

Pflanzenwirkstoff senkt Lungenhochdruck

Lungenhochdruck ist eine schwere Erkrankung, in deren Folge viele Patientinnen und Patienten an Herzversagen sterben. Auf der Suche nach neuen Behandlungsoptionen testete ein Team um Prof. Dr. Daniela Wenzel und Dr. Alexander Seidinger vom Lehrstuhl für Systemphysiologie der Ruhr-Universität Bochum die pflanzliche Substanz FR900359 - von den Forschenden kurz FR genannt. Sie setzt an einer anderen Stelle der Signalkette an, die zu Lungenhochdruck führt, als bisher eingesetzte Wirkstoffe. So hemmt sie gleichzeitig zahlreiche Faktoren, die zur Gefäßengstellung in der Lunge führen.

„In unseren Versuchen entspannte FR die Gefäße schnell und stark und hatte gute therapeutische Wirkung“, berichtet Alexander Seidinger, Erstautor der Studie. Die Ergebnisse sind in der Zeitschrift EMBO Molecular Medicine vom 8. Juli 2024 veröffentlicht.

Wie Lungenhochdruck entsteht

Der Blutdruck innerhalb der Lunge liegt normalerweise wesentlich niedriger als im übrigen Körper. Lungenhochdruck entsteht durch das Zusammenziehen der Blutgefäße innerhalb der Lunge und die Verdickung der glatten Muskelschicht, die diese Gefäße umgibt. Die Erkrankung bedeutet Dauerstress für das rechte Herz, da es wesentlich mehr Kraft braucht, um das Blut durch die Lunge zu pumpen. In der Folge vergrößert sich das Herz und kann irgendwann wegen Überlastung versagen. „Die Ursachen für Lungenhochdruck liegen oft im Dunklen“, erklärt Alexander Seidinger.

In seiner Doktorarbeit ging es darum, neue Therapieoptionen für die schwere Erkrankung zu finden. Bisherige Medikamente setzen darauf, jeweils einzelne Rezeptoren oder Signalwege zu blockieren, die das Signal zur Engstellung der Lungengefäße an die dortigen Zellen vermitteln. „Es gibt allerdings sehr viele dieser sogenannten Vasokonstriktoren“, so Alexander Seidinger. „Und jeder hat einen eigenen Rezeptor. Eine einzelne Blockade ist daher wenig erfolgreich.“

Die Forschenden wählten einen neuen Ansatz, der darauf beruht, nicht den Signalgeber zu adressieren, sondern später in der Signalweitergabe einzuschreiten. „Innerhalb der Zellen gibt es nur wenige Wege, auf denen das Signal zur Gefäßengstellung weitergereicht wird“, erklärt Seidinger. „An sehr vielen dieser Wege sind sogenannte Gq-Proteine beteiligt. Das macht sie zu einem guten Ziel für ein Eingreifen.“

Vorangegangene Studien hatten gezeigt, dass die Substanz FR aus der Pflanze *Ardisia crenata*, die viele als Zimmerpflanze kennen, auf Gq-Proteine wirkt. Die Forschenden hofften daher, mittels FR viele verschiedene Vasokonstriktoren gleichermaßen hemmen zu können. Sie testeten die Substanz zunächst an isolierten Lungengefäßen von Mäusen und konnten so den Erfolg nachweisen. „FR führte schnell zu einer starken Gefäßentspannung“, berichtet Alexander Seidinger. Weitere Tests an Gewebe von Schweinen und menschlichen Proben bestätigten diese Wirkung. Mit Versuchen an Mäusen, die an Lungenhochdruck erkrankt waren, konnten die Forschenden schließlich zeigen, dass die Behandlung mit FR die Symptome milderte und den Gesundheitszustand der Tiere stark verbesserte. „Die Muskelschichtdicke um die Lungengefäße ging dadurch zurück oder sie verstärkte sich gar nicht erst“, so Seidinger.

Die Nebenwirkungen, die in den Versuchen beobachtet wurden, waren gering: Der Blutdruck sank

im ganzen Körper geringfügig ab. Dies könnte bei der Behandlung von Lungenhochdruck sogar sinnvoll sein. „FR könnte daher ein aussichtsreicher Wirkstoffkandidat für die Behandlung der Erkrankung sein“, meint Alexander Seidinger. „Bis zu einem möglichen Einsatz in der klinischen Praxis wird es aber sicherlich noch viele Jahre intensiver Forschung brauchen.“

Kooperationspartner

Neben den Forschenden der Systemphysiologie der Ruhr-Universität Bochum waren an der Studie Forschende der Pharmacology Research Group, University Hospital of Nottingham, UK, des Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA, der Universität Bonn sowie des Universitätsklinikums der Ruhr-Universität Bochum in Bad Oeynhausen beteiligt.

Originalpublikation:

Alexander Seidinger, Richard Roberts, Yan Bai, Marion Müller, Eva Pfeil, Michaela Matthey, Sarah Rieck, Judith Alenfelder, Gabriele M König, Alexander Pfeifer, Evi Kostenis, Anna Klinke, Bernd K Fleischmann, Daniela Wenzel: Pharmacological Gq Inhibition Induces Strong Pulmonary Vasorelaxation and Reverses Pulmonary Hypertension, in: EMBO Molecular Medicine, 2024, DOI: 10.1038/s44321-024-00096-0, <https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/s44321-024-00096-0>