

Sabrina Christine Lang
Dr. med.

Identifikation möglicher protektiver Faktoren der ischämischen myokardialen Präkonditionierung und renaler Fernpräkonditionierung mittels Proteomics

Geboren am 30.12.1979 in VS-Villingen
Staatsexamen am 10.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Achim M. Vogt

Das Phänomen der ischämischen Präkonditionierung gilt als wirkungsvollster Mechanismus, das in situ schlagende Herz vor der durch einen Myokardinfarkt verursachten irreversiblen Schädigung zu schützen. Interessanterweise bleibt diese natürliche Protektion nicht nur auf das präkonditionierte Organ an sich beschränkt, sondern es ist gleichzeitig auch eine gesteigerte Ischämietoleranz in entfernt liegenden Geweben nachweisbar. Bis heute ist es unbekannt, ob diese ischämische Fernpräkonditionierung durch einen humoralen oder durch einen nervalen Mechanismus vom präkonditionierenden zum präkonditionierten Gewebe übertragen wird.

Das Ziel dieser Arbeit war es, mögliche humorale Mediatoren der ischämischen myokardialen Präkonditionierung und renalen Fernpräkonditionierung zu identifizieren und zu charakterisieren. Es wäre denkbar, dass diese protektiven Mediatoren ein bedeutendes therapeutisches Potential in der Therapie akuter Ischämien - nicht nur des Herzmuskels - einnehmen könnten. Hierfür wurden ein Rattenmodell mit 3 Versuchsgruppen (je $n = 6$) betrachtet. Die Kontrollgruppe (Ctrl) wurde einer 45minütigen Ischämieperiode und einer abdominalen Schein-Operation ausgesetzt. Die myokardial präkonditionierte Gruppe (IPC) wurde zusätzlich einer vorangehenden Episode von drei Zyklen 5minütiger Okklusionen und anschließender 5minütiger Reperfusionen der A. coronaria sinistra unterzogen. Die renal präkonditionierte Gruppe (IPR) wurde einer vorangehenden 10minütigen Okklusion der A. renalis mit anschließender 20minütiger Reperfusion ausgesetzt. Die ischämische Myokardmasse (AAR) und nekrotische Myokardmasse (IA) wurden am Ende jedes Versuchsprotokolls bestimmt. In einer zweiten Versuchsreihe wurden direkt vor der 45minütigen Ischämieperiode Blutproben für die zweidimensionale Gelelektrophorese und die anschließende „matrix assisted laser desorption and ionization - time of flight - mass spectrometry“ bzw. die „liquid chromatography - electrospray ionization - tandem mass spectrometry“ entnommen.

IA/AAR betrug in der Kontrollgruppe $87,8 \pm 10,7$ %. Die ischämische myokardiale Präkonditionierung und die renale Fernpräkonditionierung reduzierten dieses Verhältnis signifikant ($58,2 \pm 9,3$ % und $56,9 \pm 9,0$ %, $p < 0,001$). Die Proteomanalyse detektierte mittels Anwendung des Student-t-Test ($p < 0,05$) des Auswertungsprogramms Proteomeweaver insgesamt 10 Spots, welche signifikant differentiell in den präkonditionierten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe exprimiert waren. Nach Anwendung des Fisher-PLSD-Test ($p < 0,05$) erfüllten noch vier Spots das Signifikanzkriterium. Von diesen vier Spots wurden drei als Albuminfragmente (stärker exprimiert in den präkonditionierten Gruppen) und einer als „liver regeneration-related protein“ (LRRP03) (geringer exprimiert in den präkonditionierten Gruppen) identifiziert.

Interessanterweise wurden Albuminmodifizierungen unter kurzzeitigen Ischämien erst kürzlich als Marker für die klinische Diagnose einer subletalen myokardialen Ischämie beschrieben und bewertet. Es konnten jedoch keine differentiell exprimierte Proteine detektiert werden, die bereits für ihre Rolle in der Signaltransduktion vorbeschrieben worden waren. Obwohl eine differentielle Proteinexpression in den präkonditionierten Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte, sprechen die Daten dieser Arbeit weniger für einen humoralen Mediator der klassischen ischämischen Präkonditionierung bzw. der renalen Fernpräkonditionierung, als vielmehr für einen neuralen Mechanismus. Ein möglicher humoraler Mediator mit einem Molekulargewicht von weniger als 8 kDa kann aber nicht ausgeschlossen werden, da die angewandten Methoden nur in der Lage waren Peptide oder Proteine mit einem größeren Molekulargewicht zu detektieren.