



Wie sich das Herz erneuert

Von Umprogrammierungen und Stammzellen

■ Regenerationskünstler im Dienste der Wissenschaft. Der Grünliche Wassermolch (*Notophthalmus viridescens*) hat die Regeneration seiner Extremitäten und innerer Organe perfektioniert. Die Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung erforschen die zellulären und molekularen Grundlagen dieser Regeneration, um Ansätze für neue Therapien am Menschen zu finden.

Horst Schmitt hatte Glück im Unglück. Als er gegen vier Uhr morgens mit einem stechenden Schmerz und einem heftigen Gefühl der Enge in der Brust aufwachte, tat seine Frau das einzig Richtige: Sie alarmierte sofort den Notarzt. Nach der Notfalldiagnose wurde Schmitt zügig in die Klinik transportiert. Dort öffnete der Kardiologe mit einem Ballonkatheter das verschlossene Herzkranzgefäß und stabilisierte es mit Gefäßstützen, sogenannten Stents. Weil der Infarkt eher milder Natur war, die notärztliche Versorgung optimal verlief und der Herzmuskel rechtzeitig wieder durchblutet wurde, wurden kaum Herzmuskelzellen geschädigt. Eine dauerhafte Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Herzens ist eher unwahrscheinlich.

Nicht alle Infarktpatienten haben so viel Glück. Schafft es der Patient nicht rechtzeitig ins Krankenhaus oder wird der Infarkt zu spät erkannt, erholt sich der Herzmuskel nicht mehr. Rund 55 000 Menschen starben nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 2011 in Deutschland allein am Myokardinfarkt.¹¹ Überleben diese Patienten die akute Phase, sind sie nicht selten lebenslang in ihrer körperlichen Leis-

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind für die größte Zahl der Todesfälle in Deutschland verantwortlich. Das liegt nicht zuletzt daran, dass das menschliche Herz kaum Selbstheilungskräfte besitzt. Wissenschaftler suchen deshalb nach Möglichkeiten, die Regenerationsfähigkeit des Organs zu steigern. Dabei helfen ihnen der Blick ins Tierreich und modernste molekularbiologische Verfahren.

von **Matthias Heil**
und
Thomas Braun

tungsfähigkeit eingeschränkt. Der Grund: Eine natürliche, funktionelle Regeneration des Herzmuskels findet nicht oder zumindest nicht in nennenswertem Umfang statt. Abgestorbene Muskelzellen werden nicht erneuert. Es bildet sich lediglich ein nicht funktionelles Narbengewebe, wodurch immerhin die Stabilität des Organs erhalten bleibt.

Während einige Gewebe und Organe des Menschen wie Blut, Leber und Skelettmuskulatur in teilweise beachtlichem Ausmaß regenerieren können, besitzen andere Organe wie das Nervensystem oder eben das Herz nur geringe Selbstheilungskräfte. Weltweit sind deshalb Wissenschaftler auf der Suche nach Wegen, wie sie die Regenerationsfähigkeit des Herzens stimulieren können. Dabei wird die Forschung durch Vorbilder aus



Der Grünliche Wassermolch in seinem Element. Ausgewachsene Tiere halten sich am liebsten im Wasser auf.

dem Tierreich motiviert. Verschiedene Tierarten sind nämlich in der Lage, Organfunktionen selbst nach starken Gewebsverlusten bis hin zu Amputationen wieder auszugleichen.

Tierische Regenerationskünstler

Bereits seit vielen Jahrzehnten ist die ausgeprägte Regenerationsfähigkeit von Amphibien und Fischen bekannt. Dem heimischen Feuersalamander beispielsweise wächst nach dem Verlust seines Schwanzes ein neuer nach. Deshalb ist es nur auf den ersten Blick verwunderlich, dass im Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim auch an Amphibien geforscht wird. In dem Institut, das Teil des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie ist, tummeln sich in rund hundert Becken Salamander mit dem Namen Grünlicher Wassermolch (*Notophthalmus viridescens*). Die an der Ostküste der USA beheimatete Spezies hat die körpereigene Regenerationsfähigkeit perfektioniert. Nicht nur verloren gegangene Extremitäten,

auch geschädigte Organe und Gewebe, beispielsweise Augenlinse, Kiefer, Teile des Zentralnervensystems und auch das Herz kann das knapp zehn Zentimeter große Tier vollständig wiederherstellen.

Unsere Arbeitsgruppe in der Abteilung »Entwicklung und Umbau des Herzens« erforscht seit einigen Jahren zelluläre und molekulare Prozesse, die der Herzregeneration zugrunde liegen. Dazu setzt sie beim Molch ein Verfahren ein, bei dem das Herz zunächst in einer Operation mechanisch geschädigt wird. Die Folgen für die Muskulatur in der Herzkammer sind vergleichbar mit der Situation nach einem Myokardinfarkt beim Menschen: Die Struktur und Integrität des Muskelzellverbandes werden zerstört, ein Großteil der Muskelzellen stirbt ab, und die Pumpleistung des Herzens verschlechtert sich deutlich. Doch in kürzester Zeit wird die körpereigene Selbstheilungsmaschinerie aktiviert. Nach wenigen Tagen ist unter dem Mikroskop zu beobachten, wie unzählige Leukozyten (weiße Blutkörperchen) das geschädigte Areal infiltrieren und Zelltrümmer beseitigen.^{12/}

Das neue Muskelgewebe bildet sich anschließend entlang fadenartiger Strukturen, sogenannter Trabekel. Diese bestehen zunächst nur aus wenigen Herzmuskelzellen. Doch innerhalb weniger Monate siedeln sich immer mehr Zellen an den Trabekeln an, bis schließlich der Herzmuskel vollständig regeneriert ist. Neue Daten zeigen, dass die Muskelzellen nicht willkürlich in der Herzkammer deponiert werden. Vielmehr bildet sich zunächst eine Extrazellulärmatrix aus. Dieses unter anderem aus Kollagen bestehende Proteingerüst ist dafür verantwortlich, dass die einzelnen Herzmuskelzellen sich schließlich koordinieren und zu einem funktionierenden Muskelverband entwickeln.^{13/}

Die Zellentwicklung zurückspulen

Doch woher stammen die neu gebildeten Herzmuskelzellen? Anders, als man zunächst vermuten könnte, rekrutieren sie sich nicht aus Herzstammzellen. Stattdessen läuft ein Prozess ab, den man am besten als »Zurückspulen des Entwicklungsprogrammes« beschreiben könnte, ähnlich dem Drücken der Rückspultaste am Kassettenrekorder: Die im geschädigten Muskel verbliebenen Herzmuskelzellen, die nicht absterben,

Proben aus sich regenerierendem Herzgewebe werden mit einem Laser-scanning-Mikroskop untersucht. Auf diese Weise lassen sich die Reparaturvorgänge auf zellulärer Ebene entschlüsseln.



durchlaufen eine sogenannte Dedifferenzierung und verlieren ihre spezifischen Eigenschaften. Ohne selbst originäre Stammzellen zu sein, erfüllen die früheren Herzmuskelzellen eine ähnliche Funktion. Ihre Teilungsaktivität steigt stark an, so dass neue Zellmasse gebildet wird. Schließlich erlangen die Zellen wieder die spezialisierten Funktionen einer Herzmuskelzelle, sie redifferenzieren.

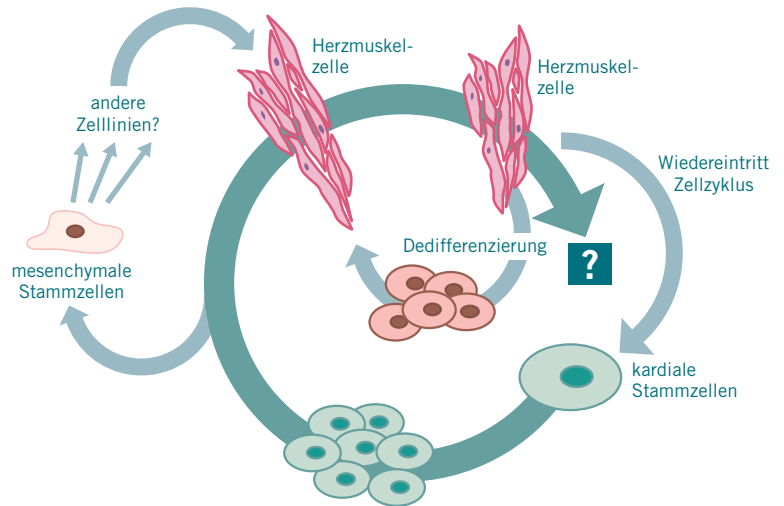
Wir gehen davon aus, dass ein derart komplexer Regenerationsvorgang durch die sequenzielle Aktivierung verschiedener Gene gesteuert wird. Bei der Identifizierung dieser Gene stehen wir allerdings vor einem Problem: Anders als beispielsweise bei der Maus, deren Genom vollständig bekannt und Forschern problemlos zugänglich ist, stellt der Molch gewissermaßen einen Exoten unter den Labortieren dar. Nur wenige Forschergruppen auf der Welt arbeiten mit der Spezies. Das hat zur Folge, dass sein Genom bisher nur ansatzweise entschlüsselt wurde. Hinzu kommt, dass das Molchgenom ungefähr zehnmal so groß ist wie das des Menschen. Dies erschwert auch bei Einsatz neuester Sequenzierungsmethoden eine komplette Entschlüsselung des Genoms. In einem aktuellen Projekt haben wir deshalb einen anderen Weg gewählt: Aus verschiedenen Geweben gesunder Molche, aus Larvenstadien und aus geschädigtem Gewebe haben wir alle vorhandenen messenger RNA-Moleküle (mRNA) isoliert und anschließend sequenziert. Diese kurzen Genkopien sind Abschnitte der DNA. Ihr Code wird in bestimmten Zellorganellen, den Ribosomen, in Proteine »übersetzt«. Rund 120 000 dieser Transkripte wurden zu einer Bibliothek zusammengefasst und mit Daten von Proteinuntersuchungen verglichen, die durch massenspektrometrische Verfahren gewonnen wurden. Am Ende konnten wir rund 800 Molch-spezifische Proteine identifizieren, darunter bisher unbekannte Proteinfamilien.^[4] Besonderes Interesse wecken dabei Proteine aus den Geweben, in denen gerade Regenerationsprozesse ablaufen. Wir hoffen, dass vor allem unter den neu entdeckten Proteinfamilien Kandidaten sind, die sich für eine Therapie eignen, beispielsweise indem sie den Selbstheilungsprozess bei Patienten stimulieren.

Geringe Selbstheilungskräfte beim Säugerherz

Dass dies ein Ansatz mit Potenzial ist, liegt auf der Hand, sind doch die Selbstheilungskräfte des Säugerherzens gerade bei einer schweren Erkrankung und im Alter limitiert. Warum diese Fähigkeit bei unterschiedlichen Spezies derart verschieden ausgeprägt ist, darüber kann nur spekuliert werden. Wahrscheinlich ist der Verlust der Regenerationsfähigkeit der Preis für die höhere Spezialisierung und Leistungsfähigkeit der Säuger. Zwei Dinge verdienen jedoch besondere Aufmerksamkeit: Zum einen hat man bei Mäusen beobachtet, dass deren Herz noch wenige Tage nach der Geburt ein recht gutes Regenerationspotenzial besitzt, was dann aber schnell verloren geht. Ein Therapieansatz wäre demnach, diese abgeschalteten Prozesse wieder anzuschalten. Und zum Zweiten weiß man heute, dass auch im Herzen von Erwachsenen ein Reservoir an Herzstammzellen existiert. Offensichtlich sind diese Herzstammzellen aber durch bestimmte Mechanismen mit zunehmendem Alter inaktiv oder haben ihre regenerative Kapazität weitestgehend verloren.

Umbauprozesse im Säugerherz

Das, was bei Molchen einen entscheidenden Schritt des Regenerationsvorgangs am Herzen darstellt, nämlich das Zurückspulen des Entwicklungsvorgangs von Herzmuskelzellen, wurde beim Menschen im Zusammenhang mit verschiedenen Herzerkrankungen beobachtet. Solche Dedifferenzierungen treten offenbar nicht nur beim akuten Herzinfarkt, sondern unter anderem auch bei chronischer Mangel durchblutung des



■ Modell für die Regeneration des Herzens. Kardiale Stammzellen (grün) teilen sich und bilden neue Herzmuskelzellen. Außerdem wandeln sie sich möglicherweise in andere Zelltypen, darunter mesenchymale Stammzellen, um. Diese wiederum könnten ebenfalls neue Herzmuskelzellen ausbilden. Darüber hinaus könnten Herzmuskelzellen dedifferenzieren (rosa), dabei ihre Teilungsfähigkeit wiedererlangen und neue Herzmuskelzellen bilden.

Herzmuskels (Ischämie) auf. Dabei waren derart zurückgespulte Zellen nicht nur in zentral betroffenen Bereichen des Herzens zu finden, sondern auch in benachbarten Randgebieten. Dies könnte darauf hinweisen, dass beim Säuger-Organismus die Dedifferenzierung in erster Linie eine protektive Reaktion auf eine



■ Mit modernen molekularbiologischen Verfahren untersucht die Abteilung von Thomas Braun die Hintergründe der Herzregeneration.

verringerte Sauerstoffversorgung und weniger die Vorbereitung für Reparaturprozesse widerspiegelt. Wenn nämlich die kontraktilen Bestandteile in den Herzmuskelzellen abgebaut werden und weitere Anpassungen innerhalb der Zellen stattfinden, sinkt deren Sauerstoffbedarf. Und damit steigt im Falle eines Sauerstoffmangels auch die Überlebenschance.

Insgesamt dominieren vor allem bei einem chronischen Verlauf der Krankheit aber negative Effekte der

Zur Person

Prof. Dr. Dr. Thomas Braun, 51, ist Direktor der Abteilung Entwicklung und Umbau des Herzens am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim, Professor an der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen und Projektleiter am LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie. Thomas Braun studierte Philosophie und Medizin in Göttingen und Hamburg. Nach mehreren Forschungsaufenthalten im In- und Ausland wurde er zunächst Professor am Institut für Medizinische Radiologie und Zellforschung der Universität Würzburg, bevor er 1998 Professor der Medizin an der Universität Halle-Wittenberg wurde. Seit 2004 forscht er als Direktor am Max-Planck-Institut vor allem an den Differenzierungsvorgängen während der Embryonalentwicklung sowie an Umbau- und Regenerationsprozessen des Herzens. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die Rolle von Stamm- und Vorläuferzellen bei der Organentwicklung und der Regeneration von Geweben.



Thomas Braun

Ein guter Arbeitstag beginnt mit einem Blick in einen leeren Terminkalender.

Die Zeit vergesse ich beim Schreiben.

Wer es in einem Fachgebiet zu etwas bringen will, muss neben Talent Durchhaltevermögen haben und beharrlich sein.

Erfolge feiere ich eher selten.

Ich rege mich auf über Borniertheit, Dummheit und Arroganz.

Als Jugendlicher wollte ich schon immer Forscher werden.

Rückblickend würde ich nicht noch einmal zu viel unnütze Zeit in Kommissionen verbringen.

Freiheit ist die Einsicht in die Notwendigkeit.

Rat suche ich bei denen, die mir etwas zu sagen haben.

Familie und Beruf sind nicht voneinander zu trennen.

Den Kindern rate ich, ihren Interessen zu folgen, aber realistisch zu sein.

Mein Weg führt mich, bis es nicht mehr weitergeht.

thomas.braun@mpi-bn.mpg.de

Auf den Punkt gebracht

- Der Feuersalamander kann große Teile seines Körpers erneuern. Wie er das macht, wollen Forscher herausfinden, um die Selbstheilungskräfte des menschlichen Herzens zu stimulieren.
- Neue Herzmuskelzellen entstehen beim Menschen aus bereits differenzierten Zellen, deren Entwicklungsprogramm »zurückgespult« wird (Dedifferenzierung), so dass sie die Aufgaben von Stammzellen erfüllen.
- Oncostatin M ist ein Schlüsselprotein für die Regulation der Dedifferenzierung von Herzmuskelzellen. Auf Dauer schwächt es aber die Pumpleistung des Herzens.

Dedifferenzierung, da die Pumpleistung des Herzmuskels dauerhaft abnimmt und weitere Umbauprozesse schließlich zu einer Fehlfunktion des Herzens führen. Zielführend wäre es deshalb aus therapeutischer Sicht, wenn es gelänge, die positiven Effekte der Dedifferenzierung, die zur Regeneration des Herzens führen, zu verstärken. Tatsächlich haben Studien gezeigt, dass ein solcher Ansatz auch bei menschlichen Herzmuskelzellen denkbar ist.

Eine zentrale Rolle bei der Regulation der Dedifferenzierung von Herzmuskelzellen scheint ein Protein namens Oncostatin M zu besitzen. Bereits kurz nach dem Infarkt taucht es im geschädigten Gewebe auf. Versuche an Zellkulturen zeigten, dass es die Dedifferenzierung in Herzmuskelzellen auslöst. Schaltete man bei Mäusen den Rezeptor für Oncostatin M ab, wurde nach einem Infarkt in viel weniger Zellen das Rückspulprogramm gestartet. Gleichzeitig war die Sterberate bei diesen Tieren erhöht.

Allerdings ist Oncostatin M offensichtlich auch für die zuvor erwähnten nachteiligen Effekte bei einem chronischen Verlauf verantwortlich. Möglicherweise ist diese Janusköpfigkeit von Oncostatin M als einer der zentralen Regulatoren ein Grund für die geringen Selbstheilungskräfte im Säugerherz.

Woher kommen die Stammzellen im menschlichen Herzen?

Dass derartige Dedifferenzierungs- und Umbauprozesse durchaus Potenzial besitzen, zeigt eine weitere Beobachtung: Bei vielen der zurückgespulten Zellen lassen sich charakteristische Marker für Herzstammzellen und eine neue Zellteilungsaktivität nachweisen. Sogenannte kardiale Stammzellen sind auch im Herzen Erwachsener vorhanden, wenn auch in geringer Zahl. Es könnte sich um Zellen handeln, deren Aktivität nach der Geburt weitestgehend abgeschaltet wurde, so dass sie im Herzen als residente Stammzellen verbleiben. Vielleicht stammt aber auch zumindest ein Teil der kardialen Stammzellen von dedifferenzierten Herzmuskelzellen ab. Mittlerweile glaubt man, dass das System wesentlich dynamischer ist, als noch vor wenigen Jahren vermutet wurde. ■

Allerdings steht die Forschung noch ziemlich am Anfang. Bisher wurden mindestens vier unterschiedliche Zellpopulationen im adulten Herzen entdeckt,

die zumindest unter Laborbedingungen dazu in der Lage sind, Herzmuskelzellen zu bilden. Ob es sich um »echte« Herzzammzellen handelt, oder ob auch dedifferenzierte Muskelzellen zumindest phasenweise Stammzeleigenschaften übernehmen, ist derzeit offen. Zudem wurde außerhalb des Herzmuskels in der äußeren Herz-Zone, dem Epikardium, eine weitere Stammzellpopulation entdeckt. Diese Zellen könnten ebenfalls an der Herzregeneration beteiligt sein, obgleich gegenwärtig vermutet wird, dass solche vom Epikard abgeleiteten Zellen eher Hilfsfunktion ausüben und nicht als direkte Bausteine für neue Herzmuskelzellen fungieren. Und auch Stammzellen, deren Ursprung außerhalb des Herzens liegt, kommen zumindest für eine Therapie infrage. Infarktpatienten, die aus dem Knochenmark isolierte Blutstammzellen erhielten, zeigten in klinischen Studien unserer Kollegen Prof. Andreas Zeiher und Prof. Stefanie Dimmeler von der Universitätsklinik der Goethe-Universität Verbesserungen der Herzleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Studien sind ein erster Schritt, zeigen aber auch, dass die ideale Stammzelle bisher noch nicht gefunden wurde.

Ziel: Mit Herzzammzellen Selbstheilungskräfte stärken

Vor der Entwicklung neuer Therapien steht die Beantwortung einer Reihe von Fragen im Vordergrund: Woher stammen die kardialen Stammzellen des Menschen? Wurden Sie im Laufe der Entwicklung abgeschaltet? Wenn ja, was ist der Schalter, und lässt er sich wieder umlegen? Entstehen – wie beim Molch – aus dedifferenzierten Herzmuskelzellen kardiale Stammzellen mit Regenerationspotenzial? Welche Rolle spielen Stammzellen, die ursprünglich nicht aus dem Herzen stammen? Können sie zur Regeneration des geschädigten Herzens beitragen?

Mit der Beantwortung dieser Fragen könnten sich in den nächsten Jahren völlig neue Möglichkeiten zur Therapie von akuten und chronischen Herzerkrankungen eröffnen. Gelänge es, die Regenerationsprozesse beim Menschen zu optimieren, würde aus der Vision



Genkopierer. PCR-Maschinen zur Vervielfältigung von Erbinformationen gehören heute zur Grundausrüstung in molekularbiologischen Labors.

eines sich selbst erneuernden Herzens eines Tages vielleicht Realität. Profitieren würden davon Herzpatienten, bei denen die heutige Medizin an ihre Grenzen stößt. Sie könnten mit einer deutlich verbesserten Lebensqualität rechnen. ◆

Literatur

^{11/} Quelle: Statistisches Bundesamt/ www.destatis.de. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html;jsessionid=E346C090998E2505C1A3B9DA5A87FD83.cae2>

^{12/} Laube et al. Journal of Cell Science 2006. 119, 4719 – 4729. doi: 10.1242/jcs.

^{13/} Piatkowski et al. Stem cells and development 2012. doi: 10.1089/scd.2012.0575.

^{14/} Looso et al. Genome Biology 2013, 14:R16; doi:10.1186/gb-2013-14-2-r16.

^{15/} Kubin, T., Pöling, J., Kostin, S., Gajawada, P., Hein, S., Rees, W., Wietelmann, A., Tanaka, M., Lörchner, H., Schimanski, S., Szibor, M., Warnecke, H., and Braun, T. (2011). *Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling*. Cell Stem Cell 9, 420 – 432.

^{16/} Looso, M., Michel, C.S., Konzer, A., Bruckkotten, M., Borchardt, T., Krüger, M., Braun T. (2012) *Spiked-in Pulsed in Vivo Labeling Identifies a New Member of the CCN Family in Regenerating Newt Hearts*. J Proteome Res. 11, 4693 – 4704.

^{17/} Looso, M., Borchardt, T., Krüger, M. and Braun, T. (2010). *Advanced identification of proteins in uncharacterized proteomes by pulsed in vivo SILAC*. Mol. Cell. Proteom. 9, 1157 – 1166.

Zur Person

Dr. Matthias Heil, 43, ist am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim unter anderem verantwortlich für die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit. Heil studierte an der Justus-Liebig-Universität in Gießen Biologie. Diplomarbeit und Dissertation fertigte er in der Forschergruppe Hämostaseologie und Transfusionsmedizin am damaligen Max-Planck-Institut für klinische und physiologische Forschung in Bad Nauheim an. Anschließend forschte er mehrere Jahre am Wachstum von Blutgefäßen, vor allem der Ausbildung von Kollateralgefäßen am Herzen und in der Peripherie.



Matthias Heil

Ein guter Arbeitstag beginnt mit einer positiven Nachricht.

Erfolge feiere ich entweder ruhig für mich oder richtig laut.

Ich rege mich auf, wenn ich an die weitverbreitete Forschungsfeindlichkeit und irrationale Angst vor neuen Technologien in Deutschland denke.

Den Kindern rate ich, die Neugier und das Interesse für Neues zu bewahren.

matthias.heil@mpi-bn.mpg.de