idw - Informationsdienst Wissenschaft
Nachrichten, Termine, Experten

Press release

Universitätsklinikum Würzburg
Kirstin Linkamp, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI)

09/10/2019
http://idw-online.de/en/news723177

Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine
transregional, national

Nadel im Heuhaufen gefunden - bahnbrechende Entdeckung zu Immunzellen die geschädigtes Gewebe nach Herzinfarkt heilen

Würzburger Gustavo Ramos entdeckt mit seiner Juniorforschungsgruppe am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz das Protein, das für die Bildung der heilungsfördernden T-Zellen nach einem Herzinfarkt verantwortlich ist. Darüber hinaus hat er hat den Ort lokalisiert, an dem die T-Zellen gebildet werden, in den mediastinalen Lymphknoten. Von dort aus wandern sie ins Herz, wo sie die frühe Heilung des geschädigten Herzmuskelgewebes unterstützen. Eine Verbindung zwischen der Größe des Infarkts, der Größe der Lymphknoten, der Menge der T-Zellen und der Regeneration des Herzens konnte ebenfalls gezeigt werden: Je schwerer der Infarkt, desto größer die Lymphknoten und desto besser die Heilung.

Lange hat er danach gesucht, jetzt hat er es gefunden: Den Teil des Proteins, der für die Bildung der T-Zellen verantwortlich ist, die als Helferzellen des Immunsystems eine frühe Heilung nach einem Herzinfarkt unterstützen. „Es war wie die Suche nach der Nadel im Heuhaufen“, resümiert Dr. Gustavo Ramos. Fünf Jahre suchte er danach, in den letzten Jahren wurde er unterstützt von seiner Juniorforschungsgruppe am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI), die vom Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) gefördert wird. Nicht nur die Nadel, das Protein, auch der Ort ist entscheidend für seine bahnbrechende Entdeckung. Denn erstmals konnte gezeigt werden, dass die T-Zellen nicht im Herzgewebe gebildet werden, sondern in den Lymphknoten. Je größer der Infarkt, desto größer der Lymphknoten und vermutlich auch desto besser die Heilung. Die Nuklearmedizin der Universitätsklinik Würzburg bestätigte Ramos‘ Ergebnisse aus den Untersuchungen am Mausmodell: Patienten wiesen nach einem Herzinfarkt im PET-CT (eine Kombination aus Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie) eine analoge Herz-, Lymphknoten- und T-Zell-Achse auf.

Es gibt 20.000 Proteine im Herzen. Ein für die Herzmuskelzellen wichtiges Strukturprotein ist das Myosin Heavy Chain Alpha (MYHCA). Würzburger Forscher haben nun herausgefunden, dass dieses Protein ein dominantes kardiales Antigen ist, welches die Entstehung von speziellen Immunzellen, den T-Zellen, nach einem Herzinfarkt aktiviert. Der Würzburger Oberarzt Prof. Dr. Ulrich Hofmann hatte schon im Jahr 2012 entdeckt, dass T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Wundheilung nach einem Herzinfarkt spielen. Der Biologe Dr. Gustavo Ramos vom Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI) knüpfte an diese Entdeckung an und hat jetzt mit seiner Juniorforschungsgruppe nicht nur herausgefunden, welcher Molekülabschnitt die Bildung von T-Zell-Rezeptoren auslöst, nämlich MYHCA614-629, sondern auch, wo sich die so genannten CD4+T-Zellen bilden: in den mediastinalen Lymphknoten, also in den Lymphknoten, die in der Mitte des Brustkorbs zwischen beiden Lungenflügeln liegen. Anschließend wandern sie ins Herz, wo sie die frühe Heilung des geschädigten Herzmuskelgewebes unterstützen.

Dank an das Team und das IZKF für die Förderung

„Mit diesen Entdeckungen habe ich mit meiner Juniorforschungsgruppe einen wichtigen Meilenstein erreicht und dafür möchte ich meinem gesamten Team herzlich danken, allen voran den Co-Autoren Murilo Delgobo, Chiara Gaal und Lotte Büchner. Chiara Gaal war maßgeblich an der Entdeckung des Myosin-Antigens beteiligt und kam mit einem Stipendium der Deutschen Herzstiftung zu uns, Lotte Büchner hat mit einem Stipendium der Deutschen Gesellschaft für

Kardiologie ihre Doktorarbeit bei uns geschrieben. Außerdem gilt mein Dank dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung, das unser Forschungsprojekt in großem Umfang gefördert hat."

Je schwerer der Infarkt, desto größer die Lymphknoten und desto besser die Heilung

Die Erkenntnisse aus den Untersuchungen am Mausmodell konnten in Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizin des Uniklinikums Würzburg an Herzinfarktpatienten bestätigt werden. Bei der nicht-invasiven PET-CT zeigte der Radioligand CXCR4 bei Patienten nach einem Myokardinfarkt vergrößerte Lymphknoten und eine erhöhte Zellzahl. „Bemerkenswerterweise korrelierte die Veränderung der Lymphknoten mit der Größe des Infarktes und scheinbar auch mit der Herzfunktion", berichtet Gustavo Ramos. „Das heißt, je schwerer der Infarkt, desto mehr herzreaktive T-Zellen bildet der Körper. Erste Untersuchungen sechs Monate nach dem Infarkt deuten zudem darauf hin, dass die Menge der T-Zellen mit der Regeneration des Herzens in Verbindung steht. Je größer die Lymphknoten, desto besser die Heilung."

Diese Beobachtung gilt es nun wissenschaftlich zu belegen sowie die Wundheilung längerfristig zu untersuchen. Ferner soll in Follow-up-Studien geprüft werden, ob auch andere Bildgebung-verfahren als das PET-CT für die Darstellung der Lymphknoten und entsprechend der Aktivierung der T-Zellen genutzt werden können, zum Beispiel die Magnetresonanztomographie.

Erkenntnisse helfen in der klinischen Praxis

Die Studie wurde jetzt im Journal of Clinical Investigation veröffentlicht (https://www.jci.org/articles/view/123859). Interessanterweise hat in diesem Journal schon Prof. Dr. Stefan Frantz vor 20 Jahren seine Erkenntnisse zu Entzündungsreaktionen nach einem Herzinfarkt publiziert. Damals war er Postdoc an der Harvard University in Boston, heute ist er Leiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik I am UKW und Mentor von Gustavo Ramos. „Ich freue mich sehr über diese Entwicklung, und dass sich so der Kreis schließt", kommentiert Stefan Frantz. „Die Erkenntnisse könnten uns helfen, demnächst auf einfache, nicht-invasive Weise die Patienten zu identifizieren, bei denen auf Grund des Immunsystems die Wundheilung beeinträchtigt sein könnte und die eine spezifischere Behandlung benötigen."

Die guten von den schlechten „Heilern" unterscheiden

Generell sei entscheidend, die Entzündung nach dem Infarkt zunächst nicht zu blockieren, da erst durch diese entzündlichen Prozesse das Immunsystem und somit die T-Zellen aktiviert wird und damit der Heilungsprozess angeregt wird. Bei einigen Patienten ist die Wundheilung aufgrund des Immunsystems jedoch beeinträchtigt. Sie bilden nicht so viele T-Zellen und möglicherweise auch schlechte T-Zellen. Denn nicht alle haben eine positive Wirkung auf die Wundheilung. Daher liegt ein weiterer Forschungsschwerpunkt der Juniorgruppe Ramos auf der Identifizierung spezifischer T-Zell-Profile, um die guten von den schlechten „Heilern" zu unterscheiden und zu prüfen, ob und wann sich gute T-Zellen in schlechte entwickeln und mehr schaden als helfen.

Unterstützt werden diese Forschungsvorhaben unter anderem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und vom Europäischen Forschungsnetzwerk ERA-CVD (European Rese-arch Area Network on Cardiovascular Diseases).

contact for scientific information:
Dr. Gustavo Ramos, ramos_g@ukw.de
Dr. Ulrich Hofmann, Hofmann_u2@ukw.de

Original publication:
https://www.jci.org/articles/view/123859

Die Juniorforschungsgruppe Ramos von links nach rechts: Gustavo Ramos, Margarete Heinrichs, Nils Hapke, Lotte Büchner, Chiara Gaal, Murilo Delgobo, Elena Vogel
Kirstin Linkamp / DZHI