

Wie pathogene Genvarianten Herzversagen verursachen

Kardiomyopathien sind keine einheitliche Erkrankung. Vielmehr schwächen Gendefekte die Herzmuskulatur der jeweiligen Patient:innen auf ganz unterschiedliche Art und Weise, berichtet ein internationales Konsortium, dem Helmholtz Munich Forscher Dr. Matthias Heinig angehört, jetzt in „Science“.

Welche molekularen und zellulären Mechanismen bei Menschen mit Kardiomyopathien zu Herzversagen führen, bestimmt die spezifische Genvariante, die der jeweilige Patient oder die jeweilige Patientin in sich trägt. Das ergaben die ersten umfassenden Einzelzell-Analysen von Zellen aus gesunden und kranken Herzen, berichten 53 Forschende aus sechs Ländern in Nordamerika, Europa und Asien in der Fachzeitschrift „Science“.

Je nach genetischer Variante ändern sich die Zusammensetzung der Zelltypen und Profile der Genaktivierung. Mithilfe der Daten könne man gezielte Therapien entwickeln, sagen die Forscher:innen. Diese würden den jeweiligen Gendefekt berücksichtigen, der die Kardiomyopathie des Patienten oder der Patientin verursacht.

Das Team untersuchte 880.000 einzelne Herzzellen

Die aktiven Gene in rund 880.000 einzelnen Zellen aus 61 erkrankten Herzen und 18 gesunden Referenzherzen zu untersuchen, war ein komplexes Unterfangen. Möglich war das nur in einem interdisziplinären Team. Die Organe haben das Brigham and Woman's Hospital in Boston, USA, die kanadische University of Alberta und das Herz- und Diabeteszentrum NRW in Bad Oeynhausen, die Ruhr-Universität Bochum und das Imperial College in London, UK, zur Verfügung gestellt.

Zu den Letztautor*innen, die das Projekt geleitet haben, gehören Christine Seidman, Professorin für Medizin und Genetik an der Harvard Medical School und Kardiologin am Brigham and Woman's Hospital; Jonathan Seidman, Professor für Genetik an der Harvard Medical School; Norbert Hübner, Professor für Herz-Kreislauf- und metabolische Erkrankungen am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) und an der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie Dr. Gavin Oudit, University of Alberta; Professor Hendrik Milting, Herz- und Diabeteszentrum NRW in Bad Oeynhausen und Ruhr-Universität Bochum; Dr. Matthias Heinig, Helmholtz Munich; Dr. Michela Nosedà vom National Heart and Lung Institute am Imperial College London und Professorin Sarah Teichmann, Wellcome Sanger Institute in Cambridge, UK. Die drei Erstautor*innen sind Dr. Daniel Reichart (Harvard), Eric Lindberg und Dr. Henrike Maatz (beide MDC).

Ein Leiden mit zahlreichen Ursachen

Die Forscher*innen haben sich auf die dilatative Kardiomyopathie (DCM) konzentriert. Das ist die häufigste Form der Herzschwäche, die zu Herztransplantationen führt. Bei dieser Krankheit erweitern sich die Wände der Herzkammern (Dilatation), insbesondere im linken Ventrikel - der Herzkammer, die für das Pumpen besonders wichtig ist. Die Muskulatur des Herzens erschlafft, das Herz kann sich weniger gut zusammenziehen und Blut pumpen. Mitunter versagt es ganz. Das Konsortium hat Gewebe von Patient*innen mit verschiedenen Formen erblicher Kardiomyopathien untersucht; die jeweiligen genetischen Veränderungen kommen bei Proteinen mit unterschiedlichen

Funktionen im Herzen vor. Die Analysen deuten darauf hin, dass sie auch unterschiedliche Reaktionen auslösen.

„Wir haben krankheitsauslösende Genvarianten in Herzgewebe auf Einzelzell-Ebene untersucht. So konnten wir präzise kartieren, wie bestimmte pathogene Varianten zu Funktionsstörungen des Herzens führen“, sagt Norbert Hübner, einer der Hauptautoren der Studie. „Soweit wir wissen, ist es die erste derartige Analyse von Herzgewebe. Wir hoffen, dass dieser Ansatz auch auf andere genetisch bedingte Herzkrankheiten anwendbar ist.“

Die Wissenschaftler*innen haben die verschiedenen Mutationen in jedem Herzen genau charakterisiert und sie sowohl untereinander als auch mit gesunden Herzen und solchen, bei denen man die Ursache für die Dilatation nicht kannte, verglichen. Hierfür haben sie sich jeden Zelltyp des Herzens und auch die zahlreichen Subtypen einzeln vorgenommen und mit Methoden der Einzelzellsequenzierung analysiert. Kein Labor könnte die so entstehenden Datenberge allein bewältigen. Nur dank der engen Zusammenarbeit von Spezialisten verschiedener Disziplinen entstand aus Myriaden Mosaiksteinchen ein kohärentes Bild. Die Studie fügt sich zudem in die Arbeit des internationalen Konsortiums zum „Human Cell Atlas“ (HCA) ein, das jeden Zelltyp im menschlichen Körper erfassen und so eine Grundlage schaffen will, um die menschliche Gesundheit zu verstehen und um die Diagnose, Kontrolle und Behandlung von Krankheiten zu verbessern.

„Erst in dieser Auflösung können wir sehen, dass Kardiomyopathien nicht einheitlich immer dieselben pathologischen Signalwege in Gang setzen“, sagt Christine Seidman, eine der Hauptautorinnen. „Vielmehr lösten verschiedene Mutationen jeweils spezifische und einige gemeinsame Reaktionsmuster aus, die zu Herzversagen führen. Diese Mechanismen, die sich je nach Genotyp unterscheiden, zeigen die Ansatzpunkte für die Entwicklung zielgerichteter Therapien.“

Überaktive Bindegewebszellen

„Wir haben zum Beispiel herausgefunden, dass die bei einer DCM auftretende Fibrose – das krankhaft gesteigerte Wachstum von Bindegewebe – nicht deshalb entsteht, weil sich die Fibroblasten des Herzens zu stark vermehren“, sagt Matthias Heinig, der die Daten analysiert hat. „Die Zahl dieser Zellen bleibt gleich. Allerdings werden die bestehenden Zellen aktiver und produzieren mehr extrazelluläre Matrix, die den Raum zwischen den Bindegewebszellen ausfüllt“, ergänzt Eric Lindberg. Es komme somit lediglich zu einer Verschiebung der Subtypen, bei der die Zahl derjenigen Fibroblasten steige, die sich auf die Produktion der extrazellulären Matrix spezialisiert haben.

„In den Herzen von Patient*innen mit einem mutierten RBM20-Gen war das Phänomen besonders stark ausgeprägt“, erklärt Henrike Maatz. Dies spiegelte sich auch in der Krankheitsgeschichte wider. Die Betroffenen mussten im Schnitt deutlich früher als Menschen mit einer anderen erblichen Form der DCM ein Spenderherz erhalten, weil ihr eigenes Organ versagt hatte. Mithilfe der Einzelzellsequenzierung sei man auf eine ganze Reihe solcher genotyp-spezifischer Unterschiede in den erweiterten Herzen gestoßen.

Spezifische Muster von Veränderungen

In den Herzen von Menschen mit arrhythmogener Kardiomyopathie (ACM), die mit gefährlichen Herzrhythmusstörungen verbunden ist, gehen vor allem in der rechten Herzkammer fortschreitend Herzmuskelzellen verloren und werden von Fett- und Bindegewebszellen ersetzt. Auch bei dieser Erkrankung können mehrere Gene verändert sein. In den Analysen hat sich das Team auf das Gen für das Protein Plakophilin 2, kurz PKP2, beschränkt und zelluläre Signalwege, an denen das Protein beteiligt ist, in der rechten und linken Herzkammer miteinander verglichen. Dadurch kann

man jetzt beispielsweise besser verstehen, warum sich bei dieser Form der Kardiomyopathie vermehrt Fettzellen bilden.

„Anhand der präzisen molekularen Signaturen, die wir für die hochspezialisierten Zellen des Herzens ermittelt haben, können wir die Kommunikationswege zwischen den Zellen vorhersagen“, sagt Michela Nosedà. Je nach genetischer Ursache der Kardiomyopathien komme es zu spezifischen Abweichungen in den zellulären Kommunikationsnetzwerken. „Dies ist ein klarer Beweis dafür, dass ganz spezifische Mechanismen die Krankheit befeuern.“

Aus all diesen Daten haben die Forscherinnen und Forscher schließlich mithilfe künstlicher Intelligenz ein Modell entwickelt. Der Algorithmus kann nun anhand der spezifischen Muster molekularer Veränderungen in den verschiedenen Zelltypen mit großer Wahrscheinlichkeit vorhersagen, um welche Mutation es sich jeweils handelt. Das bestätige, dass pathogene Varianten bestimmter Gene zu Unterschieden in der Gen- und Zellaktivierung führen.

Biomarker für gezielte Therapien

Das langfristige Ziel ist eine personalisierte Therapie von Herzleiden, sagen die Forscher*innen, denn eine genotypspezifische Behandlung wäre effektiver und nebenwirkungsärmer. Um ihrer Vision möglichst schnell näher zu kommen, hat das Konsortium all seine Ergebnisse der Wissenschaft online zugänglich gemacht. Seidman hofft, dass diese Ressource andere Gruppen zu klinischen Studien ermuntert, um neue Behandlungen zur Vorbeugung eines Herzversagens zu entwickeln. Noch sei das eine unheilbare Krankheit.

„Wir haben Gewebe von Patientinnen und Patienten untersucht, die eine Herztransplantation brauchten; es war ihre letzte Option“, sagt Hendrik Milting. „Wir hoffen, dass künftige pharmakologische Therapien das Fortschreiten der Krankheit zumindest verlangsamen können – und dass die Daten aus unserer Studie dazu beitragen.“

Das Herzatlas-Konsortium selbst hat sich derweil seine nächste Aufgabe gestellt. „Das Herzgewebe, das wir untersucht haben, stammte ja von Menschen im Endstadium der Erkrankungen“, sagt Daniel Reichart, ein Erstautor. „Spannend wird sein, auf welche Veränderungen wir in früheren Stadien stoßen, zum Beispiel auf der Basis von Endomyokard-Biopsien.“ Vielleicht finde man dann auch Biomarker, die eine sehr genaue Diagnose ermöglichen und zugleich den Weg zur besten Therapie weisen, ergänzt Gavin Oudit.

Weiterführende Informationen:

Alle Daten der Studie finden sich [>> online](#)

Originalpublikation:

Daniel Reichart, Eric L. Lindberg, Henrike Maatz et al. (2022): „Pathogenic variants damage cell compositions and single cell transcription in cardiomyopathies“. Science, [DOI: 10.1126/science.abo1984](https://doi.org/10.1126/science.abo1984)