

Herzmuskelzellen verschmelzen, wenn das Herz wächst und repariert wird

Herzmuskelzellen fusionieren während der Entwicklung des Herzens und bei Reparaturvorgängen. Diese bislang unbekanntes Vorgänge hat eine Wissenschaftlerin des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) mithilfe genetisch veränderter Zebrafische entdeckt, in denen fusionierte Zellen fluoreszieren.

Zellen verschmelzen aus unterschiedlichen Gründen. So ist bekannt, dass sich Skelett-Muskelfasern aus fusionierten Vorläufer-Muskelzellen entwickeln. Bei krankhaften Vorgängen wie Krebs scheinen Zellfusionen ebenfalls eine Rolle zu spielen. Differenzierte Zellen durch Fusion umzuprogrammieren und so zum Wachstum anzuregen, ist zudem eine therapeutische Vision für viele Krankheiten. Trotzdem sind die Mechanismen, die der Fusion zugrunde liegen, nicht gut verstanden und es ist unklar, welche Bedeutung dieser Vorgang hat. Schließlich fehlten bislang geeignete Modelle und Werkzeuge, um Fusionen im lebenden Organismus unter normalen Bedingungen zu beobachten.

Herzmuskelzellen fusionieren vorübergehend

Der DZHK-Wissenschaftlerin Dr. Suphansa Sawamiphak und ihren Kolleginnen und Kollegen am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) in Berlin und am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim ist das jetzt gelungen: Sie haben Zebrafischlarven genetisch so verändert, dass sie Zellfusionen im lebenden Organismus zuverlässig entdecken können. Fluorescence activation after Transgene Coupling, kurz FATC, haben sie ihr System genannt. Dabei wird ein fluoreszierendes Reportergen nur dann abgelesen, wenn Zellen fusioniert sind. Diese Zellen leuchten dann im Fluoreszenzmikroskop. Damit haben die Forscherinnen und Forscher erstmals beobachtet, dass Herzmuskelzellen beim Fisch fusionieren. Es handelt sich dabei um vorübergehende Fusionen: Die Zellen fluoreszieren nur so lange, wie sie miteinander verbunden sind. Wenn sie sich wieder trennen, geht das Leuchtsignal verloren.

„Das Besondere ist, dass wir mit unserem System Fusionen überall im Körper sichtbar machen können“, sagt Sawamiphak. „Bislang konnte man Zellfusionen nur beobachten, wenn man markierte Zellen wie Knochenmarkszellen transplantiert und dann verfolgt hat, ob die Zellen in bestimmten Geweben fusionieren. Gewebe und Zelltyp waren also vorab festgelegt, unbekannte Fusionsprozesse blieben so verborgen.“

Unerwarteter Vorgang während der Entwicklung

Verletzte Zebrafischherzen sind in der Lage, sich komplett zu regenerieren. Die Berliner Forscher beobachteten nun, dass Herzmuskelzellen während dieser Phase fusionieren. Außerdem konnten sie diesen Vorgang während der Entwicklung der Fischlarven nachweisen. „Fusionen während der Wiederherstellung des verletzten Herzens hatten wir erwartet. Aber dass sie während der Entwicklung stattfinden, war für uns sehr überraschend“, berichtet Sawamiphak.

Zellwachstum hängt mit Fusion zusammen

Weitere Untersuchungen zeigten, dass im Herz der erwachsenen Fische im Vergleich mit dem Herzen der Larven der Anteil der fusionierten Zellen um mehr als die Hälfte sank. „Der gesunde erwachsene Herzmuskel weist auch nur ein geringes Zellwachstum auf“, sagt Sawamiphak. „Deshalb haben wir untersucht, ob die vorübergehenden Zellfusionen mit der Zellteilungs-Aktivität zusammenhängen.“ Die Ergebnisse zeigen, dass fusionierte Herzmuskelzellen eine sehr teilungsaktive Subpopulation während der Herzentwicklung darstellen. Diesen Zusammenhang zwischen Zellwachstum und -fusion konnten die Forscher auch im erwachsenen Fischherz beobachten, wenn es sich regenerierte. Nach einer Verletzung nimmt die Zellteilungsrate im Herz von Zebrafischen generell enorm zu. Und in den genetisch veränderten Zebrafischen machten die fluoreszierenden und damit die fusionierten Zellen einen wesentlichen Anteil dieser teilungsaktiven Zellen im Herzen aus. Sawamiphak vermutet, dass die vorübergehenden Fusionen die Herzmuskelzellen auf die Zellteilung vorbereiten.

Regeneration verstehen und nutzen

Als nächstes wollen die DZHK-Wissenschaftlerin und ihr Team herausfinden, wie genau Fusion und Zellteilung miteinander verknüpft sind und die Mechanismen der Zellfusion analysieren.

„Unsere Ergebnisse zeigen grundlegende Mechanismen im Zebrafisch auf. Wir hoffen, dadurch besser zu verstehen, wie sich das Zebrafischherz regenerieren kann und wollen damit neue Behandlungsansätze für das geschädigte Herz von Säugetieren eröffnen“, blickt Sawamiphak voraus.

Originalarbeit:

Transient Cardiomyocyte Fusion Regulates Cardiac Development in Zebrafish. Sawamiphak, S., Kontarakis, Z., Filosa, A., Reischauer, S. & Stainier, D. Y. R. *Nature communications* 8, 1525, (2017). DOI: [10.1038/s41467-017-01555-8](https://doi.org/10.1038/s41467-017-01555-8)

Kontakt:

Christine Vollgraf, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Tel.: 030 3465 529 02, [presse\(at\)dzhk.de](mailto:presse(at)dzhk.de)

Jana Schlütter, Abteilung Kommunikation, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Tel.: 030 9406 2121, presse@mdc-berlin.de

Dr. Suphansa Sawamiphak, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, [Suphansa.Sawamiphak\(at\)mdc.de](mailto:Suphansa.Sawamiphak(at)mdc.de)