



PRESSEMITTEILUNG

PRESSE- UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

Wissenschaftskommunikation
Dr. Eva Maria Wellnitz
Telefon: +49 621 383-1159 (-3184)
Telefax: +49 621 383-2195
eva.wellnitz@medma.uni-heidelberg.de

31. Januar 2017

Neuer Ansatzpunkt zur Therapie der Herzinsuffizienz identifiziert

Nukleosid-Diphosphat-Kinase C Schlüsselenzym

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in den entwickelten Ländern. Die chronische Herzinsuffizienz verursacht allein in Deutschland etwa 57.000 Todesfälle pro Jahr. Zehn Prozent der über 75-Jährigen leiden an dieser chronischen Erkrankung, die durch eine fortschreitende Einschränkung der Pumpfunktion und durch schädliche Umbauprozesse gekennzeichnet ist, die zu einer Größenzunahme auf der Zell- und Organebene und einer verstärkten Bindegewebeinlagerung führen.

Wissenschaftler des Instituts für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg haben jetzt die Isoform C des Enzyms Nukleosid-Diphosphat-Kinase (NDPK) als potenziellen Kandidaten für eine neuartige Therapie der Herzinsuffizienz identifiziert.

Treibende Kraft der Umbauprozesse im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz ist eine durch die Einschränkung der Pumpleistung verursachte dauerhafte Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Entsprechend zielt die derzeit angewandte medikamentöse Therapie auf eine Hemmung dieser beiden Systeme, beispielsweise durch β -Adrenozeptoran-

Publikation

Nucleoside Diphosphate Kinase-C Suppresses cAMP Formation in Human Heart Failure

Issam H. Abu-Taha, Jordi Heijman, Hans-Jörg Hippe, Nadine M. Wolf, Ali El-Armouche, Viacheslav O. Nikolaev, Marina Schäfer, Christina Würtz, Stefan Neef, Niels Voigt, István Baczkó, András Varró, Marion Müller, Benjamin Meder, Hugo A. Katus, Katharina Spiger, Christiane Vettel, Lorenz H. Lehmann, Johannes Backs, Edward Y. Skolnik, Susanne Lutz, Dobromir Dobrev, Thomas Wieland

Circulation 2016;
Originally published December 7, 2016

DOI:
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022852>

Universitätsmedizin Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
www.umm.uni-heidelberg.de

tagonisten (β -Blocker) und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten (AT_1 -Blocker) ab. Diese Leitliniengerechte Therapie kann das Fortschreiten der Erkrankung deutlich verlangsamen, bringt sie jedoch nicht zum Stillstand.

Die kardiovaskuläre Grundlagenforschung beschäftigt sich mit den molekularen Veränderungen in Herzmuskelzellen, die beispielsweise durch eine chronische Aktivierung des Sympathikus ausgelöst werden, um aus den Erkenntnissen neue, weiterführende Therapieansätze entwickeln zu können. Eine wichtige Bedeutung haben hier sogenannte heterotrimere GTP-bindende Proteine (G-Proteine), die die Signale bestimmter Rezeptoren auf der Zelloberfläche aufgreifen, verstärken und gezielt in die Zelle weiterleiten.

Die Arbeitsgruppe von Professor Dr. Thomas Wieland am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie in Mannheim beschäftigt sich mit dem Enzym NDPK, dessen Aufgabe es ist, den Signalübertragenden G-Proteinen das zu ihrer Aktivierung benötigte Nukleotid GTP unter Verwendung des zellulären Energielieferanten ATP zur Verfügung zu stellen. Im Rahmen einer vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK) geförderten Studie hat sich eine internationale Arbeitsgruppe unter Führung von Professor Wieland und Professor Dr. Dobromir Dobrev (bis 2012 Experimentelle Kardiologie der Universitätsmedizin Mannheim, jetzt Institut für Pharmakologie des Universitätsklinikums Essen) mit der bisher wenig beachteten Isoform C der NDPK (NDPK C) beschäftigt, die in Herzen von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz vermehrt gefunden wird.

Die Forschergruppe konnte mittels verschiedener Tiermodelle, Zell-basierter Untersuchungen und Versuche mit gereinigten Proteinen zeigen, dass die chronische Aktivierung des Sympathikus für das vermehrte Auftreten der NDPK C verantwortlich ist. NDPK C wiederum vermittelt spezifisch die Interaktion anderer Isoformen von NDPK mit G-Proteinen und erlaubt eine verstärkte Verlagerung solcher Komplexe zu den Rezeptoren an der Zelloberfläche.

Interessanterweise verursacht die bereits bekannte Verschiebung im Gleichgewicht zwischen stimulierenden und inhibierenden G-Proteinen, wie sie im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftritt, auch eine Verschiebung in der Interaktion mit der NDPK C. Während im gesunden Herzen bevorzugt stimulierende G-Proteine gebunden werden und damit eine Signalverstärkung auftritt, sind in insuffizienten Herzen vermehrt inhibitorische G-proteine gebunden. Dies ist wahrscheinlich eine Ursache für die tonische Dämpfung kontraktionsfördernder Signale im erkrankten Herzen. Die Bindung von inhibitorischen G-Proteinen mit der NDPK C zu hemmen, ist deshalb ein neuer, potenzieller Ansatz zur Therapie der Herzinsuffizienz, der von der Arbeitsgruppe weiter verfolgt wird.

Professor Wieland hatte die Ergebnisse der aktuellen Studie im Rahmen der „Honorary Award Lecture on Basic Science“ auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Jahr 2016 vorgestellt. Die jetzt in einem der renommiertesten Journale auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Forschung, der Zeitschrift *Circulation*, erschienene Publikation wurde vom DZHK als „Paper of the Month“ des Monats Januar 2017 ausgewählt.