

# Auf dem Weg zur Therapie gegen Herzfibrose

Professor Dr. Dr. Thomas Thum erhält renommierten Förderpreis für Pionierforschung der Europäischen Union

Für seine Forschung an einem neuen Mittel gegen Herzfibrose hat Professor Dr. Dr. Thomas Thum, Leiter des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien der MHH, bereits eine der höchsten für Exzellenz vorgesehenen Wissenschaftsförderungen der Europäischen Union erhalten. Sein Forschungsvorhaben LONGHEART wurde mit dem renommierten „ERC Consolidator Grant“ des Europäischen Forschungsrates (European Research Council, ERC) ausgezeichnet.

Jetzt unterstützt die EU den Mediziner erneut mit dem „ERC Proof of Concept Grant“ und einer Fördersumme in Höhe von 150.000 Euro für sein neues Projekt MEGFIB. Das hat zum Ziel, die Ergebnisse seiner Pionierforschung aus dem laufenden LONGHEART-Projekt weiterzuentwickeln und ein Medikament gegen Fibrose auf den Markt zu bringen.

## Noch fehlen Therapien

Herzfibrose ist ein Kennzeichen der Herzinsuffizienz. Dabei versucht das durch einen Herzinfarkt oder Bluthochdruck geschwächte Herz, seine vermin-



Professor Dr. Dr. Thomas Thum

derte Pumpleistung auszugleichen, indem es sein eigenes Volumen vergrößert: Das Herz wächst immer stärker und überfordert sich immer mehr. Hierbei findet sehr häufig eine Vermehrung von Bindegewebszellen (Fibroblasten) im Herzmuskel statt, die das Herz zunehmend „versteifen“ lassen.

Spezifische Behandlungen gegen diese Herzfibrose fehlen. Für eine mögliche

Therapie setzen Professor Thum und sein Team auf sogenannte long non-coding RNAs (lncRNA). Das sind Bausteine unseres Erbgutes, die nicht für die Herstellung von Proteinen zuständig sind, sondern bestimmte Vorgänge in den Zellen steuern. „Im LONGHEART-Projekt haben wir mit lncRNA-Meg3 ein neuartiges, innovatives Zielmolekül entdeckt, das Fibrose bei Herzinsuffizienz steuert“, erklärt Profes-

# Mit Naturstoffen gegen Herzschwäche

Neue therapeutisch wirksame Substanzen in Sicht

sor Thum. Dies haben die Wissenschaftler bereits in Mäusen untersucht und ein sogenanntes Antisense-Oligonukleotid hergestellt, das die Fibrose steuernde RNA hemmt.

Das Ergebnis: Durch Stilllegung der Meg3-Struktur verringert sich die Fibroseneigung. Gleichzeitig verbessert sich die diastolische Leistung des Herzens – also das Erschlaffen des Muskels. Diese Fähigkeit des Herzens ist bei fast der Hälfte aller Herzschwäche-Patienten stark eingeschränkt. Weil die Meg3-Struktur in den Herzbindegewebszellen (Fibroblasten) von Maus und Mensch sehr ähnlich sind, lassen sich die Beobachtungen sehr wahrscheinlich auch auf humane Modelle übertragen.

Im Rahmen von MEGFIB will das Forschungsteam nun die Wirksamkeit des Meg3-Hemmers auf menschliche Zellen und Gewebe übertragen. Dafür werden Zellkultursysteme aus humanen Herzfibroblasten angelegt. Außerdem sollen Strategien entwickelt werden, wie die Meg3-Hemmer als Fibrose-Medikament produziert und vermarktet werden können.

Koordinationspartner des IMTTS ist Cardior Pharmaceuticals, das als biopharmazeutisches Unternehmen aus der MHH ausgegründet wurde und auf die Entwicklung von Therapeutika auf Basis nicht-kodierender RNA zur Behandlung von Herzinsuffizienz spezialisiert ist. **kp**

Die Natur ist eine unerschöpfliche Quelle für therapeutisch wirksame Substanzen. Allerdings gleicht die Fahndung nach einem passenden Wirkstoff gegen eine bestimmte Erkrankung oft der berühmten Suche nach der Stecknadel im Heuhaufen. Jetzt ist es einem Forscherteam aus den USA, Frankreich, Spanien, Italien und Deutschland gelungen, gleich zwei Verbindungen zu entdecken, die das als Fibrose bekannte krankhafte Wachstum des Herzmuskels verhindern und gleichzeitig dafür sorgen, dass sich das Herz in der sogenannten diastolischen Pumpphase entspannen und wieder mit Blut füllen kann.

Die Studie wurde vom Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien unter der Leitung von Professor Dr. Dr. Thomas Thum durchgeführt; es waren auch die US-Forschungseinrichtungen Stanford University und Harvard Medical School Boston beteiligt. Die Ergebnisse hat die Fachzeitschrift „Circulation“ veröffentlicht.

## Basis für neue Medikamente

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind weltweit Todesursache Nummer eins – noch vor Krebserkrankungen. Neue Therapien gegen Herzschwäche und das damit einhergehende pathologische Wachstum des Herzmuskels sind dringend gesucht. „Wir haben in unseren Untersuchungen jetzt zwei vielversprechende Substanzen entdeckt, die in der Natur vorkommen und als Basis für neue Herzmedi-

kamente dienen können“, sagt Professor Thum. Im Rahmen des multidisziplinären EU-Förderprojektes FIBROTARGETS haben die Wissenschaftler aus einer Naturstoffbibliothek mit mehr als 150.000 Substanzen 480 genauer untersucht. Dabei offenbarten zwei Stoffe das Potenzial, die Bindegewebszellen (Fibroblasten) des krankhaft geschwächten Herzens daran zu hindern, immer mehr Fibrose zu bilden und damit das Herz zu versteifen. Die eine Antifibrose-Substanz heißt Lycorin und ist ein Pflanzenwirkstoff aus der Belladonna-Lilie. Der andere Fibrose-Hemmer heißt Bufalin und stammt aus dem Gift der Chinesischen Kröte.

„Wir haben die beiden anti-fibrotischen Substanzen erst in menschlichen Fibroblasten und dann in Mäusen und Ratten getestet“, erklärt der Kardiologe. In beiden Modellen sei es gelungen, dank der Naturstoffe Fibrose im Herzen zu verhindern und die diastolische Funktion zu verbessern. Dabei sind die Stoffe therapeutisch wirksam dosiert offenbar gut verträglich und schädigen nach ersten toxikologischen Untersuchungen weder Leber noch Nieren.

„Das Sensationelle ist, dass es für eine diastolische Funktionsstörung des Herzens bislang keine Therapie gibt“, betont Thum. Das bedeute große Hoffnung für weltweit über 30 Millionen Patienten, die an Herzinsuffizienz und gleichzeitiger diastolischer Herzschwäche leiden. Das internationale Forschungsteam geht daher davon aus, dass die Publikation in der Fachwelt auf riesige Resonanz stoßen wird. **kp**