



DAS HERZ IN
DER FORSCHUNG –
HERZEN ERFORSCHEN

Wenn mutierte Blutzellen dem Herzen schaden

Haben Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine gemeinsame Ursache?

von Michael Rieger, Hubert Serve und Andreas Zeiher

Mutationen in Blutstammzellen müssen nicht unbedingt zu Blutkrebs führen. Erst vor Kurzem hat man entdeckt, dass Klone mutierter Blutzellen bei vielen gesunden Menschen im Alter nachweisbar sind. Dennoch stufen Forscher die klonale Hämatopoese inzwischen als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein – mit einer ähnlichen Bedeutung wie Rauchen, Übergewicht oder Bluthochdruck.

Mehr als die Hälfte aller Menschen sterben an Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Tendenz ist steigend. Grund dafür ist unsere alternde Gesellschaft. Denn die Wahrscheinlichkeit, an Herzkrankheiten oder Krebs zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Interessanterweise ist das Auftreten beider Erkrankungen im gleichen Patienten gar nicht so selten. Das mag zum einen an gemeinsamen Risikofaktoren wie Alter, Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel oder gesundheitsschädlichem Lebensstil liegen oder direkt mit der Therapie einer der Erkrankungen zusammenhängen. Oder aber es hängt mit einem Ereignis zusammen, das beide Erkrankungen verursacht. Genau so einem Ereignis sind Wissenschaftler und Ärzte des Universitätsklinikums Frankfurt, des Frankfurt Cancer Instituts und des Exzellenzclusters Cardio-Pulmonary Institute (CPI) auf der Spur.

Mutierte Blutstammzellen und ihre Klone

Blutzellen werden ständig neu gebildet. Diese lebenslange Regeneration wird Hämatopoese genannt und findet im Knochenmark statt. Jede Sekunde entstehen fünf Millionen neue Blutzellen, die alternde Zellen ersetzen. Für diese enorme Leistung sind Tausende von Blutstammzellen im Knochenmark verantwortlich. Wenn nun eine Stammzelle durch eine Veränderung ihres Erbguts (genomische Mutation) einen Pro-

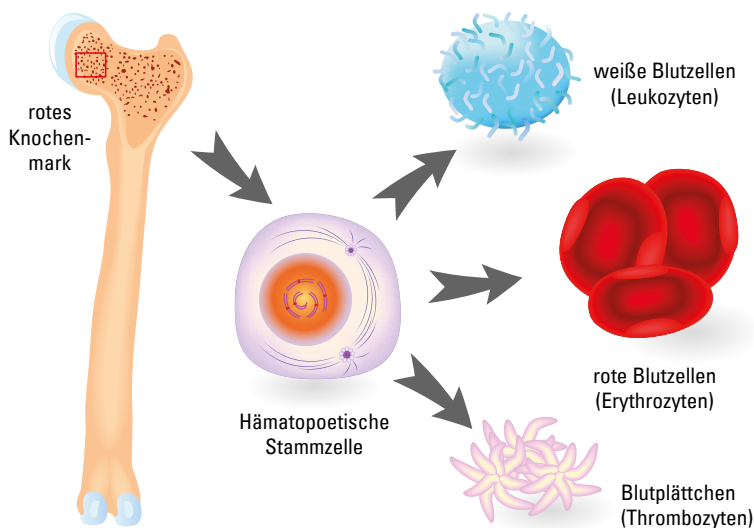
duktionsvorteil bekommt, steigt die Anzahl ihrer direkten Nachkommen. Dadurch entsteht eine Ansammlung veränderter Blutzellen, ein Klon. Daher bezeichnet man diese Art der Blutbildung als klonale Hämatopoese.

Klonale Hämatopoese ist an sich noch keine Krankheit. Erst vor wenigen Jahren konnte durch modernste Sequenzieretechnologien des Erbguts (DNA) gezeigt werden, dass sie keine Seltenheit ist (Genovese et al. 2014; Jaiswal et al. 2014). Testet man genau genug, findet man wahrscheinlich bei fast jedem 60-Jährigen einen kleinen Klon mit Genmutation im Blut. Nach allem, was wir wissen, sind diese Menschen völlig gesund. Aber ganz harmlos sind diese Klone möglicherweise doch nicht, vor allem, wenn sie aus vielen Zellen bestehen. Sieht man die Mutationen etwas genauer an, fällt erstens auf, dass sie auch bei Patienten mit Leukämien auftreten. Und zweitens zeigen Untersuchungen im Labor, dass Mutationen die Zellen verändern: mutierte Blutstammzellen werden fitter. Sie erwerben einen Überlebens- und Wachstumsvorteil. Und

1 Genomsequenzierung
Die Entschlüsselung der genetischen Information mittels modernster Sequenzierungsmethoden ermöglicht die Identifizierung von genetischen Veränderungen (Mutationen) in Blutstammzellen.



Die Bildung aller Blutzellen erfolgt im Knochenmark aus Blutstammzellen



Millionen neuer Blutzellen entstehen pro Sekunde im Knochenmark. Blutstammzellen stehen an der Spitze dieser lebenslangen Regeneration. Aus ihnen entstehen mehr als zehn verschiedene Blutzelltypen, die zu den roten und weißen Blutzellen, und den Blutplättchen gezählt werden. Eine ausgewogene Bildung dieser Zelltypen ist notwendig, um in allen Lebenssituationen angemessen auf die Notwendigkeiten reagieren zu können (z. B. bei Infektionen oder Blutverlust). Wenn diese Balance gestört ist, kann es zu Erkrankungen des Blutsystems kommen (u. a. Leukämien).

sie schwächen möglicherweise das Immunsystem in seinem Kampf gegen Tumorzellen.

Klonale Hämatopoese und Krebs

Glücklicherweise bekommen nur wenige Menschen, die im Alter eine klonale Hämatopoese entwickeln, auch eine Leukämie. Während bei der klonalen Hämatopoese meistens nur ein Gen mutiert ist, sind bei Leukämien mehrere Gene gleichzeitig verändert. Erst die Kombination von verschiedenen Mutationen kann eine normale Blutzelle in eine bösartige Leukämiezelle umwandeln. Dabei spielen Faktoren wie Rauchen, Ernährung und Bewegung eine wichtige Rolle.

Ganz entwarnen kann man trotzdem nicht: Das Leukämierisiko eines Menschen mit klonaler Hämatopoese ist erhöht –, aber nicht so drastisch wie ursprünglich angenommen. Wahrscheinlich ist das so, weil nur ein kleiner Teil der Mutationen, die bei klonaler Hämatopoese auftreten können, mit erhöhtem Leukämierisiko verbunden ist. Außerdem korrelieren die Größe des mutierten Klons und die Anzahl der mutierten Gene mit dem Leukämierisiko. Für Wissenschaftler ist das spannend, denn sie hoffen, bald mithilfe der Sequenzierung von Blutzellen die Entstehung von Leukämien vorhersagen zu können (Abelson et al. 2018). Dann könnte man nach Möglichkeiten suchen, dem Ausbruch der Krankheit vorzubeugen.

Interessanterweise wurde auch eine erhöhte Assoziation zwischen dem Auftreten von klonaler Hämatopoese und anderen Krebsarten, die nicht das Blutsystem betreffen, gefunden. Hier ist aber der Zusammenhang noch weitgehend

unverstanden. Möglicherweise verändern die mutierten Blutzellen das Immunsystem, so dass es Tumoren weniger effektiv bekämpfen kann.

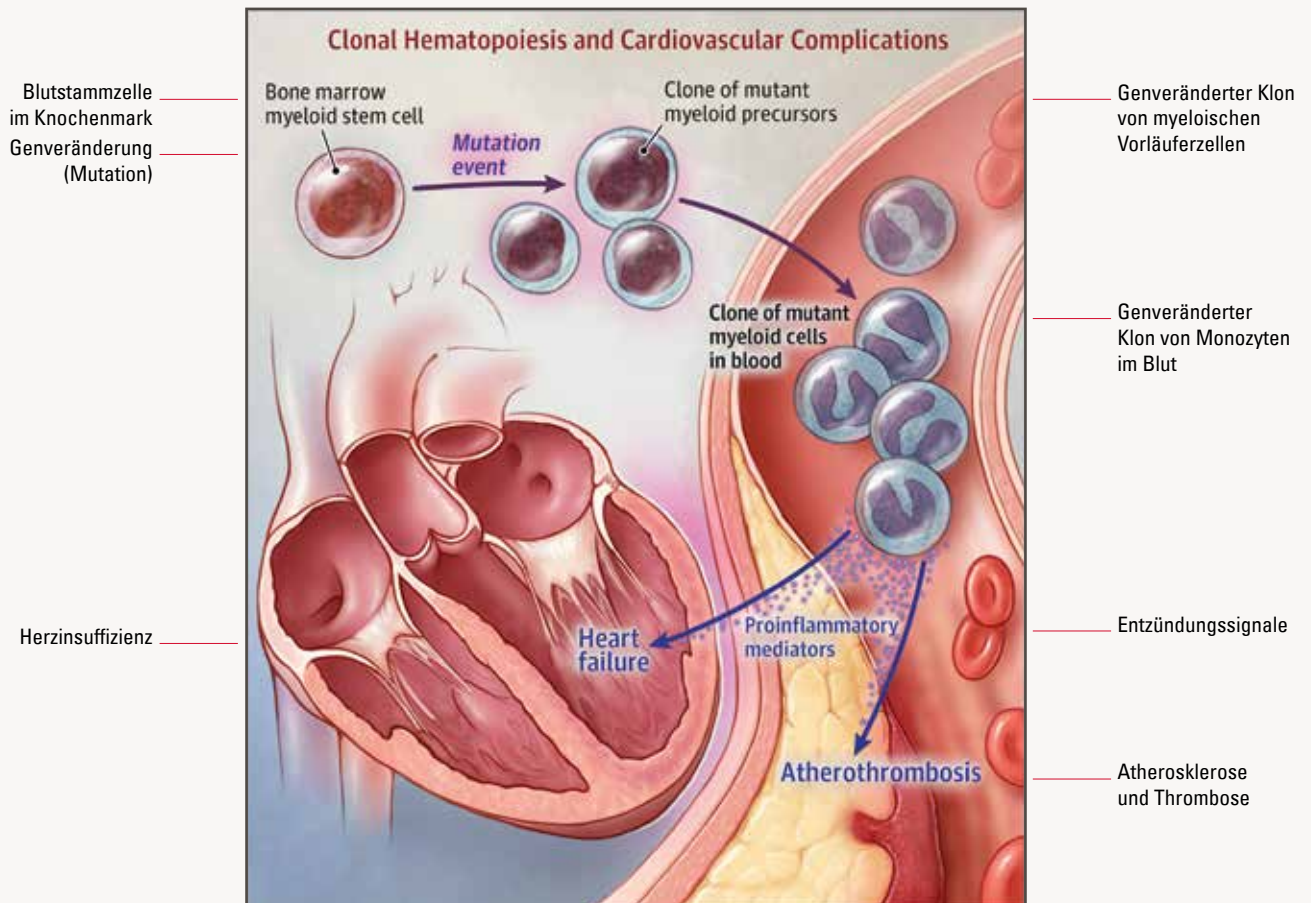
Klonale Hämatopoese: ein neuer Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Kurz nach der Entdeckung der klonalen Hämatopoese vor wenigen Jahren wurde ein erstaunlicher und unerwarteter Zusammenhang mit dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen entdeckt. Menschen mit klonaler Hämatopoese leiden verstärkt an Atherosklerose und haben häufiger einen Herzinfarkt oder Schlaganfall (Jaiswal et al. 2017). Welchen Einfluss haben Genveränderungen im Blut auf die Entstehung dieser Herz-Kreislauf-Erkrankungen? Um dieser Frage nachzugehen, haben sich am Universitätsklinikum Frankfurt Wissenschaftler und Ärzte unterschiedlichster Fachrichtungen und Disziplinen zusammengeschlossen, um ihre Expertise in der Krebsforschung, der Blutstammzellforschung und der kardiovaskulären Forschung zu bündeln. Wir konnten vor wenigen Monaten zeigen, dass bei Patienten am Klinikum mit chronischer Herzinsuffizienz, ausgelöst durch Herzinfarkt, gehäuft klonale Hämatopoese auftrat (Dorsheimer et al. 2019). Patienten mit Mutationen in den am häufigsten betroffenen Genen DNMT3A und TET2 in Blutstammzellen hatten eine deutlich schlechtere Prognose und erlitten einen schlechteren Verlauf ihrer Herzinsuffizienz. Dabei hat die Größe des mutierten Blutzellklons den Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflusst. Auch konnten

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

- Die klonale Hämatopoese gilt als neuer Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nach Herzinfarkt haben Patienten mit bestimmten Mutationen der Blutstammzellen eine schlechtere Prognose.
- Ein erhöhtes Risiko für Leukämie besteht, wenn die Zahl der Mutationen in Blutstammzellen sowie die Größe ihrer Klone zunehmen.
- Zunehmend gerät die klonale Hämatopoese auch als Folge einer Krebstherapie in den Blick. Die kardiologische Überwachung ehemaliger Krebspatienten gewinnt an Bedeutung.
- Eine Früherkennung von Blutkrebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen anhand der klonalen Hämatopoese setzt voraus, dass entsprechende Maßnahmen zur Vorbeugung entwickelt werden.

KLONALE HÄMATOPOESE UND KOMPLIKATIONEN DES HERZENS

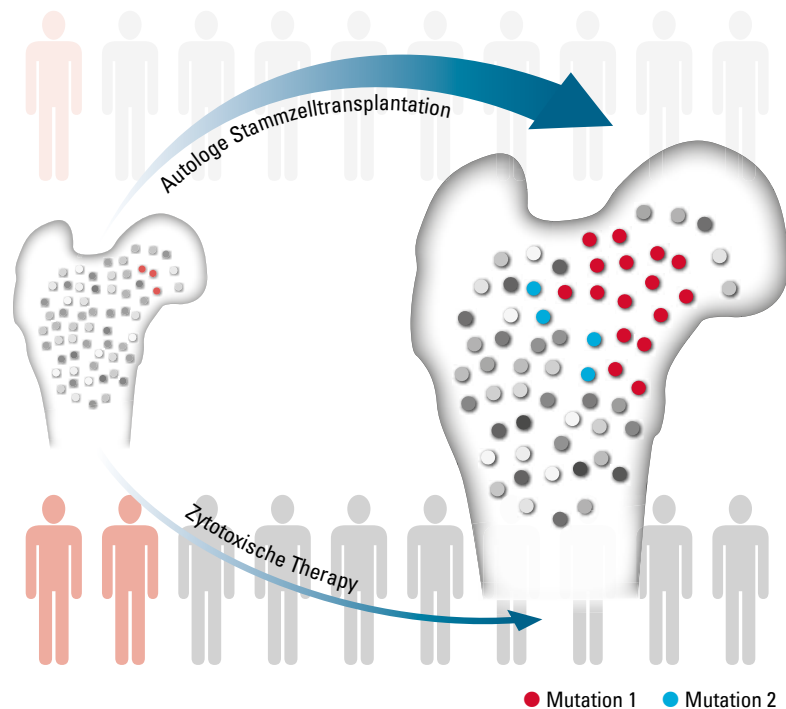


Klonale Hämatopoese entsteht aus mutierten Blutstammzellen, die einen Wachstumsvorteil erlangen. Aus diesen mutierten Blutstammzellen bildet sich ein Klon von mutierten Vorläuferzellen im Knochenmark, welche zu mutierten myeloischen Zellen heranreifen und ins Blut abgegeben werden.

Die mutierten myeloischen Zellen (Monozyten, Makrophage) produzieren Botenstoffe (Zytokine, Chemokine), die Entzündungen hervorrufen und andere Immunzellen anziehen. Dadurch führt klonale Hämatopoese zur Entstehung und Verschlechterung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie

Atherosklerose, Aortenklappenverengung und Herzinsuffizienz. Die entzündlichen Signale unterstützen auch die Bildung weiterer mutierter Blutzellen, was zu einem fatalen Kreislauf bei Patienten mit klonaler Hämatopoese führt.

Hämatopoetischer Stress



Genveränderte Stammzellen werden durch Stresssituationen wie z. B. Chemotherapien und Stammzelltransplantation aktiviert und dominieren die Blutzellbildung. Dadurch kommt es zur Anreicherung mutierter Blutzellen und zur klonalen Hämatopoese. Durch diese Therapien steigt die Anzahl an Patienten, die klonale Hämatopoese zeigen, und auch der betroffene mutierte Blutzellklon vergrößert sich. Dies könnte Auswirkungen auf zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen haben.

wir zeigen, dass Patienten mit Aortenklappenverengung, die sich einer Implantation einer künstlichen Aortenklappe durch einen Katheter in der Leistenarterie unterzogen, einen deutlich schlechteren Krankheitsverlauf hatten, wenn klonale Hämatopoese durch Mutationen in den Genen DNMT3A oder TET2 in ihren Blutzellen vorlag (Mas-Peiro et al. 2019). Mit Hochdruck arbeiten wir daran, die Mechanismen zu entschlüsseln, durch die mutierte Blutzellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflussen.

Laborexperimentelle Ergebnisse haben gezeigt, dass einige Mutationen die Funktion von Monozyten und Makrophagen verändern können. Diese sind Fresszellen und werden der angeborenen Immunabwehr zugeordnet. Ihre Aufgaben im Körper sind vielseitig: Sie »fressen« Bakterien und töten sie ab, spielen aber auch eine wichtige Rolle bei der Modulation des Immunsystems, indem sie Botenstoffe aussenden. Diese Botenstoffe rekrutieren andere Zellen des Immunsystems, wobei sie entzündungshemmend oder entzündungsfördernd wirken können. Makrophagen können, je nachdem, welche Botenstoffe sie aussenden, das Tumorstadium fördern oder eindämmen. Einige Mutationen, die klonale Hämatopoese verursachen, verändern das Muster der Botenstoffe von Makrophagen, so dass vermehrt entzündungsfördernde Zytokine produziert werden. Dadurch verschlechtern sich wiederum chronisch entzündliche Vorgänge und die Erkrankung verschlimmert sich.

Seit Langem ist bekannt, dass ehemalige Krebspatienten, die ihre Krankheit erfolgreich bezwungen haben, ein höheres Risiko haben, an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erkranken. Sicherlich trägt die zehrende und langwierige Krebstherapie (Chemotherapie, Strahlentherapie) dazu bei –, doch die Entdeckung der klonalen Hämatopoese rückt diese Beobachtung in ein neues Licht. Nach erfolgreicher Leukämie-therapie verbleiben in den meisten Fällen die mutierten Stammzellen und damit die klonale Hämatopoese im Patienten. Wir konnten kürzlich zeigen, dass bei Lymphom-Patienten, die eine autologe Stammzelltransplantation und Chemotherapie erhalten hatten, vermehrt klonale Hämatopoese auftrat (Ortmann et al. 2019). Auch die Größe des mutierten Blutzellklons, und damit das Risiko für Blutkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen, stiegen deutlich an. Sind etwa die gleichen Mutationen Ursprung für den Krankheitsverlauf beider Erkrankungen? Auch beim myelodysplastischen Syndrom, einer Art Vorstufe der Leukämie, die durch ähnliche Genveränderungen ausgelöst wird, leiden Patienten vermehrt an Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Welche klinischen Konsequenzen ergeben sich?

Ein Routinetest auf Mutationen, die klonale Hämatopoese verursachen, könnte eine Früherkennung für Blutkrebs, für eine Verschlechterung von chronischer Herzinsuffizienz und für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ermöglichen. Dieser Test wird momentan noch nicht durchgeführt, denn er ist erst sinnvoll, wenn krankheitsvorbeugende Maßnahmen klinisch etabliert sind. Klonale Hämatopoese wird momentan vor allem bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen als Begleitbefund erkannt. Bei diesen Patienten sollte die Entwicklung der klonalen Hämatopoese regelmäßig überprüft werden. Um den enormen Aufwand einer DNA-Sequenzierung zu reduzieren, wird derzeit intensiv nach klinischen Parametern gesucht, die auf klonale Hämatopoese hindeuten. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen und Onkologen, wie sie am Universitätsklinikum Frankfurt in Forschung und Patientenversorgung gelebt wird, wird zukünftig bei der erfolgreichen Behandlung von Patienten mit Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine große Bedeutung haben. Die Risiken beider Krankheiten müssen individuell für jeden Patienten vor, während und nach der Therapie diskutiert werden und krankheitsvorbeugende Maßnahmen frühzeitig getroffen werden.

Hoffnung auf neue Therapien

Klonale Hämatopoese ist ein heißes Thema in der Medizin. Dieses Phänomen ist als neuer

Risikofaktor bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkannt worden. Er ist mindestens so bedeutsam wie bekannte andere Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes. Wir müssen den Wirkmechanismus jeder einzelnen Genveränderung verstehen, um gezielt therapeutische und vorbeugende Maßnahmen treffen zu können. Es ist wahrscheinlich, dass mutierte Blutzellen über Botenstoffe Signale senden, die sowohl auf den Entzündungsherd im betroffenen Organ als auch auf die Stammzellen und die Blutbildung Einfluss nehmen. Damit beginnt ein Teufelskreis: Mutierte Stammzellen produzieren wegen dieser Botenstoffe mehr mutierte Blutzellen, diese wiederum mehr Botenstoffe, und die klonale

Hämatopoese und die Gewebeentzündung verstärken sich. Mit Hochdruck erforschen wir den Einfluss von klonaler Hämatopoese auf weitere chronisch-entzündliche Erkrankungen des Herzens und der Lunge. Das Exzellenzcluster »Cardio-Pulmonary Institute« bietet hierfür die ideale Plattform.

Wenn die Erkenntnisse über klonale Hämatopoese weiterhin so rasant zunehmen, werden wir bald in der Lage sein, sie zum Wohle der Patienten therapeutisch zu nutzen. ●

Literatur

Abelson, S. et al. (2018): Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. In: *Nature* 559 (7714), S. 400–404.

Dorsheimer, L. et al. (2019): Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis with Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. In: *JAMA cardiology* 4 (1), S. 25–33.

Genovese, G. et al. (2014): Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. In: *N Engl J Med* 371 (26), S. 2477–2487.

Jaiswal, SG. et al. (2014): Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. In: *N Engl J Med* 371 (26), S. 2488–2498.

Jaiswal, S. et al. (2017): Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. In: *N Engl J Med* 377 (2), S. 111–121.

Mas-Peiro, S. et al. (2019): Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. In: *European heart journal*. (Epub ahead of print) DOI: 10.1093/eurheartj/ehz591.

Ortmann, C. et al. (2019): Functional Dominance of CHIP-Mutated Hematopoietic Stem Cells in Patients Undergoing Autologous Transplantation. In: *Cell reports* 27 (7), 2022–2028.e3.

● You can read an English translation of this article online at: www.aktuelles.uni-frankfurt.de/forschung-frankfurt-englisch



Die Autoren

Prof. Dr. Michael Rieger, Jahrgang 1976, ist Biologe und erforscht mit seinem Team in der Medizinischen Klinik II, Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum Frankfurt, die Grundlagen der Biologie von Stammzellen. Im Mittelpunkt seiner Forschung stehen die molekularen und funktionellen Veränderungen, die normale Blutstammzellen in der Blutregeneration von entarteten Stammzellen in der Leukämie unterscheiden. Prof. Rieger ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Translationale Krebsforschung, im LOEWE-Zentrum Frankfurt Cancer Institute und im Exzellenzcluster Cardio-Pulmonary Institute. Außerdem ist er im Vorstand des Deutschen Netzwerks für Stammzellenforschung (German Stem Cell Network).

m.rieger@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. Hubert Serve, Jahrgang 1962, ist Onkologe und seit 2007 Direktor der Medizinischen Klinik II, Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie, Rheumatologie und Infektiologie am Universitätsklinikum Frankfurt. In seiner Forschung beschäftigt er sich mit der Biologie und Therapie Akuter Leukämien. Insbesondere interessieren ihn molekulare Mechanismen der Therapieresistenz. Seit 2008 ist er wissenschaftlicher Direktor des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT). Prof. Serve ist zudem Koordinator des Partnerstandorts Frankfurt/Mainz im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung.

serve@em.uni-frankfurt.de

Prof. Dr. Andreas Zeiher, Jahrgang 1955, ist Kardiologe und seit 1995 Direktor der Medizinischen Klinik III (Kardiologie, Angiologie, Hämostasiologie). Von 2008 bis 2012 war er Ko-Sprecher des Exzellenzclusters Cardio-Pulmonary Systems. Seit 2010 ist er Sprecher des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie; seit 2011 des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung Rhein-Main. 2019 wurde er zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie gewählt.

zeiher@em.uni-frankfurt.de