

Patrick Heger

Dr. med.

Die Rolle von High-Mobility Group Box 1 bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Diabetes mellitus

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Andrassy

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob ein genetischer RAGE-Knockout oder eine Inhibition der RAGE-Signalwege durch spezifische kardiale Expression von HMGB1 Box A in einem durch DIO induzierten diabetischen Mausmodell mit zusätzlicher Druckbelastung durch TAC-Operation die Pumpfunktion des Herzens, klinische Parameter der Inflammation, Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie oder die Expression verschiedener molekularer Signalwege der Hypertrophie und Apoptose beeinflusst.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass es in dem diabetischen Modell durch DIO zu einer gering ausgeprägten Inflammation und leichten Hypertrophie der Herzen kam, wobei Tiere mit RAGE-Knockout bereits tendenziell geringere Zytokinlevel, weniger Herzhypertrophie und bessere kardiale Funktionen aufwiesen. Wesentlich deutlicher wurde dieser Unterschied gegenüber WT-Kontrolltieren bei zusätzlicher kardialer Belastung durch TAC-Operation. Hier zeigte die vorliegende Arbeit erstmals in einem in vivo Modell der Maus, dass eine Inhibition der Signalwege des Rezeptors RAGE sowohl systemisch durch genetischen RAGE-Knockout als auch kardiospezifisch durch AAV-Box A-Vektoren zu einer deutlich verbesserten Pumpfunktion der Herzen der Tiere (FS), geringeren Level an kardialen Insuffizienz-Markern (BNP, β -MHC), einer geringer ausgeprägten Fibrose auf mRNA-Ebene (Kollagen-1, Kollagen-3), verminderter Apoptose (Bax-, Bcl-2) und histologisch nachweisbar zu geringerer Hypertrophie der Herzen (Kardiomyozytengröße) führte. Außerdem weisen die Daten darauf hin, dass es sich bei HMGB1 möglicherweise um den für diese Effekte verantwortlichen Liganden von RAGE handelt. Damit legen die Ergebnisse dieser Arbeit zum ersten Mal nahe, dass HMGB1 und RAGE neben der bereits nachgewiesenen Rolle in der Entwicklung der Inflammation auch eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der Herzhypertrophie im Diabetes mellitus und somit auch der Herzinsuffizienz als Enderkrankung spielen könnten. Einer der Mechanismen der hierbei mitverantwortlich sein könnte ist die Apoptose, denn die gezeigten Daten weisen darauf hin, dass bei Tieren mit RAGE-Knockout oder Box A-Therapie eine geringere kardiale Expression proapoptotischer und eine erhöhte Expression protektiver antiapoptotischer Proteine vorliegt.

RAGE und sein Ligand HMGB1 könnten somit zukünftig auch Ziel von Therapien des Diabetes mellitus oder der Herzinsuffizienz sein, indem durch eine gezielte Blockade des Signalweges die bei vielen Patienten mit Herzinsuffizienz bestehende kardiale Hypertrophie abgeschwächt und somit die Pumpfunktion verbessert werden könnte.

Dazu werden unbedingt noch weitere Studien benötigt, die sich mit der Rolle von HMGB1 und RAGE bei der diabetischen Kardiomyopathie beschäftigen, um diese Zusammenhänge zu bestätigen und besser zu verstehen.