Klaus T. Preissner

Vom Molekül zur Medizin: Forschen, um zu helfen*

Ein wissenschaftliches Interview

Dieser Essay zur Entdeckung und Wirkungsweise von extrazellulären Nukleinsäuren (vor allem extrazellulärer Ribonukleinsäure = exRNA) ist nicht nur eine Rückschau auf ca. 25 Jahre biomedizinische Grundlagenforschung am Institut für Biochemie, Fachbereich Medizin der JLU Gießen, an dem der Autor 20 Jahre lang als Direktor wirkte und mit seiner Arbeitsgruppe neue mechanistische Zusammenhänge im biomedizinischen Themenfeld zwischen angeborener Immunität, kardiovaskulären Erkrankungen und Infektionen erforschte. Es ist auch ein persönliches Selbstgespräch zu den Höhen und Tiefen, zu erhellenden Erfahrungen, aber auch Enttäuschungen in der Beschäftigung mit dem molekularen Mikrokosmos unseres Körpers, die im besten Fall zur Entwicklung von machbaren therapeutischen Konzepten, wie der RNase1, führen kann.
Damit ist der thematische Rahmen dieses Artikels schon gesetzt; viele der dargestellten wissenschaftlichen Ergebnisse und persönlichen Erlebnisse waren teils vom Zufall diktiert oder unerwartet in ihrer Ausprägung. Aus den Gesetzmäßigkeiten der Biochemie und Zellbiologie lassen sich zwar molekulare Vorgänge für die Pathogenese von Erkrankungen ableiten und voraussagen, aber die Forschungserfahrung aus den letzten Jahren zeigte auch, dass die Natur selbst noch viele Überraschungen bereithält. Diese geben sich nur zu erkennen, wenn man nicht zu dogmatisch und voreingenommen an eine Fragestellung herangeht. Als formeller Rahmen für den Beitrag wurde ein „Interview" gewählt, um lange Überleitungen zwischen unterschiedlichen thematischen Aspekten zu vermeiden und auch persönliche Ansichten des Autors von wissenschaftlichen Beschreibungen abzugrenzen.

Wie hat sich das Forschungsthema im Laufe der Berufskarriere des Autors ergeben beziehungsweise entwickelt?

Nach dem Schulabschluss des Autors in Neustadt/Ostholstein mit dem Berufswunsch „Biochemiker", dem Studium der Chemie/Biochemie an der Universität zu Köln und der Promotion bei Prof. Wilhelm Stoffel zu einem „blutigen" Thema (Strukturaufklärung von Lipoproteinen) folgte eine dreijährige Forschungstätigkeit als Postdoktorand an der "Scripps Clinic & Research Foundation" in La Jolla (Kalifornien, USA), wo durch die Arbeiten zum "Membrane-Attack-Complex" (MAC) des Komplement-Systems die ersten Berührungspunkte zu molekularen Abwehrreaktionen der angeborenen Immunität unseres Körpers geknüpft wurden. Nach der Berufung auf eine Gruppenleiterstelle an der neu gegründeten Klinischen Forschungsgruppe der Max-Planck-Gesellschaft „Blutgerinnung & Thrombose" in Gießen (später in Verbindung mit dem Max-Planck-Institut in Bad Nauheim) konnte der forschungsaktive Horizont erweitert werden, vor allem durch Untersuchungen zu Regulations-Mechanismen der Hämostase und Blutgefäßentwicklung (Angiogenese) unter Berücksichtigung von Zelladhäsions-Rezeptoren, Proteasen und deren zellulärer Signaltransduktion. Auch diese Themen reihen sich in die molekularen und zellulären Prozesse der angeborenen Immunabwehr und der Wundheilung ein.
Die wissenschaftliche „Blutspur" des Autors zog sich weiter bis zur Berufung auf den Lehrstuhl für „Biochemie mit zellbiologischer Ausrichtung" am Fachbereich Medizin der JLU Gießen, wo mannigfaltige Möglichkeiten bestanden, eine Vernetzung der Forschungsarbeiten sowohl vor Ort als auch darüber hinaus im In- und Ausland zu organisieren. An diesem Punkt kommen die extrazellulären Nukleinsäuren

* Prof. Dr. Dr. em. Wilhelm Stoffel (Köln) gewidmet anlässlich seines 95. Geburtstages.

Tabelle 1: Haupttypen von extrazellulären RNAs im zellfreien Blutplasma

RNA-Typ	Eigenschaften	Klassische Funktion
Mikro-RNA	Kleine, nicht-kodierende RNAs (21–25 Nukleotide)	Gen-Regulation
Ribosomale RNA	Nicht-kodierende RNAs, Ribosomen Strukturkomponente	Protein-Translation
lncRNA	Lange, nicht-kodierende RNAs, >200 Nukleotide	Regulation der Transkription und Translation

(exRNA und exDNA) ins Spiel, die (neben anderen Faktoren) zunächst als „Alarmmoleküle" jeden zellulären Stress oder Schaden dem Immunsystem unseres Körpers melden, um seine adäquate Abwehr nach einem festgelegten Reaktionsschema in kurzer Zeit zu mobilisieren. Es wurde aber schnell erkannt, dass diese Molekülklassen, deren Präsenz und Aktivitäten gemäß der landläufigen Lehrmeinung auf das Zellinnere beschränkt sein sollten, auch extrazellulär eine Anzahl von bislang unbekannten Funktionen gerade im immunologischen wie im kardiovaskulären Kontext aufweisen (Preissner et al., 2020). Die Wirkweise gerade der ribosomalen exRNA (rexRNA) konnte in den letzten Jahren auch mit Hilfe vieler wissenschaftlicher Kooperationen durch die Arbeitsgruppe charakterisiert werden. Schließlich zeigte sich, dass bestimmte „Spaltenzyme" wie RNase1 oder DNase die schädigenden Funktionen der exRNA und exDNA vermindern oder verhindern können, da sie diese in inaktive Fragmente zerlegen und damit unwirksam machen.
Obwohl dieses Forschungsfeld zunächst in Gießen ein Nischendasein fristete und der Fachwelt nicht leicht zu vermitteln war, konnten die zahlreichen entstandenen wissenschaftlichen Arbeiten aus dem Biochemischen Institut die meisten Zweifler mittlerweile überzeugen. Dazu beigetragen hat auch die Tatsache, dass in Gießen verschiedene Forschungsverbünde zur RNA-Biologie (LOEWE, DFG) angesiedelt waren und sind, die einen sehr guten Austausch mit wissenschaftlich Gleichgesinnten erlaubten.

Was sind „extrazelluläre Ribonukleinsäuren" (exRNAs)

Obwohl klassischerweise DNA (als Chromatin und Träger der Erbinformation) im Zellkern oder in Mitochondrien lokalisiert ist und verschiedene Typen von RNA im Zellkern, Zytosol und anderen Zellorganellen zu finden sind, gibt es schon einzelne frühe wissenschaftliche Berichte über den Nachweis von extrazellulären Nukleinsäuren außerhalb von Zellen, wie z.B. im menschlichen Blutplasma (Mandel & Metais, 1948). Unterstützt durch moderne Nachweisverfahren in der Biochemie und Zellbiologie war es dann möglich, exRNAs als heterogene Gruppe von Ribonukleinsäuren zu definieren, die je nach Wirkungsort im Körper und der Beteiligung anderer Moleküle (wie z.B. RNA-Bindungsproteinen) unterschiedliche Einflüsse auf Gewebs- oder Organfunktionen haben können (Kim et al., 2017) (Tabelle 1).
Die in unserem Körper unter verschiedenem Zellstress (z.B. Verletzung, Trauma, Infektion, Hypothermie) oder pathologischen Bedingungen aus Gewebs- und Immunzellen auch gleichzeitig freigesetzten heterogenen exRNAs gehören zwar derselben Molekülklasse der Ribonukleinsäuren an, unterscheiden sich aber in Zusammensetzung, Größe und Struktur je nach Entstehungsort und zeigen daher auch unterschiedliche Reaktivitäten. So sind mittlerweile mehr als 1000 „mikro-RNAs" (bestehend aus nur 21–25 Nukleotid-Bausteinen) identifiziert worden, und eine Vielzahl von größeren RNA-Molekülen wie die "long-non-coding RNAs" wurde charakterisiert. Den von der Konzentration und der Molekülgröße her gesehenen Hauptanteil z.B. in einer zellfreien Blutplasmaprobe stellen allerdings die von intrazellulären Ribosomen herrührenden ribosomalen exRNAs („rexRNA") dar, die vor allem im Gießener Labor des Autors beforscht wurden (Abb. 1).
ExRNAs können in verschiedenen Formen von Zellen ausgeschleust werden, entweder als freie exRNAs, im Komplex mit Proteinen oder ge-

schützt durch eine Lipidumhüllung und damit verpackt in Mikrovesikel oder Nanopartikel (Crescitelli et al., 2013). Dabei machen mikro-RNAs zusammen mit rexRNAs den Hauptanteil der verpackten exRNA-Typen aus. Bei ihrer Isolierung aus Körperflüssigkeiten und der nachfolgenden Identifizierung muss daher auf diese besonderen Spezifikationen geachtet werden. Gerade bei Tumorpatienten finden sich signifikant erhöhte Spiegel von Mikrovesikelassoziierten exRNAs sowohl im Blut dieser Personen als auch im Zellüberstand der malignen Tumore (Conley et al., 2017; Lazaro-Ibanez et al., 2017).

Die durch den Einschluss in Mikrovesikel geschützten exRNAs können auch von Zielzellen aufgenommen werden, was zu einer Art zellulärer Kommunikation beiträgt, wie z.B. zwischen Blutplättchen und dem Endothel der Gefäßwand. Durch die Einschleusung von „fremder" exRNA aus anderen Zellen werden dann bestimmte Funktionen in der Zielzelle, wie die Genregulation, verändert. Die medizinische Konsequenz dieses horizontalen Molekültransfers für verschiedene Erkrankungen ist Ziel intensiver Forschung, gerade in der Tumormedizin. In ähnlicher Weise wurde auch der mRNA-Impfstoff gegen SARS-CoV2 in Mikrovesikel verpackt verabreicht.

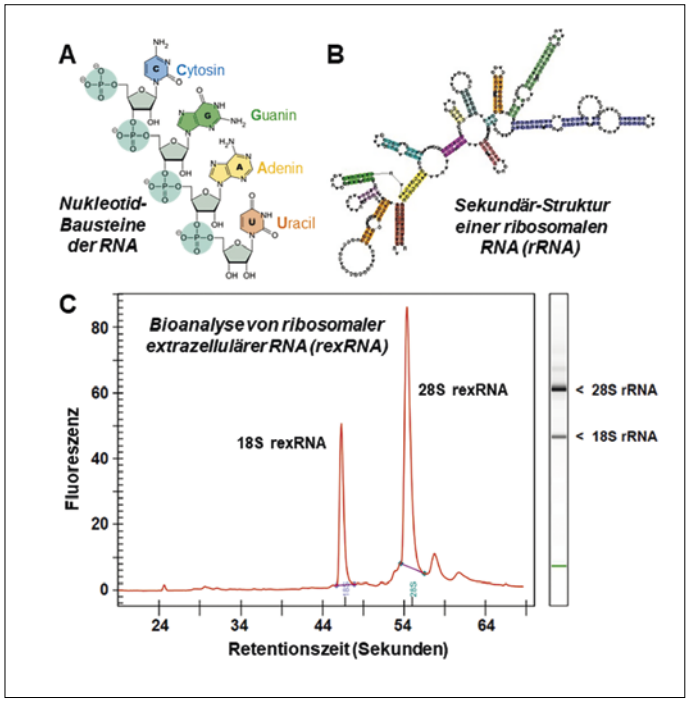


Abb. 1: Struktur der RNA und Analyse der extrazellulären RNA. **(A)** Die Purinbasen Adenin (A) und Guanin (G) sowie die Pyrimidinbasen Cytosin (C) und Uracil (U) gebunden an Phosphoribose sind die Nukleotid-Bausteine jedes RNA-Moleküls. Aufgrund der elektrostatischen Wechselwirkung von A mit U und G mit C (komplementäre Basen) können bestimmte Abschnitte der RNA in Doppelsträngen vorliegen. **(B)** Typische Struktur einer polymeren ribosomalen RNA, in der sich doppelsträngige Abschnitte aufgrund der Hybridisierung von komplementären Basen abwechseln mit einzelsträngigen Bereichen (Loops), wo keine Basenpaarung vorkommt. Durch die zahlreichen Phosphatgruppen sind alle RNA-Moleküle hoch negativ geladen. **(C)** Die Analyse von extrazellulärer RNA nach Isolierung aus einer zellfreien Blutplasmaprobe zeigt die typischen Doppelbanden mit 18S/28S der ribosomalen RNA, wie sie in allen Zellen vorkommt. Diese „rexRNA" stellt den Hauptanteil der exRNAs dar; rechts: Kapillar-Elektrophore/Bioanalyse; links: densitometrische Analyse des Gels (Cabrera-Fuentes et al., 2014). (Foto: Autor)

Wie lassen sich exRNAs im Körper nachweisen?

In humanem Blutplasma (dem ungerinnbar gemachten flüssigen Anteil des Blutes) oder im Liquor (zerebrospinale Flüssigkeit, „Nervenwasser") finden sich je nach (patho-)physiologischem Zustand einer Person die genannten Typen von exRNAs, wobei die rexRNA mengenmäßig den Hauptanteil ausmacht (Crescitelli et al., 2013; Danielson et al., 2017). Letztere lässt sich eindeutig durch eine bioanalytische Bestimmung den typischen Banden der 18S/28S ribosomalen RNA in der Agarose-Elektrophorese zuordnen, wie sie auch in den intrazellulären Ribosomen aller Zellen vorkommt (Abb. 1). Während unter physiologischen Bedingungen eine geringe Konzentration von rexRNA in der

Zirkulation nachweisbar ist (<100 ng/ml), kann diese bei akuten und chronischen Entzündungserkrankungen mannigfaltiger Art oder nach Gewebeschaden signifikant erhöht sein (Fischer et al., 2007; 2009; 2013; Cabrera et al., 2014; Simsekyilmaz et al., 2014; Rykova et al., 2012). So stammen beispielsweise beim Herzinfarkt die gestiegenen Spiegel an zellfreier rexRNA im Patientenblut vor allem aus den geschädigten Kardiomyozyten (Cabrera-Fuentes et al., 2014).
Um zur späteren Diagnose der rexRNA aussagekräftige Analysenwerte zu erhalten, wird direkt nach Blutabnahme ein RNase-Inhibitor zugesetzt, um die auch im Blut vorhandenen RNasen zu blockieren, die sonst die rexRNA zerkleinern würden. Somit kann die Bestimmung der rexRNA z.B. bei kardiovaskulären Erkrankungen oder operativen Eingriffen als neue diagnostische Messgröße eingesetzt werden (Preissner & Herwald, 2017; Cabrera-Fuentes et al., 2015a). Neben der rexRNA beobachtet man bei vielen Erkrankungen (vor allem im Tumorbereich) eine signifikante Änderung der heterogenen Zusammensetzung anderer exRNAs in einer zellfreien Blutplasmaprobe: Diese können in ihrer Identität und Quantifizierung mittels differenzierter Analyse durch PCR („Polymerase-Ketten-Reaktion") und/oder Sequenzierung weiter charakterisiert werden (Biswas et al., 2015; Saugstad et al., 2017). Allerdings stellt die breite Heterogenität der verschiedenen Typen von exRNAs dabei eine Herausforderung an die Datenanalyse und ihre Interpretation dar (Freedman et al., 2017; Danielson et al., 2017).

Wie werden exRNAs im Körper erkannt und welche Immunreaktionen können sie auslösen?

Allen exRNAs ist gemein, dass sie als körpereigene „Alarmmoleküle" bezeichnet werden können oder in der Fachsprache als "Danger-associated molecular patterns" (DAMPs), zu denen auch andere vormals intrazelluläre Faktoren wie Kern-Histone, Hitzeschock-Proteine oder ATP zählen, die bei Zellstress freigesetzt werden. Ein erhöhter Spiegel solcher „Entzündungs-Biomarker" im Blut gibt an, dass es im Körper z.B. zu starkem Zellschaden aufgrund von traumatischen Ereignissen („sterile Inflammation") gekommen ist. Andererseits gelangen durch bakterielle wie virale Infektionen fremde, nämlich mikrobielle Faktoren, bezeichnet als "Pathogenassociated molecular patterns" (PAMPs), in unseren Körper. Beispiele sind die Endotoxine von Gram-negativen Bakterien oder virale DNA. Sowohl DAMPs als auch PAMPs lösen momentan die Abwehrkette des angeborenen Immunsystems aus, um durch eine möglichst örtlich begrenzte Entzündungsreaktion im Körper einen Schaden zu limitieren und eine Gewebs-Reparatur einzuleiten (Zindel & Kubes, 2020).
DAMPs (inklusive körpereigene exRNA und exDNA) und PAMPs werden über spezifische Erkennungs-Rezeptoren von Immun- und Gewebszellen wahrgenommen, was zu deren Aktivierung und der Sezernierung von Zytokinen und anderen zellaktiven Molekülen wie chemotaktischen Peptiden führt (Abb. 2). Diese locken ihrerseits mobile Immunzellen wie Neutrophile und Makrophagen aus der Blutbahn direkt an den Entzündungsherd im Gewebe, wo sie mit Hilfe des Komplement-Systems den Entzündungsreiz verstärken und für die Eliminierung der geschädigten Körperzellen bzw. der die Entzündung ausgelösten Mikroben (Bakterien oder Viren) sorgen. In jedem Fall sind körpereigene exRNAs direkt oder indirekt an der Auslösung dieser Reaktionen beteiligt.
Eine wichtige Klasse von Erkennungs-Rezeptoren für DAMPs und PAMPs sind die „Toll-ähnlichen Rezeptoren" (Toll like receptors, TLRs), die in allen Lebewesen vorkommen und als Sensoren für die bezeichneten Alarmmoleküle dienen. Namensgeberin dieser Molekülklasse war die Tübinger Nobelpreisträgerin (1995) Christiane Nüsslein-Volhard, die viele Jahre an Entwicklungsgenen in Fliegen gearbeitet hat und diese mit einprägsamen Namen belegte, wie: Krüppel, Spätzle, Bruchpilot, Gurke, Knirps, Windbeutel. So war bei der Entdeckung eines weiteren Gens ihr Ausruf „TOLL" nicht zu überhören, und dabei blieb es: Dieser „Toll-Rezeptor" ist bei Fliegen verantwortlich für die Erkennung von DAMPs und PAMPs, und sein Fehlen führt nach einer Infektion mit Mikroben unweigerlich zum

Tode der Insekten. Weitere Forschungen an Immunzellen von höheren Lebewesen ergaben, dass sie alle Toll-ähnliche Rezeptoren exprimieren, was zeigt, dass diese Rezeptorklasse in der Natur (auch bei Pflanzen) ubiquitär verbreitet ist und sehr effektiv über Jahrmillionen für die Immunabwehr zur Verfügung steht (Roers et al., 2016; Zindel & Kubes, 2020).

Was ist der medizinisch-relevante Stellenwert von rexRNAs neben ihrer Alarmfunktion in der Immunabwehr?

Bei erhöhter Konzentration und länger anhaltender Wirkung im Körper können gerade rexRNAs selbst zellschädigende Wirkung haben und z.B. zur Zerstörung von Gewebe, zu einem Herzinfarkt, einer Thrombose oder zu einer Tumorerkrankung beitragen. Die massive Freisetzung von rexRNA kann prinzipiell an jeder Stelle unseres Körpers auftreten und dort weitere Entzündungsreaktionen anstoßen, die (unabhängig von der eigentlichen Pathologie) zu einer Freisetzung von hochwirksamen Zytokinen wie „Tumor-Nekrose-Faktor-α" (TNF-α) oder „Interleukin-6" (IL-6) führen, die dann ihrerseits eine hohe Zell-aktivierende Potenz haben und zur weiteren Ausschüttung von rexRNA führen (Abb. 2). Also ein sich pathologisch entwickelnder „Circulus vitiosus",

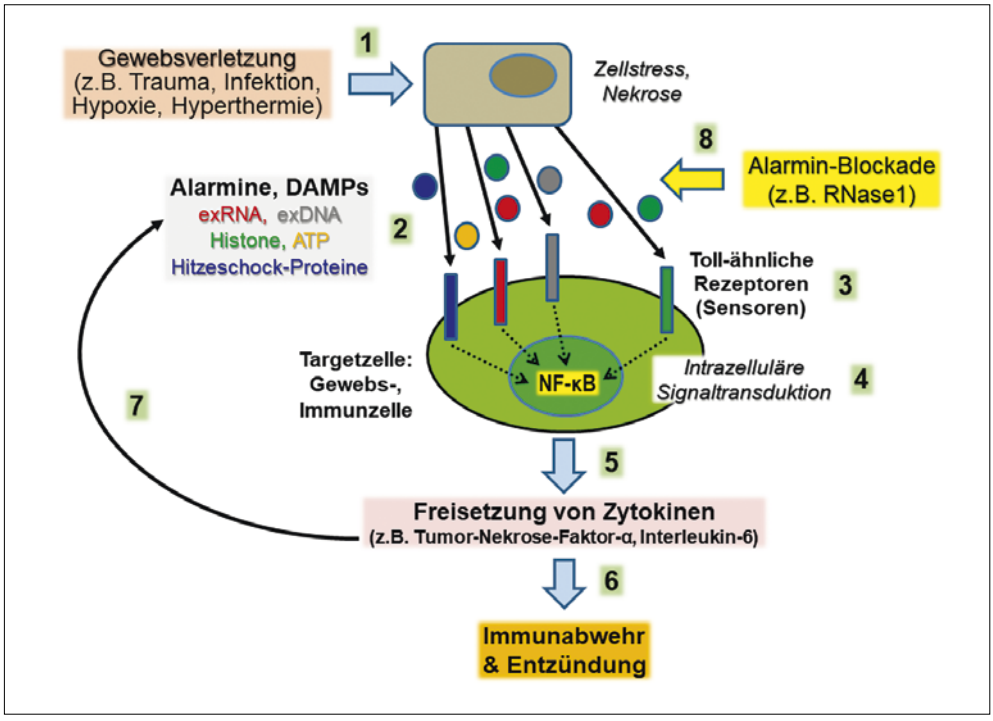


Abb. 2: Schematische Darstellung der Reaktionsfolge einer (automatischen) angeborenen Immunabwehr, ausgelöst durch körpereigene Alarmine. Die nach einer Gewebsverletzung (1) oder „sterilen Inflammation" (z.B. Trauma, Hypoxie, Hyperthermie) bzw. einer Infektion freiwerdenden Alarmine oder DAMPs (2) werden von spezifischen Sensoren, den „Toll-ähnlichen Rezeptoren" (TLRs) auf Gewebe-, Immun- und vaskulären Zellen erkannt (3) und lösen intrazelluläre Reaktionen der Signaltransduktion aus (4), vor allem unter Bildung des Transkriptionsfaktors "Nuclear-Factor-κB" (NF-κB), der im Zellkern die Expression und Ausschüttung von Zytokinen anwirft (5). Diese Zell-stimulierenden Proteine (wie Tumor-Nekrose-Faktor-α oder Interleukin-6) induzieren weitere Immunzellen (wie z.B. Makrophagen) und lösen eine ortsständige Entzündung aus (6). Dabei werden wiederum DAMPs wie rexRNA ausgeschüttet (7), die ihrerseits die genannte Reaktionsfolge weiter befeuern, was zu einer Hyper-Inflammation führen kann, wenn keine Gegenmaßnahmen getroffen werden. Hier eignen sich RNase1 als Antagonist der rexRNA (8) oder andere Inhibitoren des schädigenden „Zytokinsturmes". (Foto: Autor)

Tabelle 2: Therapeutische Ergebnisse einer RNase1-Behandlung in verschiedenen präklinischen Pathogenitätsmodellen

Biologisches System Pathologischer Prozess	Wirkung der RNase1	Referenz
Blutgerinnung, Thrombose	**Antithrombotisch**: Eliminierung von rexRNA als Kofaktor von Gerinnungsproteinen	Kannemeier et al., 2007
Gefäßpermeabilität, Ödem-Bildung, Schlaganfall	**Gefäß-protektiv**: Eliminierung von rexRNA als Zytokin-Kofaktor, Reduktion des Ödems und der Infarktgröße	Fischer et al., 2007; 2009; Walberer et al., 2009
Atherosklerose	**Anti-atherogen**: Degradation von rexRNA als multifunktioneller, schädigender Faktor für Gefäßzellen	Simsekyilmaz et al., 2014
Kardiale Ischämie-Reperfusion, Herzinfarkt	**Anti-zytotoxisch, kardio-protektiv**: Degradation von rexRNA als schädigender Faktor für Kardiomyozyten	Cabrera-Fuentes et al., 2014
Experimentelle Herz-Transplantation	**Gewebs-protektiv**: Verlängerung der Lebenszeit des Transplantats	Kleinert et al., 2016
Mikrobielle Infektion	**Anti-mikrobiell**: Blockade der rexRNA-mediierten Bindung von Bakterien an Wirtszellen und ihrer Invasion	Zakrzewicz et al., 2016
Myokard-Infarkt	**Kardio-protektiv**: Reduktion des kardialen Ödems und der Infarktgröße	Stieger et al., 2017
Scherstress-abhängige Auslösung der Arteriogenese	**Anti-inflammatorisch**: Reduktion der Kollateral-Gefäßbildung	Lasch et al., 2019

der mittels rexRNA getriggert wird. Diese im Gießener Labor vor allem von der langjährigen RNA-Projektleiterin, Dr. Silvia Fischer, erhobenen Daten zeigen, dass aus einem harmlosen Alarmmolekül ein schädigender Krankmacher und Entzündungsmediator werden kann.

Die Arbeitsgruppe des Autors hat diese Zusammenhänge auch in Zusammenarbeit mit anderen Forschergruppen zuerst erkannt und zahlreiche präklinische Modelle studiert, die die schädigende Wirkung der rexRNAs illustrieren, vor allem in thrombo-inflammatorischen und kardiovaskulären Pathologien (Preissner et al., 2020). Herausstechende Beispiele sind: (a) die Wirkung von rexRNA als prothrombotischer Kofaktor bei der Entwicklung einer Thrombose; (b) die Interaktion mit vaskulären Zytokinen und deren Stimulation der Gefäßpermeabilität bis hin zur Ödembildung und dem Schlaganfall; (c) die Stimulation von Leukozyten in ihrer Wechselwirkung mit der Gefäßwand in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Atherosklerose und dem Herzinfarkt (Nakazawa et al., 2005; Kannemeier et al., 2007; Fischer et al., 2007; Walberer et al., 2009; Ganguly et al., 2009; Cabrera-Fuentes et al., 2014; Simsekyilmaz et al., 2014; Biswas et al., 2015; Zimmermann-Geller et al., 2016; Stieger et al., 2017) (Abb. 3; Tabelle 2). In diesem Zusammenhang ist die rexRNA-vermittelte Aktivierung von Makrophagen in einen pro-inflammatorischen Phänotyp eine übergreifende Funktion dieser Moleküle bei verschiedenen Krankheitsbildern, was verstärkend zur Pathogenese der oben genannten Erkrankungen beitragen kann (Cabrera-Fuentes et al., 2015b). Da sich die rexRNA von allen anderen extrazellulären RNAs durch die Tatsache unterscheidet, dass sie ganz andere Funktionen außerhalb von Zellen im Vergleich zu ihrer Rolle in den Ribosomen hat, wurde der Begriff "Moonlighting Factor" geprägt: Dazu gehören solche Proteine und andere Moleküle, die neben ihren intrazellulären Funktionen auch einen davon unabhängigen extrazellulären Job ausüben, also molekulare Tag- wie Nachtarbeit verrichten (Saffarzadeh & Preissner, 2014).

In der Blutbahn bildet rexRNA als negativ geladene Ribonukleinsäure über elektrostatische Wechselwirkungen stabile Komplexe mit posi-

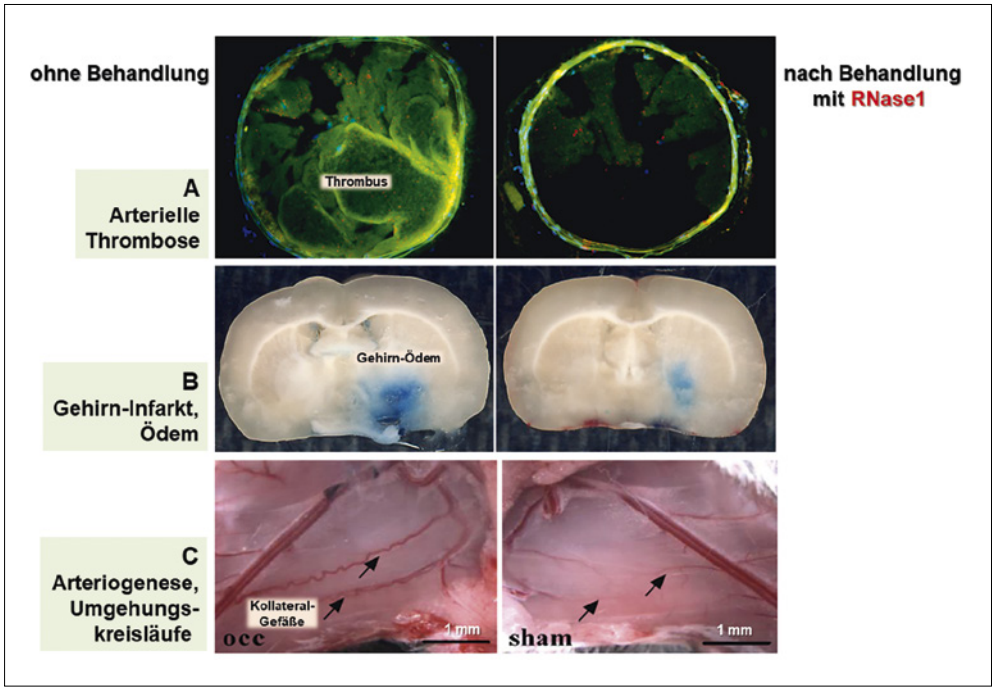


Abb. 3: Einfluss einer Behandlung mit RNase1 in verschiedenen präklinischen Tiermodellen. **(A)** Nach Auslösung einer nicht-invasiven Thrombose in der Arteria Carotis einer Maus (Gefäß-Querschnitt) kommt es ohne Behandlung (links) zu der Bildung einer Thrombose, wobei der Verschluss-Thrombus überall mit extrazellulärer RNA besetzt ist (grüne Fluoreszenz-Farbe). Eine Behandlung mit RNase1 (rechts) führt nicht nur zur Entfernung der grün angefärbten rexRNA, sondern auch zu einer viel geringeren Thrombus-Bildung im Gefäß: RNase1 wirkt als ein neues Anti-Thrombotikum (Kannemeier et al., 2007). **(B)** Nach der Verletzung einer Gehirnvene der Maus und der Bildung eines Infarktes kommt es an der Verletzungsstelle zum Austritt von Blut und einer massiven Ödem-Bildung (angezeigt durch den blauen Farbstoff im Gewebe, links). Wird eine Behandlung mit RNase1 (rechts) durchgeführt, ist sowohl die Infarktgröße als auch die Ödem-Bildung signifikant reduziert (Walberer et al., 2009). **(C)** Wird eine Ischämie im Hinterbein der Maus durch eine Ligation einer Arterie erzeugt, entstehen nach wenigen Tagen aus bestehenden Kapillaren erweiterte und größere Korkenzieher-ähnliche Kollateralgefäße (links, Pfeile). Nach Behandlung mit RNase1 unterbleiben diese Reaktionen einer Arteriogenese (rechts) was zeigt, dass rexRNA eine entscheidende Rolle bei der Bildung von lebensrettenden Umgehungskreisläufen spielt (Lasch et al., 2019). (Foto: Autor)

tiv geladenen Proteinen, wie solchen aus Blutplättchen (Plättchen-Faktor 4) oder bestimmten Blutgerinnungsfaktoren (Faktor XII, Faktor XI). Im ersten Fall löst der gebildete Komplex (der z.B. während einer großen chirurgischen Operation mit hohem Zellschaden gebildet wird) eine Auto-Antikörperbildung aus und kann zu einem späteren Zeitpunkt zu einer Thrombose führen (Jaax et al., 2013). Im zweiten Fall heizt rexRNA die Aktivierung des Gerinnungssystems an mit der Gefahr einer Thrombus-Bildung (Kannemeier et al., 2007) (Abb. 3). Wie in einer Kooperation mit Prof. Malgorzata Wygrecka (Lungenzentrum Gießen) erarbeitet wurde, wird der genannte Gerinnungsfaktor XII im Rahmen einer Infektion mit Sars-CoV2 über die Maßen (durch rexRNA?) autoaktiviert, was die gesteigerte Gerinnsel-Bildung und Thrombose-Neigung von COVID-19-Patienten erklären kann (Wygrecka et al., 2021). Die gebildeten Thromben sind nicht nur dichter gestrickt, sondern auch resistenter gegenüber einer Auflösung (Thrombolyse) als solche von Influenza-Patienten oder Normalpersonen. Ob diese „Hyperkoagulation" durch die Entfernung der rexRNA zu beheben ist, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Wirken rexRNAs nur schädigend im Körper?

Nein, überhaupt nicht: rexRNAs sind offenbar auch für die spontane Bildung von natürlichen Umgehungskreisläufen (Kollateralgefäßen) zur Überbrückung einer Sauerstoffarmut im Gewebe relevant, ohne dass man dies merkt. Solche Vorgänge können dazu beitragen, eine Minderdurchblutung von Organen wie dem Herzen zu kompensieren. Wie in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Dr. Elisabeth Deindl (München) gezeigt wurde, setzt die rexRNA ihre Wirkung an Stellen von verengten Gefäßen an, wo es zu erhöhten blutflussbedingten Scherkräften kommt, die die Gefäßwandzellen reizen und eine Folge von Reaktionen in Gang setzen. Diese gleichen der Reaktionsfolge der angeborenen Immunität, dienen aber dem Gefäßwachstum (Arteriogenese), so dass in wenigen Tagen eine um das 20-fache gesteigerte Gefäßerweiterung und Verdickung der Gefäßwand zu beobachten ist, die es ohne rexRNA nicht gäbe (Lasch et al., 2019, Preissner et al., 2020) (Abb. 3). Inwieweit dieses mechanistische Konzept auch in der Klinik therapeutisch umsetzbar ist, bleibt abzuwarten. Diese „Selbstheilung" von Gefäßen stößt allerdings an ihre Grenzen bei einer arteriellen Verschlusskrankheit, die durch eine Thrombose bedingt ist: Hier laufen die Prozesse der Thrombosierung meistens zu schnell ab, als dass der langsamere Prozess der Arteriogenese mit ihrer Regenerationswirkung früh genug einsetzen könnte.

Wie lassen sich die schädigenden Funktionen der rexRNAs mit physiologischen Mitteln beeinflussen oder verhindern?

Ausgehend von der anfänglich gemachten Beobachtung in Zellkultur-Überständen, dass rexRNA durch die Zugabe von RNasen (speziell RNase1) zerstört wird, wurde dieses Prinzip auch in den erwähnten komplexeren präklinischen Tiermodellen durch die Gießener Arbeitsgruppe mit Erfolg angewandt. Mehrere extrazelluläre RNasen existieren, von denen die RNase1 die höchste spezifische Aktivität besitzt und sowohl im exogenen System unseres Körpers (bereitgestellt vom Pankreas für den Magen-Darmtrakt und die Verdauung der RNA-Anteile in der Nahrung) als auch im Blutkreislauf und anderen Körperflüssigkeiten vorkommt. Hier wird sie vornehmlich von den die Innenseite aller Gefäße auskleidenden Endothelzellen konstitutiv synthetisiert und ins Blut abgegeben, um den Spiegel von exRNAs in der Zirkulation zu regulieren (Fischer et al., 2011). Überraschend war, dass die RNase1 in all den erwähnten Krankheitsmodellen die schädigende rexRNA in Schach halten konnte und dabei auch in geringen Dosen eine signifikante therapeutische Wirkung zeigte (Tabelle 2).

Da dieses körpereigene, therapeutisch nutzbare „Wundermittel" von Gefäßwandzellen nicht nur konstitutiv ausgeschüttet, sondern auch zu einem Teil in den Endothelzellen gespeichert und durch mechanische Reizung freigesetzt wird, wurde eine begrenzte klinische Studie in Kooperation mit Prof. Andreas Böning (Herzchirurgie, UKGM, JLU Gießen) durchgeführt: Mit einer Blutdruckmanschette werden mehrere kurzzeitige Zyklen der Blutstauung (200 mm Hg) am Oberarm erzeugt, bei denen signifikante Mengen von RNase1 in den Körperkreislauf freigesetzt werden (Cabrera-Fuentes et al., 2015a). Ob diese ausreichen, bei kardiovaskulären Komplikationen prophylaktisch oder therapeutisch einen Nutzen zu erzeugen, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Durch die erwähnten Arbeiten konnte das langjährige Gießener Forschungskonzept bestätigt werden: RexRNA kann als diagnostischer Biomarker und Kausalfaktor für eine Vielzahl von durch Entzündungsreaktionen bedingten Erkrankungen angesehen werden und stellt ein relevantes Zielmolekül für eine Therapie mit RNase1 dar (Saugstad et al., 2017; Stieger et al., 2017). Obwohl unter Normalbedingungen die im Blutkreislauf zirkulierenden Mengen von zellfreier rexRNA durch die körpereigene RNase1 kontrolliert werden können, reicht die Konzentration des Enzyms im Krankheitsfall nicht aus, um eine pathologische Situation zu verhindern und die auch lokal hohen

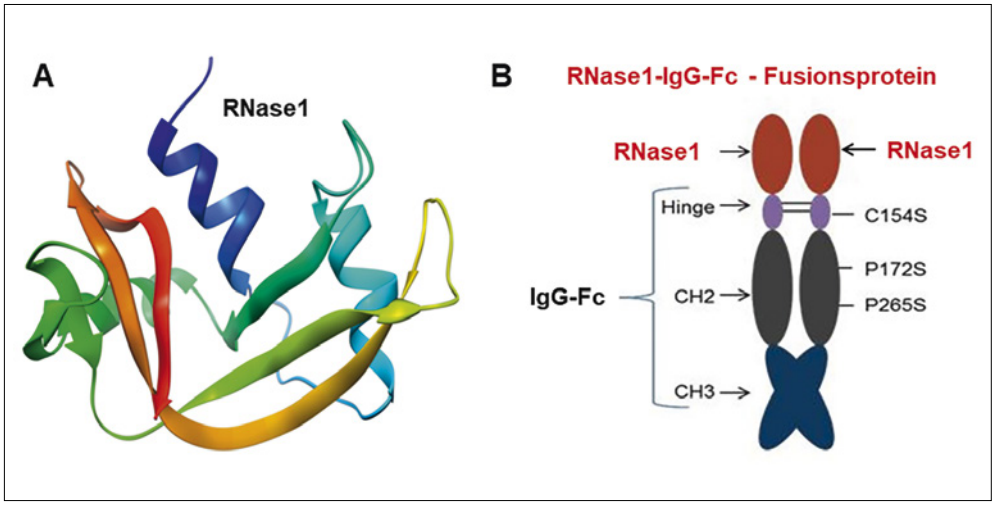


Abb. 4: RNase1 als neues Therapeutikum. **(A)** Das Enzym RNase1 (Ribonuklease-1) hat eine sehr kompakte Sekundärstruktur und ist mit 128 Aminosäuren ein äußerst (thermo-)stabiles Protein. Ein Syntheseort ist das exogene Pankreas, von wo die RNase1 im Magen-Darm-Trakt für die effektive Verdauung der RNA-Anteile aus der Nahrung verantwortlich ist. Im endogenen Teil des Körpers (Blut, Körperflüssigkeiten, Gewebe) wird die RNase1 vor allem in den Gefäßwandzellen synthetisiert und konstitutiv ins Blut abgegeben. Dort ist sie für die Regulation (Homöostase) der extrazellulären RNAs zuständig. **(B)** Durch die Fusion von zwei RNase1-Molekülen an einem Immunglobulin-Protein (Fc-Teil) wird die Halbwertszeit des Enzyms im Blut von 30 Minuten auf 19 Tage verlängert. Dadurch ist das „angeleinte" Enzym für therapeutische Maßnahmen sehr gut verfügbar (Burge et al., 2017). (Foto: Autor)

Mengen an rexRNA zu entfernen. Daher wird die äußerst stabile und nicht-toxische RNase1 durch intravenöse Injektion zugeführt, um ihre therapeutische Wirkung zu entfalten, wie in den zahlreichen präklinischen Studien aus Gießen gezeigt wurde (Preissner & Herwald, 2016; Preissner et al., 2020) (Abb. 4; Tabelle 2).

Was macht die RNase1 so besonders als potentielle therapeutische Substanz aus, speziell zur Beherrschung von rexRNA-abhängigen Entzündungssituationen? Aufgrund ihrer Molekülstruktur ist diese Endo-Ribonuklease nicht nur das stabilste Enzym unseres Körpers und wird z.B. durch Kochen nicht denaturiert (wie sonst fast alle anderen Proteine/Enzyme). Weiterhin kann RNase1 auch unbedenklich von außen appliziert werden, da sie nicht toxisch wirkt. Dies liegt daran, dass alle Körperzellen einen „RNase-Inhibitor" enthalten, der die aufgenommene RNase1 mit einer unvorstellbar hohen Bindungsaffinität umklammert, inaktiviert und sie davon abhält, verschiedene lebensnotwendige zelluläre RNAs zu degradieren (Garnett & Raines, 2022). Somit ist die RNase1 als körpereigene Substanz ein sicheres potentielles „Medikament" für die schon erwähnten, vor allem durch Entzündungsreaktionen getriebenen Erkrankungen. Diese Botschaft aus Gießen ist mittlerweile auch in internationalen Wissenschaftskreisen angekommen.

Welchen therapeutischen Stellenwert hat RNase1?

Die Verweildauer von löslichen Substanzen in unserer Blutzirkulation hängt von ihrer Größe, Struktur und funktionellen Bedeutung ab. Dabei halten Albumin (19 Tage) und bestimmte Immunglobuline bzw. Antikörper (bis zu 70 Tagen) im Blutkreislauf den Rekord. Die RNase1 hingegen hat nur eine Halbwertszeit von ca. 30 min, so dass eine bestimmte Menge an appliziertem Enzym schon nach einer halben Stunde auf die Hälfte im Blut abgefallen ist. Um also die RNase1 als einsetzbares Medikament fit zu machen, müsste man ihre Verweildauer im Blut verlängern. Dies wurde schon

vor mehreren Jahren in einer Zusammenarbeit mit Forschern von „CSL-Behring" (Marburg) experimentell angegangen, indem ein neues Fusionsprotein aus RNase1 und Albumin rekombinant hergestellt werden sollte. Leider gelang dieser Plan auch nach mühevollen Versuchen nicht und wurde auch nicht in anderer Weise weiter verfolgt. Ein alternativer Ansatz, nämlich ein Fusionsprotein aus RNase1 und Immunglobulin G herzustellen, konnte allerdings später durch ein amerikanisches Bio-Tech-Unternehmen ("Resolve Therapeutics") umgesetzt werden: Diese unter dem Codenamen RSLV-132 publizierte Substanz hat eine Halbwertszeit von 19 Tagen im Blut und wurde auch schon erfolgversprechend in zwei klinischen Phase-II-Studien (Patienten mit Autoimmun-Erkrankung) getestet (Burge et al., 2017; Posada et al., 2021) (Abb. 4). Diesem RNase1-Derivat kann damit eine gute Prognose ausgestellt werden, als therapeutisches Molekül bei weiteren Teststudien auch bei Erkrankungen zu wirken, die schon durch die Forschungsarbeiten in Gießen erfolgreich mit RNase1 experimentell „behandelt" wurden und bei denen das Prinzip der rexRNA-initiierten Pathogenese bewiesen wurde.

Als Alternative zum Einsatz von Nukleasen als Antagonisten von extrazellulären Nukleinsäuren wurde die Neutralisierung von exRNA- und exDNA-Molekülen durch hoch positiv geladene „Polyamidoamin-Dendrimere" erfolgreich eingesetzt (Lee et al., 2017): Nach Applikation in den Blutkreislauf erreichten die Autoren mit diesen Substanzen mittels direkter Komplexierung der Nukleinsäure-DAMPs eine Inhibierung ihrer inflammatorischen und prothrombotischen Aktivitäten in verschiedenen experimentellen *in vivo*-Modellen. Diese Arbeiten unterstreichen, dass das pathologische Potential von exRNAs (und z.T. auch exDNAs) durch therapeutisch unterschiedliche Verfahren in Griff zu bekommen ist.

Ausblick und Perspektiven

Auch wenn es oft schwer fiel in den letzten Jahren, die biowissenschaftliche Gemeinschaft davon zu überzeugen, dass die rexRNA mit ihren in Gießen identifizierten patho-physiologischen Funktionen kein Artefakt ist, warten weitere Aufgaben auf Interessierte in diesem Forschungsfeld der biomedizinisch relevanten RNA-Biologie. So ist es möglich, die quantitative Analyse von rexRNA aus biologischen Proben zu verbessern und als neuen Biomarker einzuführen, gerade was die Prognose von Tumor- und Entzündungserkrankungen angeht. Daneben könnte das Profil von unterschiedlichen exRNAs (eingeschlossen mikroRNAs usw.) in ein und derselben biologischen Probe (zell-freies Blutplasma, Liquor) eine zusätzliche Aussagekraft zur Patienten-Diagnose darstellen.

Obwohl rexRNA unter inflammatorischen Bedingungen nicht nur in löslicher Form im Blut ansteigt, sondern auch im (Tumor-)Gewebe akkumulieren kann (Fischer et al., 2013), werden signifikante Mengen der rexRNA auch über die Verpackung in Mikrovesikel im Organismus verteilt. Daher ist es möglich, dass unter Bedingungen einer chronischen Entzündung oder von „Disseminierter Intravasaler Coagulation" (DIC) nach einer starken Infektion die rexRNA als kausaler Pathogenitätsfaktor eine Rolle spielt, ihre Wirkung nicht lokal begrenzt bleibt und damit weitere Körperorgane geschädigt werden können. So gibt es Hinweise für diese Hypothese aus neueren Kooperationsarbeiten, in denen das Zusammenspiel von Gehirn und Herz unter bestimmten pathologischen Bedingungen untersucht wurde: Hier zeigte sich, dass ein Schlaganfall im Gehirn in rexRNA-abhängiger Weise die Herzgesundheit beeinflussen kann. Obwohl noch unbewiesen im Moment, könnte rexRNA auch zur Dissemination von Entzündungsreaktionen in Zusammenhang mit der Situation von "Long-COVID" nach einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus stehen.

Wie diese Beispiele zeigen, ist seit geraumer Zeit das Forschungsinteresse der Arbeitsgruppe auf pathologische Prozesse im Gehirn gerichtet, die direkt oder indirekt mit extrazellulären RNAs und ihrer schädigenden Wirkung in Zusammenhang stehen. Dabei haben erste Ergebnisse aus einer Kooperation mit der Berliner Neurochirurgie an der Charité um Prof. Pe-

ter Vajkoczy gezeigt, dass z.B. nach einer Subarachnoidalblutung im Gehirn der Maus (ausgelöst durch ein rupturiertes Aneurysma) nicht nur die Liquorspiegel von rexRNA signifikant erhöht, sondern auch Folgeschäden zu erwarten sind. Die experimentelle Gabe von RNase1 konnte das pathologische Ausmaß dieser Situation erheblich reduzieren (Tielking et al., 2019). In ähnlicher Weise führte eine Behandlung mit RNase1 beim Gehirntrauma zur Unterdrückung der Entzündungsausbreitung und verhinderte die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (Krämer et al., 2022). Diese jüngsten Forschungsansätze unterstreichen nicht nur die ubiquitäre schädigende Wirkweise der rexRNA, sondern auch das hohe Potential des Antagonisten RNase1.

Im Rückblick hat sich in Bezug auf die Umsetzung der Forschungsarbeiten zum rexRNA/RNase1-System der Gießener Arbeitsgruppe, auch in einer Vielzahl von Kooperationen, die forscherische Beharrlichkeit und Geduld gelohnt wie auch die vielen Stunden an Überzeugungsarbeit. Ob das Credo unserer Arbeiten „Forschen um zu helfen" (was sich als Schriftzug in der Jugendstil-Badeanlage „Sprudelhof" in Bad Nauheim findet) mit der Entwicklung der RNase1 als Medikament eine Umsetzung erfahren kann, muss sich in Zukunft erweisen. An dieser Stelle dankt der Autor allen an diesen Forschungsarbeiten Beteiligten für ihre Begeisterung und ihren Einsatz!

Referenzen:

Biswas I, Singh B, Sharma M, Agrawala PK, Khan GA. Extracellular RNA facilitates hypoxia-induced leukocyte adhesion and infiltration in the lung through TLR3-IFN-γ-STAT1 signaling pathway. Eur J Immunol. 2015; 45:3158–3173.

Burge DJ, Eisenman J, Byrnes-Blake K, Smolak P, Lau K, Cohen SB, Kivitz AJ, Levin R, Martin RW, Sherrer Y, Posada JA. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RSLV-132, an RNase-Fc fusion protein in systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lupus. 2017; 26:825–834.

Cabrera-Fuentes HA, Ruiz-Meana M, Simsekyilmaz S, Kostin S, Inserte J, Saffarzadeh M, Galuska SP, Vijayan V, Barba I, Barreto G, Fischer S, Lochnit G, Ilinskaya ON, Baumgart-Vogt E, Böning A, Lecour S, Hausenloy DJ, Liehn EA, Garcia-Dorado D, Schlüter KD, Preissner KT. RNase1 prevents the damaging interplay between extracellular RNA and tumour necrosis factor-α in cardiac ischaemia/reperfusion injury. Thromb Haemost. 2014; 112:1110–1119.

Cabrera-Fuentes HA, Niemann B, Grieshaber P, Wollbrueck M, Gehron J, Preissner KT, Böning A. RNase1 as a potential mediator of remote ischaemic preconditioning for cardioprotection. Eur J Cardiothorac Surg. 2015a; 48:732–737.

Cabrera-Fuentes HA, Lopez ML, McCurdy S, Fischer S, Meiler S, Baumer Y, Galuska SP, Preissner KT, Boisvert WA. Regulation of monocyte/macrophage polarisation by extracellular RNA. Thromb Haemost. 2015b; 113:473–481.

Conley A, Minciacchi VR, Lee DH, Knudsen BS, Karlan BY, Citrigno L, Viglietto G, Tewari M, Freeman MR, Demichelis F, Di Vizio D. High-throughput sequencing of two populations of extracellular vesicles provides an mRNA signature that can be detected in the circulation of breast cancer patients. RNA Biol. 2017; 14:305–316.

Crescitelli R, Lasser C, Szabó TG, Kittel A, Eldh M, Dianzani I, Buzás EI, Lotvall J. Distinct RNA profiles in subpopulations of extracellular vesicles: apoptotic bodies, microvesicles and exosomes. J. Extracell Vesicles 2013; 2.

Danielson KM, Rubio R, Abderazzaq F, Das S, Wang YE. High throughput sequencing of extracellular RNA from human plasma. PLoS One 2017; 12:e0164644.

Fischer S, Gerriets T, Wessels C, Walberer M, Kostin S, Stolz E, Zheleva K, Hocke A, Hippenstiel S, Preissner KT. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor. Blood. 2007; 110:2457–2465.

Fischer S, Nishio M, Peters SC, Tschernatsch M, Walberer M, Weidemann S, Heidenreich R, Couraud PO, Weksler BB, Romero IA, Gerriets T, Preissner KT. Signaling mechanism of extracellular RNA in endothelial cells. FASEB J. 2009; 23:2100–2109.

Fischer S, Gesierich S, Griemert B, Schänzer A, Acker T, Augustin HG, Olsson AK, Preissner KT. Extra-cellular RNA liberates tumor necrosis factor-α to promote tumor cell trafficking and progression. Cancer Res. 2013; 73:5080–5089.

Freedman JE, Miano JM; National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop Participants. Challenges and opportunities in linking long noncoding RNAs to cardiovascular, lung, and blood diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017; 37:21–25.

Garnett ER, Raines RT. Emerging biological functions of ribonuclease 1 and angiogenin. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2022; 57:244–260.

Jaax ME, Krauel K, Marschall T, Brandt S, Gansler J, Fürll B, Appel B, Fischer S, Block S, Helm CA, Müller S, Preissner KT, Greinacher A. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. Blood. 2013; 122:272–281.

Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P, Song Y, Tzima E, Kennerknecht E, Niepmann M, von Bruehl ML, Sedding D, Massberg S, Günther A, Engelmann B, Preissner KT. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104:6388–6393.

Kim KM, Abdelmohsen K, Mustapic M, Kapogiannis D, Gorospe M. RNA in extracellular vesicles. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2017; 8:10.1002/wrna.1413.

Kleinert E, Langenmayer MC, Reichart B, Kindermann J, Griemert B, Blutke A, Troidl K, Mayr T, Grantzow T, Noyan F, Abicht JM, Fischer S, Preissner KT, Wanke R, Deindl E, Guethoff S. Ribonuclease (RNase) prolongs survival of grafts in experimental heart transplantation. J Am Heart Assoc. 2016; 5:e003429.
Lasch M, Kleinert EC, Meister S, Kumaraswami K, Buchheim JI, Grantzow T, Lautz T, Salpisti S, Fischer S, Troidl K, Fleming I, Randi AM, Sperandio M, Preissner KT, Deindl E. Extracellular RNA released due to shear stress controls natural bypass growth by mediating mechano-transduction in mice. Blood. 2019; 134:1469–1479.
Lázaro-Ibáñez E, Lunavat TR, Jang SC, Escobedo-Lucea C, Oliver-De La Cruz J, Siljander P, Lötvall J, Yliperttula M. Distinct prostate cancer-related mRNA cargo in extracellular vesicle subsets from prostate cell lines. BMC Cancer. 2017; 17:92.
Lee J, Jackman JG, Kwun J, Manook M, Moreno A, Elster EA, Kirk AD, Leong KW, Sullenger BA. Nucleic acid scavenging microfiber mesh inhibits trauma-induced inflammation and thrombosis. Biomaterials. 2017; 120:94–102.
Mandel P, Metais P. Nuclear Acids In Human Blood Plasma. C R Seances Soc Biol Fil. 1948; 142:241–243.
Nakazawa F, Kannemeier C, Shibamiya A, Song Y, Tzima E, Schubert U, Koyama T, Niepmann M, Trusheim H, Engelmann B, Preissner KT. Extracellular RNA is a natural cofactor for the (auto-)activation of Factor VII-activating protease (FSAP). Biochem J. 2005; 385:831–838.
Posada J, Valadkhan S, Burge D, Davies K, Tarn J, Casement J, Jobling K, Gallagher P, Wilson D, Barone F, Fisher BA, Ng WF. Improvement of severe fatigue following nuclease therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: A randomized clinical trial. Arthritis Rheumatol. 2021; 73:143–150.
Preissner KT, Fischer S, Deindl E. Extracellular RNA as a versatile DAMP and alarm signal that influences leukocyte recruitment in inflammation and infection. Front Cell Dev Biol. 2020; 8:619221.
Preissner KT, Herwald H. Extracellular nucleic acids in immunity and cardiovascular responses: between alert and disease. Thromb Haemost. 2017; 117:1272–1282.
Roers A, Hiller B, Hornung V. Recognition of endogenous nucleic acids by the innate immune system. Immunity 2016; 44:739–754.
Rykova EY, Morozkin ES, Ponomaryova AA, Loseva EM, Zaporozhchenko IA, Dherdyntseva NV, Vlassov VV, Laktinov PP. Cell-free and cell-bound circulating nucleic acid complexes: mechanism of generation, concentration and content. Expert Opin Biol Ther. 2012; 12:141–153.
Saffarzadeh M, Preissner KT. Moonlighting proteins dictate the crosstalk between thrombosis and innate immunity. J Thromb Haemost. 2014; 12:2070–2073.
Saugstad JA, Lusardi TA, Van Keuren-Jensen KR, Phillips JI, Lind B, Harrington CA, McFarland TJ, Courtright AL, Reiman RA, Yeri AS, Kalani MYS, Adelson PD, Arango J, Nolan JP, Duggan E, Messer K, Akers JC, Galasko DR, Quinn JF, Carter BS, Hochberg FH. Analysis of extracellular RNA in cerebrospinal fluid. J Extracell Vesicles. 2017; 6:1317577.
Simsekyilmaz S, Cabrera-Fuentes HA, Meiler S, Kostin S, Baumer Y, Liehn EA, Weber C, Boisvert WA, Preissner KT, Zernecke A. Role of extracellular RNA in atherosclerotic plaque formation in mice. Circulation. 2014; 129:598–606.
Stieger P, Daniel JM, Thölen C, Dutzmann J, Knöpp K, Gündüz D, Aslam M, Kampschulte M, Langheinrich A, Fischer S, Cabrera-Fuentes H, Wang Y, Wollert KC, Bauersachs J, Braun-Dullaeus R, Preissner KT, Sedding DG. Targeting of extracellular RNA reduces edema formation and infarct size and improves survival after myocardial infarction in mice. J Am Heart Assoc. 2017; 6:e004541.
Tielking K, Fischer S, Preissner KT, Vajkoczy P, Xu R. Extracellular RNA in Central Nervous System Pathologies. Front Mol Neurosci. 2019; 12:254.
Walberer M, Tschernatsch M, Fischer S, Ritschel N, Volk K, Friedrich C, Bachmann G, Mueller C, Kaps M, Nedelmann M, Blaes F, Preissner KT, Gerriets T. RNase therapy assessed by magnetic resonance imaging reduces cerebral edema and infarction size in acute stroke. Curr Neurovasc Res. 2009; 6:12–19.
Wygrecka M, Birnhuber A, Seeliger B, Michalick L, Pak O, Schultz AS, Schramm F, Zacharias M, Gorkiewicz G, David S, Welte T, Schmidt JJ, Weissmann N, Schermuly RT, Barreto G, Schaefer L, Markart P, Brack MC, Hippenstiel S, Kurth F, Sander LE, Witzenrath M, Kuebler WM, Kwapiszewska G, Preissner KT. Altered fibrin clot structure and dysregulated fibrinolysis contribute to thrombosis risk in severe COVID-19. Blood Adv. 2022; 6:1074–1087.
Zakrzewicz D, Bergmann S, Didiasova M, Giaimo BD, Borggrefe T, Mieth M, Hocke AC, Lochnit G, Schaefer L, Hammerschmidt S, Preissner KT, Wygrecka M. Host-derived extracellular RNA promotes adhesion of Streptococcus pneumoniae to endothelial and epithelial cells. Sci Rep. 2016; 6:37758.
Zimmermann-Geller B, Köppert S, Fischer S, Cabrera-Fuentes HA, Lefèvre S, Rickert M, Steinmeyer J, Rehart S, Umscheid T, Schönburg M, Müller-Ladner U, Preissner KT, Frommer KW, Neumann E. Influence of extracellular RNAs, released by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, on their adhesive and invasive properties. J Immunol. 2016; 197:2589–2597.
Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2020; 15:493–518.

Kontakt:

klaus.t.preissner@biochemie.med.uni-giessen.de