

Matthias Johannes Lutz
Dr. med.

Protektiver Effekt durch kardiomyozyten-spezifische Expression von antiapoptotischen Proteinen im ischämischen Mausherz

Geboren am 25.04.1975 in Freiburg im Breisgau
Staatsexamen am 27.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Haass

Nach myokardialer Ischämie kommt es am Herzen zum Untergang der Kardiomyozyten. Dies geschieht, wie bisher bekannt, entweder durch Nekrose oder den so genannten programmierten Zelltod, der Apoptose.

In dieser Arbeit wurde anhand von transgenen Mausmodellen die Relevanz einer Hemmung der Apoptose bei kardialer Ischämie auf histologischer und funktioneller Ebene untersucht. Dazu wurden Mäuse, die das Bcl-2 Protein überexprimieren und Mäuse, die eine dominant-negative Mutante des FADD-Protein („Fas-associated death domain protein“) Myozyten-spezifisch exprimieren, untersucht. Bcl-2, als ein Protein in der Mitochondrienmembran, wirkt in der Apoptosekaskade antiapoptotisch und hemmt somit den mitochondrialen Signalweg. Dagegen stellt das Adaptermolekül FADD einen Konvergenzpunkt des extrinsischen Apoptosesignalwegs dar. Überexpression der dominant-negativen Mutante unterbricht deshalb die proapoptotische Signaltransduktion von Todesrezeptoren.

Die Herzen der Bcl-2 Tiere zeigten nach globaler Ischämie und Reperfusion im Modell der isolierten Perfusion nach Langendorff eine um 70 % verminderte Anzahl von apoptotischen Kardiomyozyten in der TUNEL-Färbung. Die funktionelle Analyse mittels isovolumetrischer Ballon-Druckmessung im linken Ventrikel zeigte jedoch keinen Vorteil im Bezug auf Kontraktilität und maximale Druckamplitude. Allerdings konnte eine Verbesserung der postischämischen Erholung bei den Bcl-2 Tieren festgestellt werden, die wahrscheinlich auf einer positiven Beeinflussung des ATP-Haushaltes beruht. Die β -adrenerge Stimulation mit Isoproterenol führte zu einer Sensibilisierung der Kardiomyozyten in Bezug auf Apoptose unter ischämischen Bedingungen.

Um auch langfristige Effekte zu beurteilen, wurde in den Mäusen, welche dominant-negatives FADD exprimieren, eine regionale Ischämie im *in vivo*-Modell durch transiente Ligatur der linken Koronararterie induziert und über 24 Stunden nachbeobachtet. Hier zeigten die Herzen der transgenen Tiere einen verkleinerten Infarkt. Dies lies sich auch anhand des Blutspiegel für Troponin I in den Tieren ablesen. Zusätzlich konnte in einer Korrelation zwischen Infarktgröße und Troponin-Spiegel ein eindeutiger Zusammenhang aufgezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit beweisen eine Involvierung der Apoptose sowohl über den extrinsischen als auch über den intrinsischen Signalweg bei myokardialer Ischämie. Weiterführende Untersuchungen müssen zeigen, in wie weit sich dieser Effekt zur Erhaltung von Muskelgewebe nach Herzinfarkt durch medikamentöse Beeinflussung nutzen lässt.