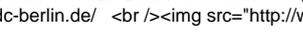




Warum das Herz schwächelt - Neue Erkenntnisse zur Entstehung schwerer Herzerkrankungen

Warum das Herz schwächelt - Neue Erkenntnisse zur Entstehung schwerer Herzerkrankungen
Erst vor zwei Jahren hatten der Genetiker Prof. Norbert Hübner und der Herz-Kreislaufforscher Prof. Michael Gotthardt (MDC) zusammen mit amerikanischen Kollegen gezeigt, dass RBM20 eine Schlüsselrolle für die Entstehung von Kardiomyopathien einnimmt. Dabei ging es um Titin, das größte Protein des Menschen. Titin sorgt dafür, dass sich die Herzkammern regelmäßig mit Blut füllen, um es dann angereichert mit Sauerstoff wieder in den Kreislauf zu pumpen. Eine Mutation in dem Gen des Helferproteins RBM20 verändert Titin in seinem Aufbau derart, dass das Herz schwächelt und den Körper nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt.
Aber wie sich jetzt unter anderem an Gewebeproben von Herzen von Patienten mit Herzversagen zeigt, hat das Protein RBM20 weitaus mehr Einfluss auf die Funktion des Herzmuskels, als bisher angenommen. Es bindet nicht nur an die RNA für Titin - die DNA wird in RNA für die Proteinproduktion umgeschrieben -, sondern an viele andere verschiedene Zielstrukturen, darunter an die RNA von Genen, die die Forschung als Mitverursacher von Kardiomyopathien bereits kennt. RBM20 bindet aber auch an die RNA von Genen, von denen Dr. Maatz aus der Forschungsgruppe von Prof. Hübner und ihre Kollegen vermuten, dass sie ebenfalls zu diesen schweren Herzerkrankungen beitragen, da sie zu dem von RBM20 regulierten Netzwerk gehören. Unterstützt wurden Dr. Maatz und ihre Kollegen bei dieser Arbeit von dem Bioinformatiker Dr. Marvin Jens, aus der Forschungsgruppe von Prof. Nikolaus Rajewsky, sowie Dr. Markus Landthaler und dem Proteinforscher Prof. Matthias Selbach.
Entscheidend bei der Funktion von RBM20 ist ein Vorgang, den die Forschung als alternatives Spleißen bezeichnet. Dabei werden aus der in den Genen enthaltenen Bauanleitung für Proteine die Abschnitte - Exons - herausgeschnitten und als Boten-RNA neu zusammengefügt, die die Zelle für die Herstellung von Proteinen braucht. Dr. Maatz und ihre Kollegen konnten zeigen, dass RBM20 diesen Prozeß, meist dadurch reguliert, dass es das Herausschneiden und den Zusammenbau von Exons unterdrückt, wodurch ein Protein kürzer wird. Alternatives Spleißen ändert somit den Aufbau der Proteine und im Falle des von RBM20 regulierten Spleißens können dadurch herzspezifische Varianten (Isoformen) eines Proteins entstehen.
Wie die Forscher jetzt wissen, bindet RBM20 nicht nur an die RNA für Titin, sondern auch an eine Reihe weiterer RNAs und verändert bei einer Mutation im RBM20-Gen deren Zusammenbau mit daraus resultierender Kardiomyopathie. "Wir konnten weiterhin zeigen, dass nicht nur Mutationen in RBM20, sondern auch die Menge an RBM20 einen Einfluss auf den Splicevorgang in Herzzellen von Kardiomyopathiepatienten hat. Das ist klinisch relevant, da die Beeinflussung der RBM20 Menge ein mögliches therapeutisches Ziel sein könnte," so Dr. Maatz. Die Forscher hoffen, dass ihre neuen Erkenntnisse über die Mechanismen der Entstehung von Kardiomyopathien für die Entwicklung von Therapien von Bedeutung sein können.
*RBM20 orchestrates cardiac pre-mRNA processing by targeting intronic splicing silencers
Henrike Maatz1, Marvin Jens2, 12, Martin Liss3, 12, Sebastian Schafer1, Matthias Heinig1, 4, Marieluise Kirchner5, Eleonora Adami1, Carola Rintisch1, Vita Dauksaite3, Michael H Radke3, Matthias Selbach5, Paul JR Barton6, 7, Stuart A Cook6, 7, 8, 9, Nikolaus Rajewsky2, Michael Gotthardt3, 10, Markus Landthaler11
> Norbert Hübner1, 8, 10
>1. Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC), 13125 Berlin, Germany
>2. Systems Biology of Gene Regulatory Elements, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, 13125 Berlin, Germany
>3. Neuromuscular and Cardiovascular Cell Biology, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, 13125 Berlin, Germany
>4. Department of Computational Biology, Max Planck Institute for Molecular Genetics, 14195 Berlin, Germany
>5. Laboratory of Cell Signalling and Mass Spectrometry, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, 13125 Berlin, Germany
>6. National Heart and Lung Institute, Cardiovascular Genetics and Genomics, Sydney Street, London SW3 6NP, UK
>7. Royal Brompton NIHR Cardiovascular Biomedical Research Unit, London, SW3 6NP, UK
>8. Duke-NUS Graduate Medical School, 8 College Road, Singapore 169857
>9. National Heart Center Singapore, 5 Hospital Drive, Singapore 169609
>10. DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Berlin, Berlin, Germany
>11. RNA Biology and Posttranscriptional Regulation, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, 13125 Berlin, Germany
>12. These authors contributed equally to this work
>>Kontakt: >>Barbara Bachtler >>Pressestelle >>Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch >>in der Helmholtz-Gemeinschaft >>Robert-Rössle-Straße 10 >>13125 Berlin >>Tel.: +49 (0) 30 94 06 - 38 96 >>Fax: +49 (0) 30 94 06 - 38 33 >>e-mail: presse@mdc-berlin.de >> http://www.mdc-berlin.de/ >>

Pressekontakt

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

13125 Berlin

presse@mdc-berlin.de

Firmenkontakt

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

13125 Berlin

presse@mdc-berlin.de

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) betreibt biomedizinische Grundlagenforschung. Wir versuchen, die Ursachen von Krankheiten auf molekularer Ebene aufzuspüren, um diese besser erkennen und behandeln zu können und um ihnen besser vorzubeugen. Unser Ziel ist es, die gewonnenen Erkenntnisse möglichst rasch in die Anwendung zu überführen.