

David Rohde
Dr. med.

Extrazelluläres S100A1: ein neuer Regulator der Funktion kardialer Fibroblasten nach Myokardinfarkt

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Most

Der akute Myokardinfarkt stellt in Deutschland eine der häufigsten Todesursachen dar, wobei die molekularen Pathomechanismen bisher nur unvollständig aufgeklärt sind. Nach Myokardinfarkt wurden im Patienten-Serum hohe Konzentrationen von S100A1, einem Ca^{2+} -bindenden EF-Hand-Protein, gemessen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die biologische Relevanz der bei Myokardinfarkt-Patienten beobachteten Freisetzung von S100A1 zu untersuchen.

Es wurde ein experimentelles Zellkultur-Modell aus rekombinant synthetisiertem Protein und aus adulten Rattenherzen isolierten Reinzellkulturen verwendet. In Immunfluoreszenz- und Western Blot-Analysen konnte gezeigt werden, dass extrazelluläres S100A1 unter den myokardialen Zellpopulationen ausschließlich von kardialen Fibroblasten aufgenommen wird. Diese Internalisierung konnte als Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE)- sowie Clathrin- und Caveolin-unabhängiger Mechanismus charakterisiert werden. Darüber hinaus war in kardialen Fibroblasten unter dem Einfluss von extrazellulärem S100A1 eine MAP-Kinasen-abhängige Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs zu beobachten. Im Gegensatz dazu hatten ebenfalls bei myokardialer Schädigung freigesetzte Proteine wie CK-MB, Troponin T, S100A4 und Calmodulin keinen Effekt. Es gelang sowohl auf mRNA- als auch auf Protein-Ebene eine Charakterisierung der durch extrazelluläres S100A1 hervorgerufenen Veränderungen im Genexpressions-Muster kardialer Fibroblasten. So konnte eine signifikant gesteigerte Expression von pro-inflammatorischen und Matrix-degradierenden Faktoren sowie gleichzeitig ein Abfall der Expressionsrate von pro-fibrotischen Genen beobachtet werden. Durch die Verwendung von chemischen Inhibitoren konnten hierbei NF- κ B-vermittelte Effekte identifiziert werden. Funktionell war zusätzlich unter dem Einfluss von extrazellulärem S100A1 eine signifikante Erhöhung der Migrationsgeschwindigkeit bei gleichbleibender Proliferationsrate kardialer Fibroblasten festzustellen.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass im Rahmen eines Myokardinfarkts aus geschädigten Kardiomyozyten freigesetztes S100A1 nach spezifischer

Internalisierung über eine koordinierte Signaltransduktionskaskade die Ausbildung eines neuen Phänotyps kardialer Fibroblasten induziert. Dieser konnte als pro-inflammatorisch und anti-fibrotisch charakterisiert werden. Über eine Modulation der Funktion kardialer Fibroblasten stellt extrazelluläres S100A1 damit eine Schlüsselkomponente der Pathomechanismen des akuten Myokardinfarkts dar und repräsentiert eine mögliche Zielstruktur für zukünftige Therapieansätze.