

Johannes Riffel

Dr. med.

Effekte der chronischen Blockade des PI3K/Akt/mTOR Signalweges auf das myokardiale Remodeling nach Myokardinfarkt

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. S. Hardt

Die ischämische Herzerkrankung stellt eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität weltweit dar. Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Fragestellung, inwiefern die Beeinflussung des myokardialen Remodelings die Entwicklung einer Herzinsuffizienz verhindern oder vermindern und damit die Prognose nach Myokardinfarkt verbessern kann. Es wird dabei der Effekt einer Therapie mit einem mTOR-Inhibitor und darüber hinaus die Auswirkung der Inhibition von Akt - eines weiteren essentiellen Signalweges bei pathologischer Herzschiidigung - überprüft.

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden an Ratten vorgenommen, die nach Induktion eines Myokardinfarktes für mehrere Wochen therapiert wurden. Es wurden umfangreiche echokardiographische und hämodynamische Messungen durchgeführt. Anschließend wurden die gewonnen Erkenntnisse auf molekularer und histologischer Ebene weiter mechanistisch untersucht.

Bei Tieren, welche mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus behandelt wurden, ist eine deutliche Abschwächung des kardialen Remodelings nach Myokardinfarkt zu beobachten. Im Einzelnen kann dies an einer verbesserten linksventrikulären Funktion und an einer Abnahme sowohl der enddiastolischen Volumina als auch der Kardiomyozytengröße abgelesen werden. Darüber hinaus ist die Infarktgröße bei diesen Tieren deutlich verringert. Des Weiteren wurde in der Grenzzone des Myokardinfarkts eine Zunahme der Autophagie und gleichzeitig

eine Abnahme der Inflammation nachgewiesen. Auch nach einer verzögerten Gabe von Everolimus (3 Tage nach MI) kann eine Abnahme des myokardialen Remodelings und eine Zunahme der Autophagie beobachtet werden.

Weiter konnten wir beobachten, dass die Behandlung mit Everolimus auch dann positive Effekte hervorruft, wenn es nur temporär gegeben wird. Nach Applikation von Everolimus in den ersten vier Wochen nach Myokardinfarkt ist noch nach drei Monaten eine günstige Beeinflussung des kardialen Remodelings zu beobachten.

Im Gegensatz dazu führt Akt-Inhibition durch das Rotenoid Deguelin zu einer eindrücklichen Verschlechterung der linksventrikulären Funktion nach MI. Dies zeigt sich an einer signifikanten Zunahme der enddiastolischen Diameter, der enddiastolischen Volumina und der Kardiomyozytengröße. Die Verschlechterung der LV-Funktion geht außerdem mit einer starken Fibrosierung des LV einher.

So können schließlich die zentralen Ergebnisse dieser Arbeit zusammenfassend formuliert werden:

1. Die mTOR-Inhibition durch Everolimus nach Myokardinfarkt führt zu einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Funktion, zu einer Reduktion der Infarktgröße, zu einer Inhibition der Hypertrophieentwicklung und zu einer Abnahme der Inflammation. Dabei ist die Autophagie nach Everolimusgabe als protektiver Mechanismus signifikant hochreguliert.
2. Die Blockade von Akt, welches mTOR reguliert, führt hingegen zu einer Verschlechterung der kardialen Funktion nach Myokardinfarkt und stellt daher keinen sinnvollen Therapieansatz dar, um das myokardiale Remodeling zu reduzieren.

Die chronische Inhibition von mTOR mittels oraler Applikation von Everolimus kann deshalb eine neue, erfolgsversprechende Strategie zur Verringerung des myokardialen Remodelings nach MI darstellen und somit der Entwicklung einer ischämischen Kardiomyopathie entgegenwirken. Ob es gelingt, diese im Tiermodell erarbeitete Therapiestrategie auch in ein klinisches Szenario zu übertragen und damit die Prognose nach Myokardinfarkt deutlich zu verbessern, müssen weitere Studien zeigen.