

Ein Herz, das kann man reparieren

Molche besitzen die geradezu magische Fähigkeit, zerstörtes Gewebe zu regenerieren. Das macht sie einzigartig unter den Wirbeltieren. **Thomas Braun** vom **Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung** in Bad Nauheim will von den Lurchen lernen, wie ein Organismus komplette Organe ersetzen kann. Vielleicht gelingt es so eines Tages, auch beim Menschen das Regenerationsvermögen zu steigern.

TEXT **STEFANIE REINBERGER**

Bad Nauheim – das hessische Städtchen steht wie kaum ein anderes für Jugendstil, Heilquellen, Kureinrichtungen und Kliniken. Die Internetseite der Stadt wirbt mit „unzähligen kleinen Naturereignissen“ und verspricht Gesundheit, Erholung und Rundumerneuerung. Doch nur wenige Menschen ahnen, dass sich das größte Regenerationspotenzial am Rande des Kurparks verbirgt, im Untergeschoss des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung. In zwei Kellerräumen stapeln sich dort unzählige Aquarien, Terrarien und Aquaterrarien. Sie werden bewohnt von mehr als tausend Exem-

plaren des Grünlichen Wassermolchs (*Notophthalmus viridescens*).

Die Molche – als junge erwachsene Tiere übrigens nicht grün, sondern orange-braun mit rötlichen Tupfen – besitzen eine erstaunliche Fähigkeit: Sie können sich selbst heilen. Ein abgetrenntes Bein wächst binnen weniger Monate vollständig nach, ebenso eine zerstörte Augenlinse. Und selbst das Herz kann sich nach einer Schädigung wieder vollständig erneuern.

Von solchen Selbstheilungskräften kann der Mensch nur träumen. Nur wenige Organe in unserem Körper sind in der Lage, sich nennenswert zu regenerieren. Dazu zählen etwa die Leber und

die Skelettmuskulatur; auch Blutzellen werden laufend erneuert. Ganz anders das Herz: Nach einem Herzinfarkt werden abgestorbene Herzmuskelzellen nur unzureichend ersetzt, stattdessen bildet sich Narbengewebe. Umstritten ist derzeit noch, ob das Pumporgan in unserer Brust über ein Reservoir an Stammzellen verfügt, aus denen neue Herzzellen entstehen.

Die Pflege der Lurche aus Nordamerika ist aufwendig. Je nach Entwicklungsstadium benötigen sie andere Bedingungen. Als Larve leben sie im Wasser, als Jungtier an Land, und im Erwachsenenalter brauchen sie beides. „Wir haben in den vergangenen Jahren



Der Grünliche Wassermolch gehört zu den häufigsten Molchen Nordamerikas und kommt dort vor allem in feuchten Laub- und Nadelwäldern vor. Die namensgebende grünliche Färbung zeigen erst die älteren Tiere beim Erreichen der Geschlechtsreife.

beobachtet, dass die erwachsenen Tiere sich wohler fühlen, wenn sie an Land gehen können und nicht bloß eine Schwimmsel vorfinden“, sagt Miroslaw Grala. Der Tierpfleger drapiert mit Hingabe Moos und feinen weißen Kies in einem frisch gereinigten Aquaterrarium, in das bald wieder Molche einziehen sollen.

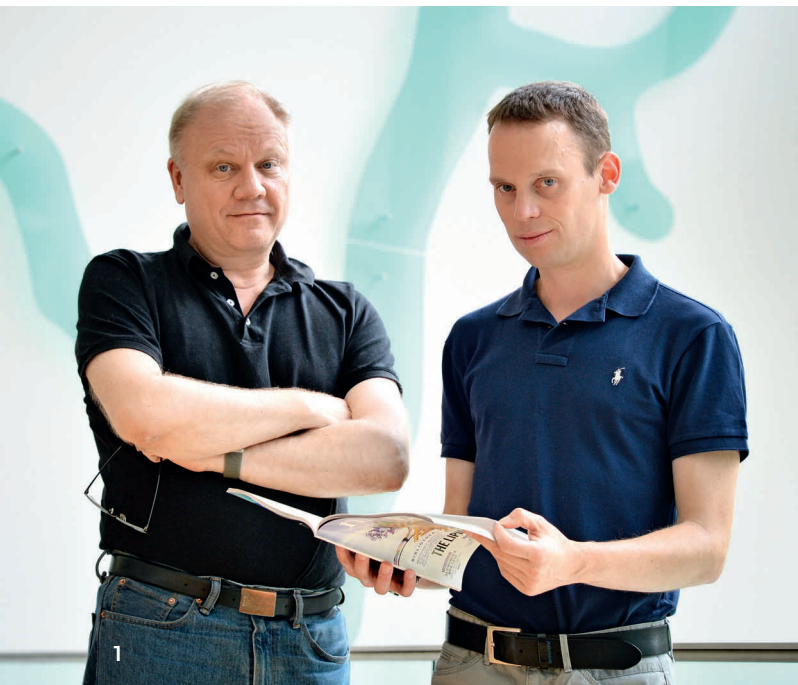
„Seit wir den erwachsenen Tieren solche Aquaterrarien bieten, vermehren sie sich besser“, erklärt Grala. Er ist sichtlich stolz auf seine Schützlinge – nicht nur, weil es den Bad Nauheimern als bisher einziger Forschungseinrichtung weltweit gelungen ist, den Molch im eigenen Institut zu züchten. „Das ist

zwar eine Menge Arbeit, es macht aber auch richtig Spaß“, sagt Miroslaw Grala. „Die Tiere sind für mich einfach faszinierend.“

Herr über die Molche im Institutskeller ist Thomas Braun, Max-Planck-Direktor und Leiter der Abteilung Entwicklung und Umbau des Herzens. Braun begann schon in den 1990er-Jahren an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, mit dem Grünlichen Wassermolch zu arbeiten. „Das war damals völliges Neuland. Wir sind einfach in den Baumarkt gegangen und haben Aquarien gekauft, beim Züchter in den USA Molche bestellt – und schon haben wir losgelegt.“

Bis heute sind die Tiere die Exoten unter den Labortieren geblieben. Aus diesem Grund sieht Thomas Braun die Forschungsarbeit mit den Schwanzlurchen auch mit recht gemischten Gefühlen. „Es sind wirklich faszinierende Modellorganismen, an denen wir die Regeneration von Organen untersuchen können. Aber aus technischer Sicht sind sie ein Albtraum.“ Denn auf der ganzen Welt arbeiten nur etwa 15 Gruppen mit diesen Tieren. Und das macht den Wissenschaftlern in Bad Nauheim das Leben schwer.

Während für gängige Versuchstiere wie Mäuse, Fruchtfliegen, Zebrafische oder den Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* jede Menge Informationen und



technisches Know-how zur Verfügung stehen, gibt es beim Grünlichen Wassermolch keine standardisierten Laborprotokolle – ja nicht einmal Angaben zur optimalen Haltung.

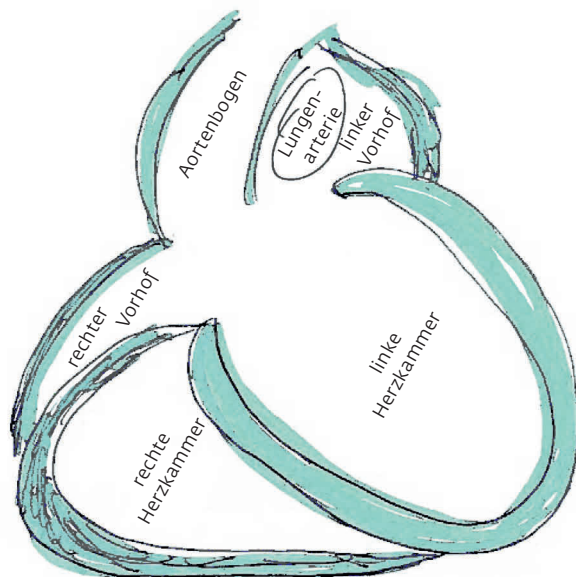
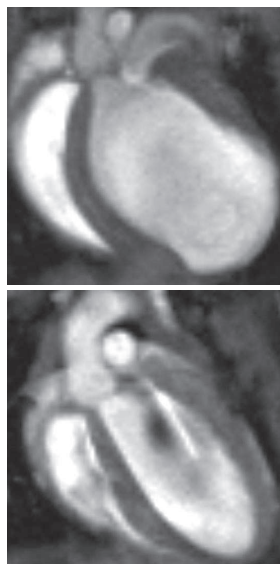
Was für Thomas Braun aber noch schwerer wiegt: Das Erbgut der Molche ist nicht entschlüsselt und wird es auf absehbare Zeit auch nicht sein. Denn die Analyse eines Genoms, das etwa zehnfach so groß ist wie das des Menschen, wäre selbst mit modernen Methoden eine enorme Herausforderung. „Ohne diese Information können wir aber etwa keine Gene ausschalten und untersuchen, welchen Effekt sie haben“, sagt Braun. „Und solange wir nicht wissen, welche Gene an der Regeneration von Gewebe beteiligt sind, können wir die Selbstheilungsprozesse beim Molch nur beobachten und beschreiben – was genau dabei passiert, werden wir so kaum verstehen.“

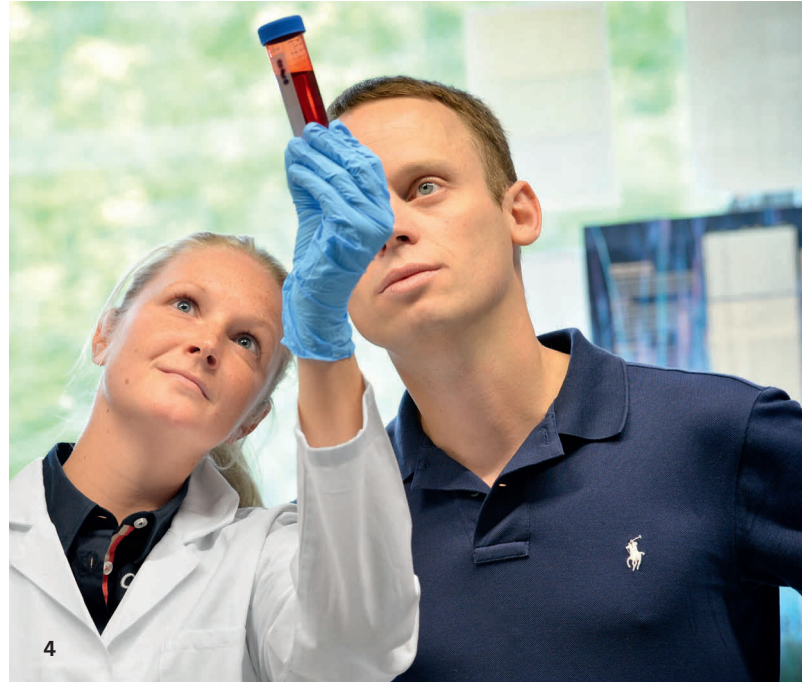
Braun und seine Mitarbeiter haben daher andere Wege gesucht, Molchgene zu identifizieren, die an der Regenera-

tion beteiligt sind. Statt das komplette Genom zu entschlüsseln, beschränken sich die Forscher zunächst auf jene Abschnitte, die während der Entwicklung von der Larve zum erwachsenen Tier und während der Regeneration aktiv sind und abgelesen werden. Dazu fischen sie die Boten-RNA (mRNA) – also die Moleküle, in die Erbinformation umgeschrieben wird, bevor sie in Proteine übersetzt wird – aus Larven sowie aus geschädigtem Gewebe erwachsener Tiere. Diese Proben vergleichen sie mit denen von gesunden erwachsenen Tieren.

Heraus kommt bei solchen Untersuchungen zunächst einmal eine kaum zu überblickende Masse an Daten. Der Bioinformatiker Mario Looso soll aus dieser Flut aussagekräftige Informationen herausfiltern. Statt einer Pipette ist sein tägliches Werkzeug der Computer. Auch wenn Loosos Interessen ursprünglich der Mathematik und dem Aufbau von Datenbanken galten, haben ihn die Molche längst in ihren Bann gezogen. Er lässt sich auch von den Schwierigkeiten nicht schrecken – im Gegenteil. „Das macht für mich als

Herz einer Maus im Kernspintomografen: Nach einem Infarkt ist die linke Herzkammer (in der oberen Aufnahme rechts) deutlich größer als im gesunden Herzen (unten). Außerdem ist der Herzmuskel durch die passive Dehnung dünner. Viele Muskelzellen im Infarktgebiet sind abgestorben, die Pumpleistung des Herzens ist dadurch drastisch verringert. Im Gegensatz zur Maus könnte ein Mensch mit einem derart geschädigten Herzen nicht überleben.





1: Thomas Braun (links) und Jochen Pöling haben zusammen mit ihren Kollegen den Botenstoff Oncostatin-M entdeckt, der die Rückentwicklung von Muskelzellen steuert. 2: Das bevorzugte Arbeitsgerät des Bioinformatikers Mario Looso ist zwar der Computer, während seiner Doktorarbeit kümmerte er sich jedoch ebenfalls intensiv um die Molche. 3: Die Lurche lassen sich in den Aquaterrarien des Instituts gut halten und vermehren. 4: Susanne Kreuzer ist Expertin darin, DNA in den Zellkern von Eizellen zu injizieren. Auf diese Weise kann Jochen Pöling untersuchen, wie sich der Verlust eines Gens auf die Regenerationsfähigkeit auswirkt.

Bioinformatiker gerade den Reiz aus“, sagt er. „Ich muss mir passende Methoden überlegen und kann eine Datenbank für den Molch von Grund auf neu entwickeln.“

PROTEINE FÜR DIE SELBSTHEILUNG

Auf diese Weise haben die Bad Nauheimer Wissenschaftler fast 15.000 Boten-RNA-Moleküle identifiziert, die beim Grünlichen Wassermolch in Proteine übersetzt werden. 830 dieser Proteine waren bis dahin unbekannt und kommen offenbar nur im Molch vor – eine erstaunlich hohe Zahl für eine einzelne Art. Manche der neuen Proteine gehören darüber hinaus zu bisher unbekanntem Proteinfamilien, die möglicherweise für die Selbstheilungskräfte der Lurche eine wichtige Rolle spielen. Tatsächlich haben die Forscher einzelne Familien entdeckt, welche die Regeneration von Augenlinse und Herz steuern.

Ein besonders spannender Kandidat ist ein Protein namens nsCCN. Es gehört zur Familie der CCN-Proteine. Die Familienmitglieder kurbeln das Zell-

wachstum an und kommen im Tierreich vom Zebrafisch bis zum Menschen in ganz ähnlicher Form vor. Ein Vertreter, das CCN4, spielt zum Beispiel bei Säugetieren eine Rolle, wenn sich das Herz nach einer Schädigung teilweise wieder erholt.

Möglicherweise ist nsCCN daran beteiligt, wenn die Zellen des Molches ihre Entwicklung zurückspulen. Genau das ist nämlich der Trick der Molche. „Die Amphibien regenerieren defektes Gewebe oder amputierte Gliedmaßen kaum aus Stammzellen“, erklärt Braun. „Vielmehr entwickeln sich bereits spezialisierte Zellen zurück, sodass sie sich ganz ähnlich wie Stammzellen verhalten.“ Dedifferenzierung nennen Forscher diesen Vorgang. Im Herz verlieren also die Herzmuskelzellen ihre Spezialisierung und beginnen sich vermehrt zu teilen, bis genügend neue Zellen entstanden sind, aus denen wieder neue Herzmuskelzellen heranreifen.

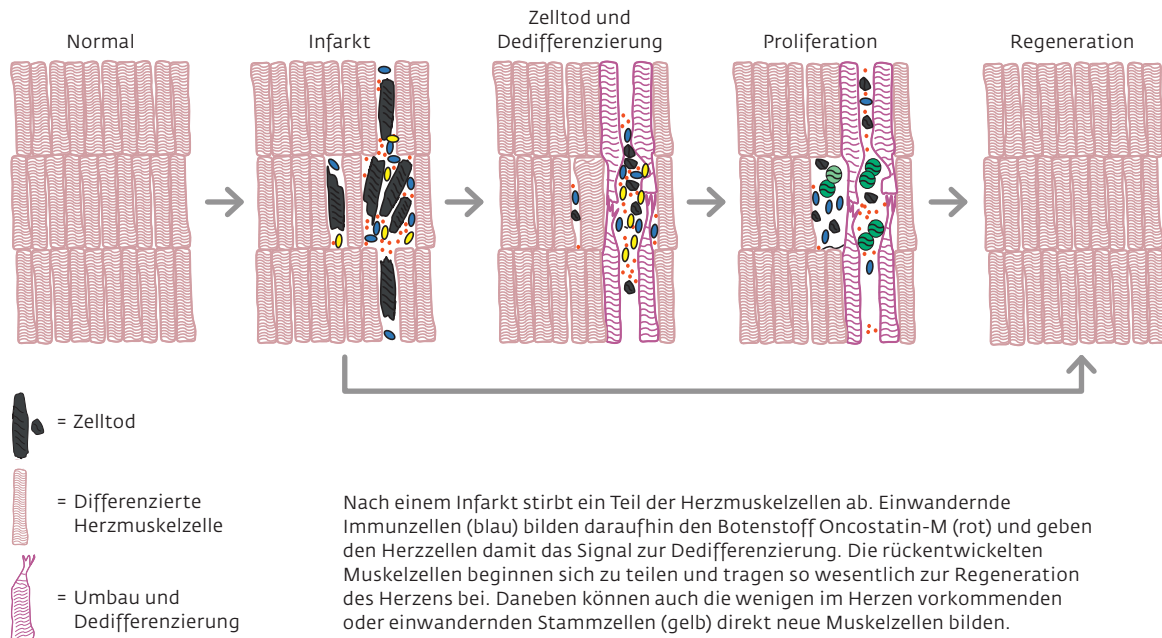
Thomas Braun vermutet, dass die Muskelzellen auch im menschlichen Herz einfach den Rückwärtsgang einlegen. Solche dedifferenzierten Zellen hat sein Team nämlich nach einem Infarkt

oder einer chronischen Mangel durchblutung im Herzmuskel entdeckt. Das erklärt auch, warum Forscher so wenige Herzstammzellen finden, die geschädigten Zellen aber trotzdem nach einem Infarkt teilweise ersetzt werden.

Und noch etwas fällt im geschädigten Herzmuskel auf: Nach einem Infarkt wandern Entzündungszellen in das Herz ein. Das passiert übrigens auch beim Molch und ist bei ihm eine wichtige Voraussetzung dafür, dass sich der Organismus schnell wieder erholt und sich verletzte Körperteile erneuern. Liegt hier der Schlüssel zur Selbstheilung? Setzen die eingewanderten Zellen eine Substanz frei, welche die Dedifferenzierung anstößt?

ONCOSTATIN-M FÖRDERT DIE REGENERATION

Jochen Pöling, der auch als Chirurg am Herzzentrum der Schüchtermann-Klinik im niedersächsischen Bad Rothenfelde arbeitet, sucht deshalb nach solchen Botenstoffen, die von den Entzündungszellen ausgeschüttet werden. Zusammen mit seinen Kollegen hat er beobachtet, wie der Botenstoff Onco-



statin-M kurz nach einem Infarkt im geschädigten Gewebe auftaucht. Dort kurbelt er die Dedifferenzierung der Zellen an. Bei genetisch veränderten Mäusen ohne funktionstüchtiges Oncostatin-M fallen nach einem Infarkt weniger Herzmuskelzellen in den ursprünglichen Zustand zurück. Mehr noch: Die Tiere sterben häufiger an den Folgen des Infarkts.

BOTENSTOFF HEFTET SICH AN WEITEREN REZEPTOR

Höhere Oncostatin-M-Werte könnten also die Rückentwicklung von Herzzellen anregen und so die Reparaturmechanismen im Herzen verstärken. Doch so einfach ist es leider nicht. Denn beim Menschen heftet sich der Botenstoff noch an einen weiteren Rezeptor und führt unter anderem zu einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft des Blutes – natürlich ein kontraproduktiver Effekt für Infarktpatienten.

Aber auch bei Mäusen ist die Wirkung des Botenstoffs ambivalent. Zwar schützen Oncostatin-M und die rückentwickelten Herzmuskelzellen bei einem akuten Infarkt zunächst das Herz. Das liegt unter anderem daran, dass die

dedifferenzierten Zellen viel besser mit Sauerstoffmangel zurecht kommen. „Je länger aber das Oncostatin ausgeschüttet wird und die Zellen sich dedifferenzieren, desto mehr verschlechtert sich auch die Funktion des Herzmuskels“, erklärt Pöling.

Die Max-Planck-Forscher haben einen möglicherweise entscheidenden Unterschied zwischen dem Molch- und Säugerherz ausgemacht: Während beim Molch aus den dedifferenzierten Zellen vor allem neue Herzmuskelzellen entstehen, bildet sich bei Mäusen und Menschen in erster Linie sogenanntes Narbengewebe. Diese Zellen sind keine Muskelzellen und unterstützen deshalb den Herzschlag nach einem Infarkt nicht. Doch weshalb führt die Dedifferenzierung beim Menschen zu scheinbar unnützem Narbengewebe, während der Molch daraus neue, gesunde Zellen und sogar ganze Organe und Gliedmaßen sprießen lassen kann?

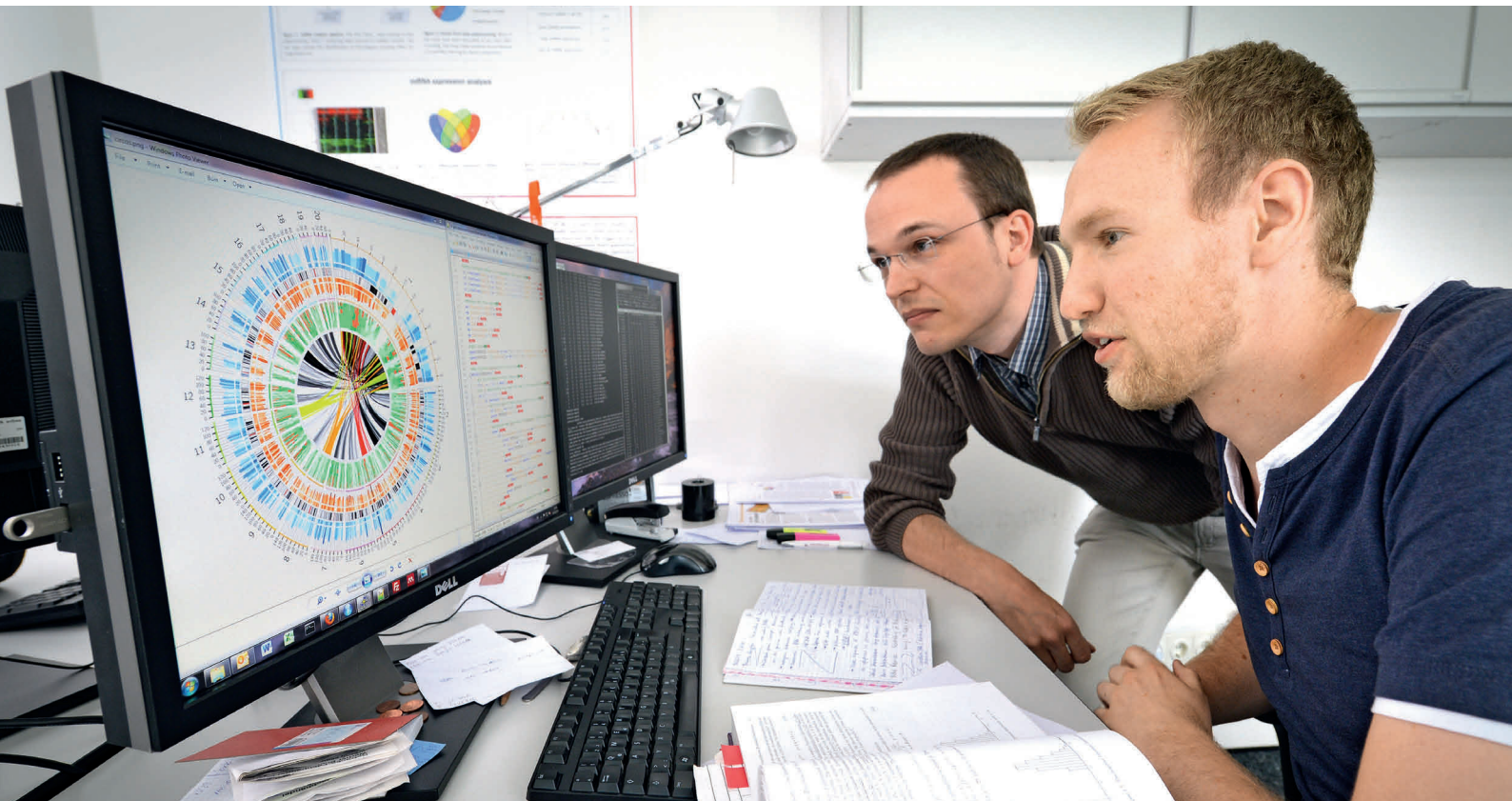
Möglicherweise ist das Narbengewebe gar nicht so überflüssig, wie es auf den ersten Blick erscheint. Es könnte nämlich dem Herz Stabilität verleihen. „Der Molch fährt während der Regeneration seinen gesamten Stoffwechsel

herunter, ebenso seinen Blutdruck. So kann er an seinem Herzen herumbauen, ohne dass es platzt“, erklärt Braun. Das menschliche Herz muss hingegen viel mehr Pumparbeit leisten. Bei allzu umfassenden Reparaturarbeiten würde es instabil werden und könnte dem Druck nicht mehr standhalten.

Die Beobachtungen beim Molch lassen sich also nicht ohne Weiteres auf Säugetiere übertragen. Trotzdem haben die Wissenschaftler mit der Entdeckung von Oncostatin-M etwas Wichtiges gelernt: Das von Medizinern so gefürchtete Narbengewebe kann zwar den Herzmuskel nicht ersetzen und seine Pumpleistung nicht wieder verbessern. Aber es schützt das Herz vor zellulärem Stress durch Sauerstoffmangel und verleiht ihm eine gewisse Stabilität – Narbenbildung zur Schadensbegrenzung also.

AUF DAS TIMING KOMMT ES AN

Die Vorgänge im Herzen nach einem Infarkt sind also eine Gratwanderung zwischen Schutz und Funktionsverlust. Die Forscher sprechen von Oncostatin-M deshalb auch als von einem janusköpfigen Protein. So gesehen, könnte



der Botenstoff trotz aller unerwünschten Effekte den Weg zu neuen Behandlungsmöglichkeiten weisen. Nur eben einen anderen, als die Forscher ursprünglich erwartet hatten.

Und: Es kommt auf das Timing an. In der Frühphase nach einem Infarkt könnte es hilfreich sein, die Ausschüttung von Oncostatin-M und damit die Dedifferenzierung anzukurbeln. Das schützt die Herzmuskelzellen und unterstützt die zellbiologischen Aufräumarbeiten. Thomas Braun hofft, dass darüber hinaus zusätzliche – bisher noch unbekannte – Botenstoffe die dedifferenzierten Herzzellen zur Teilung anregen können. In einer späteren Phase nach dem Infarkt müsste der Botenstoff dagegen blockiert werden, um so eine fortschreitende Dedifferenzierung und Vernarbung zu verhindern.

„Vielleicht ist nach einem Infarkt alles eine Frage der richtigen Balance zwischen akuter Notfallreparatur und dem langsam fortschreitenden Verlust der Pumpfunktion des Herzens“, erklärt Braun. Ein Gleichgewicht, wie es die kleinen Regenerationskünstler aus dem Keller des Max-Planck-Instituts in Bad Nauheim schon vor langer Zeit für sich entdeckt haben. ◀

Analyse der Genaktivität: Ein Computerprogramm vergleicht die Boten-RNA-Moleküle und ihre Funktionen beim Molch mit denen anderer Versuchstiere. Zudem zeigt es den Bioinformatikern Carsten Künne (links) und Jens Preußner die Menge der RNAs und ihr Vorkommen in verschiedenen Geweben an.

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Der Grünliche Wassermolch regeneriert geschädigtes Gewebe und amputierte Gliedmaßen nur in geringem Maße aus Stammzellen. Stattdessen entwickeln sich bereits spezialisierte Zellen zurück und beginnen sich zu teilen, bis genügend neue Zellen entstanden sind, aus denen sich wieder spezialisiertes Gewebe bilden kann.
- Beim Molch entstehen aus diesen dedifferenzierten Zellen im Herzen vor allem neue Herzmuskelzellen. Bei Mäusen und Menschen bildet sich in erster Linie Narbengewebe. Dieses kann zwar den Herzschlag nach einem Infarkt nicht unterstützen, aber es schützt das Herz vor Sauerstoffmangel und stabilisiert es. Bei vielen Patienten entsteht dadurch jedoch später eine Herzschwäche.

GLOSSAR

Herz-Stammzellen: Herz-Stammzellen teilen sich fortlaufend während der Entwicklung vom Embryo zum ausgewachsenen Tier, bis aus einem Zellhaufen ein komplexes Organ aus Herzkammern, Vorhöfen, Herzklappen und Kranzgefäßen entstanden ist. Mit der Fertigstellung werden die meisten Stammzellen abgeschaltet. Doch auch im ausgewachsenen Herzen von Säugetieren gibt es Stammzellen. Diese Zellen teilen sich zeitlebens und bilden neue Herzmuskelzellen. Allerdings ist ihre Zahl sehr klein: Innerhalb von anderthalb Jahren werden wahrscheinlich nur rund fünf Prozent der Muskelzellen erneuert – zu wenig, um einen geschädigten Herzmuskel beispielsweise nach einem Herzinfarkt zu heilen.

Regeneration: Viele Tiere können geschädigte Gewebe und Organe neu bilden. Während jedoch einfachere Organismen wie Quallen und Plattwürmer aus Teilen des Körpers einen ganzen Organismus neu bilden, können nur wenige Wirbeltiere multiple Organe wiederherstellen. Die Meister der Regeneration unter den Wirbeltieren sind Molche und Salamander, gefolgt von anderen Amphibien, Fischen und – mit einigem Abstand – Säugetieren.