Designer-Peptid zur Bekämpfung akuter Herzmuskelschwäche

Forschende der Universität Heidelberg, des Universitätsklinikums Heidelberg (UKHD) und des Heidelberger Instituts für Theoretische Studien (HITS) haben ein synthetisches Peptid entwickelt, das auf dem natürlichen Protein S100A1 basiert – einem nahezu universellen „Treibstoff" für geschwächte Herzen. Sie kombinierten dazu computergestützte Methoden mit Laborstudien, um die therapeutische Wirkung des sogenannten S100A1ct-Peptidmoleküls zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Circulation" veröffentlicht.

Das Protein S100A1 wird in den Herzmuskelzellen gebildet und ist ein wichtiges Kontrollelement der Herzfunktion: Es reguliert die Pumpfunktion des Herzens, stabilisiert den Herzrhythmus, sorgt für eine ausreichende Energieversorgung und schützt, beispielsweise nach einem Herzinfarkt, vor einem krankhaften Wachstum des Herzmuskels. Für eine zukünftige therapeutische Nutzung entwickelten Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät Heidelberg und der Fakultäten für Ingenieurwissenschaften und Biowissenschaften der Universität Heidelberg eine synthetische Version des Proteins. Dazu kombinierten sie computergestützte Proteinmodellierung und Wirksamkeitsstudien an Herzmuskelzellen und Tieren. Dieser Ansatz führte Schritt für Schritt zu einem optimierten Proteinwirkstoff, der neue Behandlungsmöglichkeiten für akute Herzinsuffizienz eröffnen könnte.

Die Forschungsgruppe um Dr. Julia Ritterhoff und Professor Dr. Patrick Most, Leiter der Sektion Molekulare und Translationale Kardiologie in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie am UKHD, beschäftigt sich seit mehr als 20 Jahren mit dem Protein S100A1. Das Team hat zahlreiche Funktionen des Proteins im Herz-Kreislauf-System aufgeklärt und auf dieser Grundlage bereits gentherapeutische Verfahren zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz entwickelt. Diese Ansätze werden aktuell von einem Start-up-Unternehmen, das aus der Universität Heidelberg und dem UKHD ausgegründet wurde, für klinische Studien vorbereitet.

Teil des natürlichen Proteins als Wirkstoff gegen akute Herzinsuffizienz

Die umfassenden Vorarbeiten zeigten, dass nur ein bestimmter Abschnitt des Proteins für die therapeutische Wirkung von S100A1 im Herzmuskel verantwortlich ist. „Aus dieser Erkenntnis entstand die Idee, nur den mutmaßlich aktiven Teil des S100A1-Proteins als Therapeutikum zu verwenden", erklärt Dr. Ritterhoff. Dieses kurze Proteinfragment, ein sogenanntes Peptid, kann synthetisch hergestellt und intravenös verabreicht werden, wodurch die therapeutische Wirkung unmittelbar einsetzt. Ein solches Therapiekonzept, mit dem die Herzfunktion über die passende Dosierung sehr präzise reguliert werden kann, wäre beispielsweise bei der intensivmedizinischen Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz denkbar. Im Gegensatz dazu richtet sich die bereits erwähnte Gentherapie gegen chronische Herzinsuffizienz.

Möglich machte das translational ausgerichtete und strukturbasierte Wirkstoffdesign die Zusammenarbeit mit der Gruppe „Molecular and Cellular Modeling" unter der Leitung von Professor Dr. Rebecca Wade am HITS und dem Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) der Universität Heidelberg. Der Ansatz bestand darin, Experimente an Herzmuskelzellen und Tieren sowie rechnergestützte molekulare Modellierung zu kombinieren. „Unser Labor hat für dieses Projekt eine maßgeschneiderte computergestützte Modellierungspipeline entwickelt, um die molekulare Struktur des Peptids sowie seine Wechselwirkungen mit anderen molekularen Effektoren in den erkrankten Herzzellen zu modellieren. Daraus ergab sich, wie die folgenden Experimente gestaltet sein mussten, um die molekularen Wirkmechanismen von S100A1ct gezielt zu untersuchen. So konnten sich die Stärken der computergestützten Modellierung und die experimentelle Expertise des Labors von Dr. Ritterhoff und Prof. Most sehr effektiv ergänzen", sagt Prof. Wade.

Sicher und therapeutisch wirksam in präklinischen Modellen der Herzinsuffizienz

Mit diesem Vorgehen entwickelten die beiden Teams die Grundstruktur des neuen Peptids und sagten seine möglichen Wechselwirkungen mit anderen Proteinen in Herzmuskelzellen voraus. In Testreihen an molekularen und zellulären Modellen sowie in Tierversuchen erwies sich das neue Designerpeptid als sicher und wirksam, um eine akute Herzinsuffizienz rückgängig zu machen. „Das Besondere am Wirkmechanismus von S100A1ct ist, dass es die Herzfunktion steigert und gleichzeitig vor schweren Herzrhythmusstörungen schützt. Die derzeit verfügbaren Medikamente, die zur Akutbehandlung auf der

Intensivstation eingesetzt werden, erhöhen zwar vorübergehend das Pumpvolumen des Herzens, können jedoch negative Auswirkungen auf den Herzrhythmus haben", erklärt Prof. Most. „Wir halten das S100A1ct-Peptid daher für einen großen Fortschritt und besonders geeignet für die intravenöse Gabe bei akutem Abfall der Herzfunktion, wie er beispielsweise nach einem schweren Herzinfarkt oder einer Myokarditis auftreten kann." Bevor es in der Klinik eingesetzt werden kann, müssen stehen noch umfangreiche Tests zur Bewertung der Sicherheit an.

Den Rahmen für die erfolgreiche Zusammenarbeit bildete die von der Klaus Tschira Stiftung geförderte Initiative „Informatics for Life (I4L)". Weitere finanzielle Unterstützung erhielt das Projekt vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) mit der translationalen Projektförderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung aus dem Programm „Präklinische konfirmatorische Studien". Kooperationspartner waren Teams des Center for Translational Medicine der Temple University, Philadelphia, USA, der Herzchirurgie der University of Pennsylvania, USA, und des Universitätsklinikums Essen sowie der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des UKHD. Die Teams suchen nun die Zusammenarbeit mit der biopharmazeutischen Industrie, um das Peptid in die klinische Anwendung zu bringen.

Publikation:
Kehr D, Ritterhoff J, Glaser M, et al. S100A1ct: A Synthetic Peptide Derived From S100A1 Protein Improves Cardiac Performance and Survival in Preclinical Heart Failure Models. Circulation. Published online November 21, 2024. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066961

Pressemitteilung

12.02.2025
Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD)

Weitere Informationen

Prof. Dr. Patrick Most
Sektion für Molekulare und Translationale Kardiologie
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des UKHD
Medizinische Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg
Tel.: +49 (0) 6221 56 8900
E-Mail: patrick.most(at)med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Rebecca Wade
Gruppenleiterin `Molecular and Cellular Modeling´
Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS)
Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) der Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg
E-Mail: r.wade(at)zmbh.uni-heidelberg.de

- Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD)