

Schlagender Beweis – Schlüsselgen für die Bildung von Herzklappen entdeckt

Durch Studien an Zebrafischembryonen haben der Zoophysiologe Prof. Salim Seyfried und sein Team herausgefunden, dass das Gen Vegfr3/Flt4 durch Blutfluss reguliert wird und eine entscheidende Rolle in der Ausbildung von Herzklappen spielt. Ihre in der Fachzeitschrift „Cell Reports“ veröffentlichten Forschungsergebnisse sind grundlegend für das Verständnis der Entwicklung des Herzens und könnten auch Hinweise auf die Ursachen für angeborene Herzfehlbildungen geben. Salim Seyfried forscht sowohl am Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam als auch an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Während der Entwicklung eines Embryos ist das Herz das erste funktionsfähige Organ und erzeugt den Blutfluss im Körper. Das Ungewöhnliche an seiner Entstehung ist die Verbindung mit den biomechanischen Kräften, die durch den Blutfluss erzeugt werden. Diese Kräfte beeinflussen vor allem die Zellen, die das Herzinnere auskleiden und aus denen später Herzklappen gebildet werden. Zebrafischeier sind einfach manipulierbar und daher ein weitverbreitetes Modellsystem in der biomedizinischen Forschung. Diese Vorteile von Zebrafischembryos machten sich die Forschenden um Salim Seyfried zunutze. Sie kombinierten in vivo Bildgebung und Genexpressionsanalysen – also die Messung der Aktivität von Tausenden von Genen auf einmal – um die Umsetzung genetischer Informationen in Proteine (Genexpression) mit bzw. ohne Blutfluss sichtbar zu machen. Dabei beobachteten sie eine höhere Vegfr3/Flt4-Genexpression in Zellen an der Innenwand des Herzens, die den Kontakt zum Blutfluss verloren, nachdem sie in den Bereich zwischen Herzinnenwand und Herzmuskel eingewandert waren.

Bei der Untersuchung von Zebrafischembryonen mit einem Defekt des Vegfr3/Flt4-Gens fand das Team heraus, dass Vegfr3/Flt4 für die korrekte Bildung von Herzklappen unerlässlich ist. Federica Fontana, Erstautorin der jetzt veröffentlichten Publikation, erklärt: „Unsere Forschungsergebnisse legen nahe, dass Herzklappenzellen im Bereich zwischen Herzinnenwand und Herzmuskel aufgrund fehlender mechanischer Anreize die Genexpression eines anderen Gens (Notch) verlieren, was die Genexpression von Vegfr3/Flt4 verstärkt. Vegfr3/Flt4 wiederum unterdrückt das Notch-Gen in diesen Zellen.“ Diese Vorgänge stellen einen fein abgestimmten genregulatorischen Mechanismus dar und sind für die Ausbildung von Herzklappen von großer Bedeutung, da sie einzigartige Unterschiede in den Zellen der Herzinnenwand bewirken.

Link zur Publikation: Federica Fontana, Timm Haack, Maria Reichenbach, Petra Knaus, Michel Puceat, Salim Abdelilah-Seyfried, 2020, Antagonistic Activities of Vegfr3/Flt4 and Notch1b Fine-tune Mechanosensitive Signaling during Zebrafish Cardiac Valvulogenesis, Cell Reports 32, 107883, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107883>