

Mona Mähler
Dr. med.

Extrazelluläres S100A1-Protein als Inhibitor der Angiotensin II-vermittelten pro-fibrotischen Aktivierung kardialer Fibroblasten

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Patrick Most

S100A1 kommt in hoher Konzentration in Kardiomyozyten und wird bei einem Myokardinfarkt vergleichbar mit Troponin T aus nekrotischen Kardiomyozyten freigesetzt. Extrazelluläres S100A1 ruft bei kardialen Fibroblasten einen antifibrotischen Phänotyp hervor, der den myokardialen Heilungs- und Regenerationsprozess nach Myokardinfarkt maßgeblich beeinflusst. Angiotensin II ist ein Gewebshormon, das in kardialen Fibroblasten über spezifische Signaltransduktionsmechanismen ein charakteristisches pro-fibrotisches Genprogramm induziert und hierdurch entscheidend zur Entwicklung von postischämischer Hypertrophie und Fibrosierung beiträgt. Vor dem Hintergrund des gleichzeitigen Vorliegens von S100A1 und Angiotensin II im post-ischämischen myokardialen Interstitium war es Ziel der vorliegenden Arbeit, den Einfluss von extrazellulärem S100A1 auf die Angiotensin II-vermittelte Signaltransduktion, Genexpression und Funktion von kardialen Fibroblasten zu untersuchen.

Im Zellkulturmodell mit aus adulten Ratten isolierten kardialen Fibroblasten führte eine Inkubation mit Angiotensin II zu einer deutlichen Aktivierung der Signaltransduktionsproteine ERK1/2, Akt und STAT3 (Western Blot). Zusätzlich war mittels RT-PCR, Western Blot und Immunfluoreszenz auf mRNA- und Proteinebene unter dem Einfluss von Angiotensin II ein signifikanter Expressionsanstieg von Myofibroblastenmarkern wie Smooth Muscle Actin (SMA) und Connective Tissue Growth Factor (CTGF) sowie Matrixproteinen wie Kollagen Typ 1 und Fibronectin zu beobachten. Eine Vorinkubation der Zellen mit rekombinantem S100A1 resultierte in einer Inhibition des Angiotensin II-induzierten Genprogramms. Ein vergleichbares Ergebnis wurde mit dem AT1-Rezeptor-Antagonisten Losartan beobachtet. Auf Signaltransduktionsebene führte eine Vorinkubation mit S100A1 zu einer Hemmung der Angiotensin II-vermittelten STAT3-Phosphorylierung (Tyr 705) und nukleären Translokation, wobei kein Einfluss von S100A1 auf die Aktivierung von ERK1/2, Akt und Jak2 festzustellen war. Eine spezifische chemische Unterdrückung der STAT3-Aktivität hatte im angewendeten Zellkulturmodell ebenfalls eine Inhibition des Angiotensin II-vermittelten Phänotyps kardialer Fibroblasten zur Folge.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass extrazelluläres S100A1 in vitro die pro-fibrotische Aktivierung kardialer Fibroblasten durch Angiotensin II inhibiert. Die vorliegenden Daten legen hierbei nahe, dass S100A1 spezifisch die Angiotensin II vermittelte STAT3-Signaltransduktion hemmt. Weitere Studien sind erforderlich, um in vivo eine potenziell protektive Wirkung von S100A1 auf postischämische Hypertrophie und Fibrosierung zu prüfen.