

Heilung fürs Herz: Antisense-RNA

Prof. Dr. Dr. med. Thomas Thum – Medizinische Hochschule Hannover und Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin

Das krankhafte Wachstum von Herzmuskelzellen (Hypertrophie) ist ein wichtiger Faktor für die Entwicklung von Herzversagen, einer der weltweit häufigsten medizinischen Todesursachen mit weit über 60 Millionen Erkrankten. Die Modulation von nicht-kodierenden RNAs bietet einen völlig neuen Wirkmechanismus in der Therapie von Krankheiten und kann starke therapeutische Effekte über die Beeinflussung kompletter Signalwege ausüben. Die microRNA (miRNA)-212/132-Familie reguliert kardiale Hypertrophie und Umbauprozesse am Herzen und ist maßgeblich an der Entstehung einer Herzinsuffizienz beteiligt. Kardiale Stressoren erhöhen die Expression von miR-132 in Kardiomyozyten. Knockout-Mäuse sind vor Drucküberlastungs-induziertem Herzversagen geschützt, während die kardiomyozytenspezifische Überexpression der miR-212/132-Familie bei Mäusen zu pathologischer Herzhypertrophie, Herzversagen und Tod führt. Eine Überexpression von miR-132 zeigt sich auch in erkrankten humanen kardialen linksventrikulären Geweben und führt zu einer Hyperaktivierung des pro-hypertrophen Calcineurin/NFAT-Signalwegs, sowie weiterer in der Herzinsuffizienz relevanter Signalwege. Die pharmakologische Hemmung von miR-132 durch die Injektion von Antisense-Oligonukleotiden vermindert die Herzhypertrophie, die kardiale Fibrose und die Herzinsuffizienz bei Mäusen, was einen möglichen therapeutischen Ansatz für die Herzinsuffizienz darstellt.

In weiteren translationalen klinisch-relevanten Großtier-Experimenten am Schwein sowohl nach Myokardinfarkt als auch in chronisch ischämischen und nicht-ischämischen Herzinsuffizienz-Modellen testeten wir anschließend einen optimierten, synthetischen Antisense-Nukleinsäure-Oligonukleotid-Inhibitor (antimiR-132; CDR132L). Dieser neue Wirkstoff CDR132L zeigte eine günstige Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit, dosisabhängige PK/PD-Beziehungen und ein hohes klinisches Potenzial für ein antimiR-132-Behandlungsschema.

In einer weltweit ersten randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Phase-1b-Studie (NCT04045405) zeigten wir die Sicherheit, Pharmakokinetik, Target Engagement und explorative pharmakodynamische Wirkungen von CDR132L bei Patienten mit Herzschwäche, die eine Standardtherapie für chronisch ischämische HF erhielten. Die Therapie mit CDR132L zeigte sich sicher und gut verträglich, ohne erkennbare dosislimitierende Toxizität. Die Behandlung mit CDR132L führte zu einer dosisabhängigen, anhaltenden miR-132-Reduktion im Plasma. Bei Patienten, denen CDR132L ≥ 1 mg/kg verabreicht wurde, kam es zu einer medianen Senkung des NT-proBNP um 23,3 % gegenüber einem medianen Anstieg um 0,9 % in der Kontrollgruppe. Die Behandlung mit CDR132L führte zu einer signifikanten QRS-Verengung und zu ermutigenden positiven Trends bei relevanten Biomarkern für die Herzfibrose. Bei dieser Studie handelte es sich um die erste klinische Studie mit einem Antisense-Medikament bei Herzinsuffizienz-Patienten. Derzeit wird die Effektivität von CDR132L in einer Phase 2-Studie an ca. 280 Patienten nach Myokardinfarkt und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion in einer multizentrischen Studie getestet (NCT05350969; Cardior Pharmaceuticals GmbH).

Die Anwendung von Antisense-RNA-Ansätzen bei kardiovaskulären Erkrankungen bietet die Möglichkeit, bisher unzugängliche medikamentöse Targets zu adressieren und daher völlig

neue Wirkmechanismen zu testen, um die Therapie von Herzpatienten maßgeblich zu verbessern.