

Kai-Uwe Jarr
Dr. med.

Die spezifische Rolle der TWEAK-Fn14 Zytokinachse im Rahmen des myokardialen Remodelings nach experimentellem Myokardinfarkt in der Maus

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Norbert Frey

Ungeachtet fortwährender therapeutischer Anstrengungen ist die Herzinsuffizienz die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland. Die konventionellen therapeutischen Strategien basieren auf der Behandlung der neuroendokrinen Aktivierung und der Ätiologie. Dabei ist die Koronare Herzkrankheit mit ihren Komplikationen mit etwa 50 % die häufigste Ursache. Die resultierenden strukturellen und funktionellen Adaptationsveränderungen, die unter dem Begriff des kardialen Remodelings zusammengefasst werden, tragen als entscheidender pathophysiologischer Prozess zur Pathogenese insbesondere einer ischämisch bedingten Herzinsuffizienz bei. Strategien zur Prävention maladaptiver Prozesse des kardialen Remodelings bilden daher neue therapeutische Ansatzpunkte.

Chorianopoulos und Mitarbeiter (2010b) konnten zeigen, dass eine erhöhte sTWEAK-Serumkonzentration bei Patienten mit akutem ST-Strecken-Hebungsinfarkt in den ersten 30 Tagen mit einer ungünstigen Prognose korreliert. Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die spezifische Rolle der TWEAK-Fn14 Zytokinachse im Rahmen des kardialen Remodelings nach experimentellem Myokardinfarkt in der Maus zu analysieren.

Hier zeigte sich, dass ein anhaltender pathophysiologischer sTWEAK-Serumspiegel nach experimentellem Myokardinfarkt in der Maus die Progression der linksventrikulären Dysfunktion begünstigt und zu einer erhöhten Mortalität führt. Die molekulare Analyse des mit rekombinantem löslichem TWEAK-behandelten Myokardgewebes zeigte eine im Vergleich zur Kontrollgruppe verminderte Aktivierung adaptiver Hypertrophie-Modifikationen bei gleichzeitig reduzierter PGC-1 α -Proteinkonzentration. In vitro-Experimente bestätigten, dass TWEAK zu einer verminderten Expression von PGC-1 α und der an der oxidativen Phosphorylierung beteiligten Gene in Kardiomyozyten führt und konsekutiv ein ungünstiges zelluläres ADP/ATP-Verhältnis hervorruft. Demgegenüber zeigte die systemische Inhibition der intrinsischen TWEAK-Aktivität eine Prävention der fortschreitenden linksventrikulären Dysfunktion und eine reduzierte Mortalität nach experimentellem Myokardinfarkt in der Maus. Hier bestätigte die molekulare Analyse eine verbesserte metabolische Adaptation.

Schlussfolgernd konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Inhibition der TWEAK-Fn14 Zytokinachse zu einer Prävention sowohl der metabolischen Maladaptation als und der Progression der linksventrikulären Dysfunktion nach experimentellem Myokardinfarkt in der Maus führt. Weiterführende Analysen sind jedoch notwendig, um einen möglichen therapeutischen Nutzen bei Patienten abzuleiten.