

Neue synthetische Peptide könnten Arterienverkalkung aufhalten Synthetische „Mini“-Rezeptoren gegen Atherosklerose

Die Atherosklerose, umgangssprachlich Arterienverkalkung genannt, ist die Hauptursache von Schlaganfall und Herzinfarkt. Münchner Forscherinnen und Forscher der Technischen Universität München (TUM) und des LMU Klinikums haben jetzt mit einem internationalen Team neuartige synthetische Peptide entwickelt, die die Atherosklerose in vitro, also im Reagenzglas, und im Tiermodell hemmen.

Forschung der letzten 20 Jahre hat gezeigt, dass Atherosklerose durch Entzündungsprozesse in der arteriellen Gefäßwand entsteht. Diese so genannte vaskuläre [Entzündung](#) wird durch Botenstoffe, die [Zytokine](#) und Chemokine, vermittelt. Die Entwicklung von entsprechenden entzündungshemmenden Therapeutika für diese Krankheit hat sich jedoch trotz vielversprechender jüngerer Studien als schwierig herausgestellt.

Bisherige gegen Botenstoffe gerichtete Therapiestrategien bei Atherosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall, Rheumatoider Arthritis und anderen Entzündungskrankheiten setzen vor allem auf [Antikörper](#) und Medikamente auf Basis kleiner Moleküle. Die Münchner Forschungsgruppe hat nun kurze Aminosäureketten synthetisch hergestellt, so genannte Peptide, die wie ein Chemokinrezeptor funktionieren. Im Tiermodell halten sie Atherosklerose auf.

Forschende designen neuartige Peptide gegen Atherosklerose

Chemokine sind im Körper dazu da, die Wanderung von Immunzellen zu lenken. Sie sind zentrale Akteure bei verschiedenen Entzündungskrankheiten, einschließlich Atherosklerose, und daher für die Forschenden so interessant.

Die jetzt von Münchner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern designten synthetischen Peptide ahmen bestimmte Chemokinrezeptoren nach und sind in der Lage, genau die Chemokinmechanismen selektiv zu hemmen, die die Atherosklerose fördern. Hingegen werden Chemokinmechanismen, die andere physiologisch wichtige Prozesse im Körper steuern, nicht gehemmt. Sie bleiben also „verschont“.

Frühere Studien hatten zwar die Wirksamkeit von Therapeutika, die auf [Zytokine](#) und Chemokine abzielen, nachgewiesen. Die Medikamente schalteten aber nicht nur die Wirkungen des Botenstoffs auf die Arterienverkalkung aus, sondern auch solche Wirkungen, die durchaus wertvoll sind, weil sie beispielsweise zur Infektabwehr vonnöten sind. „Die hier entwickelten Mini-CXCR4-Mimetika können selektiv zwischen zwei Botenstoffen eines Rezeptors, in diesem Fall dem atypischen Chemokin MIF und dem klassischen Chemokin CXCL12, unterscheiden und so spezifisch die Wirkungen auf die Atherosklerose hemmen“, erklärt [Aphrodite Kapurniotu](#), Professorin für Peptidbiochemie an der TUM.

Peptidtherapeutika sind geeignet und günstig

„Peptid-basierte Therapeutika werden oft als wenig stabil angesehen, da sie von bestimmten

Enzymen im Körper, den Proteasen, schnell abgebaut werden. Hier helfen aber Methoden der Peptidchemie zur Verbesserung der Stabilität von Peptiden, beispielsweise, wenn man unnatürliche Bausteine einbaut“, so Prof. Kapurniotu.

„Aktuell konnten wir unseren Ansatz zwar nur im Tiermodell bestätigen, aber eine zukünftige klinische Anwendung scheint möglich, zumal Peptidtherapeutika deutlich kostengünstiger sind als [Antikörper](#)“, sagt Prof. Jürgen Bernhagen vom Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD) am LMU Klinikum München.

Therapeutisches Potenzial für entzündliche Krankheiten

Den Forschenden zufolge ist die aktuelle Studie als „Show-case“ einzuordnen. Der Ansatz zeigt, dass solche Mini-Chemokinrezeptor-Mimetika-Ansätze prinzipiell möglich sind und deutet darauf hin, dass sie sich entsprechend auch auf andere Chemokine übertragen lassen könnten.

Das neue molekulare Konzept könnte aus Sicht der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler therapeutisches Potenzial für die Atherosklerose und andere entzündliche Krankheiten haben.

Publikationen:

Christos Kontos, Omar El Bounkari, Christine Krammer, Dzmitry Sinitski, Kathleen Hille, Chunfang Zan, Guangyao Yan, Sijia Wang, Ying Gao, Markus Brandhofer, Remco T.A. Megens, Adrian Hoffmann, Jessica Pauli, Yaw Asare, Simona Gerra, Priscila Bourilhon, Lin Leng, Hans-Henning Eckstein, Wolfgang E. Kempf, Jaroslav Pelisek, Ozgun Gokce, Lars Maegdefessel, Richard Bucala, Martin Dichgans, Christian Weber, Aphrodite Kapurniotu & Jürgen Bernhagen: [Designed CXCR4 mimic acts as a soluble chemokine receptor that blocks atherogenic inflammation by agonist-specific targeting](#). Nature Communications, 11, 5981 (2020)

Mehr Informationen:

Es handelt sich um eine gemeinschaftliche Studie der Forschungsgruppe von Prof. Aphrodite Kapurniotu (TUM) mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern vom Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD) des LMU Klinikums (Prof. Jürgen Bernhagen) sowie weiteren Kooperationspartnern um die Arbeitsgruppen von Prof. Christian Weber (Institut für [Prophylaxe](#) und [Epidemiologie](#) der Herz-Kreislaufkrankheiten (IPEK) an der LMU und Sprecher des [Sonderforschungsbereichs SFB1123](#) „Atherosklerose“), Prof. Lars Mägdefessel und Prof. Hans-Henning Eckstein (Klinik für Gefäßchirurgie an der TUM), Prof. Martin Dichgans (ISD, LMU Klinikum) und Prof. Richard Bucala (Universität Yale).

Das zugrundeliegende molekulare Konzept (bzw. die neuartigen synthetischen Peptide) wurden von TUM und LMU zum Patent angemeldet und wird durch die BayPat vermarktet.

Die Arbeiten wurden im Rahmen des Sonderforschungsbereichs SFB1123 Atherosklerose durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), im Rahmen des [Exzellenzclusters SyNergy](#) sowie durch das National Institute of Health (NIH) gefördert.