

Molekularer Schalter für Behandlung nach Herzinfarkt entdeckt

MHH-Forschende finden neuartige regulatorische RNA, die Entzündungen und Vernarbung des Herzmuskels bei Reparaturvorgängen steuert.

Mehr als 300.000 Menschen erleiden in Deutschland jedes Jahr einen Herzinfarkt. Der Herzmuskel wird dann nicht mehr ausreichend mit Blut und Sauerstoff versorgt, und ein Teil des Gewebes stirbt ab und vernarbt. Zwar kann sich das Herz eines erwachsenen Menschen anders als die Leber kaum regenerieren. Es ist allerdings in der Lage, begrenzte Reparaturvorgänge in Gang zu setzen. Eine wichtige Rolle dabei spielen Makrophagen. Diese Riesenfresszellen des angeborenen Immunsystems beseitigen abgestorbenes Gewebe und setzen die anschließende - wenn auch geringe - Selbstheilung in Gang. Doch die Immunzellen sind zwiespältig und können auch negative Prozesse auslösen, die zu chronischer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) führen.

Entscheidend für den positiven oder negativen Einfluss ist die sogenannte Polarisierung der Makrophagen. Bei diesem umkehrbaren Vorgang reagieren die Immunzellen als M1-Makrophagen entweder entzündungsfördernd oder sie lösen als M2-Makrophagen Entzündungen auf und unterstützen die Gewebereparatur. Ein Team um Prof. Dr. Dr. Thomas Thum, Leiter des [Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien](#) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), hat nun einen wichtigen molekularen Schalter der Makrophagen-Polarisierung entdeckt. Dieser könnte einen völlig neuen therapeutischen Ansatz für die Behandlung von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz eröffnen. Die Ergebnisse sind im renommierten „European Heart Journal“ veröffentlicht worden.

circHIPK2 regelt Makrophagen-Polarisierung

Die Forschenden haben in ihrer Studie circHIPK2 entdeckt, eine neuartige zirkuläre RNA (circRNA), die nach einem Herzinfarkt in entzündlichen M1-Makrophagen verstärkt vorkam. Zirkuläre RNAs gehören zu den nicht codierenden RNAs (ncRNA), funktionieren somit anders als die Boten- oder messengerRNA (mRNA) nicht als Blaupause für die Proteinherstellung und setzen daher keine genetische Information um. Stattdessen regulieren sie viele Prozesse innerhalb der Zellen. Innerhalb der Familie der ncRNAs sind circRNAs besonders stabil und speziesskonserviert, also im Laufe der Evolution weitgehend unverändert. Das macht sie zu idealen Zielstrukturen für Medikamente.

„Wir haben circHIPK2 als einen wichtigen Regulator der Makrophagen-Polarisierung nach einem Herzinfarkt identifiziert“, erklärt Professor Thum. „Als molekularer Schalter fördert circHIPK2 die Bildung sogenannter Stressgranula in den Makrophagen.“ Das löst eine Entzündungskaskade aus. Die Immunzellen schütten nach ihrer Aktivierung entzündungsfördernde Botenstoffe aus und tragen so direkt zur Fibrose bei. Dabei lagert das Herzmuskelgewebe in der Infarktregion verstärkt Bindegewebe ein, vernarbt und versteift. Die Fibrose führt dazu, dass der Herzmuskel nicht mehr richtig arbeiten kann, was in eine Herzinsuffizienz münden kann.

Gezielte Ausschaltung verbessert Herzleistung

Die Forschenden haben die neu entdeckte circHIPK2 in verschiedenen Systemen untersucht - unter

anderem direkt in menschlichem Herzgewebe. In Modellsystemen konnten sie zeigen, wie sich die Hemmung von circHIPK2 in den Makrophagen auf eine bestehende Herzinsuffizienz auswirkt. Die Herzfunktion wurde unter anderem mittels Herz-Ultraschall und Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Bildgebung bewertet. PET-Untersuchungen dienen dazu, molekulare Prozesse im Körper darzustellen. „Die gezielte Ausschaltung von circHIPK2 in Makrophagen reduzierte die Entzündungsreaktionen, bremste die Vernarbung des Herzmuskels und verbesserte die Herzleistung deutlich“, stellt Professor Thum fest.

Testmodell „lebende Herzschnitte“

Auch in menschlichem Gewebe zeigte sich dieser schützende Effekt. Dafür nutzten die Forschenden induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC). Das sind genetisch umprogrammierte Körperzellen, die ähnliche Eigenschaften wie embryonale Stammzellen haben, sich also in alle Gewebetypen entwickeln können - in diesem Fall in Makrophagen. Das Besondere: Bei ihnen wurde der entzündungsfördernde molekulare Schalter circHIPK2 deaktiviert. „Wir haben die circHIPK2-modulierten menschlichen Makrophagen in Herzgewebe von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz getestet“, sagt der Kardiologe. Dafür nutzten die Forschenden die Methode der „lebenden Herzschnitte“. Das Material dafür stammt aus der MHH-[Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie](#) und ist sozusagen Gewebeabfall aus nicht mehr funktionierenden Herzen, die im Rahmen einer Transplantation entnommen wurden. In Nährlösung leben und schlagen diese Herzmuskelscheiben für viele Tage bis zu Wochen weiter.

Neuer therapeutischer Ansatz

„Diese einzigartige Plattform ermöglichte es uns, die molekularen Erkenntnisse in einen klinisch bedeutsamen Zusammenhang zu übertragen - und zu zeigen, dass die Stilllegung von circHIPK2 die Heilung des Herzens fördert und entzündliche Schäden reduziert“, betont Professor Thum. Die gezielte Behandlung von Immunzellen - insbesondere Makrophagen - mit RNA-basierten Therapien könnte einen völlig neuen Behandlungsansatz für die Behandlung von Herzinfarkt und Herzinsuffizienz eröffnen.

Die Arbeit entstand in Kooperation des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien mit den MHH-Kliniken für Kardiologie und Angiologie, [Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie](#) sowie [Nuklearmedizin](#), der Abteilung für Molekulare und Translationale Kardiologie und dem [Zentrum für Translationale Regenerative Medizin](#) der MHH.

Die Originalarbeit „Macrophage-specific circular RNA circHIPK2, inflammation, and fibrosis after myocardial infarction“ finden Sie [hier](#).

Text: Kirsten Pötzke