

Die Rolle von Tenascin C in dilatativer Kardiomyopathie und Gefäßdysfunktion bei Muskeldystrophie Duchenne

Zusammenfassender Bericht des, von der Österreichischen Muskelforschung mitfinanzierten, Forschungsprojekts am Institut für Biomedizinische Forschung und translationale Chirurgie an der Medizinischen Universität Wien

Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine der häufigsten Muskeldystrophien und betrifft weltweit 1 von 3500 männlichen Neugeborenen. DMD zeichnet sich durch eine schwere, fortschreitende Muskelschwäche und Abbau der Skelettmuskulatur aus. Weiters entwickeln DMD Patienten häufig eine Herzmuskelschwäche (Kardiomyopathie), welche zu Herzversagen führen kann. Bisherige Studien konnten zeigen, dass Fibrose (ein Umbau von Herzmuskelzellen zu Bindegeweben) eine entscheidende Rolle in der DMD Kardiomyopathie spielt. Jedoch gibt es bislang keine Therapie, die wirksam auf Fibrose in DMD abzielt.

Unsere und andere Forschungsgruppen konnten zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen vermehrter Ausschüttung des Proteins Tenascin C (TN-C) in Blut und Herz von Patienten mit Diabetes und Herzfibrose sowie Herzschwäche gibt. Auf diesen Beobachtungen basierend, wollten wir die Bildung von TN-C und einen möglichen Zusammenhang mit Fibrose in einem Kleintiermodell für DMD untersuchen.

Erstmals konnten wir zeigen, dass TN-C im Herz unseres DMD Tiermodells vermehrt ausgebildet (überexprimiert) ist und mit beeinträchtigter Herzfunktion einhergeht. Diese Überexpression konnte mittels einer Methode namens RNA Interferenz (siRNA) gesenkt werden und führte zu einer Abnahme der Fibrose in Herz- und Skelettmuskel. Weiters konnten wir zeigen, dass TN-C zur Störung der Gefäßfunktion in DMD beiträgt. Diese schädlichen Effekte von TN-C werden zum Teil durch Entzündungsprozesse entwickelt.

Unsere Studien wurden mit Zellen (Fibroblasten, Kardiomyozyten) und DMD Kleintiermodellen durchgeführt. Hiermit konnten wir erstmals zeigen, dass TN-C eine ursächliche Rolle in der Entstehung von Herzfibrose sowie Herzschwäche in DMD spielt. Dies deutet daraufhin, dass TN-C ein entscheidender Faktor in der Entstehung der Herzmuskelschwäche bei DMD ist und möglicherweise einen Ansatz für therapeutische Maßnahmen stellen könnte.

Projektleitung:

Dr. Attila Kiss

Biomedizinische Forschung und translationale Chirurgie

Medizinische Universität Wien

Im September 2021