Circulation* 1999; 100: 335-9.
43. George SJ, Baker AH, Angelini GD, Newby AC. Gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits metalloproteinase activity and neointima formation in human saphenous veins. *Gene Ther* 1998; 5: 1552-60.
44. Fernandez HA, Kallenbach K, Seghezzi G, Mehrara B, Apazidis A, Baumann FG, Grossi EA, Colvin S, Mignatti P, Galloway AC. Modulation of matrix metalloproteinase activity in human saphenous vein grafts using adenovirus-mediated gene transfer. *Surgery* 1998; 124: 129-36.
45. Morishita R, Gibbons GH, Horiuchi M, Ellison KE, Nakama M, Zhang L, Kaneda Y, Ogihara T, Dzau VJ. A gene therapy strategy using a transcription factor decoy of the E2F binding site inhibits smooth muscle proliferation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 5855-9.
46. Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC, Belkin M, Conte MS, Polak JF, Orav EJ, Ehsan A, Dell'Acqua G, Dzau VJ. Ex-vivo gene therapy of human vascular bypass grafts with E2F decoy: the PREVENT single-centre, randomised, controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 1493-8.
47. Davidson MJ, Jones JM, Emani SM, Wilson KH, Jaggars J, Koch WJ, Milano CA. Cardiac gene delivery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2001; 104: 131-3.
48. Shah AS, Lilly RE, Kypson AP, Tai O, Hata JA, Pippen A, Silvestry SC, Lefkowitz RJ, Glower DD, Koch WJ. Intracoronary adenovirus-mediated delivery and overexpression of the beta(2)-adrenergic receptor in the heart: prospects for molecular ventricular assistance. *Circulation* 2000; 101: 408-14.
49. Kypson A, Hendrickson S, Akhter S, Wilson K, McDonald P, Lilly R, Dolber P, Glower D, Lefkowitz R, Koch W. Adenovirus-mediated gene transfer of the beta2-adrenergic receptor to donor hearts enhances cardiac function. *Gene Ther* 1999; 6: 1298-304.
50. Leor J, Quinones MJ, Patterson M, Kedes L, Kloner RA. Adenovirus-mediated gene transfer into infarcted myocardium: feasibility, timing, and location of expression. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2057-67.
51. Giordano FJ, Ping P, McKirnan MD, Nozaki S, DeMaria AN, Dillmann WH, Mathieu-Costello O, Hammond HK. Intracoronary gene transfer of fibroblast growth factor-5 increases blood flow and contractile function in an ischemic region of the heart. *Nat Med* 1996; 2: 534-9.
52. Hajjar RJ, Kang JX, Gwathmey JK, Rosenzweig A. Physiological effects of adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum calcium ATPase in isolated rat myocytes. *Circulation* 1997; 95: 423-9.
53. del Monte F, Williams E, Lebeche D, Schmidt U, Rosenzweig A, Gwathmey JK, Lewandowski ED, Hajjar RJ. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 2001; 104: 1424-9.
54. Li Q, Bolli R, Qiu Y, Tang XL, Murphree SS, French BA. Gene therapy with extracellular superoxide dismutase attenuates myocardial stunning in conscious rabbits. *Circulation* 1998; 98: 1438-48.
55. Jayakumar J, Suzuki K, Khan M, Smolenski RT, Farrell A, Latif N, Raikay O, Abunasa H, Sammut IA, Murtuza B, Amrani M, Yacoub MH. Gene therapy for myocardial protection: transfection of donor hearts with heat shock protein 70 gene protects cardiac function against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2000; 102: III302-III306.
56. David A, Chetritt J, Guillot C, Tesson L, Heslan JM, Cuturi MC, Soullou JP, Anegon I. Interleukin-10 produced by recombinant adenovirus prolongs survival of cardiac allografts in rats. *Gene Ther* 2000; 7: 505-10.
57. DeBruyne LA, Li K, Chan SY, Qin L, Bishop DK, Bromberg JS. Lipid-mediated gene transfer of viral IL-10 prolongs vascularized cardiac allograft survival by inhibiting donor-specific cellular and humoral immune responses. *Gene Ther* 1998; 5: 1079-87.
58. Qin L, Chavin KD, Ding Y, Woodward JE, Favaro JP, Lin J, Bromberg JS. Gene transfer for transplantation. Prolongation of allograft survival with transforming growth factor-beta 1. *Ann Surg* 1994; 220: 508-18.
59. Iwata A, Sai S, Moore M, Nyhuis J, Fries-Hallstrand R, Quetingco GC, Allen MD. Gene therapy of transplant arteriopathy by liposome-mediated transfection of endothelial nitric oxide synthase. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1017-28.
60. Shears LL, Kawaharada N, Tzeng E, Billiar TR, Watkins SC, Kovacs I, Lizonova A, Pham SM. Inducible nitric oxide synthase suppresses the development of allograft arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 2035-42.
61. Isobe M, Suzuki J, Morishita R, Kaneda Y, Amano J. Gene therapy for heart transplantation-associated coronary arteriosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 902: 77-83.
62. Poston RS, Ennen M, Pollard J, Hoyt EG, Billingham ME, Robbins RC. Ex vivo gene therapy prevents chronic graft vascular disease in cardiac allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 386-96.
63. Scholl FG, Sen L, Drinkwater DC, Laks H, Ma XY, Hong YS, Chang P, Cui G. Effects of human tissue plasminogen gene transfer on allograft coronary atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 322-9.
64. Kawachi M, Suzuki J, Morishita R, Wada Y, Izawa A, Tomita N, Amano J, Kaneda Y, Ogihara T, Takamoto S, Isobe M. Gene therapy for attenuating cardiac allograft arteriopathy using ex vivo E2F decoy transfection by HVJ-AVE-liposome method in mice and nonhuman primates. *Circ Res* 2000; 87: 1063-8.
65. Losordo DW, Vale PR, Isner JM. Gene therapy for myocardial angiogenesis. *Am Heart J* 1999; 138: S132-S141.
66. Su H, Lu R, Kan YW. Adeno-associated viral vector-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer induces neovascular formation in ischemic heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 13801-6.
67. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE, McDonald MC, Gravelin LM, Curry CM, Esakof DD, Mayskiy M, Symes JF, Isner JM. Randomized, single-blind, placebo-controlled pilot study of catheter-based myocardial gene transfer for therapeutic angiogenesis using left ventricular electromechanical mapping in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2138-43.
68. Bonatti J, Haessler C, Klaus A, Fink M, Lercher A, Laufer G. Acceptance of gene therapy by the cardiac surgery patient. 8th annual meeting of the European society of gene therapy, Stockholm, 2000.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)