

Körpereigenes Protein schwächt Herz nach Infarkt

Ein körpereigenes Eiweiß schädigt bei chronischer Herzschwäche, zum Beispiel nach einem Herzinfarkt, das angegriffene Herz zusätzlich: Es verringert die Fähigkeit der Herzmuskelzellen, sich zusammenzuziehen, das Herz verliert an Pumpkraft. Die molekularen Zusammenhänge haben Wissenschaftler des Universitätsklinikums Heidelberg um Dr. Philip Raake erforscht und jetzt in der renommierten Fachzeitschrift "Circulation" veröffentlicht. Das schwächende Protein GRK2, das im Herzen von Patienten mit Herzinsuffizienz in mehr als doppelt so hoher Konzentration wie bei Gesunden vorkommt, ist ein vielversprechender Angriffspunkt für neue Therapien. Diese könnten zum Beispiel die gängigen Behandlungskonzepte sinnvoll ergänzen.



Rund drei Millionen Menschen in Deutschland leiden an chronischer Herzinsuffizienz, bis zu 30 Prozent von ihnen sterben jährlich daran. Bei ungefähr zwei Drittel der Betroffenen ist ein Herzinfarkt der Auslöser für die unheilbare Erkrankung. Der Anteil an zerstörtem Gewebe allein erklärt allerdings nicht den zunehmenden Funktionsverlust des Herzens. "Das Herz kompensiert den Schaden durch Mehrarbeit. Dabei werden molekulare Kettenreaktionen angestoßen, die auf Dauer auch die verbliebenen gesunden Herzzellen schädigen", sagt Dr. Raake, Oberarzt und Leiter des Labors "Molekulare Zielstrukturen bei Herzerkrankungen" (Klinik für Kardiologie an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg). "Wenn wir diese Mechanismen besser verstehen, können wir sie gezielt unterbrechen und die Leistungsfähigkeit des Herzens erhalten."

Protein schützt gesunde Herzen vor Stress

Eine Schlüsselrolle bei einer solchen Kettenreaktion spielt das Protein GRK2 (G-Protein gekoppelten Rezeptorkinase 2). "Wahrscheinlich erfüllt GRK2 im gesunden Herzen eine Schutzfunktion: Es macht Herzzellen unempfindlich gegenüber Stresshormonen und verhindert, dass Blutdruck und Herzfrequenz in Stresssituationen dauerhaft erhöht bleiben", so Raake. Auch ein geschädigtes Herz bedeutet für den Körper Stress - allerdings ohne zeitliche Begrenzung. Der GRK2-Spiegel im Herzen bleibt dauerhaft erhöht.

Im Dauereinsatz bringt das Protein jedoch keinen Nutzen. Im Gegenteil: 2008 zeigte Raake mit seinem Team, dass es Mäusen, die kein GRK2 bilden können, nach einem Herzinfarkt deutlich besser geht als Mäusen mit diesem Eiweiß. Ihr Herz blieb leistungsfähiger, ihre Überlebenschance war signifikant verbessert. Die Ergebnisse belegten, dass GRK2 maßgeblich zum chronischen Verlauf der Herzinsuffizienz beiträgt.

GRK₂ hemmt Kalziumtransport in Herzmuskelzellen

Eine Erklärung für die schädliche Wirkung fanden die Heidelberger Wissenschaftler nun in der aktuellen Forschungsarbeit: GRK2 verringert die Fähigkeit der Herzmuskelzellen, sich zusammenzuziehen. Muskelzellen benötigen für die Kontraktion Kalzium, das sie in einem speziellen Speichersystem in ihrem Innern bereit halten. Kommt das Signal zur Kontraktion, wird Kalzium in die Zelle ausgeschüttet - sie verkürzt sich. Anschließend wird das Kalzium wieder in den Speicher zurück transportiert - die Zelle entspannt. Beide Vorgänge werden von GRK2 gehemmt. Das Herz verliert zunehmend seine Pumpkraft. "In Herzen von Mäusen ohne GRK2 ist der Kalzium-Austausch nach einem Herzinfarkt nicht beeinträchtigt", so Raake.

Sogenannte Beta-Blocker, die aktuelle Standardtherapie bei Herzinsuffizienz, senken den GRK2-Spiegel nur leicht, da sie hauptsächlich auf andere Faktoren einwirken. "Mit einem Behandlungsansatz, der sich gezielt gegen GRK2 richtet, ließe sich die Therapie der Herzinsuffizienz ergänzen und verbessern", ist sich der Kardiologe sicher.

Gentherapie erfolgreich an Schweinen getestet

Mit seinem Team testete er bereits erfolgreich eine Gentherapie bei Schweinen nach Herzinfarkt. Mit Hilfe künstlich erzeugter Viren brachten die Wissenschaftler die genetische Information für ein

Eiweiß in die Herzzellen ein, das GRK2 blockiert - allerdings bisher nicht in seiner Wirkung auf den Kalziumstoffwechsel. Mit Hilfe dieser eingeschleusten Erbinformation waren die Herzzellen in der Lage, den GRK2-Blocker selbst herzustellen. Die Herzleistung der Tiere verbesserte sich im Versuchszeitraum von sechs Wochen um rund 25 Prozent - vergleichbar mit dem Erfolg einer Beta-Blocker-Behandlung. Die Ergebnisse wurden im Januar 2012 im European Heart Journal veröffentlicht. "Wenn es uns gelingt, einen modifizierten GRK2-Blocker zu entwickeln, der spezifisch den Einfluss von GRK2 auf den Kalziumtransport hemmt, dann könnten sich die Behandlungsergebnisse noch verbessern", blickt Dr. Raake in die Zukunft.

Als nächstes will Raake ebenfalls im Großtiermodell prüfen, ob die Kombination von Beta-Blockern und Gentherapie die Wirkung beider Ansätze verstärkt: Vorangegangene Studien an Kleintieren sprechen für einen solchen synergistischen Effekt.

Pressemitteilung

10.05.2012

Quelle: Universitätsklinikum Heidelberg (09.05.2012)

Weitere Informationen

Literatur:

Philip W. Raake, MD; Xiaoying Zhang, PhD; Leif E. Vinge, MD, PhD; Henriette Brinks, MD; Erhe Gao, MD, PhD; Naser Jaleel, MS; Yingxin Li, MS; Mingxin Tang, MS; Patrick Most, MD; Gerald W. Dorn II, MD; Steven R. Houser, PhD; Hugo A. Katus, MD; Xiongwen Chen, PhD; Walter J. Koch, PhD. Cardiac G-Protein-Coupled Receptor Kinase 2 Ablation induces a Novel Ca₂₊ Handling Phenotype Resistant to Adverse Alterations and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation*. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2108-18. published online before print April 10 2012, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.044255Raake PW, Vinge LE, Gao E, Boucher M, Rengo G, Chen X, DeGeorge BR Jr, Matkovich S, Houser SR, Most P, Eckhart AD, Dorn GW II, Koch WJ. G proteincoupled receptor kinase 2 ablation in cardiac myocytes before or after myocardial infarction prevents heart failure. *Circ Res* 2008;103:413-422.Raake PW, Schlegel P, Weber C, Ksienzyk J, Huditz R, Barthelmes J, Schinkel S, Plegler S, Katus HA, Koch WJ, Most P, Muller OJ, AAV6.BARKct cardiac gene therapy rescues failing myocardium and normalizes the catecholaminergic axis in a clinically relevant large animal heart failure model. *Eur Heart J*. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehr447

Dr. med. Philip Raake

Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

Medizinische Universitätsklinik Heidelberg Tel.: 06221/ 56 37 758

E-Mail: philip.raake(at)med.uni-heidelberg.de



UniversitätsKlinikum Heidelberg