Das Kuschelhormon Oxytocin fördert die Herzregeneration

**Bei einem akuten Myokardinfarkt sterben bis zu einer Milliarde Herzzellen. Während des anschließenden Wundheilungsprozesses kann das menschliche Herz jedoch das verlorengegangene Muskelgewebe nicht wieder regenerieren. Nun hat ein amerikanisches Wissenschaftlerteam gefunden, dass das als „Kuschelhormon“ bekannte Oxytocin den Regenerationsprozess im Herz nach Verletzung fördert. Bei Zebrafischen erwies sich das Hormon als absolut notwendig für die Herzregeneration. Auch menschliche Epikardzellen reagieren anscheinend auf Oxytocin und können nach Gabe des Hormons sich wieder in Herzstammzellen umwandeln. Ob sich Oxytocin als Mittel zur Regeneration nach einem Herzinfarkt eignet, müssen zukünftige Studien zeigen.**

Im Gegensatz zu Skelettmuskeln besitzt der Herzmuskel nur eine geringe Fähigkeit der vollständigen Regenerierung. Nach einem Herzinfarkt oder einer Verletzung werden die abgestorbenen Cardiomyozyten (Herzmuskelzellen), also die Zellen, die für die Kontraktion des Herzens verantwortlich sind, nicht durch neue ersetzt. Denn Cardiomyozyten sind vollständig ausdifferenzierte Zellen und besitzen als solche nur eine sehr geringe Kapazität, neue Herzmuskelzellen zu bilden. Stattdessen kommt es im verletzten Herzen zu einem Wundheilungsprozess, bei dem die abgestorbenen Zellen durch fibrotisches Narbengewebe ersetzt werden. Diese Wundreparatur führt dazu, dass es zu einem Verlust an Herzmuskulatur kommt und die Funktion des Herzens nur unzureichend wiederhergestellt wird. Als Folge bliebt oft eine Herzschwäche nach Verletzung des Myokards (Herzmuskelschicht). Die geringe Regenerationsfähigkeit des Herzens liegt unter anderem daran, dass es in diesem Organ kaum Stammzellen für die Bildung neuer Cardiomyozyten gibt. Allerdings gibt es im Epikard (Herzaußenwand), der äußeren, serösen Schicht der Herzwand (zum Aufbau der Herzwand siehe Abb. 1), eine Gruppe von Zellen, die sich nach Aktivierung in epikardiale Vorläuferzellen umwandeln können. Diese epikardiale Vorläuferzellen sind Herzstammzellen, die sich in verschiedene Herzzellen differenzieren und zur Heilung von Verletzungen beitragen können. Die Aktivierung des Epikards könnte daher der Schlüssel zur Herzregeneration nach Verletzung sein.

Das Gehirn spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der normalen kardiovaskulären Funktionen durch die Freisetzung verschiedener Hormone. Es ist daher anzunehmen, dass auch die Regeneration des Herzens unter der hormonellen Kontrolle des Gehirns steht. So gibt es Hinweise darauf, dass Östrogen, Schilddrüsenhormone und Cortisol die Herzregeneration beeinflussen. Darüber hinaus wurde in einer früheren Studie gefunden, dass Schäden am Hypothalamus den endogenen Regenerationsprozess in Wirbeltieren inhibieren können [1]. Diese Erkenntnisse haben eine amerikanische Forschergruppe von der Michigan State Universität dazu veranlasst, die Wirksamkeit von neuroendokrinen hypothalamischen Hormonen auf die Herzregeneration zu untersuchen [2].

Zunächst wurde untersucht, welche neuroendokrine Hormone in der Lage sind, menschliche ausdifferenzierte Epikardzellen (hEpiCs) zur Vermehrung zu veranlassen. Unter den 15 untersuchten Botenstoffen zeigte Oxytocin (OXT), ein Neuropeptidhormon (siehe Kasten), das von der Neurohypophyse (der hintere Teil der Hirnanhangdrüse) freigesetzt wird, die stärkste proliferative Wirkung. Weitere Experimente zeigten, dass nach 3 Tagen Inkubation mit 100 nM OXT 50% der hEpiCs positive für Proliferationsmarker waren. Darüber hinaus induzierte OXT eine erhöhte Genexpression von epithelialen-mesenchymalen Transitionsmarkern in den hEpiCs. Diese Transitionsmarker deuten an, dass polarisierte immobile Epithelzellen sich in beweglichen mesenchymalen Zellen differenzieren können, ein unentbehrlicher Schritt in der Geweberegeneration. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass epidardiale Zellen unter dem Einfluss von OXT sich in Herzvorläuferzellen umwandeln können.

Um einen Effekt in der Zielzelle auslösen zu können, müssen Hormone an spezifische Rezeptoren binden. Für OXT gibt es im menschlichen Körper nur einen Rezeptor, den G-Protein-gekoppelten Oxytocin-Rezeptor (OXTR). Auch die durch OXT ausgelöste Vermehrung und Differenzierung der hEpiCs ist auf eine Bindung des Hormons an dem OXTR zurückzuführen. So zeigt OXT eine konzentrationsabhängige Wirkung auf die Vermehrung der hEpiCs mit einem halbmaximalen Effekt (ED50) bei 0.34 nM und einer maximalen Reaktion bei 100 nM, was im Einklang mit einem G-Protein-gekoppelten Hormonrezeptor steht. Zudem zeigten weitere Analysen, dass die Expression des OXTRs 20- bis 30-fach in Hormon-behandelten hEpiCs zunahm. Dass OXT tatsächlich durch Bindung an seinen Rezeptor in hEpiCs wirkt, wurde mithilfe einer Knockdown-*OXTR* Epikardzelllinie (KD/*OXTR*-hEpiCs) bestätigt. Im Gegensatz zu hEpiCs bewirkte OXT keine erhöhte Genexpression von epithelialen-mesenchymalen Transitionsmarkern in KD/*OXTR*-hEpiCs. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass OXT seine Wirkung über den OXTR vermittelt.

Um Hinweise auf die durch OXT-induzierten Signalwege zu bekommen, wurden Genexpressionsanalysen mit hormonbehandelten und unbehandelten hEpiCs durchgeführt. Die Auswertung der Daten ergab, dass der *Transforming-Growth-Factor* (TGF)-β-Signalweg der primärer Vermittler der OXT-induzierten hEpiCs-Aktivierung zu sein scheint. Dieser Signalweg ist dafür bekannt, das Wachstum, die Differenzierung und die Wanderung von Zellen zu regulieren. Dieses Ergebnis unterstützt die bisherigen Befunde, dass OXT durch Bindung an seinen Rezeptor eine Differenzierung und Mobilisierung in epikardialen Vorläuferzellen auslösen kann.

Um die Wirkung von OXT auf die Regeneration des Herzens *in vivo* zu untersuchen, wurden Versuche mit Zebrafischen durchgeführt. Der Zebrafisch (Zebrabärbling) ist ein beliebter und weitverbreiteter Modellorganismus für das Studium zur Herzregeneration. Darüber hinaus haben Zebrafische im Gegensatz zum Menschen keine Probleme, verletzte Herzen vollständig zu regenerieren. Eine Methode, um eine Schädigung des Herzens im Tiermodell herbeizuführen, ist die Kryoverletzung, bei der eine mit flüssigem Stickstoff auf -196 °C heruntergekühlten Metallsonde auf dem Herzen platziert wird. Die durch die Einfrierung entstandene Verletzung ähnelt dabei einem Herzinfarkt. Nach Kryoverletzung wurde eine 18-fache Erhöhung der OXT-mRNA im Gehirn von Zebrafischen festgestellt. Nach einer Woche war die OXT-mRNA noch 10-fach erhöht, sodass geschlossen werden kann, dass erhebliche Mengen an OXT nachhaltig in den Blutkreislauf nach einer Herzschädigung abgegeben werden. Um die Rolle der anhaltend hohen Mengen an ausgeschüttetem OXT zu bestimmen, wurde die Zebrafische nach Kryoverletzung mit dem OXTR-Hemmstoff L-368899 behandelt. Nach zwei Wochen hatten die verletzten Herzen der mit dem Hemmstoff behandelten Zebrafische eine zweifach größere Narbe als die geschädigten Herzen von unbehandelten Tieren. Zudem hatten die verletzten Herzen der Hemmstoff-behandelten Fische deutlich mehr fibrotisches Gewebe gebildet als die der Kontrolltiere. Darüber hinaus wurde eine zweifach geringere Vermehrung von Cardiomyozyten in der Infarktrandzone bei geschädigten Herzen nach L-368899 Behandlung festgestellt. Diese Beobachtungen wurden mit transgenen Zebrafischen, bei denen endotheliale und endokardiale Zellen das grünfluoreszierende Protein (GFP) exprimieren, bestätigt. So zeigten die kryoverletzten Herzen der mit L-368899 behandelten Fische im Vergleich zu den geschädigten Herzen der Kontrolltiere eine 1,5-fach geringere GFP-Fluoreszenz. Ferner konnte gezeigt werden, dass es keine Ausbreitung von Vorläuferzellen im Epikard und Wanderung in Richtung der verletzten Stelle in Herzen von Fischen nach Behandlung mit dem Hemmstoff gab. Es wurde auch gefunden, dass L-368899 die Expression von epithelialen-mesenchymalen Transitionsmarkern in den verletzten Herzen unterdrückt. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Inhibierung des OXTRs die Aktivierung von Vorläuferzellen im Epikard von Zebrafischherzen nach Verletzung verhindert und es zu einer Beeinträchtigung der Regenerationsantwort kommt.

Die hier diskutierte Arbeit belegt erstmals, dass dem Hormon OXT eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung des Herzreparaturprogramms zukommt. Nach einer Verletzung ihres Herzens reagieren Zebrafische mit einer massiven Ausschüttung des Neuropeptidhormons. Im Gegensatz dazu lösen Herzverletzungen beim Menschen keinen solchen OXT-Schub aus. Allerdings scheinen die von OXT aktivierbaren Signalwege in menschlichen Herzzellen noch vorhanden zu sein. Dies eröffnet die Möglichkeit, die Regeneration des Herzens nach einer Verletzung (z.B. nach einem Herzinfarkt) durch gezielte Verabreichung von OXT anzuregen. Der Einsatz von OXT bei Herzinfarktpatienten ist keineswegs unrealistisch, denn das Hormon wird schon aus anderen medizinischen Gründen verwendet, z.B. zur Auslösung der Geburtswehen und zur Verringerung nachgeburtlicher Blutungen. Selbst wenn eine OXT-Therapie bei Infarktpatienten nur zu einer teilweisen Herzregeneration führen sollte, wäre der Nutzen für die Betroffenen möglicherweise erheblich. Bis es allerdings so weit ist, muss die Wirkungsweise von OXT zunächst auf Säugetierherzen und anschließend in klinischen Studien untersucht werden.

[1] M. Zhang et al., Dev. Cell **46**, 397 (2018). – [2] A. H. Wasserman et al., Front. Cell Dev. Biol. **10**, 985298 (2022).

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*



**Abb. 1** Die Schichten der Herzwand. [Abb. D. Steverding]

**Die Wirkungen von Oxytocin**

Das aus 9 Aminosäuren bestehende Neuropeptid Oxytocin (Abb. 2) ist auch als Kuschelhormon bekannt, denn seine Ausschüttung wird vor allem durch angenehmen Hautkontakt veranlasst. Es beeinflusst unser zwischenmenschliches Verhalten erheblich. So wird das Hormon beim Stillen durch das Saugen des Babys freigesetzt und stärkt dadurch die Mutter-Kind-Bindung. Bei Vätern fördert Oxytocin die Entwicklung von positiven Gefühlen gegenüber dem Neugeborenen. Erhöhte Oxytocin-Spiegel bewirken eine Steigerung der sozialen Kontaktfreudigkeit und eine Stärkung von emotionalen Bindungen. Vor allem erhöht das Hormon die romantische Anziehung zwischen Liebespartnern und fördert die Treue in monogamen Beziehungen. Darüber hinaus spielt Oxytocin eine wichtige Rolle während des Geburtsvorganges, denn es bewirkt die Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur und löst damit die Wehen aus.



**Abb. 2** Struktur des Neuropeptidhormons Oxytocin. Das menschliche Hormon hat die Sequenz Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly. Die Seitenketten der beiden Cysteine bilden eine Disulfidbrücke und das C-terminale Glycin ist amidiert. Zur besseren Unterscheidung sind die Aminosäuren des Hormons abwechselnd in Rot und Blau dargestellt. [Abb. D. Steverding]