

Titelblatt zum Schlussbericht

(Gemäß Nrn. 5.4 NABF bzw. 5.4 NKBF 2017)

Thema: S100A1ct Peptidtherapie der dekompensierten Herzmuskelschwäche mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

Förderkennzeichen	Autoren	Zuwendungsempfänger	Laufzeit	Hinweis auf Vertraulichkeit <i>z. B. Vertraulich (ggf. Sperrfrist nennen)</i>
01KC2008A	Prof. Dr. Patrick Most	Heidelberg University Hospital (UKHD), Molecular and Translational Cardiology (MTC)	01.06.2021- 31.12.2023	
01KC2008B	Prof. Dr. Christian Kupatt	Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I	01.06.2021- 31.12.2023	

Kontaktperson:

Name: Prof. Dr. Patrick Most
Straße: Im Neuenheimer Feld 672
PLZ Ort: 69120 Heidelberg
E-Mail: patrick.most@med.uni-heidelberg.de
Telefon: +49 06221-568900

Schlussbericht

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Projektleiter: Prof. Dr. Christian Kupatt

Projekttitle: S100A1ct Peptidtherapie der dekompenzierten
Herzmuskelschwäche mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).
Studienteile TU München

Förderkennzeichen: 01KC2008B

Laufzeit des Projektes: 01.06.2021 – 31.12.2023

Teil I: Kurzbericht

1. Aufgabenstellung und wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde.

Testung des S100A1ct Peptids als Therapeutikum im Myokardinfarkt-Großtiermodell.

2. Ablauf des Vorhabens

Etablierung des Infarktgroßtiermodells mit Ballon-Coronarangioplastie und Reperfusion, Anpassung der Infarktzeiten für eine reproduzierbare und mit geringen Ausfallraten behaftete Infarktinduktion. Training für die Analyse der *Ejection Fraction* mittels transösophagealer Echokardiographie. Der zur Durchführung der geplanten Tierversuche erforderliche Tierversuchsantrag wurde 2022 genehmigt, danach konnten die Experimente durchgeführt werden. Zentral für die Versuchsserien war die Etablierung eines Infarktmodells mit vorhersehbarer Pumpfunktionseinschränkung für die Untersuchung der Effektivität der S100A1ct-Peptid-Applikation.

Es wurden umfangreiche Trainings und Kontrollversuche für die Etablierung einer reproduzierbaren Infarkttnarbe durchgeführt und entsprechende anatomische Lokalisationen und Ischämiezeiten festgelegt.

Für die Infarktgrößenermittlung wurden sowohl *Conductance*-Messungen, als auch echokardiographische, angiographische und laborchemische Bestimmungen durchgeführt. Für die transösophageale Echokardiographie wurden keine befriedigenden Ergebnisse erzielt, da sich transthorakal aufgrund der Anatomie häufig die Herzspitze nicht abbilden ließ, sodass keine 2D-Messung durchführbar war. Es verblieben die *Conductance*-Messungen, Angiographie und laborchemische Bestimmungen, um die Infarktgrößen zu bestimmen. Hierbei wurden die *Conductance*-Messungen am Endversuchstag durchgeführt.

Zwölf Versuchstiere wurden 2023 dem Versuchsprotokoll unterworfen. Es wurden drei Tiere in der Aufwachphase verloren aufgrund von malignen Rhythmusstörungen. Bei neun Tieren wurde randomisiert nach vier Wochen die Effektivitätsprüfung von S100A1ct Peptide durchgeführt.

Hierbei zeigte sich, dass die behandelten Tiere im Mittel keinen Benefit aus der S100A1ct-Applikation erfuhren (Kontrolle: $105\pm 6\%$ des Ausgangswertes, S100A1ct: $98\pm 7\%$ des Ausgangswertes). Auch die Absolutwerte für EF oder Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) wiesen keine signifikanten Unterschiede während des Untersuchungszeitraums von 4h invasiver Messungen ermittelt werden.

3. Wesentliche Ergebnisse und Zusammenarbeit mit anderen Stellen.

Das Projekt wurden gemeinsam mit dem Kooperationspartner Prof. Dr. Patrick Most (Sektion Molekulare und translationale Kardiologie, Universitätsklinikum Heidelberg) durchgeführt.

München, den 28.06.2024

.....

Prof. Dr. Christian Kupatt

Schlussbericht

Zuwendungsempfänger: Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I

Projektleiter: Prof. Dr. Christian Kupatt

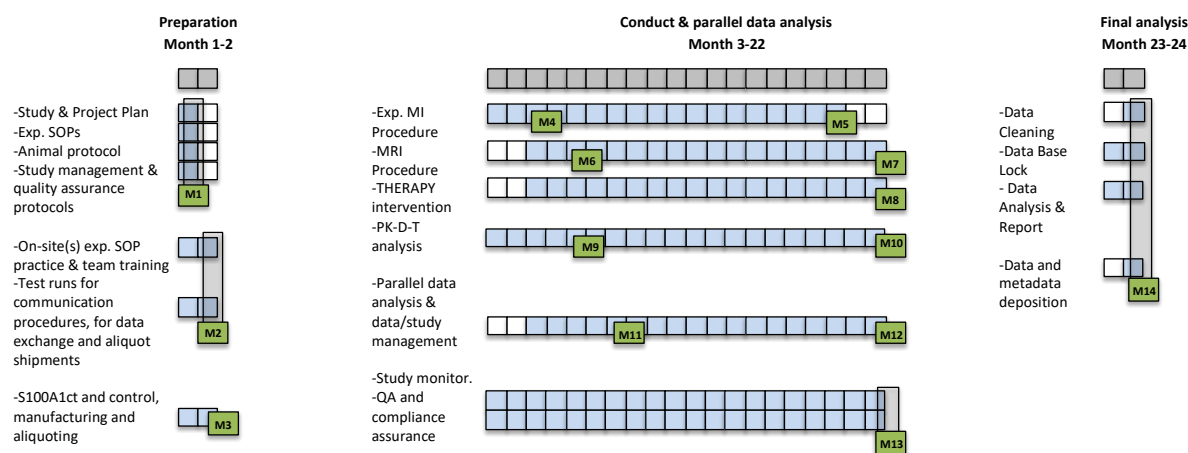
Projekttitle: S100A1ct Peptidtherapie der dekompensierten
Herzmuskelschwäche mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).
Studienteile TU München

Förderkennzeichen: 01KC2008B

Laufzeit des Projektes: 01.06.2021 – 31.12.2023

Teil II: Eingehende Darstellung

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



Milestone (M) legend: M1; Final plans & protocols approval, M2; Practice, training and test runs successfully accomplished, M3; S100A1ct and scramble peptid aliquots available, M4 pig post-MI HFrEF survival rates met, M5; pig HFrEF model availability accomplished, M6; MRI-guided pig HFrEF enrollment criteria and randomization procedure in action, M7; MRI-guided animal enrollment accomplished and all data transferred, M8; S100A1ct dose-dependent PD&PK parameters & MVT incidence in pig HFrEF animals generated and all data transferred, M9; S100A1ct analytical assay established, M10; blood and tissue samples for PK and biodistribution analyzed and all data transferred, M11; interim THERAPY data analysis accomplished, M12; all data and metadata files received, M13: all QA and compliance audits accomplished and documented; M14, data base lock, final data analysis and cleaning accomplished. Data forwarded to ZBMED and ROSETTA deposited.

M1 und M2 wurden nach der COVID-bedingten Verzögerung in 2021-2022 abgeschlossen. Milestone 5, die Bereitstellung des HFrEF-Modells war in 2022 abgeschlossen mit robusten Tierzahlen und guter Reproduzierbarkeit.

2023 wurden dann randomisierte Tierversuche mit dem wirksamen S100A1ct Peptiden bzw. Kontrollpeptiden durchgeführt. Es wurden zwölf Versuche angesetzt, von denen neun Versuche therapiert werden konnten. Die Auswertung wurde 06/2024 abgeschlossen.

Von der ursprünglichen Tierzahl von ca. 30 erfolgreichen Versuchen wurde erheblich abgewichen, da dafür eine weitere kostenneutrale Laufzeitverlängerung nötig gewesen wäre (jeder einzelne Versuch benötigt einen Induktionstag, einen Abschlusstag im OP, dazu neun Wochen Mindeststandzeit in begrenzten Stallungen des Zentrums für präklinische Forschung des MRI-Klinikums). Hier konnten nicht mehr Termine für die Versuchsdurchführung mit entsprechenden Voraussetzungen (Kohortenbildung, keine Einzelstellplätze etc.) asserviert werden.

2. den wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises;

Die Förderung umfasste insgesamt 480.675,16 € inkl. der 80.112,52 € Projektpauschale und gliederte sich in Personalmittel,

150.000,- € für wissenschaftliches Personal (0812), einen Veterinärmediziner (E14);

77.040,- € für nicht-wissenschaftliches Personal (0817), eine TA (E8 bzw. E10);

154.486,92 € für sonstige allgemeine Verwaltungsausgaben (0843), welche die Sachmittel für Tiere, Experimente, OP-Miete, Medikation, Probenverarbeitung und Laboruntersuchungen umfassen,

1.200,-€ für Dienstreisen im Inland (0846) zur Realisierung von Projektbesprechungen mit dem Kooperationspartner und

17.835,72 € für Investitionen (0850), welche für die Beschaffung einer TEE-Sonde (entsprechend der Umwidmung vom 29.06.2021 alternativ zur ursprünglich geplanten Investition in einen Kontrastmittelinjektor) verwendet wurden.

Die Mittel wurden wie geplant eingesetzt.

3. der Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit;

In diesem Projekt wurde die Anwendung des Peptids S100A1ct zur Therapie der dekompensierten Herzschwäche mit reduzierter Ejektionsfraktion im Myokardinfarkt-Schweinemodell getestet. Hierfür wurde zunächst das Tiermodell etabliert und die erforderlichen SOPs verfasst, um eine Standardisierung zu gewährleisten und Synchronisation mit dem Studienpartner in Heidelberg zu erreichen. Einschließlich der final umgesetzten Wirksamkeitsstudie waren alle mit dem Projekt verbundenen Arbeiten notwendig und angemessen.

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

Die Verwendung von dem Peptid S100A1ct als Therapeutikum nach einem Infarktgeschehen zeigte im Großtiermodell keinen signifikanten Effekt. Die Grundlage für eine klinische Anwendungsstudie ist nicht gegeben.

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.

Im Rahmen dieses Projekts sind bis dato keine Publikationen entstanden.

München, den 28.06.2024

.....

Prof. Dr. Christian Kupatt

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN NA	2. type of document (e.g. report, publication) Final Report
3. title <i>S100A1ct Peptidtherapie der dekompenzierten Herzmuskelschwäche mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF)</i>	
4. author(s) (family name, first name(s)) Kupatt, Christian	5. end of project 31.12.2023
	6. publication date
	7. form of publication
8. performing organization(s) (name, address) Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum) Klinikum rechts der Isar Ismaninger Straße 22 81675 München	9. originator's report no.
	10. reference no.
	11. no. of pages 5
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references
	14. no. of tables
	15. no. of figures
16. supplementary notes	
17. presented at (title, place, date)	
18. abstract Das S100A1ct Peptids wurde als Therapeutikum im Myokardinfarkt-Großtiermodell getestet. Hierfür wurde ein Infarktmodell im Schwein mit vorhersehbarer Pumpfunktionseinschränkung etabliert. So dann konnte die Effektivität der S100A1ct-Peptid Verabreichung untersucht werden. Während einer vierwöchigen Beobachtungszeit zeigten sich in den Versuchstieren keine signifikant positiven Effekte durch die Peptidbehandlung. Die zur Infarktgrößenermittlung durchgeführten Conductance-Messungen ergaben am Endversuchstag für die Kontrolltiere $105 \pm 6\%$ und für die mit S100A1ct behandelten Tieren mit $98 \pm 7\%$ des Ausgangswertes. Für die untersuchte Ejektionsfraktion wie auch die Druckerstiegs-geschwindigkeit konnten ebenfalls keine deutlichen Unterschiede zwischen den Tiergruppen festgestellt werden.	
19. keywords S100A1ct Peptid, Herzmuskelschwäche, Infarkt, Großtiermodell	
20. publisher	21. price