

GENMUTATIONEN VERURSACHEN GEFÄSSWANDSCHÄDEN UND HERZSCHWÄCHE



Kurz und knapp

Veränderungen des Gewebes, das die Herzmuskelzellen umgibt, führen zu Störungen der Gefäßwandzellen und zu einer bestimmten Form der Herzschwäche – der dilatativen Kardiomyopathie. Diesen Zusammenhang zeigten erstmals Wissenschaftler des Herzzentrums Göttingen. Die Forscher fanden heraus, dass Mutationen in den Genen für Proteine der extrazellulären Matrix die Herzmuskelerkrankung verursachen. Diese Eiweißstoffe dienen der Zellkommunikation und steuern lebenswichtige Funktionen in den Zellen. Die Mutationen bewirken bei den Betroffenen ein Absterben der Gefäßwandzellen und führen dadurch zu einer geschwächten Pumpfunktion des Herzens.

Die Umgebung beeinflusst die Herzfunktion

Bei mindestens einem Drittel der Betroffenen hat die dilatative Kardiomyopathie genetische Ursachen. Zahlreiche Gene, die zur Funktion der Herzmuskelzellen beitragen, wurden bereits identifiziert. Nach den Ergebnissen aus Göttingen liegt die Ursache für die Herzschwäche nicht

immer bei den Herzmuskelzellen selbst, sondern auch in der Umgebung der Zellen, in der die Herzmuskelzellen eingebettet und fest verankert sind. Kleine Blutgefäße durchziehen diese Matrix und versorgen das Muskelgewebe. Sie sind wie alle Blutgefäße mit dem Endothel – der innersten Gefäßwandschicht – ausgekleidet. Die Molekulargenetiker zeigten erstmals, dass der Untergang von Endothelzellen ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der Herzschwäche ist. Die Ursache fanden die Forscher im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN). Mutationen in den Genen für die Proteine der extrazellulären Matrix (LAMA4) und für ein Enzym, das die Signale von der extrazellulären Matrix in die Zelle leitet (ILK), führen zum Absterben von Gefäßwand- und Herzmuskelzellen. Diese Proteine sorgen für den Kontakt und den Informationsaustausch der Zellen. Außerdem regulieren sie überlebenswichtige molekulare Vorgänge (Signalwege) in den Zellen. Im Experiment konnten die Forscher nachweisen, dass bei einer Mutation des LAMA4-Gens die Endothelzellen nicht mehr in dem extrazellulären Verbund haften. Die Forscher nehmen an, dass es sich bei den Herzmuskelzellen auch so verhält. „Eine Herzmuskelzelle kann sich dann anstrengen, wie sie will. Wenn sie nicht richtig in ihre Umgebung eingebettet ist, kann ihre Kraft unmöglich in einer koordinierten Pumpleistung münden“, erklärt Professor Ralph Knöll, Leiter der Forschergruppe.

Vom Fisch auf den Muskel gekommen

Genetische Untersuchungen an Zebrafischen brachten Knöll auf die Idee, die Gene der Matrix-Proteine ins Visier zu nehmen. Eine niederländische Forschergruppe hatte entdeckt, dass bei den Fischen eine Mutation des ILK-Gens zur Ablösung der Haut und der inneren Gefäßwandschicht führte. Knöll: „Die Bilder erinnerten mich an Abbildungen von Blutgefäßen verstorbener Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.“ Er überprüfte mit seinem Forscherteam, ob sich die Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen und untersuchte die DNA von knapp 500 Betroffenen. Tatsächlich fanden die Wissenschaftler drei neue Mutationen in den humanen LAMA4- und ILK-Genen. Für Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gibt es derzeit keine Heilung. Ärzte können die fortschreitende Herzschwäche des krankhaft erweiterten und in seiner Pumpleistung reduzierten Herzmuskels nicht aufhalten. Die Ergebnisse könnten Medizinern neue gentherapeutische Ansätze zur Behandlung von Herzmuskelerkrankungen eröffnen. Möglicherweise erklären sie auch, warum eine zurzeit in Studien erprobte Stammzelltherapie Wirkung zeigt, bei der Vorläuferzellen des Endothels ins Herz gespritzt werden.