

Hattrick bei der Entschlüsselung von Herzinfarktgenen

Wissenschaftlern der Universität zu Lübeck gelang es, gemeinsam mit europäischen und amerikanischen Kollegen in drei groß angelegten Studien neue Gene für den Herzinfarkt zu entdecken. Die Arbeiten wurden am 8. Februar 2009 parallel in der Online-Ausgabe des renommierten Fachmagazins *Nature Genetics* publiziert. An jeder der Publikationen sind die Forscher der Universität zu Lübeck federführend beteiligt.

Damit knüpfen die Lübecker Wissenschaftler nahtlos an ihre Erfolge aus dem Jahr 2007 an, indem sie die allererste systematische Studie zur Vererbung des Herzinfarktes im angesehenen *New England Journal of Medicine* veröffentlicht haben (Samani et al. 2007). In dieser Arbeit sowie in den aktuellen Studien wurde das gesamte menschliche Genom mit Hunderttausenden genetischer Marker bei Tausenden Patienten abgesehen. Für jeden einzelnen DNA-Marker, der stellvertretend für einen winzigen Chromosomenabschnitt steht, wurde berechnet, ob es Varianten gibt, die bei Herzinfarktpatienten gehäuft vorkommen. Das Ergebnis ist eine immer länger werdende Liste von Genen, die in überraschender Weise ursächlich für den Herzinfarkt verantwortlich sind. Neben den Lübecker Wissenschaftlern waren auch ihre norddeutschen Kollegen der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel an der Studie beteiligt - Molekularbiologen, Genetiker und Mediziner. Gemeinsam betreiben die beiden schleswig-holsteinischen Universitäten die Biodatenbank popgen. Für die neuen Studien hatten auch mehr als 5.000 schleswig-holsteinische Patienten und herzgesunde Personen ihr Blut an popgen gespendet.

Die erste der drei Arbeiten beschreibt eine Studie von Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann und Prof. Dr. Heribert Schunkert sowie weiteren Kollegen, die von PD Dr. rer. biol. hum. Inke R. König und Prof. Dr. rer. nat. Andreas Ziegler ausgewertet wurde. In dieser Studie wur-

den eine Million genetische Marker bei 1.200 Patienten mit Herzinfarkt und bei einer gleich großen Anzahl gesunder Probanden untersucht (Erdmann et al. 2009).

Die nachgeschalteten Kontrolluntersuchungen an weiteren 25.000 Patienten und gesunden

Personen bestätigten den initialen Verdacht: Auf den Chromosomen 3 und 12 sitzen Gene, deren Varianten den Herzinfarkt verursachen können. Bei einem dieser Gene, dem so genannten MRAS-Gen, wird vermutet, dass es eine wichtige Rolle in der Gefäßbiologie spielt. Beim zweiten Gen, dem HNF1A-Gen, besteht eine enge Beziehung zum Cholesterinstoffwechsel. Beide Gene und die zugrunde liegenden Mechanismen bieten völlig neue Ansätze, die Vererbungsmuster beim Herzinfarkt zu verstehen und Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Das besondere Element der zweiten Arbeit liegt darin, dass Dr. David Trégouët aus Paris gemeinsam mit seinen europäischen Kollegen nicht nur einzelne genetische Marker bezüglich ihres Einflusses auf das Herzinfarktrisiko, sondern Kombinationen aus bis zu zehn benachbarten Markern untersucht hat (sog. Haplotypen; Trégouët et al. 2009). Damit lässt sich eine noch höhere Dichte der genetischen Information ableiten, als dies für einzelne Marker der Fall ist. Mit der erhöhten Informationsdichte steigt aber auch die erforderliche Rechnerkapazität, um diese Auswertungen überhaupt durchführen zu können. Dr. Trégouët hat nun weltweit erstmalig die Europäische EGEE Grid Struktur für diese umfangreichen Analysen verwendet. Das EGEE-Grid besteht aus 41.000 Hauptprozessoren (CPUs, central processing units), die insgesamt jeden Tag rund um die Uhr Speicherplatz von rund fünf Petabyte (fünf Millionen Gigabyte) auf Festplatte und Bändern zur Verfügung stellen. Das Netz führt 100.000 Rechenaufga-



Prof. Dr. Heribert Schunkert
(Fotos: UK S-H)

ben gleichzeitig durch und wird von der Europäischen Union finanziert. Mit dieser Methodik konnte das ebenfalls von der EU geförderte Konsortium Cardiogenics, welches in Lübeck koordiniert wird, eine weitere Region, diesmal lokalisiert auf dem Chromosom 6, identifizieren, die mit dem Herzinfarkttrisiko vergesellschaftet ist.

Das dort lokalisierte LPA-Gen reguliert die Konzentration eines bestimmten Lipoproteins - ein Partikel, das im Blut Fette wie beispielsweise das Lipoprotein (a) transportiert. Auch dieses Wissen lässt sich möglicherweise zukünftig für neue therapeutische Interventionen nutzen.

Der Hat trick* wird vervollständigt durch die Arbeit, die im Namen des Myocardial Infarction Genetics Consortium (an dem die Lübecker Wissenschaftler ebenfalls maßgeblich beteiligt sind) veröffentlicht wird (MIGen Consortium 2009).

Mit einem ähnlichen methodischen Ansatz wie in der ersten Arbeit konnten drei weitere bislang unbekannte Herzinfarktgene auf den Chromosomen 2, 6 und 21 identifiziert werden. Um diese Information auch statistisch sicher zu untermauern, wurden 12.000 Patienten mit Herzinfarkt mit ebenso vielen Gesunden verglichen. Darüber hinaus zeigt die Arbeit, dass bei Menschen, die nicht nur einen, sondern mehrere der genetischen Marker in sich tragen, die Herzinfarkt Wahrscheinlichkeit mehr als verdoppelt ist. Je höher die Anzahl der jetzt identifizierten Krankheitsgene ist, desto höher war das Krankheitsrisiko. Dieses Wissen wird zukünftig helfen, das Herzinfarkttrisiko zu bestimmen, um frühzeitig präventiv tätig zu werden. Das Ziel ist somit, das Risiko für das Entstehen eines Herzinfarktes durch vorbeugende Maßnahmen zu verringern.

Jedes Jahr sterben in Europa rund 750.000 Menschen an einem Herzinfarkt. Die zugrunde liegende Atherosklerose der Herzkranzarterien und der Herzinfarkt gehören damit in Deutschland zu den mit Abstand häufigsten Todesursachen. Neben traditionellen Risikofaktoren wie

Alter, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen und Übergewicht spielen vererbte Risikofaktoren bei der Entstehung der Erkrankung eine erhebliche Rolle.

Die drei oben genannten Manuskripte fügen nun bedeutsame Puzzlesteine in das bislang nur unvollständig vorlie-



Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann

gende Bild der Vererbung des Herzinfarktes ein. Die Arbeiten liefern darüber hinaus wieder überraschende Einblicke in die Entstehungsmechanismen der Erkrankung, da Gene identifiziert wurden, die bislang nicht als relevant für den Herzinfarkt angenommen wurden.

Dieses Wissen wird zukünftig in neue medikamentöse Therapien und zuvor in eine verbesserte Risikobewertung für bislang noch nicht erkrankte Personen münden. Aus deutscher Sicht ist besonders erfreulich, dass praktisch alle relevanten Gene, die bislang für das Herzinfarkttrisiko identifiziert wurden, im Rahmen eines Projekts ermittelt wurden, welches in Lübeck koordiniert wird (www.cardiogenics.eu; 1-4).

Die neuen Befunde lassen eine Vielzahl wissenschaftlicher, aber auch medizinisch-klinischer Schlussfolgerungen zu. Erstens, so Prof. Dr. Jeanette Erdmann, bieten die jetzt identifizierten Marker neue Ansätze, um risikobehaftete Personen zu identifizieren. Das Ziel ist, die Möglichkeiten der präventiven Behandlung auf solche Menschen zu konzentrieren, die das höchste Risiko für einen Herzinfarkt in sich tragen. Zweitens, so betont PD Dr. Inke König, hätten diese Erfolge ohne die Entwicklung neuer statistischer und informatischer Methoden nicht erreicht werden können. Erst mit solchen Verfahren

* Als Hat trick beschreibt man bei sportlichen Veranstaltungen, z. B. beim Fußball, einen dreimaligen Torerfolg hintereinander in einer Halbzeit durch denselben Spieler.

konnten Zusammenhänge in diesen enormen Datenmengen gefunden werden. Drittens, so kommentiert Prof. Schunkert die Arbeiten, „sehen wir immer klarer, wie wenig wir die Entstehungsmechanismen des Herzinfarktes verstehen“. Traditionelle Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und erhöhtes Cholesterin sind zwar für die Ausbildung der Atherosklerose wichtig, aber es muss noch viele unentdeckte Mechanismen geben. Kaum eines der neu identifizierten Herzinfarktgene passt in die etablierten Klischees zur Entstehung des

Herzinfarktes. Die Frage, warum so viele Menschen in unserer Bevölkerung vom Herzinfarkt getroffen werden, muss also neu gestellt werden. „Es ist wahrscheinlich“, so Schunkert, „dass sich dabei völlig neue Wege auftun, an deren Anfang die neu entdeckten Herzinfarktgene stehen.“ Neue Mechanismen bedeuten aber auch neue Ansätze für die Prophylaxe und Behandlung des Herzinfarktes. Die Details herauszuarbeiten steht den Forschern nun bevor.

Rüdiger Labahn, UK S-H