

SCHWACHE

HERZEN

STARKE

HERZEN

SCHWACHE HERZEN – STARKE HERZEN

DER KRANKHEIT AUF DEN GRUND GEHEN

JOHANNES BACKS

Herzschwäche ist nicht gleich Herzschwäche: Die Erforschung der molekularen Schaltkreise, die verschiedenen Formen der Erkrankung zugrunde liegen, lässt auf neue, gezielt ansetzende Behandlungsmöglichkeiten zur Stärkung der Herzen hoffen. Das Institut für Experimentelle Kardiologie an der Universität Heidelberg leistet dafür Grundlagenforschung und entwickelt Therapieprinzipien, auf deren Basis innovative Medikamente entstehen.

R

Rund vier Millionen Menschen leiden in Deutschland an Herzschwäche, im Medizinjargon „Herzinsuffizienz“ genannt. Weltweit sind von der schweren Erkrankung schätzungsweise 60 Millionen Menschen betroffen. Ihr Herzmuskel ist nicht mehr in der Lage, den Körper ausreichend mit Blut zu versorgen. Die Organe, Gewebe und Zellen geraten in Sauerstoff- und Nährstoffnot, es kommt zu Schwindelanfällen, Leistungseinbußen und Müdigkeit. Ein Hauptsymptom ist Atemnot, zunächst bei stärkerer körperlicher Belastung, dann bei geringer Anstrengung

und schließlich selbst schon in Ruhe. Auch mit Ödemen, Flüssigkeitsansammlungen, vor allem in den Beinen, macht sich die Erkrankung des Herzens bemerkbar. Sehr gefährlich kann es werden, wenn Wasser in die Lunge gelangt.

Hierzulande ist die Herzschwäche schon seit Langem der häufigste Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt – mit steigender Tendenz: Zwischen 2000 und 2019 wuchs die Zahl der Patient:innen, die wegen der Diagnose Herzinsuffizienz im Krankenhaus behandelt werden mussten, um 40 Prozent. Für das Jahr 2020 verzeichnet der jüngste Deutsche Herzbericht fast eine halbe Million Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz. Dank mittlerweile erreichter therapeutischer Fortschritte ist die vormals hohe Sterblichkeit in den letzten Jahren gesunken – dennoch sterben in Deutschland noch immer alljährlich 35.000 Menschen an der Schwäche ihres Herzens.

Sonderforschungsbereich „Molekulare Schaltkreise von Herzerkrankungen“

Der im Jahr 2022 an der Medizinischen Fakultät Heidelberg eingerichtete Sonderforschungsbereich 1550 „Molekulare Schaltkreise von Herzerkrankungen“ widmet sich der Frage, wie vererbte und erworbene Ursachen wie Genmutationen oder Stoffwechsel-Volksleiden infolge ungesunder Ernährung zum Entstehen von Herzerkrankungen führen. Die Arbeit basiert auf aktuellen Erkenntnissen, nach denen Funktionsstörungen des Herzens durch Veränderungen der Genexpression auf verschiedenen Ebenen verursacht werden. Um die Regulationsmechanismen in diesem Prozess vom Gen zum Genprodukt zu verstehen, nutzen die Wissenschaftler:innen epigenetische, RNA-biologische und biochemische Methoden und kombinieren sie mit Stoffwechselforschung, komplexen patientenorientierten Modellsystemen und computergestützten Analysen der Daten. Sie wollen damit herausfinden, welche spezifischen oder gemeinsamen molekularen Schalter als neue Zielstrukturen für maßgeschneiderte Therapien dienen können. Für die Forschungsarbeiten, in die auch Wissenschaftler:innen der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, des European Molecular Biology Laboratory und des Deutschen Krebsforschungszentrums eingebunden sind, stehen Fördermittel in Höhe von rund 14 Millionen Euro zur Verfügung. Sprecher des Sonderforschungsbereiches ist Prof. Johannes Backs, Direktor des Instituts für Experimentelle Kardiologie der Universität Heidelberg.

www.crc1550.com



PROF. DR. JOHANNES BACKS leitet seit dem Jahr 2018 das Institut für Experimentelle Kardiologie der Universität Heidelberg. Sein Studium der Humanmedizin absolvierte er von 1991 bis 1998 an den Universitäten Gießen, Heidelberg und Freiburg. Nach seiner Promotion 2002 am Universitätsklinikum Heidelberg war er von 2003 bis 2007 Postdoktorand des Molekularbiologen Eric N. Olson am UT Southwestern Medical Center in Dallas (USA). Zurück in Heidelberg leitete er von 2007 bis 2012 eine Emmy Noether-Nachwuchsgruppe in der Abteilung Kardiologie des Universitätsklinikums. 2013 wurde Johannes Backs W3-Professor für Epigenetische Regulationsmechanismen im Myokard an der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und Professor am Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung. Von 2015 bis 2018 war er Direktor der Abteilung Molekulare Kardiologie und Epigenetik am Universitätsklinikum Heidelberg. Sein Forschungsschwerpunkt liegt auf den epigenetischen Regulationsmechanismen im Herzen.

Kontakt: johannes.backs@cardioscience.uni-heidelberg.de

Wie es zur Herzschwäche kommt

Die Erkrankung hat mannigfaltige Ursachen. Manchmal ist sie auf veränderte (mutierte) Gene zurückzuführen, die vererbt werden und die Pumpkraft des Herzmuskels beeinträchtigen. Infolge des Alterns können Mutationen auch spontan in Blutzellen auftreten und zu Entzündungen im Herzen führen. Infektionen, etwa Virusinfektionen, können ebenfalls mit herzwächenden entzündlichen Prozessen einhergehen. Auch ein dauerhaft zu hoher Blutdruck belastet das Herz, oder Stoffwechselprodukte, die Herzmuskelzellen auf bislang noch nicht hinreichend verstandene Weise schädigen. Eine nicht unbedeutende Rolle spielt unsere Lebensweise: Ungesunde Ernährung, Übergewicht, Rauchen, zu viel Alkohol und zu wenig Bewegung tragen zur Arteriosklerose bei, zur „Arterienverkalkung“. Wenn die Herzkranzgefäße verkalken (koronare Herzkrankheit), die den Herzmuskel mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, droht der Infarkt. Ein Herzinfarkt kann heute akut gut behandelt werden – zumindest in den Ländern, wo die kardiologische Versorgung gewährleistet ist –, so dass viele Patient:innen den Infarkt überleben. Es bleiben aber oft Narben im Herzmuskel zurück, die das Organ langfristig schwächen.

Die unterschiedlichen Ursachen resultieren alle im gleichen Syndrom, der Herzschwäche. Die Erkenntnis, dass sie das Herz über die gleichen biochemischen Regelkreise schädigen, hat mittlerweile zum Einsatz von vier Medikamentengruppen geführt – sogenannte Beta-Blocker, SGLT2-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten (MRA) und ARNIs –, mit denen die Herzschwäche behandelt und die vormals hohe Sterberate gesenkt werden kann. Nicht alle Patient:innen aber profitieren von der medikamentösen Kombinationsbehandlung mit den „phantastischen Vier“ – und wie wir heute wissen, beruht das darauf, dass Herzschwäche nicht gleich Herzschwäche ist.

Das steife Herz

Von der Pumpleistung des Herzens her betrachtet kannte man früher nur die „Herzschwäche mit verminderter Auswurfleistung“ (Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HfrEF). Sie ist darauf zurückzuführen, dass sich der Herzmuskel in der „Systole“, der Auswurfphase, nicht mehr kräftig und gleichmäßig zusammenziehen und Blut in den Kreislauf auswerfen kann. Diese Form der Herzschwäche wird von Ärzt:innen deshalb auch „systolische Herzschwäche“ genannt. Eines aber passte nicht ins Bild: Immer wieder fielen Patient:innen auf, die zwar alle Symptome eines schwachen Herzens zeigten, deren systolische Herzfunktion aber nicht beeinträchtigt war. Eine Erklärung dafür ließ lange auf sich warten.

Aufschluss erbrachten Ultraschalluntersuchungen: Die Echokardiographie ließ Unterschiede bei der Pumparbeit des Herzmuskels und eine zweite Form der Herzschwäche

„Trotz therapeutischer Fortschritte sterben hierzulande noch immer alljährlich 35.000 Menschen an Herzschwäche.“

erkennen, die „diastolische Herzschwäche“ (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF): Der Herzmuskel kann sich in der „Diastole“, der Füllungsphase, nicht mehr ausreichend entspannen und dehnen, das Herz ist gleichsam versteift. Dann füllen sich die Herzkammern nicht mehr vollständig mit Blut, folglich ist das mit dem nächsten Herzschlag ausgeworfene Blutvolumen geringer. Auch das macht sich mit zunehmender Atemnot, Müdigkeit, Erschöpfung und eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit bemerkbar. Die Beschwerden, mit denen sich die systolische und die diastolische Herzschwäche äußern, sind gleich – die Ursache aber und der dahinterstehende molekulare Mechanismus sind andere.

Mittlerweile weiß man, dass etwa die Hälfte aller Patient:innen mit chronischer Herzschwäche von einer diastolischen Herzschwäche betroffen ist. Deren Behandlung indes ist auch heute noch eine große Herausforderung: Während große klinische Studien bei der systolischen Herzschwäche die Wirksamkeit zahlreicher Medikamente belegen konnten, erbrachten nahezu alle Prüfungen medikamentöser Therapieansätze für die diastolische Herzschwäche enttäuschende Ergebnisse. Erst vor zwei Jahren wendete sich das Blatt: Die beiden Wirkstoffe „Dapagliflozin“ und „Empagliflozin“ – eigentlich als Medikamente gegen die Zuckerkrankheit Diabetes entwickelt – erwiesen sich überraschenderweise auch als geeignet, die diastolische Herzschwäche zu behandeln. Dapagliflozin und Empagliflozin sind sogenannte SGLT2-Hemmer: Sie schalten ein Transportmolekül für Zucker (SGLT2) in den Nierenkanälchen aus, daraufhin wird Zucker verstärkt mit dem Harn ausgeschieden und der Blutzuckerspiegel sinkt. Wie SGLT2-Hemmer ihre positiven Effekte bei der Herzschwäche entfalten, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Tatsache aber, dass von den „phantastischen Vier“ nur eine Medikamentenklasse – die SGLT2-Hemmer – bei diasto-

lischer Herzschwäche etwas auszurichten vermag, deutet darauf hin, dass die beiden Herzschwächeformen auf zwei grundsätzlich unterschiedlichen molekularen Mechanismen basieren.

Der Krankheit auf den Grund gehen

Mehr über die molekularen Unterschiede herauszufinden, die Herzerkrankungen zugrunde liegen, ist das Ziel der Wissenschaftler:innen, die sich im Sonderforschungsbereich 1550 „Molekulare Schaltkreise von Herzerkrankungen“ zusammengefunden haben. Dem Forschungsverbund gehören Forschende der Universität Heidelberg, des Heidelberger European Molecular Biology Laboratory (EMBL) und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) an. Den Arbeiten liegt die Hypothese zugrunde, dass jede Herzerkrankung von teils spezifischen molekularen Schaltkreisen, teils von Wechselwirkungen verschiedener Schaltkreise verursacht wird. Wichtige Fragen, die der Sonderforschungsbereich beantworten will, sind beispielsweise, wie vererbte genetische Veränderungen Herzmuskelzellen umprogrammieren oder wie sich Umwelteinflüsse, ungesunde Ernährung und Übergewicht auf Herzmuskelzellen auswirken. Ein wichtiges Forschungsziel ist es, gemeinsame molekulare Knotenpunkte vererbter und erworbener Herzerkrankungen zu ermitteln.

Für ihre Arbeiten nutzen die Wissenschaftler:innen des Sonderforschungsbereichs moderne Untersuchungsmethoden, die es heute erlauben, ursächliche molekulare Zusammenhänge mit hoher Präzision zu erfassen. Die Bestimmung der Reihenfolge (Sequenz) der Bausteine des Erbmoleküls DNA erlaubt es heute, vererbte und erworbene Genveränderungen zu erfassen. In den Vordergrund rückt im Sonderforschungsbereich die Erfassung der dynamischen und veränderbaren Ereignisse beim Ablesen, Überschreiben und Übersetzen von DNA in die Bausteine

„Es wird erwartet,
dass im
Jahre 2030 weitaus
mehr Patient:innen
an diastolischer
als an systolischer
Herzschwäche
leiden werden.“

der Herzmuskelzellen, die Proteine. Epigenom-Untersuchungen machen es möglich, chemische Veränderungen der DNA und der sie umgebenden Histonproteine (Epigenom) zu erkennen. Die Analyse des Transkriptom erlaubt eine Bewertung des Überschreibens der genetischen Information von der DNA auf das Botenmolekül RNA. Hinzu kommt die Betrachtung des Proteoms, der Gesamtausstattung der Zelle mit Proteinen, und des Metaboloms, der Einzelbestandteile der Summe aller zellulären Stoffwechselprodukte. Auf die funktionelle Untersuchung der molekularen und biochemischen Regelkreise des Epigenoms, Transkriptom, Proteoms und Metaboloms bei verschiedenen angeborenen und erworbenen Ursachen von Herzerkrankungen richtet sich das Hauptaugenmerk der Forscher:innen, um die gemeinsamen Knotenpunkte zu erkennen.

Diese umfassende Gesamtschau soll es erlauben, molekulare Veränderungen und Ansatzpunkte zu identifizieren, die sich therapeutisch nutzen lassen. Ein Ziel ist es, Subgruppen von Herzerkrankungen auf der Grundlage ihrer molekularen Gemeinsamkeiten zu definieren und mit präzise ansetzenden Medikamenten effektiv zu behandeln. Das könnte mit bereits existierenden Medikamenten oder Medikamentenkombinationen geschehen, fachsprachlich „Repurposing“ genannt, oder mit neuen Medikamenten, die aufgrund der neuen molekularen Erkenntnisse gezielt entwickelt werden können. Weitere wirksame Medikamente, vor allem zur Behandlung der diastolischen Herzschwäche, sind dringend notwendig, denn das Problem spitzt sich zu: Es wird erwartet, dass im Jahre 2030 weitaus mehr Patient:innen an diastolischer als an systolischer Herzschwäche leiden werden.

Schwache Herzen wieder erstarren lassen

In unserer Arbeitsgruppe am Institut für Experimentelle Kardiologie der Universität Heidelberg arbeiten Biolog:innen und Mediziner:innen gemeinsam an der Aufklärung derjenigen molekularen Mechanismen, welche die systolische und die diastolische Herzschwäche unterscheiden. Im Laufe unserer Forschungsarbeiten haben wir ein Enzym entdeckt, das die systolische Herzschwäche verhindern kann. Umgekehrt befördert das Enzym das Entstehen der diastolischen Herzschwäche. Ein und dasselbe Enzym soll zwei so unterschiedliche Effekte vermitteln? Auch hier lautet die Antwort, dass dem Krankheitsgeschehen zwei unterschiedliche molekulare Mechanismen zugrunde liegen.

Bei dem Enzym handelt es sich um einen Vertreter der sogenannten Histon-Deacetylasen (HDAC). So wird die Enzymgruppe genannt, die Histone verändert, also diejenigen Proteine, die das Erbmolekül DNA „verpacken“ und komprimieren. Histone sind jedoch nicht nur bloßes Verpackungsmaterial, sie beeinflussen auch maßgeblich, ob Gene abgelesen (Transkription) und in Proteine übersetzt

WEAK HEARTS – STRONG HEARTS

GETTING TO THE BOTTOM OF DISEASE

JOHANNES BACKS

When the heart becomes weak, the risk of death increases. Some hearts are obviously weak because their contractile function during the systole of the heart cycle is impaired. This type of heart failure can be treated with four different classes of drugs, the “fantastic four”. These drugs improve the survival rate, but they offer no cure. 30 million people worldwide suffer from this syndrome called “Heart Failure with reduced Ejection Fraction” (HFrEF).

Other hearts only appear strong. These hearts contract and can eject more than 50% of the blood in the left ventricle. However, they cannot relax properly during the diastole. Another 30 million people worldwide suffer from this syndrome, which is called “Heart Failure with preserved Ejection Fraction” (HFpEF). HFpEF represents an urgent medical need because only one member of the “fantastic four” has been shown to improve the combined outcome in hospitalisation and survival. The prevalence of HFpEF will outnumber HFrEF by 2030 as the underlying risk factors – obesity, arterial hypertension and diabetes – become pandemic.

We have discovered that the epigenetic regulator histone deacetylase 4 (HDAC4) offers protection from HFrEF, but causes HFpEF. The underlying mechanisms are clearly distinct: the protective effect against HFrEF is due to HDAC4’s non-enzymatic actions, while induction of HFpEF is due to HDAC4’s enzymatic activation. Both functions of HDAC4 control different downstream gene programmes. Two translational programmes have been initiated to develop drugs that promote HDAC4’s non-enzymatic action and drugs that interfere with its enzymatic activation. Thus, HDAC4 modulation may someday succeed in strengthening both weak and seemingly strong hearts. ●

**“Chronic heart failure is
the most common
reason for hospitalisations
in Germany.”**

PROF. DR JOHANNES BACKS has headed Heidelberg University's Institute of Experimental Cardiology since 2018. He studied medicine at the universities of Giessen, Heidelberg and Freiburg from 1991 to 1998 and completed his doctorate at Heidelberg University Hospital in 2002. From 2003 to 2007 he worked as a postdoc under molecular biologist Eric N. Olson at UT Southwestern Medical Center in Dallas (USA). Following his return to Heidelberg in 2007, he headed an Emmy Noether Junior Research Group in the university hospital's cardiology department until 2012. In 2013 Johannes Backs became W3 Professor for Epigenetic Regulatory Mechanisms in the Myocardium at Heidelberg University's Medical Faculty Heidelberg and Professor at the German Centre of Cardiovascular Research (DZHK). From 2015 to 2018, he was Director of the Department of Molecular Cardiology and Epigenetics at Heidelberg University Hospital. His research focuses on epigenetic regulatory mechanisms in the heart.

Contact: johannes.Backs@
cardioscience.uni-heidelberg.de

„Die chronische Herzschwäche ist in Deutschland der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen.“

werden (Translation). Dazu entfernen die Enzyme von den Histonen bestimmte chemische Gruppen (Acetylgruppen). Der von dem chemisch modifizierten Histon verpackte DNA-Abschnitt kann dann nicht mehr abgelesen, in das Botenmolekül RNA umgeschrieben und von den dafür zuständigen zellulären Werkstätten in Protein übersetzt werden. Die Histon-Deacetylase 4 (HDAC4) zeichnet sich zudem dadurch aus, dass sie sehr eng mit bestimmten Transkriptionsfaktoren wechselwirkt, also mit Proteinen, die für den Start der Transkription zuständig sind.

Und noch eine Eigenschaft unterscheidet HDAC4 stark von anderen Histon-Deacetylasen: Eine Modulation von HDAC4 wirkt sich auch auf bestimmte zelluläre Stoffwechselprozesse aus. Strukturell besteht HDAC4 aus einer enzymatisch aktiven und einer enzymatisch inaktiven Proteindomäne. Die systolische Herzschwäche wird verhindert über eine Protein-Protein-Interaktion der enzymatisch inaktiven Proteindomäne; die diastolische Herzschwäche wird begünstigt von der enzymatisch aktiven Domäne. Für beide Mechanismen haben wir inzwischen potenzielle Therapieprinzipien gefunden, die sich derzeit in Entwicklung befinden.

Das Projekt wird vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung gefördert und vom Lead Discovery Center in Dortmund umgesetzt, einem wichtigen Bindeglied zwischen akademischer Forschung und Industrie, das erstklassige Wissenschaft in die Entwicklung innovativer Medikamente überführt, um neue Therapiemöglichkeiten zu eröffnen. Als Partner hat das internationale Pharmaunternehmen Novo Nordisk einen Optionsvertrag abgeschlossen, um alle Schritte auf dem Weg zum innovativen Medikament in die klinische Anwendung zu übernehmen. Es besteht also Hoffnung, dass HDAC4-Modulatoren schwache Herzen wieder erstarren lassen könnten. ●