



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Kardiale Fibroblastenfunktion bei akutem Myokardinfarkt - Die Rolle  
des Renin-Angiotensin-Systems und des Zytokins Tumor Nekrose  
Faktor- $\alpha$**

Autor: Martina Jacobs  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. G. Ertl

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten behandlungsbedürftigen Erkrankungen dar. Die koronare Herzerkrankung mit Zustand nach Myokardinfarkt ist eine häufige Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Nach einem Myokardinfarkt kommt es zu einem Umbauprozess im Herzen, dem sogenannten Remodelingprozess. Dieser Prozess ist durch Kardiomyozyten-Hypertrophie, Fibroblastenproliferation und eine interstitielle Fibrose gekennzeichnet. Klinische Studien konnten zeigen, daß das Renin-Angiotensin-System (RAS) eine wichtige Rolle bei diesem Remodelingprozess einnimmt, denn ACE-Inhibitoren und AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten verbessern die linksventrikuläre Funktion nach Myokardinfarkt. Die zellulären Mechanismen, durch die die Effekte von den nach Infarkt aktivierten Hormonsystemen gesteuert werden, sind gerade für die Fibroblasten nicht hinreichend untersucht.

Für die Untersuchungen standen zum einen Fibroblasten aus neonatalen Rattenherzen zur Verfügung und zum anderen wurden Zellen aus dem Modell des akuten Infarktes verwendet (Fibroblasten aus Herzen scheinoperierter Tiere, SHAM, aus dem Nichtinfarktareal, NI und aus dem Infarktareal, I).

Es konnte gezeigt werden, daß es sich bei den isolierten Fibroblasten um Myofibroblasten handelt, die sich durch die Expression von  $\alpha$ -smooth-muscle-actin von Fibroblasten unterscheiden. Zu den AngII-vermittelten Effekten auf Fibroblasten gehören die proliferativen Effekte. AngII wirkt auf SHAM- und NI-Fibroblasten stark mitogen, während es auf I-Fibroblasten nur schwach bis gar nicht mitogen wirkt. In neonatalen Fibroblasten konnte eine Mitwirkung der Extrazellulär-regulierten Kinase (ERK 1/2) an der AngII-induzierten Proliferation nachgewiesen werden. Es konnte sowohl an den neonatalen als auch an den adulten Fibroblasten gezeigt werden, daß die drei am besten charakterisierten Vertreter der Mitogen-aktivierten Proteinkinasen, nämlich ERK1/2, p38MAPK und SAPK, durch AngII phosphoryliert und damit aktiviert werden. An neonatalen Fibroblasten konnte demonstriert werden, daß durch eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels, entweder durch  $\beta$ -adrenerge Stimulation oder durch cAMP-analoge Substanzen, die AngII-induzierte Proliferation gehemmt werden konnte. Diese antiproliferativen Effekte des cAMP könnten durch eine Veränderung der RhoA-Aktivität bewirkt worden sein. Im Modell des akuten Myokardinfarktes konnten TNF- $\alpha$ -mRNA und -Protein überwiegend im Infarktareal und im Infarkttrandgebiet detektiert werden. TNF- $\alpha$  ist ein Mitogen für die isolierten Fibroblasten und steigert auch die Produktion des Extrazellulärmatrixproteins Fibronectin.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten einige Effekte der am Remodelingprozess beteiligten Hormone und Zytokine auf die Proliferation von Fibroblasten und deren Funktion untersucht werden. Fibroblasten sind für die Akkumulation von Extrazellulärmatrixproteinen und damit für die interstitielle Fibrose verantwortlich. Die Veränderungen des Interstitiums aber wirken sich auf den Metabolismus und die Leistung der Myozyten aus und damit letztendlich auch auf die ventrikuläre Funktion. Daher ist es wichtig, die Faktoren, die zur kardialen interstitiellen Fibrose beitragen, zu ermitteln. Weiterhin sind Studien wichtig, ob durch eine Modifikation der Signalwege, die die Fibroblastenfunktion regulieren, die Fibrose beeinflusst und somit die ventrikuläre Funktion und das Remodeling verbessert werden können.