

Thomas Heger
Dr. med.

Einfluss des Zytokins Stem Cell Factor auf Stammzellmigration und linksventrikuläre Funktion nach akutem Myokardinfarkt im Mausmodell

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. N. Frey

Stammzellfaktor (SCF) ist ein Zytokin und Ligand des c-Kit Rezeptors. Die anfängliche Annahme, dass c-Kit exprimierende Zellen infarziertes Herzmuskelgewebe de novo in beträchtlichem Maße regenerieren, bestätigte sich in nachfolgenden Studien nicht, wohl aber zeigte sich eine verbesserte linksventrikuläre Pumpfunktion in infarzierten, mit c-Kit positiven Zellen behandelten Herzen. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, den Einfluss von Stammzellfaktor auf die Stammzellmobilisation und die linksventrikuläre Funktion in operativ durch Ligatur des vorderen absteigenden Astes (LAD) der linken Koronararterie induzierten Herzinfarkten im Mausmodell zu untersuchen. Zunächst wurden die Auswirkungen von intramyokardial-injiziertem, rekombinantem Stammzellfaktor der Maus auf das myokardiale Homing exogener ¹¹¹Indium und CFDA-markierter Lineage negativer, c-Kit positiver Knochenmarks-Stammzellen nach LAD-Ligatur untersucht. Hierbei konnten die 24 Stunden nach Infarkt durch die Schwanzvene verabreichten Stammzellen histologisch über die CFDA-Markierung im Peri-Infarktgewebe nachgewiesen werden. Durch SCF-Gabe konnte mittels radioaktiven Messungen ein 72 Stunden anhaltendes Homing mittels signifikanter Erhöhung der ¹¹¹Indium markierten c-Kit positiven Knochenmarksstammzellen gegenüber Kontrollen im Herzen gezeigt werden. Um die Auswirkungen eines höheren lokalen SCF-Spiegels zu analysieren wurde anschließend eine adenoviral-induzierte, myokardiale SCF-Überexpression etabliert und im Infarktmodell untersucht. Es wurden murinen SCF exprimierende Adenoviren generiert, aufgereinigt und unmittelbar nach LAD-Ligatur im Rahmen der Operation in das entstandene Periinfarktgebiet intramyokardial injiziert. Echokardiographisch zeigte sich zwei Wochen nach Infarkt ein signifikant besseres Fractional Shortening der Tiere mit adenoviraler SCF-Überexpression. Diese verbesserte Herzfunktion zeigte sich unabhängig von einer zusätzlichen systemischen Stammzellgabe, welche 24 Stunden nach Infarkt in einer Untergruppe erfolgte. In Realtime-PCR-Analysen der Herzen dieser Tiere mit ANF- und BNP-Primern als molekulare Marker der kardialen Hypertrophie fanden sich ein Trend zur Herunterregulation der ANF-mRNA-Expression und eine signifikante Herunterregulation der BNP-mRNA-Expression. Es konnte jedoch keine Infarktgrößenreduktion und kein Überlebensvorteil durch SCF innerhalb von zwei Wochen nach Infarkt gezeigt werden. Um zusätzlich eine konstantere und homogenere SCF-Dosis zu untersuchen, wurden an einer im Labor von Prof. Frey entstandenen SCF-transgenen Mauslinie die Folgen eines Herzinfarktes analysiert. Die transgenen Mäuse überexprimierten murinen SCF unter einem α -MHC-Promotor herzspezifisch. Stark SCF überexprimierende transgene Mäuse wiesen histologisch ein kardiales leukozytäres Infiltrat verbunden mit einer makroskopischen Vergrößerung des Herzens im Vergleich zu Wildtypen auf. Die Untersuchungen von phänotypisch unauffälligen, SCF schwächer exprimierenden Transgenen im Herzinfarktmodell lieferten keine funktionellen Vorteile in der Echokardiographie und keine Überlebensvorteile, es zeigte sich ein Trend zur Erhöhung des Herz-Körpergewicht-Quotienten zwei Wochen nach Infarkt. SCF-transgene Tiere wiesen im Vergleich zu nicht transgenen Geschwistertieren eine signifikant erhöhte basale Sterblichkeit in der später

abgeschlossenen Basischarakterisierung auf. Zusammenfassend zeigen die Untersuchungen, dass SCF eine fördernde Wirkung auf das myokardiale Homing c-Kit exprimierender Zellen ausübt, dass die linksventrikuläre Funktion verbessert und das myokardiale Remodeling nach einem Infarkt eingedämmt wird. Die herzspezifische Überexpression von murinem SCF unter einem α -MHC-Promotor hat allerdings einen nachteiligen Effekt auf den Organismus der Maus. SCF wird klinisch zur Therapie hämatologischer Erkrankungen angewendet. Für einen Einsatz im Rahmen einer Myokardischämie müssten weitere Fragen wie beispielsweise die des optimalen Applikationsweges, des Zeitpunktes und Ortes der Applikation sowie letztlich die molekularen Mechanismen geklärt werden. Inwiefern die SCF vermittelten günstigen Effekte c-Kit exprimierenden Zellen direkt beispielsweise durch Transdifferenzierung zuzuordnen sind oder im Zusammenspiel mit der Stimulierung anderer lokaler Zellen zu bewerten ist, bleibt ebenso eine interessante Frage. Sie sollte auch im Hinblick auf die noch umstrittene Wahl eines optimalen Zelltyps für eine potentielle Zelltherapie nach Myokardinfarkt weiter verfolgt werden.