

## Presseinformationen

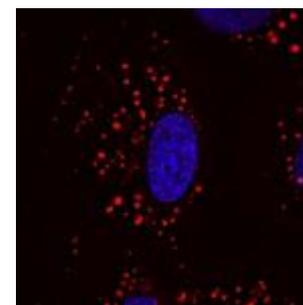
Presseinformation Nr. 053 vom 27. April 2016

### Molekulare Ursache für Herzmuskelschwäche bei Barth-Syndrom entdeckt

Barth-Syndrom Patienten leiden unter einer angeborenen Herzmuskelschwäche. Wie diese entsteht, haben Göttinger Wissenschaftler jetzt enträtselt. Veröffentlicht in EMBO Molecular Medicine.

(umg) Die genetische Ursache für das Barth-Syndrom (BTHS) ist seit fast 20 Jahren bekannt. Ein spezieller Gendefekt führt zu der seltenen, aber schweren Erbkrankheit. Betroffene leiden an verschiedenen Symptomen, besonders schwerwiegend ist eine ausgeprägte Herzmuskelschwäche (Kardiomyopathie). Warum sich der Gendefekt vor allem auf Herzmuskelzellen auswirkt, war bisher unklar.

Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) um Prof. Dr. Peter Rehling, Direktor des Instituts für Zellbiochemie und Mitglied im Herzzentrum der UMG sowie im Göttinger Zentrum für molekulare Biowissenschaften (GZMB), sind der molekularen Ursache für diese Besonderheit nachgegangen. Das Ergebnis ihrer Forschungen: Die Veränderung (Mutation) des Gens führt zu entscheidenden Veränderungen in den zellulären Energiekraftwerken (Mitochondrien) – und das speziell in Herzmuskelzellen. Die Störungen beeinträchtigen die Leistung der Mitochondrien. Die Energiekraftwerke können Herzzellen nur noch schlecht mit Energie versorgen. Die Erkenntnisse der Forscher sind ein wichtiger Schritt, um die Erkrankung „Barth-Syndrom“ besser zu verstehen und Anhaltspunkte für eine Behandlungsstrategie zu bekommen. Die Forschungsergebnisse stammen aus einem Projekt des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereichs SFB 1002 „Modulatorische Einheiten bei Herzinsuffizienz“ und wurden im Februar 2016 in der Fachzeitschrift „EMBO Molecular Medicine“ veröffentlicht.



Mikroskopische Aufnahme von Herzzellen von Patienten mit BTHS: blau Zellkern, rot Mitochondrien. Zu sehen ist die defekte punktförmige Ausprägung der Mitochondrien. Mitochondrien haben ihre ursprünglich netzwerkartige Form verloren. Foto: umg



Senior- und Erstautor der Publikation: Prof. Dr. Peter Rehling (links) und Dr. Jan Dudek. Foto: privat

**Originalveröffentlichung:** Dudek J, Cheng IF, Chowdhury A, Wozny K, Balleininger M, Reinhold R, Grunau S, Callegari S, Toischer K, Wanders RJ, Hasenfuß G, Brügger B, Guan K, Rehling P. Cardiac-specific succinate dehydrogenase deficiency in Barth syndrome. *EMBO Mol Med* 8(2):139-54. doi: 10.15252/emmm.201505644 (2015).

## WIE MITOCHONDRIEN ENERGIE PRODUZIEREN

Mitochondrien sind für die zelluläre Energieproduktion perfekt ausgestattet: In ihrer inneren Hüllmembran ist ein ausgeklügeltes Kraftwerk installiert. Wie über ein Fließband werden Elektronen über mehrere Stationen befördert, die aus großen Proteinkomplexen bestehen. Am Ende des Prozesses werden die Elektronen an jenen Sauerstoff übergeben, der aus der Atemluft über das Blut in jede Zelle gelangt. Durch diesen Vorgang gewinnen die Mitochondrien Energie, die sie den Zellen zur Verfügung stellen können.

In Zellen, die besonders viel Energie benötigen, sind die Proteinkomplexe der inneren Mitochondrienmembran zu so genannten Superkomplexen zusammengelagert. Damit wird sichergestellt, dass Elektronen auf ihrem Weg von einem Komplex zum nächsten quasi nicht vom Fließband herunterfallen und verloren gehen. Das steigert die Effizienz der Energieproduktion und die Leistung der Mitochondrien. Außerdem können Elektronen so „auf Spur“ gehalten werden. Auf Irrwegen würden sie zur Gefahr für die Zelle: Denn sie tragen dazu bei, dass reaktive Sauerstoffverbindungen, so genannte „freie Radikale“, entstehen. Solche Radikale können Zellen erheblich schädigen.

## FORSCHUNGSERGEBNISSE

Der Gendefekt bei Patienten mit BTHS trifft vor allem die Mitochondrien. Er führt dazu, dass Zellen ein bestimmtes mitochondriales Lipid, das Cardiolipin, nicht mehr richtig bilden können. Eine Folge des Mangels an reifem Cardiolipin ist, dass Mitochondrien ihre ursprünglich netzwerkartige Form verlieren und stattdessen eine punktförmige Ausprägung haben. Cardiolipin findet sich vor allem in der inneren Hüllmembran der Mitochondrien und beeinflusst, wie die Proteinkomplexe in der Membran angeordnet sind. Es spielt damit eine entscheidende Rolle dafür, ob die Kraftwerke richtig arbeiten und die Zelle mit Energie beliefern können.

Warum genau beeinflusst ein Mangel an Cardiolipin die Leistung der Mitochondrien? Warum führt die Veränderung von Cardiolipin vor allem zu Herzmuskelschwäche? Ein genauere Blick auf das reife Cardiolipin brachte die Forscher einen entscheidenden Schritt weiter: Seine Zusammensetzung spielt eine wichtige Rolle. Cardiolipin kommt in verschiedenen Geweben in leicht veränderten Formen vor. Um die Form herzustellen, die im Herzen dominiert, ist genau

jenes Gen nötig, das bei BTHS mutiert ist.

In Untersuchungen von im Labor hergestellten Herzzellen von BTHS-Patienten und in Herzen von BTHS-kranken Mäusen konnten die Forscher bemerkenswerte Veränderungen feststellen. „In den BTHS-Zellen fanden wir deutlich weniger Superkomplexe in der Mitochondrienmembran. Die Mitochondrien produzierten zudem viel weniger Energie. Offenbar beeinflusst Cardiolipin die Verknüpfung der einzelnen Komplexe zu Superkomplexen,“ sagt Dr. Jan Dudek, Wissenschaftler im Institut für Zellbiochemie der UMG und Erstautor der Studie. Passend zu dieser veränderten Situation fanden die Forscher in BTHS-Zellen auch mehr freie Radikale als in gesunden Zellen.

Die Biochemiker beobachteten außerdem, dass einer der Proteinkomplexe, die in den Mitochondrien die Elektronen transportieren, in den Herz-Mitochondrien in ungewöhnlich geringen Mengen vorhanden war. Von jenem Proteinkomplex, dem sogenannten „Komplex II“, war bereits bekannt, dass für seinen Einbau in die Mitochondrienmembran Cardiolipin nötig ist. Außerdem ist Komplex II wichtig, um Fettsäuren für die Energieproduktion nutzen zu können. „Das Herz deckt einen Großteil seines Energiebedarfs durch Fettsäuren. Ohne Komplex II hat das Herz also ein Energieproblem“, sagt Prof. Dr. Gerd Hasenfuß, Vorsitzender des Herzzentrums der UMG und Sprecher des Sonderforschungsbereichs SFB 1002 „Modulatorische Einheiten bei Herzinsuffizienz“.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass der bei BTHS durch die Mutation ausgelöste Cardiolipin-Mangel Herzzellen offenbar gleich dreifach spezifisch schwächt“, sagt Prof. Rehling, Senior-Autor der Publikation. „Weniger Komplex II bedeutet eine schlechtere Fettsäureverwertung, weniger Superkomplexe und eine schlechtere Energieproduktion. Mehr freie Radikale verursachen den Zellen zusätzlichen Stress. Dieses Wissen bietet jetzt neue Ansatzpunkte, um in Zukunft möglicherweise neue Therapien für BTHS-Patienten zu entwickeln. Es liefert außerdem neue grundsätzliche Erkenntnisse für das Verständnis der Herzmuskelschwäche.“

## **DAS BARTH-SYNDROM**

Das Barth-Syndrom wird durch Mutation des Gens „tafazzin“ ausgelöst. Die Mutation wird X-chromosomal rezessiv vererbt, ausschließlich Männer erkranken an BTHS. Symptome zeigen sich in der Regel bereits gleich nach der Geburt oder in den ersten Lebensjahren. Neben einer Herzmuskelschwäche gehören zum Krankheitsbild vor allem Neutropenie, allgemeine Myopathie und Wachstumsstörungen. Die Herzmuskelschwäche ist in 14 Prozent der Fälle so

schwerwiegend, dass den Patienten nur durch eine Herztransplantation geholfen werden kann. Dank medizinischer Fortschritte lassen sich die Symptome der Krankheit heute lindern und die Lebenserwartung der Betroffenen hat sich deutlich erhöht.

#### WEITERE INFORMATIONEN:

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität

Institut für Zellbiochemie

Prof. Dr. Peter Rehling, Telefon: 0551 / 39-5947

[peter.rehling@medizin.uni-goettingen.de](mailto:peter.rehling@medizin.uni-goettingen.de)

Humboldtallee 23, 37073 Göttingen

© Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Tel. 0551-39-9959, [presse.medizin@med.uni-goettingen.de](mailto:presse.medizin@med.uni-goettingen.de)

[Übersicht](#) [nächste Mitteilung](#)

---

© Universitätsmedizin Göttingen | Georg-August-Universität | Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät