

Beatrix Dorothe Heidt

Dr. med.

Experimentelle Therapie durch kardialen S100A1-Gentransfer zur Prävention der postinfarktellen Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt

Geboren am 13.02.1980 in Malsch

(Staats-)Examen am 27.04.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. H. A. Katus

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des therapeutischen Potentials des kalziumbindenden Proteins S100A1 im akuten Myokardinfarkt.

S100A1 wurde bereits als positiv inotropes Regulatorprotein myokardialer Kontraktilität beschrieben. In der terminalen Herzinsuffizienz ist die S100A1-Expression in der Herzmuskulatur signifikant vermindert, wohingegen die Normalisierung der myokardialen S100A1-Expression mit einer gesteigerten linksventrikulären Funktion einhergeht und zu einer Umkehr vieler Prozesse führt, die für die Herzinsuffizienz charakteristisch sind.

Mechanistisch beruht dies auf einer gesteigerten Aktivität der sarkoplasmatischen Kalzium-ATPase (SERCA2a) sowie auf einer biphasischen Modulation der Funktion des Ryanodinrezeptors (RyR2). Die Steigerung der SERCA2a-Aktivität führt zu einem höheren Kalziumgehalt des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) und damit zu einer verbesserten Kalziumbereitstellung. Durch Interaktion mit dem RyR2 wird der diastolische Kalziumverlust aus dem SR reduziert. Während der Systole dagegen bewirkt die Modulation des RyR2 durch S100A1 eine vermehrte Offenwahrscheinlichkeit des RyR2, was zu einer gesteigerten systolischen Kalziumfreisetzung aus dem SR führt.

Die Auswirkungen einer myokardialen S100A1-Überexpression zur Unterstützung der Pumpfunktion im akuten Myokardinfarkt sind dagegen noch nicht untersucht.

Diese Fragestellung wurde mithilfe eines adenoviralen myokardialen Gentransfers an einem Infarktmodell der Ratte bearbeitet. Die Charakterisierung des Kryoinfarktmodells erfolgte sieben Tage nach dem Myokardinfarkt mittels Linksherzkatheteruntersuchung und Echokardiographie, anhand von phänotypischen Merkmalen und mithilfe von Protein- und mRNA-Analysen. Der kryothermieinduzierte Myokardinfarkt führte nach einer Woche zu einer signifikanten Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion. Darüber hinaus wurden Kardiomyozyten nach Myokardinfarkt und Gentherapie isoliert und anschließend die kontraktile Funktion der Zellen mittels eines videogestützten Kontrasterfassungssystems

(VED) und anhand der Kalziumtransienten ermittelt. Da auf zellulärer Ebene eine Woche nach dem Myokardinfarkt keine kontraktile Dysfunktion der isolierten Kardiomyozyten nachweisbar war, ist die beobachtete Verschlechterung der kardialen Funktion am ehesten auf den akuten Verlust an Muskelmasse zurückzuführen. Durch die intrakoronare Applikation konzentrierter Viruslösung *in vivo* gelang es eine myokardiale S100A1-Überexpression hervorzurufen. Anhand der GFP-Koexpression oder β -Galaktosidase-Färbung wurde eine Infektion von etwa 20 % der Kardiomyozyten nachgewiesen.

Die S100A1-Überexpression im akuten Myokardinfarkt führte zu einer signifikant gesteigerten linksventrikulären Funktion der infarzierten Herzen. Die verbesserte Kontraktilität der kryoinfarzierten und mit S100A1 therapierten Herzen zeigte sich auch an einer gesteigerten positiv inotropen Reserve unter maximaler β -adrenerger Stimulation.

Mechanistisch konnte gezeigt werden, dass der Erhalt der β -adrenergen inotropen Reserve zumindest teilweise darauf beruhen könnte, dass es bei den mit S100A1 behandelten Herzen zu keiner signifikanten mRNA-Expressionssteigerung der G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinase 2 (GRK2) kam. Die gesteigerte Expression von GRK2 konnte bereits als ursächlich für die Desensibilisierung von β -Adrenorezeptoren bei linksventrikulärer Dysfunktion nachgewiesen werden. Als weitere Ursache des therapeutischen Potentials von S100A1 konnte die Beeinflussung intrazellulärer Kalziumtransienten identifiziert werden. So führt die S100A1-Überexpression zu einer gesteigerten Kontraktilität und gesteigerten Kalziumtransienten isolierter Kardiomyozyten.

Die klinische Relevanz der S100A1-Gentherapie nach akutem Myokardinfarkt zeigte sich durch den Erhalt des therapeutischen Effektes auch bei Applikation von S100A1 zwei Stunden post Myokardinfarkt.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte somit zum ersten Mal der therapeutische Nutzen einer gesteigerten S100A1-Expression sieben Tage nach Myokardinfarkt gezeigt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Überexpression von S100A1 im akuten Myokardinfarkt die globale linksventrikuläre Pumpfunktion bewahrt und die β -adrenerge positiv inotrope Reserve steigert. Dies lässt sich ursächlich auf eine Steigerung intrazellulärer Kalziumtransienten und auf einen geringeren Anstieg der GRK2-Expression zurückführen. Der Erhalt des therapeutischen Effektes auch bei Durchführung der S100A1-Gentherapie zwei Stunden nach dem Myokardinfarkt bestätigt die klinische Relevanz der therapeutischen S100A1-Überexpression.