

Pressemeldung

Embargo: 10. November 2013 um 19.00 Uhr

Neue Ursache für Herzinfarkt gefunden

Zwei seltene Genveränderungen können, wenn sie gemeinsam auftreten, eine Ursache für Herzinfarkt sein. Das fand ein internationales Forschungsteam bei der Untersuchung einer Großfamilie heraus, in der 23 Mitglieder einen Herzinfarkt erlitten hatten. Die Genveränderungen (Mutationen) wirken sich auf den Stickstoffmonoxid (NO)-Signaltransduktionsweg in Blutplättchen (Thrombozyten) aus. Dies führt zum vermehrten Verkleben der Blutplättchen und zu einem dramatisch erhöhten Herzinfarkttrisiko. Die Forscher um Jeanette Erdmann, Christian Hengstenberg und Heribert Schunkert (Institut für Integrative und Experimentelle Genomik, Universität zu Lübeck und Deutsches Herzzentrum München) fanden darüber hinaus eine ähnliche, aber in der Bevölkerung häufiger vorkommende Mutation, die ebenfalls das Herzinfarkttrisiko erhöht, wenn auch in einem geringeren Maße. Die Forscher berichten über ihre Ergebnisse in der aktuellen Ausgabe von *Nature*.

Der Herzinfarkt zählt weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Neben einem ungesunden Lebenswandel können auch erbliche Faktoren zur Entstehung der Erkrankung beitragen. Ein internationales Team von 42 Wissenschaftlern aus 36 Institutionen und 7 Ländern konnte nun die Ursache der Erkrankung in einer außergewöhnlich großen deutschen Familie, die 23 Herzinfarktpatienten umfaßt, aufklären.

“Während die meisten Herzinfarkte sporadisch auftreten, sehen wir selten Familien mit sehr vielen Betroffenen, in denen scheinbar ein klassischer (Mendelscher) Erbgang vorliegt. Die zugrundeliegenden genetischen Varianten sind meist unbekannt“, erklärt Jeanette Erdmann von der Universität zu Lübeck.

Die Forscher nutzten für ihre Untersuchungen das sogenannten Next-Generation Sequencing, eine Methode mit der sie mit höchster Präzision das Erbgut von Personen untersuchen und krankheits-verursachende genetische Veränderungen (Mutationen) nachweisen können.

„Der für uns sehr überraschende Befund war, dass in dieser Familie nicht nur eine Mutation vorkommt, sondern gleich zwei, die zudem auch noch dasselbe Enzym betreffen. Wenn diese zusammen kommen, ist das Herzinfarkttrisiko dramatisch erhöht“ ergänzt Heribert Schunkert vom Deutschen Herzzentrum München.

Die Mutationen betreffen die zwei gemeinsam arbeitenden Gene *GUCY1A3* und *CCT7*. Die Forscher vermuten, dass beiden Mutationen nur in dieser Familie zusammen vorkommen. Umfangreiche funktionelle Untersuchungen ergaben, dass die mutierten Proteine vor allem die stickstoffmonoxid-abhängige Ruhigstellung der Blutplättchen verhindern und deshalb zu einer beschleunigten Gerinnselbildung führen. Eine beschleunigte Gerinnselbildung kann zur Verstopfung der Herzkranzgefäßen führen und einen Herzinfarkt auslösen.

Das Team konnte zudem zeigen, dass dieser Mechanismus nicht nur in dieser Familie eine wichtige Rolle spielt, sondern auch in der Bevölkerung vorkommt. Denn eine sehr häufige Variante in *GUCY1A3* –*Gen* erhöht hochsignifikant das Herzinfarkttrisiko.

„Zusammengefaßt konnten wir zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der stickstoffmonoxid-abhängigen Hemmung der Thrombozytenaktivierung und dem Herzinfarkttrisiko gibt“ erläutert Christian Hengstenberg vom Deutschen Herzzentrum München.

Die Forscher zeigen zudem erstmalig, dass in Familien nicht nur nach einer krankheits-verursachenden Mutation gesucht werden sollte, sondern dass auch die Interaktion von zwei, möglicherweise auch mehreren, genetischen Veränderungen berücksichtigt werden muss.

Hintergrund

Die hier beschriebene Familie wurde im Rahmen der "Deutschen Herzinfarkt-Familienstudie" identifiziert. Die "Deutsche Herzinfarkt-Familienstudie" wurde 1997 ins Leben gerufen und verfolgt das Ziel, die genetischen Ursachen der koronaren Herzerkrankung und des Herzinfarktes aufzuklären.

Bis heute konnten 7.500 Probanden in die Studie aufgenommen werden, von den meisten dieser Probanden liegen Follow-Up-Daten der letzten 10 Jahren vor. Ein Schwerpunkt der Studie ist bis heute die Identifizierung und Analyse von seltenen Herzinfarktgroßfamilien mit mindestens fünf, manchmal sogar mehr als 20 betroffenen Familienmitgliedern. Betroffene Familien können sich bei den Forschern melden.

In der hier beschriebenen Studie sequenzierten die Wissenschaftler, in Kooperation mit Kollegen des Helmholtz-Zentrums in München (Tim Strom und Thomas Meitinger), die proteinkodierenden Regionen des Genoms (das sog. "Exom") von drei betroffenen Cousins. Anschließend suchten sie nach Veränderungen (Mutationen), die die drei betroffenen Familienmitglieder gemeinsam haben und die nicht bei gesunden Familienmitgliedern bzw. gesunden Kontrollprobanden vorkommen.

Ausgehend von 30.000 genetischen Varianten blieben nach komplexen, bioinformatischen Filterschritten am Ende zwei Mutationen in den Genen *GUCY1A3* und *CCT7* übrig. *GUCY1A3* kodiert die alpha1-Untereinheit der löslichen Guanylylzyklase. *CCT7* kodiert ein sog. Chaperonin-Protein, das die alpha1-Untereinheit der löslichen Guanylylzyklase stabilisiert und so erst funktionsfähig macht. Die alpha1-Untereinheit ist Teil der löslichen Guanylylzyklase (sGC), einem Enzym das im kardiovaskulären System von großer Bedeutung ist. Die lösliche GC wird durch Stickstoffmonoxid (NO) aktiviert und katalysiert die Umwandlung von GTP zu cGMP, einem Botenstoff, der für die Weiterleitung von Signalen in der Zelle verantwortlich ist.

Funktionelle Untersuchungen an Blutzellen der Mutationsträger, in Zellkultur und im Mausmodell durchgeführt von Frank Kaiser aus dem Institut für Humangenetik und Cor de Wit aus dem Institut für Physiologie (beide Universität zu Lübeck) und Doris Koesling vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie (Universität zu Bochum), konnten zeigen, dass sowohl die Mutation in der alpha1-Untereinheit, als auch die Mutation im Chaperonin zu einer Reduzierung der Aktivität der sGC führt. Die Enzymaktivität wird aber nahezu komplett geblockt, wenn beide Mutationen gemeinsam vorliegen. Die komplette Blockade der Enzymaktivität führt im Mausmodell zu einer beschleunigten Gerinnselbildung und dem Verschluss von Blutgefäßen. Diese Befunde erklären das dramatisch erhöhte Herzinfarktrisiko der Familienmitglieder, die beide Mutationen in sich tragen.

Interessanterweise konnten die Wissenschaftler in den genetischen Daten von 30.000 Herzinfarktpatienten und 80.000 Kontrollen in Zusammenarbeit mit dem globalen Konsortium CARDIoGRAM nachweisen, dass nicht nur sehr seltene Mutationen im *GUCY1A3* Gen das Herzinfarktrisiko erhöhen, sondern dass es auch häufige Varianten in diesem Gen gibt, die das Herzinfarktrisiko in der Bevölkerung erhöhen (siehe auch Nature Genetics 2013; 45:25-33).

Titel der Publikation:

Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction

DOI: 10.1038/nature12722.

Die Arbeit wurde durch das BMBF im Kontext des NGFN-plus (Atherogenomics) und DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V.) gefördert.

Für Rückfragen stehen zur Verfügung:

Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann

Institut für Integrative und
Experimentelle Genomik

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg
Deutsches Herzzentrum München

Universität zu Lübeck

Maria-Goeppert-Str. 1

D-23562 Lübeck

Phone: +49-451-500-4857

Fax: +49-451-500-5288

E-mail: jeanette.erdmann@iieg.uni-luebeck.de

Klinik für Herz- und
Kreislaufkrankungen

Technische Universität München

Lazarettstraße 36

D-80636 München

Phone: +49-89-1218-4073

Fax: +49-89-1218-4013

E-mail: schunkert@dhm.mhn.de

E-mail: hengstenberg@dhm.mhn.de