

Cardiologyx Update Davos: MicroRNAs

Vom Zell-Müll zu einer vielversprechenden Therapieoption

MicroRNAs sind in den letzten Jahren in das Zentrum der kardiovaskulären Forschung gerückt; denn vieles spricht dafür, dass sie in verschiedene Remodeling-Vorgänge eingreifen und deshalb sowohl bei der Behandlung der Herzinsuffizienz als auch des Vorhofflimmerns ein interessantes therapeutisches Target darstellen könnten.

Lange Zeit galten sie als Müll in der Zelle. Die Rede ist von den kurzen Ribonukleinsäureketten im Zellkern, auch MicroRNAs genannt. Sie wurden erstmals 1993 von einem amerikanischen Biologen in den Zellen des Fadenwurms beschrieben. „Sie enthalten selbst keine Erbinformationen für Proteine, regulieren jedoch die Proteinsynthese und steuern ein Netzwerk von Genen“, sagte **Prof. Dr. med. Stefanie Dimmeler** von der Kardiologischen Universitätsklinik in Frankfurt. Somit beeinflussen sie die Entwicklung, Vermehrung und Funktion von Zellen. So ist die Art und Menge der MicroRNAs bei vielen Krankheiten verändert, unter anderem auch bei kardiologischen Krankheitsbildern wie Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen. „Deshalb sind MicroRNAs in den letzten Jahren zunehmend in das Zentrum der kardiologischen Forschung gerückt“, so Dimmeler. Wesentlich neue Erkenntnisse zu einer möglichen Rolle der MicroRNAs wurden z.B. bei Patienten mit Vorhofflimmern im Hinblick auf die mit der Rhythmusstörung einhergehenden atrialen Remodeling-Prozesse gewonnen.

Rolle der MicroRNAs bei Remodeling

Bei der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns sind zwei arrhythmogene Hauptmechanismen beteiligt, nämlich die Ektopie und die kreisende Erregung, auch Reentry genannt. Letztere basiert zum einen auf funktionellen elektrophysiologischen Veränderungen wie einer Verkürzung der Refraktärzeit als Folge einer veränderter Funktion oder Expression von Ionenkanälen, zum anderen auf einem strukturellen Substrat beispielsweise durch Narben oder Fibrosierungen.

Beim elektrischen Remodeling, insbesondere bei der Verkürzung der Aktionspotenzialdauer spielen MicroRNAs eine wichtige Rolle; denn sie verändern die Expression spezifischer Ionenkanäle und deren Aktivität. Entsprechendes gilt auch für das strukturelle Remodeling. In tierexperimentellen Untersuchungen waren bei Fibrosierungen bestimmte MicroRNAs in den atrialen Fibroblasten vermindert, was mit einer vermehrten Expression des Transforming Growth-Factor (TGF) beta 1 und des TGF-beta 1-Rezeptors einherging. Andere MicroRNAs dürften als Regulator der atrialen Kollagenproduktion direkt profibrotisch wirken.

Potenzial als Therapieansatz und als Biomarker

„Da MicroRNAs in viele verschiedene Remodeling-Vorgänge eingreifen, bieten sie sich in der kardiovaskulären Medizin und speziell



beim Vorhofflimmern als ein interessantes therapeutisches Target an“, so Dimmeler. Eine gezielte Manipulation ihrer Funktion ist mit Hilfe spezifischer MicroRNA-Antagonisten relativ einfach möglich. Die komplementärsträngigen Antagonisten binden sich spezifisch an die MicroRNAs und schalten sie somit aus. Das bietet die Möglichkeit, fibrotische Prozesse zu hemmen und somit dem strukturellen Remodeling beim Vorhofflimmern entgegenzuwirken.

Aber auch als Biomarker könnten MicroRNAs im klinischen Alltag Bedeutung erlangen. Bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte nämlich gezeigt werden, dass spezifische MicroRNAs im Plasma im Vergleich mit herzgesunden Patienten signifikant erniedrigt sind. Daraus ergibt sich, dass mit Hilfe von MicroRNAs das Ausmaß der atrialen Umbauvorgänge erfasst werden kann, was wiederum Konsequenzen für die Therapie des Vorhofflimmerns beim einzelnen Patienten haben könnte.

Die Vermutung, dass MicroRNAs als neue Biomarker und als innovativer Therapieansatz bei Patienten mit Vorhofflimmern die klinische Reife erlangen könnten, basiert fast ausschliesslich auf experimentellen Daten und ist somit rein hypothetisch. Doch Visionen von heute sind bekanntlich die Realitäten von morgen.

▼ Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: Cardiology Update 2013, 13.02.2013 in Davos

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Familienanamnese kann diagnoseweisend sein

Eine seltene Ursache des akuten Herztodes, vor allem bei jungen Menschen ist die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Dabei handelt es sich um eine genetisch determinierte Erkrankung, die durch Mutationen in Proteinen der Desmosomen verursacht wird.

Als Ursache des akuten Herztodes müssen insbesondere bei jungen Menschen neben Ionenkanal-Erkrankungen auch Kardiomyopathien, insbesondere die hypertrophe und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie diskutiert werden. „Typischerweise tritt bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie das fatale Ereignis bei körperlicher Belastung insbesondere Leistungssport auf“, sagte **Prof. Dr. med. H. Calkins**, Baltimore. Meist seien Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren betroffen.

Umwandlung der Herzmuskulatur in Fettgewebe

Charakteristischerweise wird bei dieser Erkrankung die Muskulatur der freien Wand des rechten Ventrikels in Binde- und Fettgewebe umgewandelt. Dadurch entstehen umschriebene Aussackungen im Sinne von kleinen Aneurysmata. Das Leitsymptom der Erkrankung sind Herzrhythmusstörungen im Sinne von ventrikulären Extrasystolien bis hin zu Synkopen bzw. dem akuten Herztod. „Die Diagnosestellung ist nicht immer einfach, so dass die Erkrankung meist erst nach einem lebensbedrohlichen arrhythmogenen Ereignis gestellt wird“, so Calkins. Deshalb sei es notwendig, insbesondere bei jungen Patienten mit plötzlich einsetzenden Schwindelattacken bzw. Synkopen an diese Erkrankung zu denken.

Der Weg zur Diagnose

Bereits die Familienanamnese, d.h. das Auftreten des plötzlichen Herztodes von Familienangehörigen im Alter unter 35 Jahren kann auf die Erkrankung hinweisen. Bei entsprechendem Verdacht ist deshalb immer eine weitergehende Diagnostik erforderlich. Typisch für die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist die Epsilon-Welle im EKG. Dazu kommen T-Negativierungen in den rechtspräkordialen Ableitungen V1 und V2 und evtl. eine Verbreiterung des QRS-Komplexes im Sinne eines Linksschenkelblocks. Echokardiographisch kann allerdings nur in fortgeschrittenen Stadien eine Vergrößerung bzw. eine Hypokinesie des rechten Ventrikels nachgewiesen werden. Die Einlagerung von Fett in die Herzmuskulatur entzieht sich häufig dem echokardiographischen Nachweis. „Grundsätzlich sind die diagnostischen Möglichkeiten der Echokardiographie bei diesem Krankheitsbild geringer als bei anderen Herzerkrankungen“, so Calkins.

Am aussagekräftigsten sei das MRT, mit dem die Veränderungen im Bereich der Herzmuskulatur, insbesondere die Fettlagerungen und auch die Aussackungen am besten nachgewiesen werden können. Lässt sich mit diesen Verfahren die Diagnose nicht mit



letzter Sicherheit nachweisen oder ausschliessen, so ist die invasive Diagnostik incl. Herzmuskelbiopsie indiziert. „Doch auch mit der Biopsie lässt sich diese Erkrankung nicht mit letzter Sicherheit ausschliessen, da nicht immer ein diffuser Befall vorliegt“, so Calkins.

Genetik erfordert familiäre Abklärung

Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, d.h. jedes Kind eines betroffenen Patienten hat eine 50%ige Wahrscheinlichkeit für eine entsprechende Erbanlage. Heute geht man davon aus, dass Veränderungen in den Mutationen in Proteinen der Desmosomen, die für den Zellkontakt der Zellen wichtig sind, die Erkrankung auslösen. In den letzten Jahren wurden mehrere Gen-Mutationen beschrieben z.B. die Mutation des DSP-Gens, welches für das Zelladhäsionsprotein Desmoplakin kodiert. „Eine zuverlässige Gen-Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluss dieser Erkrankung steht jedoch bisher nicht zur Verfügung“, so Calkins. Angesichts des genetischen Risikos sei es jedoch wichtig, erstgradige Verwandte, insbesondere Kinder von betroffenen Patienten regelmässig alle 2 bis 3 Jahre zu untersuchen, wobei neben einem Langzeit- und Belastungs-EKG auch eine Echokardiographie und ein MRT durchgeführt werden sollte.

Wann ist ein ICD indiziert?

Angesichts des erhöhten Risikos für maligne Herzrhythmusstörungen sollten betroffene Patienten starke körperliche Belastungen, insbesondere Leistungssport meiden, da in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das fatale Ereignis im Zusammenhang mit sportlichen Aktivitäten aufgetreten ist. Als medikamentöses Therapieprinzip sind Betablocker sinnvoll. „Doch nur mittels ICD lässt sich der akute Herztod letztendlich verhindern“, so Calkins. Indiziert ist die Implantation eines solchen Systems immer dann, wenn ein synkopales Ereignis aufgetreten ist oder eine ventrikuläre Tachykardie dokumentiert oder ein akuter Herztod überlebt wurde. Darüber hinaus sollte die Indikation für den ICD auch dann gestellt werden, wenn in der Familie Fälle eines akuten Herztodes im jungen Lebensalter aufgetreten sind.

▼ Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: Cardiology-Update 2013, 13.02.2013 in Davos