

DPG – Paper of the Month Januar 2022

Truncated titin proteins and titin haploinsufficiency are targets for functional recovery in human

Fomin A, Gärtner A, Cyganek L, Tiburcy M, Tuleta I, Wellers L, Folsche L, Hobbach AJ, von Frieling-Salewsky M, Unger A, Hucke A, Koser F, Kassner A, Sielemann K, Streckfuß-Bömeke K, Hasenfuss G, Goedel A, Laugwitz KL, Moretti A, Gummert JF, Dos Remedios CG, Reinecke H, Knöll R, van Heesch S, Hubner N, Zimmermann WH, Milting H & Linke WA.

Verkürzende (trunkierende) Mutationen im TTN-Gen, das für das riesige Sarkomerprotein Titin kodiert, sind die häufigste Ursache für erworbene Herzerkrankungen wie die dilatative Kardiomyopathie (DCM). Warum Patient*innen mit TTN-Trunktationsvarianten (TTNtv) herzkrank werden, konnte ein Forschungsteam um **Andrey Fomin**, **Anna Gärtner** und **Wolfgang Linke** von den Universitäten **Göttingen**, **Bochum** und **Münster** nun erstmals zeigen. Anhand von über 100 menschlichen Herzgewebeproben fanden die Expert*innen heraus, dass die Trunkation eines TTN-Allels zur Bildung von z.T. großen Mengen an verkürztem Titinprotein führt, welches jedoch nicht in die Sarkomere eingebaut wird, sondern sich in intrazellulären Aggregaten ablagert. Diese verklumpten Proteine könnten giftig sein, denn ihre Menge ist umso höher, je früher ein DCM-Herz transplantiert werden muss. Das gesunde zweite (Wildtyp-) TTN-Allel kann den funktionalen Ausfall des anderen Allels nur teilweise kompensieren, so dass weniger Wildtyp-Titinprotein exprimiert wird und eine Titin-Haploinsuffizienz entsteht. Dadurch enthalten die Herzmuskelzellen weniger Sarkomere und weisen ein Defizit an Kontraktionskraft auf. Das schwächt die Pumpfunktion des Herzens und führt langfristig zur DCM. Offenbar versagt in den Herzmuskelzellen von DCM-TTNtv-Patienten auch die intrazelluläre Protein-Qualitätskontrolle, vor allem der Proteinabbau über das Ubiquitin-Proteasom-System: die trunkierten Titinproteine werden von den Kontrollsystemen der Zellen kaum erkannt und sind sehr stabil. Die Arbeit ist auch deshalb wegweisend, weil das Team außerdem an Herzmuskelzellkulturen aus Stammzellen zeigen konnte, dass die Genschere CRISPR/Cas9 die TTN-Mutation wieder reparieren kann, was das kontraktile Defizit beseitigt.

Sci Transl Med. 2021 Nov 3;13(618):eabd3079. doi: 10.1126/scitranslmed.abd3079. .

[Hier](#) gelangen Sie zum Artikel.