

Stefan Göser

Dr. sc. hum.

Die Autoimmunreaktion gegen kardiales Troponin I induziert eine Herzinsuffizienz

Geboren am 18.08.1975 in Memmingen

Diplom der Fachrichtung Biologie am 23.02.2004 an der Universität Karlsruhe

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas J. Dengler

Die Herzinsuffizienz ist eine weit verbreitete Erkrankung, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Bei einigen Krankheitsverläufen, wie die vererbaren oder ischämischen Kardiomyopathien, sind die Mechanismen in gewissem Umfang identifiziert worden, doch sind oft die genauen molekularen Abläufe, die zu einer Verstärkung der Herzinsuffizienz oder eines Remodeling des Ventrikels führen, weitestgehend unbekannt. Die kardialen Troponine sind in diagnostischen Labors bevorzugte Biomarker für eine Schädigung des Myokards. Die Troponine sind strikt intrazelluläre Proteine, die bei gesunden Menschen in der Blutzirkulation nicht nachzuweisen sind. Dies ist der Grund, warum sie selbst bei kleinsten Verletzungen des Myokards eine hohe klinische Sensitivität und Spezifität besitzen. Wenn man bei einer Untersuchung kardiales Troponin I oder T im Serum feststellen kann, deutet dies auf eine Zellschädigung im Herzen hin. In der Vergangenheit konnte mehrfach gezeigt werden, dass Troponin I eine Funktion in der Pathogenese von Herzmuskelerkrankungen haben könnte. Zum einen wurde gezeigt, dass bei Mäusen monoklonale Antikörper eine dilatative Kardiomyopathie induzieren können. Zum anderen weisen Autoantikörper gegen kardiales Troponin I in humanen Seren bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom darauf hin, dass vor diesem Ereignis eine Immunreaktion bereits stattgefunden haben könnte.

Um den Effekt der Induktion einer kompletten Autoimmunantwort gegen kardiales Troponin I und T aufzuklären, wurde ein Tiermodell etabliert. Dazu wurden Mäuse mit aufgereinigtem kardialen Troponin I bzw. T immunisiert. An verschiedenen Zeitpunkten nach der ersten Immunisierung wurden die Tiere auf eine Autoimmunantwort gegen Troponin (spezifische Autoantikörpertiter und Zytokinproduktion), Inflammation und Fibrosierung sowie Herzfunktionen untersucht. Obwohl beide Troponine eine starke humorale und zelluläre

Immunantwort auslösten, entwickelten nur Tiere, die mit Troponin I immunisiert wurden, eine ausgeprägte Inflammation und Fibrosierung im Myokard, die zu einer Herzinsuffizienz führte. Um die pathogenen Abschnitte von Troponin I zu identifizieren, wurde die gesamte Aminosäuresequenz von TnI in sechzehn 18mere Peptide unterteilt. Nur Mäuse, die mit dem Aminosäureabschnitt 105-122 immunisiert wurden, entwickelten eine Autoimmunmyokarditis vergleichbar wie durch die Immunisierung mit Gesamt-TnI. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die TnI-induzierte Myokarditis eine CD4⁺ T-Zellvermittelte Krankheit mit einem T_H2/T_H17-Phänotyp ist. Zuletzt wurde untersucht, ob die Induktion einer Immunantwort gegen kardiales Troponin I vor der Ligatur der LAD Auswirkungen auf das Ausmaß des Infarktes und die Postinfarkt-Remodelingprozesse hat. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Vorimmunisierung mit Troponin I zu einer Vergrößerung des Infarktareals und zu einer stärkeren Inflammation und Fibrosierung sowie einer schlechteren Pumpfunktion des Myokards führte.

Abschließend kann gesagt werden, dass zum ersten Mal gezeigt werden konnte, dass das Auslösen einer Immunreaktion gegen kardiales Troponin I zu einer schweren Inflammation und Fibrosierung im Myokard führte, folgend von einer Herzinsuffizienz. Tiere mit einer Vorimmunisierung gegen TnI und einem späteren Infarkt haben einen schlechteren Verlauf. Weiters konnte gezeigt werden, dass die Herzmuskelentzündung mit Hilfe von einem alleinigen Transfer von TnI-spezifischen CD4⁺ T-Zellen auf ein gesundes Tier übertragen werden kann. Ein stark und ein schwach pathogen-wirkendes Epitop des Troponin I Proteins konnten identifiziert werden. Diese Ergebnisse können sowohl zu neuen Therapieansätzen bei der dilatativen Kardiomyopathie führen als auch Einblicke in die komplexen postinfarkt Remodelingprozesse verschaffen.