

Mutierte Gefäße – Studie zeigt genetische Ursachen für krankhafte Veränderung von Blutgefäßen

Vaskuläre, also Blutgefäße betreffende Erkrankungen, zählen zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Vor allem im Alter steigt das Risiko für neurovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel den Schlaganfall. Ein Forschungsteam um den Potsdamer Physiologen Prof. Dr. Salim Seyfried hat nun die Ursache für eine solche Gefäßerkrankung, die zerebrale kavernöse Malformation (CCM), bei der Blutgefäße im Gehirn abnormal groß werden, aufgedeckt. Das Wissen über diese Zusammenhänge könnte für die Behandlung von CCM und weiterer vaskulärer Erkrankungen von entscheidender Bedeutung sein. Die Ergebnisse der Studie wurden nun im Journal „EMBO Molecular Medicine“ veröffentlicht.

Salim Seyfried, Professor für Zoophysiologie an der Universität Potsdam, forscht bereits seit vielen Jahren zu vaskulären Anomalien. Dank einer Förderung der Leducq Foundation in Höhe von rund 7,5 Millionen Dollar konnte er gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen 2022 ein Transatlantisches Netzwerk ins Leben rufen, das sich gezielt der Frage widmet, wie sich mutierte Gefäßzellen verhalten – und neue Therapiemöglichkeiten für vaskuläre Erkrankungen suchen. „Unser internationales Konsortium vereint komplementäre Expertisen in Genetik, Zellbiologie, Biochemie, Molekularbiologie und Stammzellbiologie“, so Seyfried. „Wir wollen das abnormale Verhalten mutierter Gefäßzellen untersuchen und Strategien zu ihrer Korrektur entwickeln.“

In der nun veröffentlichten Studie untersuchten die Forschenden, wodurch die vaskulären Fehlbildungen ausgelöst wurden, die für CCM verantwortlich sind, und wie sie sich möglicherweise behandeln lassen. „Die zerebrale kavernöse Malformation (CCM) ist eine Gefäßerkrankung, die durch Mutationen in den Genen CCM1/KRIT1, CCM2 oder CCM3/PDCD10 verursacht wird“, sagt Van-Cuong Pham, Doktorand an der Universität Potsdam und Erstautor der Studie. „Diese Mutationen lösen den Transkriptionsfaktor Krüppel-like factor 2 (KLF2) aus, der pathologische Veränderungen in der Genexpression der Endothelzellen aktiviert.“ Verantwortlich für diese Fehlbildungen ist offensichtlich CBX7: „Unsere Forschung zeigt, dass das Chromobox-Protein Homolog 7 (CBX7), das die Genomorganisation verändert, auch die Genaktivierung durch KLF2 verändert. In Endothelzellen von CCM-Patienten und in präklinischen CCM-Krankheitsmodellen von Mäusen und Zebrafischen wurden im Vergleich zu gesunden Probanden höhere CBX7-Konzentrationen festgestellt“, so Van-Cuong Pham.

Dieses Wissen ist von großem biomedizinischen Interesse, betont Salim Seyfried: „Unsere Entdeckung bietet potenzielle therapeutische Strategien, da eine gezielte Beeinflussung von CBX7 die schädlichen Auswirkungen von CCM-Mutationen bei Patienten unterdrücken und ihren Zustand verbessern könnte.“

Die Studie:

Van-Cuong Pham, Claudia Jasmin Rödel, ... Salim Abdelilah-Seyfried, Epigenetic regulation by polycomb repressive complex 1 promotes cerebral cavernous malformations, EMBO Molecular Medicine (2024), <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00152-9>

Das Netzwerk:

Recalibrating Mechanotransduction in Vascular Malformations – Trans-Atlantic Network of

Excellence

<https://www.fondationleducq.org/network/recalibrating-mechanotransduction-in-vascular-malformations/>