

Stefan Zöllner  
Dr. med.

Die pharmakologische Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase wirkt einem Ischämie-bedingten Schaden am Herzen entgegen

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó, PhD

Oxidativer Stress ist ein anerkannter Risikofaktor für diverse kardiovaskuläre Störungen und greift in den NO-sGC-cGMP-Signalweg ein, indem es dort die Bioverfügbarkeit von NO reduziert und reaktive Sauerstoffspezies (ROS), v. a. Peroxinitrat bildet. Die NO-Verfügbarkeit ist ein entscheidender Faktor für die Entwicklung der endothelialen Dysfunktion, einem Zustand, bei dem das Endothel seine physiologische Funktion in der Gefäßhomöostase verliert. Obwohl endotheliale Dysfunktion zumindest teilweise reversibel ist, begründet sie die Entwicklung zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen und führt gehäuft zu Atherosklerose, Hypertension und Myokardinfarkt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die pharmakologische Kontrolle des oxidativen Stresses und die Stimulation der NO-Freisetzung das Gefäßremodeling positiv beeinflussen können. Die NO-Substitution mit organischen Nitraten, die NO freisetzen, sog. NO-Donatoren, stellt ein wichtiges Prinzip der kardiovaskulären Therapie dar. Allerdings limitiert die entstehende Nitratoleranz deren kontinuierliche Anwendbarkeit in klinischer Praxis, und oxidativer Stress mit den gebildeten ROS hebt den gewünschten therapeutischen Effekt auf. Um die Probleme einer Nitrattherapie zu überwinden, wurden direkte NO- und Häm-unabhängige Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) entwickelt, wie beispielsweise BAY 58-2667 (Cinaciguat). Cinaciguat kann selektiv das oxidierte, d. h. Häm-freie Enzym über Bindung an die Häm-Bindungsstelle aktivieren und wirkt somit vasodilatierend. Der sGC-Aktivator scheint insbesondere eine vielversprechende Behandlungsoption im Spätstadium der Atherosklerose und anderen vaskulären Erkrankungen zu sein, die mit exzessivem oxidativem Stress einhergehen, da die Gefäße zu diesem Zeitpunkt gegenüber NO resistent und damit unzugänglich für die therapeutisch günstigen Effekte der NO-Donatoren und sGC-Stimulatoren sind. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Cinaciguat im Tiermodell nach Isoproterenol-induziertem Myokardinfarkt untersucht. Hierbei verbesserte die Behandlung mit Cinaciguat die histopathologischen Läsionen, die kardiale Leistung und eine durch den Infarkt eingeschränkte kardiale Relaxation. Darüber hinaus reduzierte Cinaciguat den oxidativen Stress, verbesserte die intrazelluläre Enzymfreisetzung und reduzierte die mRNA-Expression von COX 2, TGF- $\beta$  und  $\beta$ -Aktin. In-vitro gegenüber Peroxinitrat ausgesetzte Koronararterienringe reagierten mit einer Einschränkung der endothelabhängigen Vasorelaxation, erhöhtem nitrooxidativem Stress und reduzierten intrazellulären cGMP-Spiegeln. Allen Veränderungen wirkte eine Therapie mit Cinaciguat protektiv entgegen. Darüber hinaus konnte in einem Hundemodell der globalen reversiblen Ischämie und Reperfusion ein kardioprotektiver Effekt einer Cinaciguat-Behandlung gezeigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Cinaciguat optional zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung der ischämischen Herzerkrankung eingesetzt werden kann.