

Schlussbericht zum Verwendungsnachweis – Teil I: Kurzbericht

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt GmbH
Metabolomics and Proteomics Core Facility

Projektleiterin: Dr. Juliane Merl-Pham

Projekttitlel: Short-term volume overload, a potential antifibrotic target in cardiac fibrosis

Projekttyp: Kooperation mit Shared Expertise
DZHK B 23-030 SE

Förderkennzeichen: 81X2600122

Laufzeit des Projektes: 01.05.2023 - 31.10.2024

Kurzbericht zu:

1. der ursprünglichen Aufgabenstellung

Herzfibrose (cardiac fibrosis – CF), definiert durch eine übermäßige Ablagerung extrazellulärer Matrix (extracellular matrix – ECM), ist mit einer Funktionsverschlechterung des Herzens, Arrhythmien und einer ungünstigen Prognose bei Herzinsuffizienz assoziiert. Hämodynamische Belastungen lassen sich in Druckbelastung (pressure overload – PO) und Volumenbelastung (volume overload – VO) unterteilen. Während PO frühzeitig zu einer massiven CF führt, bleibt CF bei kurzfristiger VO aus, da diese eine adaptive Myokardremodellierung mit verstärktem ECM-Abbau und verringerter Synthese induziert. Ziel unserer Studie ist es, den antifibrotischen Effekt von VO zu untersuchen und die adaptiven Veränderungen der ECM-Zusammensetzung detailliert zu charakterisieren.

2. dem wissenschaftlichen und technischen Stand, an den angeknüpft wurde

Derzeit gibt es keine von der FDA zugelassenen Medikamente zur Umkehrung oder Reduktion von CF, was die Notwendigkeit eines besseren Verständnisses der ECM-Remodelling unterstreicht. Unsere vorläufigen Daten zeigen, dass kurzfristige VO, ausgelöst durch einen aortokavalen Shunt, die durch Angiotensin II vermittelte CF signifikant abschwächt. Wir

vermuten, dass kurzfristige VO einen interzellulären Crosstalk im Herzen initiiert, bei dem autokrine und parakrine Mediatoren freigesetzt werden, um CF abzuschwächen oder umzukehren.

3. dem Ablauf des Vorhabens

Um die schützende Wirkung von kurzfristigem VO auf die CF und die ECM-Remodeling zu untersuchen, wurde CF systemisch und humoral durch eine Ang-II-Infusion induziert. Zur umfassenden Charakterisierung des ECM-Umbaus kamen funktionelle, strukturelle, histologische sowie ECM-Proteomik mittels Massenspektrometrie Analysen zum Einsatz. Es wurde lediglich aufgrund unerwarteter Verzögerungen bei der behördlichen Genehmigung des erforderlichen Tierversuchs ein Antrag auf Verlängerung um sechs Monate eingereicht und genehmigt. Aufgrund der hohen Mortalität der operierten Mäuse war es uns nicht möglich, zu untersuchen, ob kurzfristige VO die CF, die durch Drucküberlastung (PO) nach einer transversalen Aortenverengung (TAC) induziert ist, abschwächt (Ziel 3). Dieser Teil des Projekts wurde daher nicht weiterverfolgt.

4. den wesentlichen Ergebnissen des Vorhabens

Wir konnten nachweisen, dass kurzfristige VO nicht nur die Entwicklung von CF hemmt, sondern auch das Fortschreiten einer bereits bestehenden CF signifikant abschwächt. Dieser antifibrotische Effekt wird unter anderem durch eine reduzierte Transdifferenzierung von Fibroblasten vermittelt. Die ECM-Proteomik-Analysen zeigten eine ausgeprägte ECM-Remodeling nach kurzfristiger VO, die vermutlich zur Abschwächung der AngII-induzierten CF-Entwicklung und ihres Fortschreitens beiträgt.

5. der Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Eine Zusammenarbeit mit anderen Stellen erfolgte mit Herrn Dr. Belal Mohammed (Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Klinik für Kardiologie und Pneumologie).

München, den

.....

Dr. Juliane Merl-Pham

Schlussbericht zum Verwendungsnachweis – Teil II: Eingehende Darstellung

Zuwendungsempfänger: Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt GmbH
Metabolomics and Proteomics Core Facility

Projektleiterin: Dr. Juliane Merl-Pham

Projekttitle: Short-term volume overload, a potential antifibrotic target in cardiac fibrosis

Projekttyp: Kooperation mit Shared Expertise

DZHK B 23-030 SE

Förderkennzeichen: 81X2600122

Laufzeit des Projektes: 01.05.2023 - 31.10.2024

Eingehende Darstellung zu:

1. der Verwendung der Zuwendung und den erzielten wissenschaftlich-techn. Ergebnissen im Einzelnen, mit Gegenüberstellung zu den ursprünglichen Zielen:

| Meilensteine | ursprünglicher Stand des Vorhabens | Aktueller Stand des Vorhabens |
|--------------|--|---|
| Ziel 1A | sollte im September 2023 erreicht werden | Erledigt |
| Ziel 2 | sollte im Dezember 2023 erreicht werden | Erledigt |
| Ziel 3 | sollte im November 2023 erreicht werden | Dieser Teil des Projekts wurde aufgrund einer erhöhten Mortalität der operierten Tiere storniert. |
| Ziel 1B | sollte im März 2024 erreicht werden | Die MS-Messungen und quantitativen Analysen wurden gemacht. Weitere Analyse laufen gerade. |

2. den wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises,

Die Förderung umfasste die erforderlichen Kosten für die Maushaltung sowie für die molekulare, histologische und funktionelle Charakterisierung der Shunt- und AngII-operierten Herzen, ebenso wie für die ECM-Proteomik-Analyse. Grundsätzlich wurden die Mittel wie geplant verwendet.

3. der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit,

Unsere Studie zielt darauf ab, adaptive Reaktionen auf kurzfristige VO zu identifizieren, die eine pathologische ECM-Expansion verhindern könnten. Da fibrotische Läsionen in verschiedenen Organen ähnliche Mechanismen aufweisen, könnte die Analyse der ECM-Proteomik unser Verständnis von ECM-Ablagerung und -Rückbildung erweitern. Dies ermöglicht die Identifikation potenzieller Biomarker und Therapeutika gegen Fibrose im Herzen und anderen Organen wie Lunge, Niere und Leber. Angesichts der hohen 2 Fördermittelmanagement des DZHK 29.09.2023 Sterblichkeit durch Fibrosen weltweit könnte diese Forschung bedeutende klinische Fortschritte liefern. Die durchgeführten Arbeiten waren notwendig und angemessen.

4. dem voraussichtlichen Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans mit Zeithorizont,

Ein Teil unserer Ergebnisse wurde bereits auf einem Kongress (23rd Human Proteome Organization World Congress, Dresden, Germany, 2024) in Form eines Posters präsentiert. Zudem ist eine Veröffentlichung zur Verbreitung der Ergebnisse für Mitte 2025 geplant. Das aus dieser Forschung gewonnene Wissen könnte darüber hinaus den Grundstein für weiterführende Studien legen und das Verständnis der Pathogenese von ECM-Ablagerung und -Rückbildung entscheidend vertiefen

5. dem während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen,

Es sind von dritter Seite keine Ergebnisse bekannt geworden, die wesentlichen Einfluss auf die Verwertung der Ergebnisse nehmen.

6. den erfolgten oder geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses.

Wir planen, unsere Ergebnisse Mitte 2025 in einer peer-reviewed Fachzeitschrift zu veröffentlichen. Dabei werden wir sicherstellen, dass alle Mitarbeitenden über den Veröffentlichungsprozess informiert sind und der gemeinsamen Nutzung von Daten und Ergebnissen gemäß den bestehenden Vereinbarungen zustimmen. Ein Teil unserer Ergebnisse wurde bereits im Rahmen des *23rd Human Proteome Organization World Congress 2024* in Dresden, Deutschland, in Form eines Posters präsentiert.

München, den

.....
Dr. Juliane Merl-Pham