

## Herzmuskelschwäche und epigenetische Vererbung

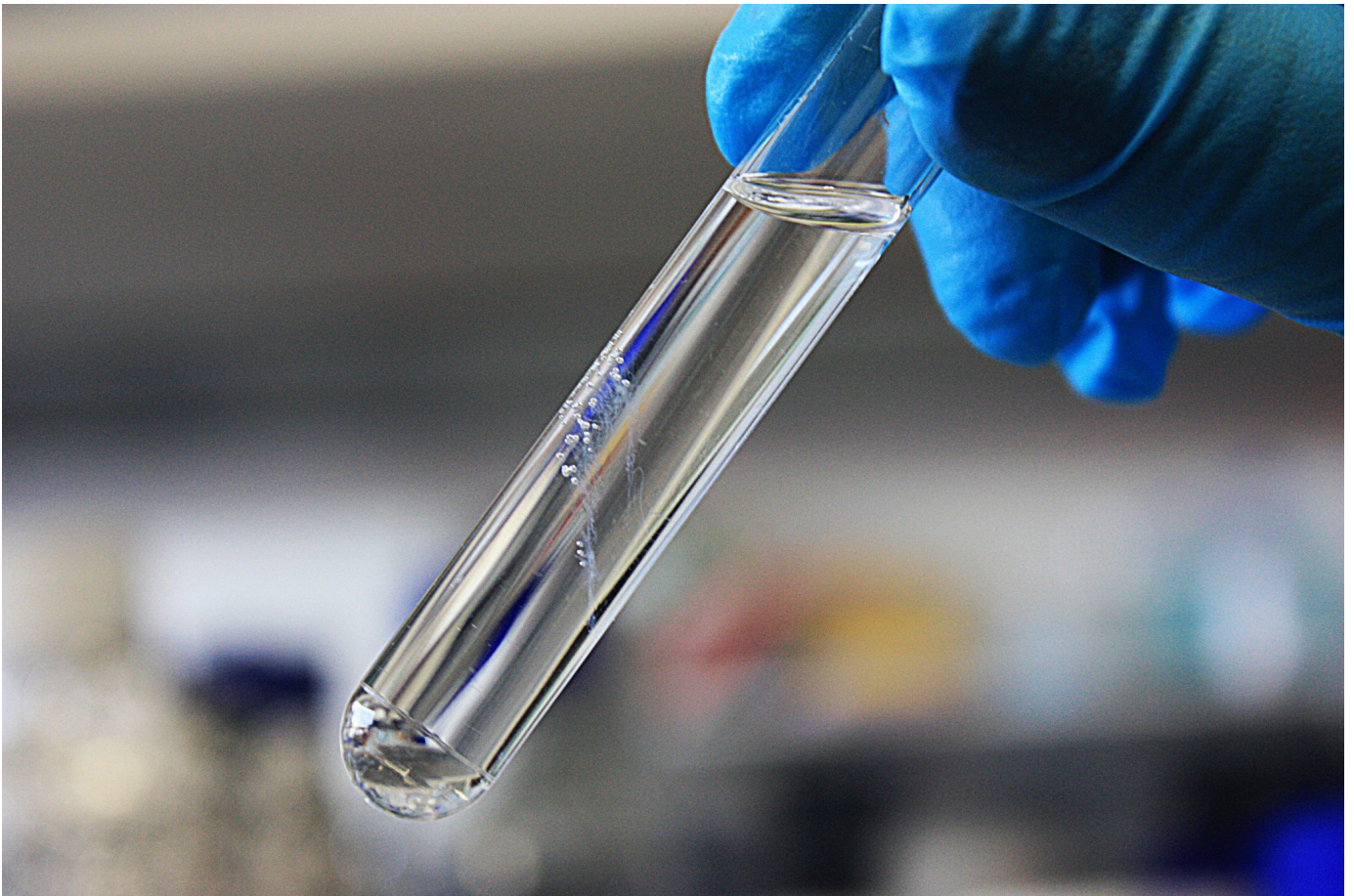
**Bei Erkrankungen des Herzmuskels wie den Kardiomyopathien spielen neben Genmutationen auch epigenetische Mechanismen eine Rolle. Heidelberger Wissenschaftler haben entdeckt, dass DNA-Methylierungen in zwei Genen mit dilatativer Kardiomyopathie assoziiert sind. Diese epigenetischen Veränderungen könnten als molekulare Marker die Diagnostik verbessern und die Therapie dieser Herzkrankheiten beschleunigen.**

Auf der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, die traditionsgemäß im Congress Center Rosengarten in Mannheim stattfand, war das Thema Herzmuskelschwäche einer der Brennpunkte. Darüber berichtete Professor Dr. Hugo Katus, Ärztlicher Direktor der Abteilung Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, auf der Pressekonferenz zur Jahrestagung am 3. April 2013. Katus war Tagungspräsident des mit weit über 8.000 Teilnehmern größten Kardiologenkongresses in Europa. Die von ihm geleitete Kardiologie des Universitätsklinikums Heidelberg ist eines der Schwerpunktzentren in Deutschland für die Erforschung der Herzschwäche.

In letzter Zeit habe es auf dem Gebiet der Kardiomyopathien enorme Fortschritte gegeben, besonders was die Bedeutung von Erbfaktoren bei der Krankheitsentstehung betrifft. Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels selbst, die also nicht indirekt als Schädigung durch einen Herzinfarkt oder durch Herzklappendefekte verursacht worden sind. Bei etwa 80 Prozent der 250.000 an Kardiomyopathien leidenden Personen in Deutschland spielen genetische Faktoren bei der Entstehung und dem Verlauf der Krankheit eine entscheidende Rolle.

Inzwischen hat man rund 50 Gene identifiziert, die mit Herzmuskelschwäche assoziiert sind. Dieses Erkenntnis hat bereits therapeutische Konsequenzen, erklärte Katus. Denn wenn auch nur ein Kardiomyopathie-Fall in einer Familie auftritt, sollten sich alle Verwandten ersten Grades einer schmerzlosen und ungefährlichen Ultraschalluntersuchung unterziehen. Wenn man die Erkrankung in einem Frühstadium, in dem sie noch keine Symptome verursacht, diagnostiziert, lässt sich das Risiko, an einer durch Herzmuskelschwäche verursachten Herzinsuffizienz zu sterben, mit den zur Verfügung stehenden Therapien um die Hälfte reduzieren.

Die genetischen Grundlagen der vererbaren Kardiomyopathien sind aber äußerst komplex und bisher nur in Ansätzen verstanden. Selbst bei Patienten innerhalb einer einzelnen Familie kann die Krankheit sehr unterschiedlich schwer verlaufen. Es muss also noch weitere Mechanismen geben, die den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen.



Reagenzglas mit DNA von Herzzellen von Patienten mit Herzmuskelschwäche. © Universitätsklinikum Heidelberg

## Forderung nach molekularen Markern

Auf dem Kardiologenkongress vor einem Jahr war die Forderung an die in Mannheim versammelten Herzforscher gestellt worden, die Suche nach verlässlichen Biomarkern für Frühstadien der Herzmuskelschwäche zu intensivieren, um dem Fortschreiten der Krankheit und der Gefahr einer Herzinsuffizienz bis hin zum plötzlichen Herztod frühzeitig zu begegnen (s. Artikel rechts "Mannheimer Kardiologen-Kongress 2012 - Medizin für kranke Herzen"). Mit neuen molekularen Diagnoseverfahren soll in Zukunft zwischen den verschiedenen Formen und Verläufen dieser sehr heterogenen Krankheit unterschieden werden. Bisher fehlt es an verlässlichen Kriterien, mit denen etwa das Risiko eines plötzlichen Herztodes angezeigt werden kann. Immer wieder kommt es auch vor, dass Patienten schlecht oder gar nicht auf die verfügbaren Therapien mit ACE-Hemmern, Beta-Blockern usw. ansprechen. Mit molekularen Markern könnte man auf dem Weg in Richtung einer individualisierten Therapie vorankommen.

## Epigenetische Veränderungen

Dem Rätsel, warum Kardiomyopathien selbst bei anscheinend gleicher genetischer Disposition so unterschiedlich verlaufen können, sind Heidelberger Wissenschaftler jetzt auf die Spur gekommen. Mit einer in der renommierten Fachzeitschrift „EMBO Molecular Medicine“ publizierten Studie zeigten sie, dass Methylierungen in der DNA eine bedeutende Rolle bei der Ausprägung des Krankheitsbildes spielen. Das Projekt unter der Leitung von Dr. Benjamin Meder war eine Kooperation zwischen dem Universitätsklinikum Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum und weiteren Partnern von anderen Instituten im Rahmen des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK).



Univ. Klinikum  
Heidelberg

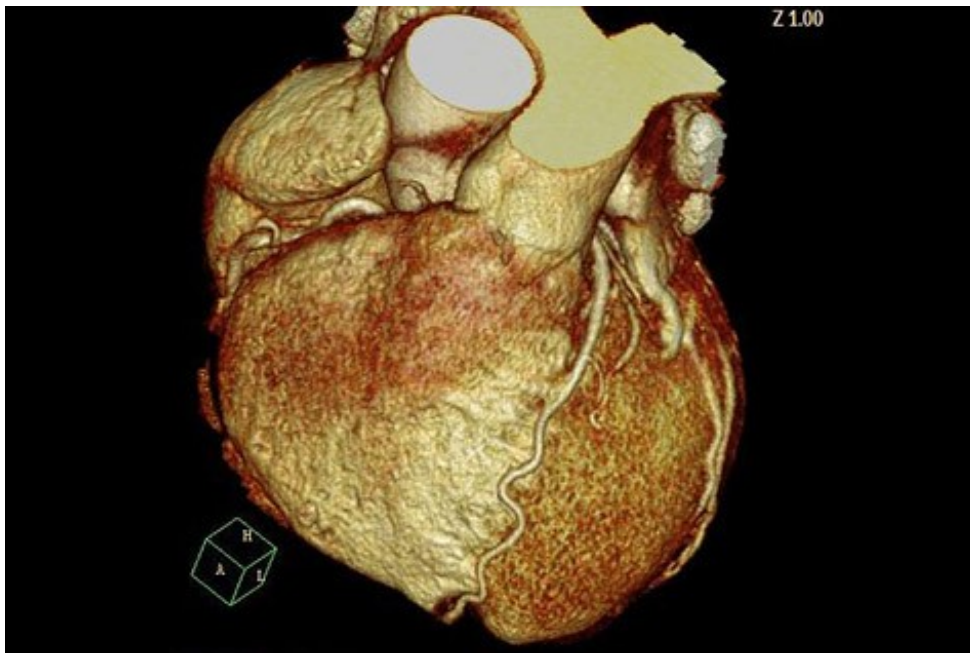
Medizin I.3  
Arzt

Dr. B. Meder



Methylierungen der DNA-Base Cytosin sind ein wichtiger Mechanismus, um Gene zu inaktivieren. Das Methylierungsmuster verschiedener Zellen und Differenzierungszustände unterscheidet sich; es kann durch Umwelteinflüsse verändert und in gewissem Umfang auch vererbt werden. Zusammen mit anderen chemischen Veränderungen der DNA und der mit ihr assoziierten Histon-Proteine gehört die DNA-Methylierung zu den epigenetischen Regulationsmechanismen. Besonders bei Krebskrankheiten hat man sich intensiv mit diesem Phänomen beschäftigt. Die Heidelberger Wissenschaftler haben nun aus winzigen Gewebeproben von 39 Patienten mit sogenannter „Dilatativer Kardiomyopathie“ (DCM) das Methylierungsmuster im gesamten Genom mit dem von gesunden Personen verglichen. Die Proben waren im Rahmen von Studien bei Routineuntersuchungen aus dem Herzmuskel entnommen worden. Es zeigte sich, dass im Vergleich zum Kontrollgewebe zahlreiche Gene in den erkrankten Herzen durch Methylierung verändert waren.

## Zukünftige Verbesserungen der Diagnose



Computertomogramm des menschlichen Herzens. © Dietmar-Hopp-Stiftung

Von vielen dieser Gene wusste man, dass sie an Stoffwechselwegen beteiligt sind, die bei Herzkrankheiten eine Rolle spielen. Die Forscher fanden Methylierungsunterschiede aber auch bei vier Genen, deren Funktion bei DCM oder Herzversagen bisher unbekannt war, und zwar bei „Lymphocyte antigen 75“ (LY75), „Tyrosine kinase-type cell surface receptor HER3“ (ERBB3), „Homeobox B13“ (HOXB13) und „Adenosine receptor A2A“ (ADORA2A). Mithilfe von Massenspektrometrie und Bisulfit-Sequenzierung konnten die Änderungen in der DNA-Methylierung für verschiedene Patientenkohorten unabhängig voneinander bestätigt werden. Die Methylierung bewirkte bei den DCM-Patienten eine fast vollständige Blockierung der mRNA-Expression der beiden Gene LY75 und ADORA2A, die von dem Team im Tiermodell daher genauer untersucht wurden. Im Zebrafisch, bei dem die entsprechenden Gene ebenfalls gefunden werden, wurden sie jeweils einzeln blockiert. Die Tiere entwickelten daraufhin Herzen mit deutlich eingeschränkter Pumpkraft - ein eindeutiger Hinweis darauf, dass Veränderungen in der Methylierung dieser Gene tatsächlich bei der Entstehung der Herzkrankheiten eine Rolle spielen.

„Mit dieser Analyse der Methylierungsmuster haben wir Neuland betreten und bisher nicht berücksichtigte Krankheitsmechanismen bei Herzpatienten identifiziert, die nun weiter aufgeklärt werden können“, erklärte Meder. Die erkrankungstypischen Veränderungen in den Methylierungsmustern, speziell bei den Genen LY75 und ADORA2A, könnten sich als die dringend benötigten Biomarker erweisen, die in Zukunft eine Diagnose der Kardiomyopathien erleichtern und vielleicht sogar Voraussagen über den Krankheitsverlauf ermöglichen würden. Weitere Studien müssen zeigen, über welche Signalwege die Gene den Herzmuskel beeinflussen und ob sie sich als Ansatzpunkt neuer Therapien eignen.

---

## Fachbeitrag

13.05.2013

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

- ▶ [Mannheimer Kardiologen-Kongress 2012 - Medizin für kranke Herzen](#)
- 

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Epigenetik – Vererbung ohne Änderung der DNA-Sequenz