

Mind the gap [junction]!

NO-induziertes cGMP in Kardiomyozyten stammt aus Fibroblasten

Trotz einer Vielzahl von Berichten über funktionelle Effekte des NO/cGMP-Systems in der Herzphysiologie und bei pathophysiologischen Veränderungen wie der Herzinsuffizienz war über die zugrundeliegenden NO-induzierten cGMP-Signale nur wenig bekannt. Um die für die cGMP-Bildung verantwortlichen Zellen zu identifizieren, wurden aus *knock in*-Mäusen, die einen FRET-basierten cGMP-Indikator exprimieren, kardiale Myozyten und kardiale Fibroblasten isoliert und mittels *live cell imaging* cGMP-Signale analysiert.

In Kardiomyozyten fanden sich nur mit CNP, dem Aktivator der membrangebundenen Guanylyl-Cyclase B (GC-B), nicht aber mit dem GC-A-Liganden ANP, cGMP-Erhöhungen. Weder NO (Stickstoffmonoxid) noch die neu entwickelten Aktivatoren und Stimulatoren der NO-sensitiven Guanylyl-Cyclase lösten messbare cGMP-Signale in Kardiomyozyten aus. Hingegen zeigten sich in kardialen Fibroblasten deutliche NO-induzierte cGMP Signale.

In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass kardiale Myozyten und Fibroblasten über *gap junctions* im Sinne einer heterozellulären Kommunikation miteinander gekoppelt sind. Deshalb wurde untersucht, ob auch cGMP auf diesem Wege aus den Fibroblasten in die Myozyten gelangen kann. In der Tat zeigte sich, dass in Co-Kulturen aus Kardiomyozyten und kardialen Fibroblasten deutliche NO-induzierte cGMP-Signale in den Kardiomyozyten detektierbar waren. Der Nachweis, dass diese Signale eine Kopplung über *gap junctions* voraussetzen, konnte mittels verschiedener Arten von *gap junction*-Inhibitoren und inzwischen auch mittels *knock down* des *gap junctions*-bildenden Connexins 43 geführt werden.

Der überraschende Befund, dass Kardiomyozyten NO-induzierte cGMP-Signale aufweisen, wenn sie an Fibroblasten gekoppelt vorliegen, stellt einen grundlegenden Beitrag zum Verständnis der NO/cGMP-Kaskade im Herzen dar.

Menges L, Krawutschke C, Füchtbauer EM, Füchtbauer A, Sandner P, Koesling D and Russwurm M (2019) Mind the gap (junction): cGMP induced by nitric oxide in cardiac myocytes originates from cardiac fibroblasts. *Br. J. Pharmacol.* 176:4696–4707. doi.org/10.1111/bph.14835