

Neue Perspektive bei Noonan-Syndrom: zentraler Mechanismus für Herzveränderungen identifiziert

Forschende der Stem Cell Unit der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) haben einen zentralen Mechanismus identifiziert, der zur Entstehung schwerer Herzveränderungen bei der Erbkrankheit Noonan-Syndrom beiträgt. Die Ergebnisse sind jetzt in einer aktuellen Studie in der Fachzeitschrift „Circulation“ veröffentlicht.

Das Noonan-Syndrom ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die laut der amerikanischen Forschungsbehörde National Institutes of Health mit einer Häufigkeit von etwa einem Fall pro 1.000 bis 2.500 Geburten auftritt. Viele Betroffene entwickeln eine sogenannte hypertrophe Kardiomyopathie. Dabei verdickt sich der Herzmuskel, was die Pumpfunktion des Herzens beeinträchtigen kann. Insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn besteht ein erhöhtes Risiko für Herzversagen. Die Behandlungsmöglichkeiten sind bislang begrenzt und überwiegend symptomatisch.

Ursächlich für das Noonan-Syndrom sind genetische Veränderungen im sogenannten RAS-MAPK-Signalweg. Dieser reguliert grundlegende Prozesse wie Zellwachstum und Zellteilung. Wie diese Veränderungen jedoch zu den typischen strukturellen Umbauprozessen im Herzen führen, war bislang nicht vollständig geklärt.

Ein Göttinger Forschungsteam unter der Leitung von Dr. Lukas Cyganek, Leiter der Stem Cell Unit in der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), konnte zeigen, dass insbesondere Bindegewebszellen des Herzens, sogenannte kardiale Fibroblasten, eine zentrale krankheitsverursachende Rolle spielen. Bei erkrankten Menschen produzieren diese Zellen vermehrt den Signalstoff Interleukin-8, der die Kommunikation zwischen Zellen steuert und normalerweise nur bei Entzündungsprozessen aktiviert wird. Durch die gezielte Blockade des Signalweges konnte in humanen Stammzell-Modellen die Erkrankung des Herzgewebes nun deutlich abgeschwächt werden. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Circulation“ veröffentlicht.

In den untersuchten Modellen wirkt Interleukin-8 direkt im Herzgewebe und unabhängig vom Immunsystem. Es vermittelt eine fehlgesteuerte Wechselwirkung zwischen Bindegewebszellen und Herzmuskelzellen. In der Folge kommt es zu einer verstärkten Bildung von Bindegewebe, einer sogenannten Fibrose, die zu einer Versteifung des Herzgewebes beiträgt, sowie zu einer Vergrößerung der Herzmuskelzellen, die als Hypertrophie bezeichnet wird. Beide Prozesse tragen wesentlich zur Verschlechterung der Herzfunktion bei.

Für ihre Untersuchungen nutzten die Forschenden sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen. Diese werden aus Körperzellen von Patient*innen gewonnen und im Labor so umprogrammiert, dass sie sich in verschiedene Zelltypen des Herzens entwickeln können. Auf diese Weise lässt sich die Erkrankung realitätsnah im Labor nachbilden – sowohl in einfachen Zellkulturen als auch in dreidimensionalen Gewebemodellen, die dem menschlichen Herzgewebe ähneln.

„Ein zentrales Ergebnis der Studie ist, dass sich der krankhafte Prozess gezielt aufhalten lässt. Durch die Hemmung eines spezifischen Andockpunkts von Interleukin-8 mit dem Wirkstoff Reparixin konnten sowohl die Veränderungen des Bindegewebes im Herzen als auch die krankhafte

Vergrößerung der Herzmuskelzellen deutlich reduziert werden“, sagt Dr. Cyganek. Auch funktionelle Eigenschaften des Herzgewebes normalisierten sich in den Modellen

Die Ergebnisse zeigen, dass die Interleukin-8-vermittelte Signalübertragung ein zentraler Treiber der Erkrankung ist. Gleichzeitig eröffnen sie die Perspektive für einen neuen Therapieansatz, der gezielt in diesen Mechanismus eingreift.

„Da entsprechende Wirkstoffe bereits in anderen klinischen Zusammenhängen untersucht wurden, könnte eine Überführung in frühe klinische Studien für erste Untersuchungen an Patient*innen mit Noonan-Syndrom vergleichsweise schnell erfolgen“, sagt Dr. Cyganek.

Originalpublikation:

Fell J, Pavez-Giani M, Koitka F et al. Targeting Interleukin-8 mediated cellular crosstalk reverses hypertrophic cardiomyopathy and cardiac fibrosis in Noonan syndrome. *Circulation* (2026).

DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074155](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074155)