

MIT ZEBRAFISCHEN DEN GENETISCHEN URSACHEN VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN AUF DER SPUR

Dr. Wolfgang Rottbauer, Medizinische Klinik der Universität Heidelberg

(Heidelberg, Juni 2005) – Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind mit weitem Abstand noch vor allen Tumor-Erkrankungen die häufigste Todesursache in Deutschland und bald auch weltweit. Laut Morbiditäts-Statistik gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen neben neuropsychiatrischen und Infektionskrankheiten zu den häufigsten Krankheiten. Genetische Untersuchungen im letzten Jahrzehnt haben verdeutlicht, welche immense Bedeutung Erbgutveränderungen bei der Entstehung und dem klinischen Verlauf von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zuzuschreiben ist. Die systematische Identifizierung der ursächlichen Gendefekte und der dazugehörigen Genkaskaden (= Gene, die im molekularen „Schaltplan des Körpers“ mit dem defekten Gen direkt oder indirekt verknüpft sind), ist beim Menschen jedoch äußerst schwierig. Solche Gene lassen sich nur mithilfe großer Mehr-Generationen-Familien aufspüren, die in der heutigen Zeit in den Industrienationen kaum noch anzutreffen sind.



Wolfgang Rottbauer

Zebrafische als Modellorganismus

Zur systematischen Identifizierung ursächlicher Gendefekte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind deshalb sogenannte Modellorganismen wie die Maus oder der Zebrafisch nötig. Zebrafische bieten Herz-Kreislauf-Forschern eine Reihe von Vorteilen: (1) Zu Beginn der Entwicklung sind die 3 mm großen Fischlarven durchsichtig. Die Herz-Kreislauf-Funktion kann deshalb unter dem Mikroskop im lebenden Fisch direkt beobachtet werden. (2) Im Gegensatz zur Maus sind Zebrafische in den ersten zehn Tagen ihres Lebens nicht auf ein gesundes Herz-Kreislauf-System angewiesen, da der Sauerstoff über Diffusion in den Embryo gelangt. Sie überleben trotz Herzfehler und man kann genau beobachten, wie sich verschiedene Gendefekte auf das Herz-Kreislauf-System auswirken. (3) Das Herz-Kreislauf-System entwickelt sich im Zebrafisch sehr schnell. Schon 72 Stunden nach der Befruchtung der Eizellen ist es ausgereift und entspricht in Struktur und Funktion dem eines neugeborenen Säugetiers. Mithilfe des sogenannten Ethylnitrosurea (ENU)-Mutagenese-Screens konnten wir erfolgreich eine große Anzahl von Zebrafischen isolieren, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden. Beim ENU-Mutagenese-Screen werden die Zebrafische einer chemischen Substanz ausgesetzt, die das Erbgut an wenigen Stellen verändert. Manche dieser Mutationen verursachen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, unter denen in ähnlicher Form auch Menschen leiden. Die zugrunde liegenden Gendefekte konnten wir mit einem genetischen Verfahren, der sogenannten positionellen Klonierung, rasch identifizieren. Einige dieser Zebrafischlinien haben sich bereits zu etablierten Modellen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen des Menschen entwickelt, wie z. B. die Zebrafisch-Mutante dead beat.

dead beat (ded) – Ein neuer Signalweg, der die Kontraktionskraft des Herzmuskels kontrolliert

Die Zebrafisch-Mutante dead beat (= todmüde), weist eine ausgeprägte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) auf, die durch einen Defekt im Phospholipase C- γ 1 Gen verursacht wird. Die Phospholipase ist ein Protein, das phosphorhaltige Fette spaltet. Bei der Spaltung entstehen Botenstoffe, die für die Signalübertragung in der Zelle wichtig sind. Wir konnten durch die Untersuchung der dead beat Zebrafisch-Mutante zeigen, dass ein bestimmter Signalweg in den Herzmuskelzellen, der die Phospholipase C- γ 1 aktiviert, für die Aufrechterhaltung der Herzmuskelkraft eine entscheidende Rolle spielt. Mutationen in dem Gen dead beat verringern die Pumpleistung des Herzens: Wird der Bauplan der Phospholipase C- γ 1 zerstört – wie in unserer dead beat-Mutante – und dadurch der Signalweg in den Zellen ausgeschaltet, so können sich die Herzkammern nicht mehr richtig zusammenziehen und verlieren an Pumpkraft. Das führt zu einer ausgeprägten Herzschwäche.

Nun wollen wir untersuchen, ob wir durch Medikamente diesen neu entdeckten Signalweg beeinflussen können und uns somit eine neuartige Strategie zur Behandlung der Herzmuskelschwäche zur Verfügung steht. Der Zebrafisch ist mittlerweile ein etabliertes Modell zur Erforschung von Erbkrankheiten. Wie hier gezeigt, ermöglicht uns dieses Modell in systematischer Weise und in großem Maßstab Gene zu identifizieren und zu charakterisieren, die maßgeblich an der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt sind.