

Sperrfrist:

Sonntag, 8. Februar 2009, 19.00 Uhr (MEZ)

Erbsache Herzinfarkt – Risikogene enthüllen neue Mechanismen

Wissenschaftler des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) haben bei Personen mit Herzinfarkt Gene entdeckt, die in überraschender Weise mit diesem Krankheitsbild korreliert sind. Demnach sind viel mehr Mechanismen für die Vererbung des Herzinfarktes wichtig, als bisher bekannt. Neue Mechanismen bedeuten aber auch neue Ansätze für die Prophylaxe und Therapie des Herzinfarktes.

Die vom BMBF im NGFN geförderten Wissenschaftler sind an drei großen internationalen Studien federführend beteiligt, die am 8. Februar 2009 in der renommierten Fachzeitschrift Nature Genetics in drei aufeinander folgenden Artikeln veröffentlicht werden.

Die Wissenschaftler der Universität zu Lübeck entdeckten gemeinsam mit deutschen (München, Kiel, Mainz und Regensburg), europäischen und amerikanischen Kollegen auf den Chromosomen 3 und 12 Gene, deren Varianten mit dem Herzinfarkt korreliert werden. Bei einem dieser Gene, dem so genannten MRAS-Gen, wird angenommen, dass es eine wichtige Rolle in der Gefäßbiologie einnimmt. Bei dem zweiten Gen, dem HNF1A-Gen, besteht eine enge Beziehung zum Cholesterinstoffwechsel.

„Wir haben das gesamte menschliche Genom bei 1.200 Patienten mit Herzinfarkt und einer gleich großen Anzahl von gesunden Probanden mit einer Million genetischer Marker untersucht“, erläutert Professor Jeanette Erdmann von der Universität zu Lübeck das Vorgehen. Jeder DNA-Marker steht für einen winzigen Chromosomenabschnitt und kann bei jedem Menschen in Varianten vorkommen. Die Wissenschaftler haben nun errechnet, welche Varianten bei Herzinfarktpatienten gehäuft vorkommen. Um dies statistisch abzusichern, wurden Kontrolluntersuchungen an weiteren 25.000 Patienten und gesunden Personen durchgeführt, die das Ergebnis klar bestätigten (Erdmann et al. 2009).

Mit einem ähnlichen Ansatz wurden drei weitere Gene auf den Chromosomen 2, 6 und 21 identifiziert, die man bisher nicht mit Herzinfarkt in Verbindung gebracht hat. Sie spielen insbesondere bei dem Herzinfarkt in frühem Alter eine Rolle. 12.000 Patienten mit Herzinfarkt wurden mit ebenso vielen Gesunden verglichen, um dieses Resultat statistisch sicher zu untermauern. Die Lübecker Wissenschaftler sowie weitere im NGFN geförderte Forscher sind an dieser Arbeit, die im Namen des Myocardial Infarction Genetics Consortium veröffentlicht wird (MIGen Consortium, 2009), maßgeblich beteiligt.

Diese Arbeit deutet auf einen komplexen Mechanismus: Menschen, die nicht nur einen, sondern mehrere der genetischen Marker in sich tragen, hatten eine mehr als doppelt so hohe Herzinfarktwahrscheinlichkeit. Je höher die Anzahl der jetzt identifizierten Krankheitsgene, umso höher war das Krankheitsrisiko.

„Erst die Entwicklung neuer statistischer und informatischer Methoden erlaubt uns, Zusammenhänge in diesen enormen Datenmengen zu finden“ betont Privatdozentin Dr. Inke König. Das neu erworbene Wissen wird zukünftig helfen, das Herzinfarktrisiko zu bestimmen, um frühzeitig präventiv tätig zu werden. Das Ziel ist, das Risiko für das Entstehen eines Herzinfarktes durch vorbeugende Maßnahmen zu verringern.

In der dritten Arbeit haben die Wissenschaftler auf dem Chromosom 6 eine Region entdeckt, die mit der koronaren Herzerkrankung vergesellschaftet ist. Das dort lokalisierte LPA-Gen reguliert die Konzentration eines Partikels, das im Blut Fette transportiert. Dieses Ergebnis sowie die Ergebnisse der ersten Studie erzielten die Wissenschaftler in dem von der EU

geförderten und in Lübeck koordinierten Konsortium Cardiogenics (www.cardiogenics.eu). Das Besondere dieser Arbeit liegt in der hohen Dichte der genetischen Information, die erreicht wurde, in dem die Wissenschaftler Kombinationen aus bis zu zehn benachbarten Markern hinsichtlich ihres Einflusses auf das Herzinfarkttrisiko untersuchten (sog. Haplotypen; Trégouët et al. 2009). Die Analysen waren so umfangreich, dass Dr. Trégouët aus Paris hierfür weltweit erstmalig die Europäische EGEE Grid Struktur verwendet hat. Diese größte multi-disziplinäre Infrastruktur der Welt besteht aus 41.000 Hauptprozessoren und kann 100.000 Rechenaufgaben gleichzeitig durchführen; sie wird durch die EU gefördert.

„Kaum eines der neu identifizierten Gene passt in die etablierten Klischees zur Entstehung des Herzinfarktes“, hebt Professor Heribert Schunkert hervor. Das erworbene Wissen in neue Ansätze zur Prophylaxe und Behandlung des Herzinfarktes umzusetzen, ist nun hochaktuelle Aufgabe für die Wissenschaftler.

Jährlich erleiden in Deutschland 274.000 Menschen einen Infarkt, 174.000 dieser Infarkte verlaufen tödlich. Dabei sind in zunehmender Weise auch Frauen betroffen. Vererbare Risikofaktoren spielen neben den bekannten Risikofaktoren wie Alter, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen und Übergewicht eine erhebliche Rolle bei der Entstehung der Erkrankung. Dies hatten die Lübecker Wissenschaftler schon 2007 in ihrer Studie zur Vererbung des Herzinfarktes im angesehenen New England Journal of Medicine (s. NGFN Pressemeldung 18.07.2007) gezeigt (Samani et al. 2007).

Aus Schleswig-Holstein waren neben den Lübecker Wissenschaftlern auch Kollegen der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel an der Studie beteiligt. Gemeinsam betreiben die beiden Schleswig-Holsteinischen Universitäten die Biodatenbank „popgen“. Für die neuen Studien hatten mehr als 5.000 Schleswig-Holsteinische Patienten und Herz-gesunde Personen ihr Blut an „popgen“ gespendet.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert die Untersuchung der genetischen Ursachen für Herzerkrankungen seit 2001 im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN). Die Förderung wird seit 2008 im Bereich NGFN-Plus in dem Programm der Medizinischen Genomforschung fortgeführt. Die hier vorgestellten Arbeiten wurden unter Beteiligung des Integrierten Verbundes „Atherogenomics“ im Rahmen von NGFN-Plus angefertigt.

Referenzen:

Erdmann J, Großhennig A, Braund PS, König IR, Hengstenberg C, Hall AS, LinselNitschke P, Kathiresan S, Wright B, Trégouët DA, Cambien F, Bruse P, Aherrahrou Z, Wagner AK, Stark K, Schwartz SM, Salomaa V, Elosua R, Melander O, Voight BF, O'Donnell CJ, Peltonen L, Siscovick DS, Altshuler D, Merlini PA, Peyvandi F, Bernardinelli L, Ardissino D, Schillert A, Blankenberg S, Zeller T, Wild P, Schwarz DF, Tiret L, Perret C, Schreiber S, El Mokhtari NE, Schäfer A, März W, Renner W, Bugert P, Klüter H, Schrezenmeir J, Rubin D, Ball SG, Balmforth AJ, Wichmann HE, Meitinger T, Fischer M, Meisinger C, Baumert J, Peters A, Ouwehand WH, Italian Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Working Group, Myocardial Infarction Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardiogenics Consortium, Deloukas P, Thompson JR, Ziegler A, Samani NJ & Schunkert H. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. *Nature Genetics* (in press).

MIGen Consortium. Genomewide association of earlyonset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nature Genetics* (in press).

Trégouët DA, König IR, Erdmann J, Munteanu A, Braund PS, Hall AS, Großhennig A, LinselNitschke P, Perret C, DeSuremain M, Meitinger T, Wright BJ, Preuss M, Balmforth AJ, Ball SG, Meisinger C, Germain C, Evans A, Arveiler D, Luc G, Ruidavets JB, Morrison C, van der Harst P, Schreiber S, Neureuther K, Schäfer A, Bugert P, El Mokhtari NE, Schrezenmeir J, Stark K, Rubin D, Wichmann HE, Hengstenberg C, Ouwehand WH, Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardiogenics Consortium, Ziegler A, Tiret L, Thompson JR, Cambien F, Schunkert H & Samani NJ. Genomewide

haplotype association study identifies the SLC22A3LPAL2LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. Nature Genetics (in press).

Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H; WTCCC and the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med. 2007 Aug 2;357(5):44353.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann

(Leiterin des Molekulargenetischen Labors der MK II)

Universität zu Lübeck

Medizinische Klinik II

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Telefon: 0451 500 4857

Mobil: 0174 4744602

E-Mail: j.erdmann@cardiogenics.eu

Priv. Doz. Dr. rer. biol. hum. Inke R. König

(stellv. Direktorin des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik)

Universität zu Lübeck

Institut für Medizinische Biometrie und Statistik

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Telefon: 0451 500 6869

E-Mail: inke.koenig@imbs.uni-luebeck.de

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

(Direktor der MK II) Universität zu Lübeck Medizinische Klinik II

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Telefon: 0451 500 2501

E-Mail: heribert.schunkert@uk-sh.de

NGFN Geschäftsstelle

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum, V025

Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg

Tel.: 06221-424743

E-Mail: s.argo@dkfz.de

Internet: www.ngfn.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung