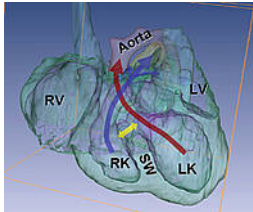


## Dem Herzfehler auf der Spur



*Dreidimensionale Aufnahme eines Mäuseherzens. RK und LK bezeichnen die rechte und die linke Herzkammer; RV und LV stehen für die jeweiligen Vorhöfe. SW kennzeichnet die Herzscheidewand zwischen den Kammern, die nicht vollständig geschlossen ist. (Aufnahme: E. Lang und A. Fischer)*

**Angeborene Fehlbildungen am Herzen lassen sich in vielen Fällen auf eine Fehlfunktion bestimmter Gene zurückführen. Welche Mechanismen auf molekularer Ebene dafür verantwortlich sind, konnten jetzt Forscher der Universität Würzburg aufklären. Ihre Ergebnisse veröffentlicht die Arbeitsgruppe um den Mediziner Manfred Gessler Ende März in der Fachzeitschrift *Circulation Research*.**

Etwa eines von hundert Neugeborenen kommt heutzutage mit einem Herzfehler auf die Welt. Herzfehler bilden damit die häufigste Variante angeborener Fehlbildungen. Kein Wunder, dass Wissenschaftler auf der ganzen Welt schon seit langem intensiv nach möglichen Verantwortlichen suchen. Auch das Biozentrum der Universität Würzburg war und ist an dieser Suche beteiligt.

Vor etwa zehn Jahren konnten am Lehrstuhl für Physiologische Chemie I Manfred Gessler und seine Mitarbeiter drei Gene identifizieren, die bei der Entwicklung des Herzens in der Embryonalzeit eine wichtige Rolle spielen: *Hey1*, *Hey2* und *HeyL*. Sind eines oder mehrere dieser drei defekt, kann das Herz nicht planmäßig wachsen – die Herzscheidewand schließt sich nicht vollständig und die Herzklappen funktionieren nur fehlerhaft. Der exakte Weg vom Gen zum missgebildeten Herz war jedoch lange unklar. Erst vor kurzem gelang es der Gruppe, die Details auch auf molekularer Ebene aufzudecken.

„Arbeiten eines oder mehrere Gene aus der *Hey*-Gruppe nicht oder nur fehlerhaft, bilden sich im Herzen des Embryo zu wenig mesenchymale Zellen“, erklärt Manfred Gessler die entscheidende Entdeckung. Diese Zellen bilden sozusagen das embryonale Bindegewebe. Im Laufe einer regulären Embryonalentwicklung wandern sie in großer Zahl aus der Herzinnenauskleidung heraus und bilden später Herzklappen und Teile der Herzscheidewand. Träger des Gendefekts schicken zu wenige Zellen auf die Wanderschaft; das Gewebe wächst unvollständig heran.

Um diesen Nachweis führen zu können, mussten Gessler und sein Mitarbeiter Andreas Fischer Hilfe auch außerhalb des Biozentrums in Anspruch nehmen. Vom Graduiertenkolleg „Organogenese“ der Universität Würzburg war Esra Lang gefragt. Am Lehrstuhl für Biophysik von Prof. Peter Jakob war Lang dafür zuständig, mittels Magnetresonanztomographie detailreiche, dreidimensionale Abbildungen von den

Herzen der Mäuseembryonen zu erzeugen. Keine leichte Aufgabe, wenn man bedenkt, dass ein Herz in diesem Entwicklungsstadium kaum einen Millimeter groß ist.

Möglich wurden die Aufnahmen unter anderem, weil in Würzburg ein Super-Magnet steht, dessen Magnetfeld mehrere hunderttausend Mal stärker ist als das der Erde. „Das ist das Beste, was es zurzeit gibt“, sagt Manfred Gessler. Vergleichbare Technik findet man seines Wissens in Europa nur noch in Oxford.

Unterstützung kam auch aus dem Rudolf-Virchow-Zentrum: Dort arbeitet Prof. Peter Friedl mit einem Mikroskop, das die Aufnahme von Langzeit-Videofilmen im mikroskopischen Bereich erlaubt. Mit Hilfe dieser Technik konnten die Wissenschaftler in einer Art Zeitraffer-Film sichtbar machen, welche Gendefekte die Wanderschaft der mesenchymalen Zellen wie stark reduziert.

„Wir konnten mit unseren Untersuchungen nachweisen, dass ein bestimmter Signalweg, für den die *Hey*-Gene verantwortlich sind, essentiell ist, um die betroffenen Strukturen im Herz zu bilden“, erklärt Gessler die Bedeutung seiner Arbeit.

Vollständig gelöst ist das Rätsel damit allerdings noch nicht: *Hey*-Gene regulieren genau genommen nämlich nur die Aktivität anderer Gene. Was also auf dem Weg von *Hey* zur Zellwanderung passiert, läuft für den Wissenschaftler zum Teil noch immer in einer „Blackbox“ ab. Logisch, dass dies der nächste Schritt ist, den Gessler und seine Arbeitsgruppe aufklären wollen.

*Andreas Fischer, Christian Steidl, Toni U. Wagner, Esra Lang, Peter M. Jakob, Peter Friedl, Klaus-Peter Knobloch and Manfred Gessler: Combined Loss of Hey1 and HeyL Causes Congenital Heart Defects Because of Impaired Epithelial to Mesenchymal Transition*

*Circulation Research DOI: 10.1161/01.RES.0000260913.95642.3b*

**Ansprechpartner:** Prof. Dr. Manfred Gessler, Tel.: (0931) 888 4159; E-Mail: [gessler@biozentrum.uni-wuerzburg.de](mailto:gessler@biozentrum.uni-wuerzburg.de)

Von: [Gunnar Bartsch](#)