



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase (NNT) Promotes Cardiometabolic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Dr. Dr. Mark E. Pepin und Prof. Dr. Johannes Backs, Stanford

Hintergrund

Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF) ist eine Erkrankung, von der Millionen von Menschen betroffen sind und die häufig mit Stoffwechselproblemen wie Fettleibigkeit, Diabetes und Bluthochdruck zusammenhängt. Im Gegensatz zu anderen Formen der Herzinsuffizienz gibt es für die HFpEF keine wirksamen Behandlungsmethoden, was sie zu einer großen Herausforderung für Patient:innen und Ärzt:innen macht. Wissenschaftler:innen glauben, dass Probleme mit den Mitochondrien, den energieproduzierenden Teilen der Zellen, und oxidativer Stress, d. h. die Schädigung durch schädliche Moleküle, eine große Rolle bei dieser Erkrankung spielen. Diese Studie untersuchte die Rolle eines mitochondrialen Proteins namens Nikotinamid-Nukleotid-Transhydrogenase (NNT) bei HFpEF anhand eines Mausmodells, das die Krankheit nachahmen soll.

Ziel

Ziel dieser Forschung war es, zu verstehen, ob NNT zur Entwicklung von HFpEF beiträgt, wenn der Körper unter Stoffwechselstress steht. Die Forschenden wollten insbesondere herausfinden, ob Mäuse mit einer genetischen Mutation, die NNT ausschaltet, vor der Entwicklung von Schlüsselmerkmalen von HFpEF, wie versteifte Herzmuskeln und Narbenbildung, geschützt sind.

Methoden

Um dies zu untersuchen, untersuchten die Forschenden zwei Gruppen von Mäusen: eine mit normaler NNT-Funktion (Nnt+/+) und eine andere mit einer genetischen Mutation, die NNT außer Kraft setzt (Nnt-/-). Beide Gruppen wurden neun Wochen lang einer fettreichen Diät in Kombination mit einem Stickstoffmonoxid-Inhibitor (L-NAME) ausgesetzt - eine Kombination, die bekanntermaßen HFpEF-ähnliche Symptome hervorruft. Die Forschenden maßen die Herzfunktion mit bildgebenden Verfahren und Druck-Volumen-Analyse. Außerdem untersuchten sie das Herzgewebe auf strukturelle Veränderungen wie Fibrose und maßen Marker für oxidativen Stress im Herzen. Darüber hinaus setzten sie fortschrittliche genetische Instrumente ein, um zu analysieren, wie verschiedene Gene in den Herz-Zellen beeinflusst wurden.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigten, dass Mäuse mit normaler NNT-Funktion (Nnt+/+) ein steifes Herz entwickelten und Probleme mit der richtigen Entspannung hatten - ein typisches Merkmal von HFpEF. Im Gegensatz dazu waren Mäuse ohne funktionelle NNT (Nnt-/-) vor diesen Problemen geschützt. Die Nnt+/+-Mäuse wiesen auch höhere Werte von Markern für oxidativen Stress auf, darunter verringerte Werte von NAD+ (ein für die Zellenergie wichtiges Molekül) und ein Ungleichgewicht des Antioxidans Glutathion. Diese Veränderungen wurden bei den Nnt-/-Mäusen nicht beobachtet. Außerdem wies das Herzgewebe von Nnt+/+-Mäusen eine deutliche Narbenbildung auf, während diese bei Nnt-/-Mäusen nicht vorhanden war. Genetische Analysen ergaben, dass bestimmte mitochondriale Gene in den Herzen von Nnt+/+-Mäusen unter Stress aktiver waren, und ein spezifisches Protein namens



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislauftforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Fibroblasten-Wachstumsfaktor 1 (Fgf1) wurde als möglicher Beitrag zur Narbenbildung durch Signalübertragung zwischen Herzzellen identifiziert.

Schlussfolgerung/Fazit

Zusammenfassend wurde in dieser Studie festgestellt, dass eine funktionelle NNT für die Entwicklung von HFpEF unter Stoffwechselstress notwendig ist. Die Ausschaltung von NNT schützte vor Herzsteifigkeit, oxidativen Schäden und Narbenbildung. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine gezielte Beeinflussung von NNT oder verwandten Signalwegen zu neuen Behandlungsmöglichkeiten für HFpEF führen könnte und es für Patient:innen, die unter dieser schwierigen Erkrankung leiden, Hoffnung gibt.

Abb.1: Grafische Darstellung, wie die genetische Deletion von NNT vor Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion schützt, indem sie den mitochondrialen oxidativen Stress als Reaktion auf eine fetreiche Ernährung abschwächt.

