

Der **Biologie-Preis 2012** wurde Frau **Alessandra Moretti**, München, für ihre grundlegenden Arbeiten über die Bedeutung von Stammzellen in der Entwicklung des humanen Herzens und der Untersuchung von erblichen Herzkrankheiten verliehen.

Pluripotente Stammzellen als Krankheitsmodelle in der Kardiologie

ALESSANDRA MORETTI

Über die letzten Jahre konnten in der Stammzellbiologie beachtliche Fortschritte erzielt werden. Transkriptions-faktor-basierte Reprogrammierung ermöglicht, einen lang gehegten Traum der Stammzellbiologie zu realisieren: nämlich die Möglichkeit, pluripotente Zellen eines spezifischen Patienten herzustellen und damit die molekularen Mechanismen der Erkrankung in der Kulturschale zu studieren und Pharmaka auf die Beeinflussung des Phänotyps in Screens zu untersuchen (Abbildung 1). Für die Entdeckung der induzierten Pluripotenz wurden Dres. Shinya Yamanaka und John Gurdon mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin 2012 ausgezeichnet. Obwohl die induzierte pluripotente Stammzell-(iPS) Technologie noch jung ist, haben bereits einige Studien ihr Potenzial in der Analyse von Krankheitsphänotypen verschiedener Mendelscher Erbgänge unter Beweis gestellt. Arbeiten unserer Gruppe konnten über die letzten Jahre zeigen, daß menschliche iPS-Zellen die Möglichkeit bieten, spezifische Mechanismen kardialer Erbkrankheiten (LQT1-Syndrom, catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT) und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)) in patienten-spezifischen Kardiomyozyten zu studieren und Medikamente zur Verbesserung der Pathologie zu untersuchen.



Alessandra Moretti, Leiterin der Molekularen Kardiologie an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Trägerin des Biologie-Preises 2012

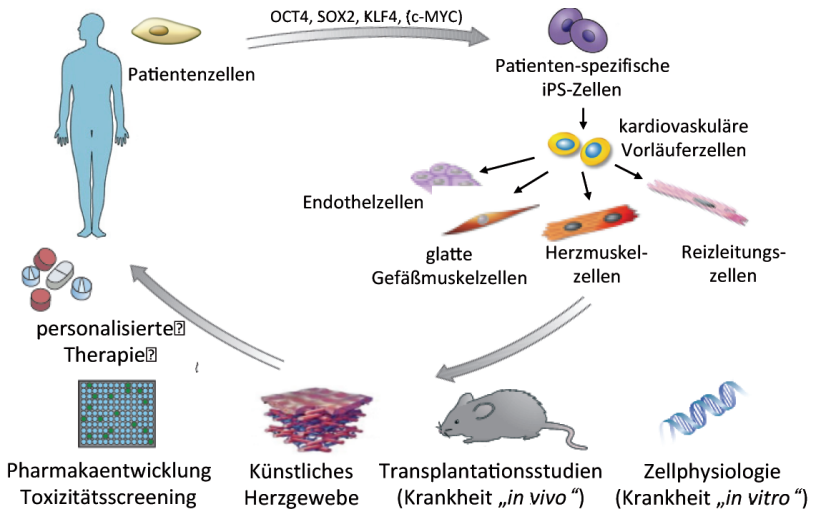


Abbildung 1: Mögliche Anwendungen von Patientenspezifischen iPS-Zellen in der Kardiologie.

Das LQT1-Syndrom ist eine vererbte Störung der Erregungsbildung und -ausbreitung im Herzen. Mutationen im *KCNQ1*-Gen resultieren in einer verzögerten Repolarisationsphase des Aktionspotentials. Bei prädisponierten Patienten kann dies zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen. Das *KCNQ1*-Gen kodiert für die α -Untereinheit der langsamen Komponente des auswärtsgerichteten Kaliumstroms I_{Ks} . Dieser Kaliumkanal besteht als Homotetramer aus vier α -Untereinheiten und ist physiologisch für die späte Plateauphase des kardialen Aktionspotentials verantwortlich. Elektrophysiologische Einzelzellanalysen zeigten eine deutliche Verlängerung der Aktionspotentialdauer in atrialen und ventrikulären Kardiomyozyten, die aus iPS-Zellen von Patienten mit LQT1-Syndrom gewonnen wurden.

Weitere Untersuchungen konnten beweisen, daß die R190Q-KCNQ1 Mutation in diesen Patienten zu einem dominant-negativen „Trafficking“-Defekt mit einer 70–80% Reduktion des I_{Ks} Stromes und einer veränderten Kanaleigenschaft führt. Die LQT1 Myozyten zeigten ein erhöhtes Ansprechen auf Katecholamin-induzierte Tachyarrhythmien, die durch die Applikation von β -Blockern effektiv verhindert werden konnte (Abbildung 2) (1).

Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT1) ist ebenfalls eine kardiale Erbkrankheit. Diese Erkrankung ist durch Stress-

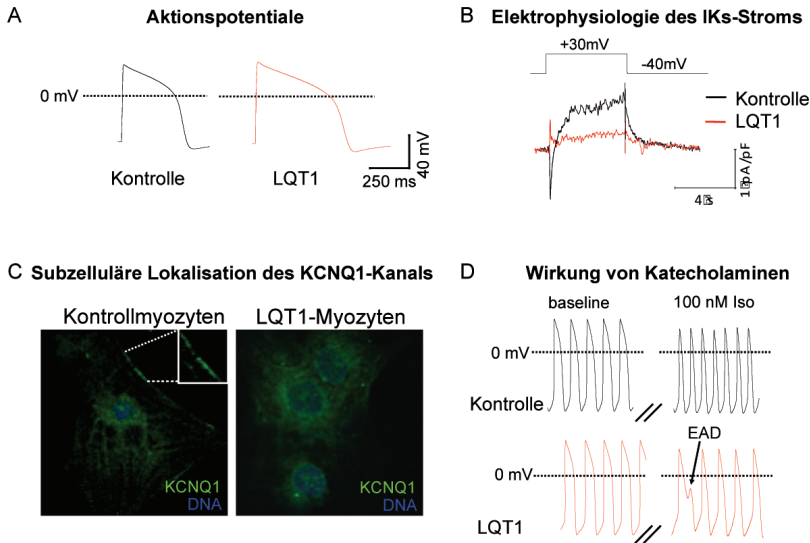


Abbildung 2: Herzmuskelzellen aus LQT1-iPS-Zellen rekapitulieren den Phänotyp der Erkrankung. Die ventrikulären Herzmuskelzellen der LQT1-Patienten zeigten ein deutlich verlängertes Aktionspotential (A) und eine Reduktion des I_{Ks}-Stromes um fast 80% (B). Verantwortlich dafür war die Punktmutation des Kanals, die Translokation des Proteins aus dem endoplasmatischen Retikulum zur Plasmamembran in den patientenspezifischen Kardiomyozyten hemmt (C). Unter catecholaminergen Stress entwickelten die LQT1-Myozyten eine signifikant höhere Inzidenz von Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu Kontrollzellen (D).

induzierte ventrikuläre Arrhythmien bei jungen Patienten mit strukturell normalen Herzen charakterisiert. Autosomal dominante Mutationen im kardialen Ryanodin-Rezeptor 2 (RYR2) führen zu pathologischen Ca²⁺-Freisetzungen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) in der Diastole. Dies führt bei Patienten zu verzögerten Nachdepolarisationen (DADs), Arrhythmogenese und Kammerflimmern des Herzens.

Wir konnten zeigen, dass Kardiomyozyten von Patienten, die eine neue RYR2 S406L Mutation tragen, eine erhöhte intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration in der Diastole, eine reduzierte Ca²⁺-Konzentration des SR und eine erhöhte Anfälligkeit für Arrhythmien unter catecholaminergen Stress im Vergleich zu Kontrollzellen aufweisen.

Verantwortlich für diese zellbiologischen Defekte waren eine erhöhte Frequenz und Dauer der elementaren Ca²⁺-Freisetzung aus dem SR (Ca²⁺-Sparks). Dantrolen, ein Medikament, das hochwirksam bei

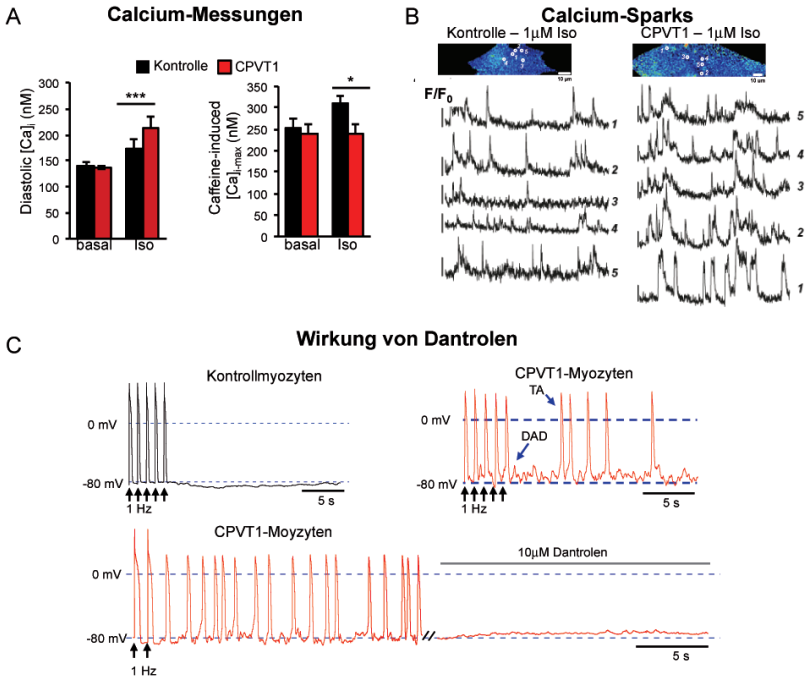


Abbildung 3: Herzmuskelzellen aus CPVT1-iPS-Zellen rekapitulieren den Phänotyp der Erkrankung. Unter Katecholaminen zeigten die Herzmuskelzellen der CPVT1-Patienten eine signifikante Erhöhung der diastolischen Ca^{2+} -Konzentration und eine Reduktion des SR- Ca^{2+} Gehaltes (A). Verantwortlich dafür war die Punktmutation des RYR2-Kanals, die für eine Undichtigkeit des Kanals sorgt. Dies spiegelt sich in der Häufigkeit und Dauer der Ca^{2+} -Sparks wieder (B). Im Vergleich zu Kontrollzellen entwickelten die CPVT1-Myozyten eine signifikant höhere Inzidenz von Herzrhythmusstörungen, die durch Dantrolen effektiv behandelt werden konnten (C).

Patienten mit maligner Hyperthermie eingesetzt wird, konnte die erkrankten Ca^{2+} -Sparks wieder normalisieren und bewahrte die CPVT1-Kardiomyozyten der Patienten vor dem arrhythmogenen Phänotyp (Abbildung 3) (2).

Diese Ergebnisse beweisen das Potential der iPS-Zelltechnologie, neue Modelle für menschliche Erkrankung zu etablieren und Plattformen zu schaffen, um in patienten-spezifischen Zellen Pharmaka auf die Beeinflussung eines Krankheitsphänotyps zu testen.

Referenzen

1. Moretti A, Bellin M, Welling A, Jung CB, Lam JT, Bott-Flügel L, Dorn T, Goedel A, Höhnke C, Hofmann F, Seyfarth M, Sinnecker D, Schömig A & Laugwitz KL. (2010). Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long-QT Syndrome. *N Engl J Med.* 363: 1397–409.
2. Jung B, Moretti A, Mederos y Schnitzler M, Iop L, Storch U, Pfeiffer S, Bellin M, Dorn T, Gödel A, Dirschinger R, Seyfarth M, Lam JT, Sinnecker D, Gudermann T, Lipp P & Laugwitz KL. (2012). Dantrolene rescues arrhythmogenic RYR2 defect in a patient-specific stem cell model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *EMBO Mol Med.* 3:180–191.