

Christoph Michiru Leib
Dr. sc. hum.

Funktionelle Untersuchungen zur Entwicklung neuer Therapieansätze für die Behandlung der Autoimmunmyokarditis

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Z. Kaya

Die Myokarditis stellt eine entzündliche Erkrankung des Herzens mit vielseitiger Ätiologie dar. Akute Verlaufsformen können nicht selten zu einer Herzinsuffizienz mit dilatativer Kardiomyopathie führen, welche mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Die Erkrankung kann neben viralen, toxischen und parasitären Ursachen auch eine autoimmune Ursache haben. Hierbei kommt es zu einer direkten Schädigung des Myokards durch das körpereigene Immunsystem. Die Pathophysiologie der autoimmunen Myokarditis ist bis heute nicht vollständig verstanden. Eine Beteiligung von zirkulierenden Autoantikörpern und pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha oder IL-6 als krankheitsauslösende-, bzw. krankheitsfördernde Faktoren scheint jedoch eine zentrale Rolle zu spielen. Die Therapie der autoimmunen Myokarditis ist symptomorientiert und rangiert von beta-Blockern, ACE-Inhibitoren, Diuretika bis hin zur Implantation von kardialen Unterstützungssystemen oder einer Herztransplantation. Strategien die auf das humorale Immunsystem, insbesondere das Zytokinsystem, abzielen, stellen eine Quelle neuartiger Therapieoptionen dar.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Möglichkeiten vorgestellt, welche beide in den Zytokinhaushalt eingreifend, eine Troponin I induzierte Autoimmunmyokarditis in der initialen Phase unterdrücken konnten. Zum einen wurde dies durch die Aktivierung des cholinergen anti-inflammatorischen Signalwegs erreicht. Afferente Vagusfasern registrieren hierbei aktuelle Konzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine. Nach Umschaltung der Information im Hirnstamm wird in einer reflexhaften Reaktion durch efferente Vagusfasern die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF-alpha und IL-6 unterdrückt. Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine Aktivierung des cholinergen anti-inflammatorischen Signalwegs durch orale Nikotingabe den Grad der myokardialen Inflammation und Fibrosierung nach TnI-Immunsisierung verringert. Dieser histologische Effekt war begleitet von einer verringerten Expression pro-inflammatorischer Zytokine (TNF-alpha und IL-6). Zudem war auf mRNA und Proteinebene bei Nikotin behandelten Versuchstieren eine verringerte Bildung von Entzündungsmediatoren wie NPPB, TIMP-1, OPN, CCR1, CCR5, CCR2, RANTES, MCP-1 und MIP-1-beta zu beobachten. Eine Behandlung von TnI-immunisierten Tieren mit dem Acetylcholinesterasehemmer Neostigmin zeigte sich jedoch im Vergleich zu Nikotin wirkungslos. Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse deuten zudem auf eine IL-6 abhängige Aktivierung von STAT3 bei TnI-Immunsisierung hin, welche durch Nikotin inhibiert wird.

In einem zweiten therapeutischen Ansatz wurde die murine full length Sequenz des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 in einen AAV-9 Vektorsystem kloniert und TnI-immunisierte Versuchstiere mit den daraus hergestellten Viruspartikel infiziert. Es zeigte sich ein hoher Tropismus von AAV-9 für das Herz mit entsprechend hoher nachweisbarer Expression des therapeutischen Gens bis zu 42 Tage nach systemischer Injektion der Viruspartikel. Eine Behandlung mit AAV-9-IL-10 zeigte einen potenten protektiven Effekt auf den Inflammations- und Fibrosierungsgrad im Myokard immunisierter Tiere. Dieses

histologische Ergebnis korrelierte mit einer signifikant verringerten Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-2- IL-4, TNF-alpha, IL-17 und IFN-gamma. Des Weiteren waren bei AAV-9-IL-10 behandelten Tieren verringerte myokardiale mRNAs von Chemokin-, bzw. Chemokinrezeptoren (IP-10, RANTES, TCA, MCP-1, CCR4 und CCR2) zu messen. Echokardiographische Messungen zeigen weiterhin signifikante Verbesserungen der hämodynamischen Parameter nach AAV-9-IL-10 Behandlung.

Ein pathologisches Ungleichgewicht im Zytokinsystem spielt bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Entzündungsprozessen eine Schlüsselrolle. Die hier gezeigten Ergebnisse tragen dazu bei, neuartige Strategien für die Therapie der Autoimmunmyokarditis zu entwickeln, welche auf das Zytokinsystem abzielen.