

Altes Herz wird wieder jung?

Frankfurter Wissenschaftler entschlüsseln Herzalterung

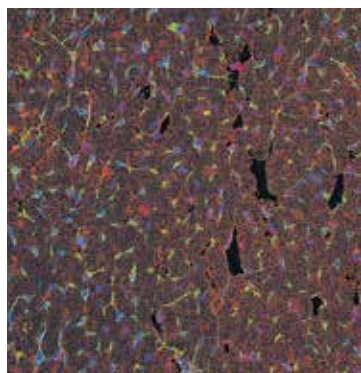
Sinnbild der Liebe, Motor des Lebens, faustgroßer Muskelsack – all das ist das Herz. Zahlreiche Sprichworte in allen Sprachen der Welt zeigen, welche zentrale Bedeutung wir Menschen diesem lebenswichtigen Organ immer schon beigemessen haben. Auch wenn wir heute wissen, dass das Herz nicht Sitz der Seele ist – seine zentrale Bedeutung ist unumstritten und ganz real. Auch und gerade dann, wenn es um alternde Herzen geht.



Am Institut für kardiovaskuläre Regeneration der Goethe-Universität untersuchen Wissenschaftler, welche Funktion microRNAs im Herz-Kreislauf-System insbesondere im Alter haben. Prof. Stefanie Dimmeler und ihr Mitarbeiter Dr. Reinier Boon. Foto: Dettmar

Unser Herz ist eine zentrale Angelegenheit, liegt es doch nahezu in der Mitte unserer Brust. Eingebettet zwischen den Lungenflügeln schlägt es dort durchschnittlich etwa drei Milliarden Mal von der Geburt bis zum Tod. Mit jedem Herzschlag pumpt ein erwachsenes Herz Blut durch die Blutgefäße. An einem einzigen Tag kommen so im Durchschnitt 7.000 bis 14.000 Liter zusammen. Ein wahres Hochleistungsorgan!

Nüchtern betrachtet ist das Herz ein etwa faustgroßer, 300 Gramm schwerer Muskelsack. Seine herausragende Arbeitsleistung ver-



Das Mikroskop ermöglicht einen Blick auf die microRNA-34 (rot) im Herzgewebe, die im Alter und nach Herzinfarkt die Herzfunktion hemmt. Man erkennt zudem die Zellkerne (blau) sowie die Gefäße (grün). Foto: Marion Muhly-Reinholz

dankt es einem raffinierten System aus Kammern, Vorhöfen und Klappen. So kann es aus eigener Kraft eine Druckwelle erzeugen, die ausreicht, um über Blutgefäße auch die entlegensten Körperzellen mit Blut, Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Das zum Herzen zu-

rückfließende Blut enthält Zellabfälle und Kohlendioxid, die die „Zentrale Herz“ zur Entgiftung und Ausscheidung an die Organe verteilt.

Doch leider verliert das menschliche Herz mit zunehmendem Alter an Leistungsfähigkeit. Verantwortlich dafür ist das Absterben von Herz- und Gefäßzellen und die Bildung von Bindegewebe. Dieser Prozess wird durch einen Herzinfarkt deutlich beschleunigt. Dr. Reinier Boon, seit Januar 2012 Leiter einer Nachwuchsgruppe zur Regulation und Funktion von microRNAs im Herz-Kreislauf-System insbesondere im Alter und weitere Mitarbeiter des Instituts für kardiovaskuläre Regeneration haben jetzt unter der Leitung von Professorin Dr. Stefanie Dimmeler am Universitätsklinikum Frankfurt einen Mechanismus entschlüsselt, der den Alterungsprozess im menschlichen Zentralorgan bestimmt. Mitverantwortlich für das Zellsterben im Herzen ist ein winziges Molekül – eine microRNA.

microRNAs – viel mehr als Abfall!

Diese winzigen Stückchen von Ribonukleinsäuren – die microRNAs – kennen Wissenschaftler erst seit knapp 20 Jahren und haben sie lange Zeit für „Abfall“ gehalten. Die Funktion der aus 21 bis 23 Nucleotiden bestehenden Moleküle war ein ungelöstes Rätsel, denn anders als die „normale“, bis zu mehreren Tausend Nucleotiden große messengerRNA sind microRNAs nicht direkt an der Synthese von Proteinen beteiligt. Die Forscher nennen derartige Ribonukleinsäuren „nicht-

kodierend“. Wie man heute weiß, spielen microRNAs aber eine entscheidende Rolle bei der Genregulation, also der Steuerung der Aktivität von Genen. Damit haben sie einen entscheidenden Einfluss darauf, in welcher Konzentration Proteine in der Zelle vorliegen.

MicroRNAs haben teilweise mehrere Hundert Zielgene. Sie bestimmen also nicht nur die Funktion eines einzigen Gens, sondern ganze Genexpressionsmuster – also die Konzentration zahlreicher Proteine in einer Zelle. Anders als manche Transkriptionsfaktoren regeln microRNAs die Genaktivität aber nicht zu 100 Prozent, sondern nur um 30 bis 40 Prozent. Inzwischen kennt man mehr als 1500 menschliche microRNAs, die höchst wahrscheinlich mehr als 30 Prozent unserer Gene regulieren. „Das lässt sich natürlich auch für therapeutische Zwecke nutzen“, erklärt Dimmeler. „Wie wir jetzt herausgefunden haben, reduziert die microRNA-34a die Häufigkeit eines Gens, das die Schädigung und damit das Absterben von Herz- und Gefäßzellen verhindert. Die Folge: Herzalterung.“

Komplexer Mechanismus entschlüsselt

Diese Erkenntnis eröffnet weitreichende Perspektiven für die Therapie von Herzerkrankungen. Denn durch Blockieren der microRNA wird quasi dann die Schädigung und damit das Absterben von Herz- und Gefäßzellen blockiert. Somit lässt sich die Herzfunktion im Alter und nach einem Herzinfarkt verbessern. „Allerdings“, so gibt Dimmeler zu bedenken, „ist es wie mit Ying und Yang. Denn microRNAs

sind andererseits oft auch Tumorsuppressoren, das heißt, sie verhindern die Ausbildung von Tumoren. Deshalb macht eine hohe Konzentration bestimmter microRNAs im Alter durchaus Sinn. Blockiert man



Das Herz – ein Hochleistungsorgan (Herz einer Maus).

die microRNAs könnte es verstärkt zur Bildung von Tumoren kommen.“ Allerdings, so erklärt die Direktorin des Instituts für Kardiovaskuläre Regeneration weiter, gebe es im Herzen keine Tumoren und solange es sich um eine lokale Therapie nach einem Herzinfarkt handle, ist die Gabe per Herzkatheter sehr sinnvoll. Für eine langfristige systemische Therapie sei es dagegen noch viel zu früh. „Dazu müssen wir noch sehr viel mehr über die genauen Mechanismen wissen – ein wichtiger Schritt in diese Richtung sind sicher auch die Ergebnisse, die wir vor kurzem in dem Fachmagazin Nature veröffentlicht haben.“

Gute Perspektive für Therapie nach Herzinfarkt

Auch Professor Andreas Zeiher, Leiter der Kardiologie am Frank-

furter Uniklinikum und ebenfalls beteiligt an den Forschungsergebnissen, ist fasziniert von der Entdeckung und den daraus entstehenden Möglichkeiten: „Da Moleküle zur Hemmung von microRNAs beim Menschen bereits erfolgreich zur Behandlung von Lebererkrankungen eingesetzt wurden, könnten diese Befunde auch neue Wege eröffnen, dem Verlust der Herzfunktion bei Patienten nach Herzinfarkt und mit zunehmendem Alter entgegenzuwirken.“

Gebremstes Zellsterben

Die Frankfurter Forscher haben konkret untersucht, was zum Absterben von Herz- und Gefäßzellen in Folge eines Herzinfarkts oder im Alter beiträgt. Dabei fanden sie heraus, dass die Konzentration der microRNA mit der Nummer 34a altersabhängig ist. Im Alter ist deutlich mehr microRNA-34a vorhanden. Insbesondere nach einem Herzinfarkt ist die Konzentration besonders hoch. Die microRNA-34a führt also zu vermehrtem Zellsterben. Genauer gesagt wirkt sich die microRNA auf ein Gen aus, das Schäden an Herz- und Gefäßzellen verhindert. Die Häufigkeit dieses schützenden Gens wird durch die microRNA-34a deutlich reduziert. Blockiert man bei Versuchstieren diese microRNA, so lässt sich das Zellsterben signifikant bremsen.

Es ist also durchaus möglich, dass in naher Zukunft die Hemmung der microRNA-34a dazu beitragen wird, dass ein altes Herz, wenn schon nicht wieder jung, so doch immerhin nicht so schnell alt wird. Beate Meichsner