

Sebastian Eichberger

Dr. med

Die Rolle der RAGE-vermittelten Inflammation im myokardialen Ischämie/Reperfusions Modell der Maus

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: PD Dr. med. Martin Andrassy

Die Behandlung des Myokardinfarkts hat sich insbesondere auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie in den letzten Jahren verbessert, dennoch versterben noch 40% der Menschen, die einen Myokardinfarkt erleiden, innerhalb eines Jahres an seinen Folgen. Bei der Therapie des Myokardinfarkts geht es jedoch nicht nur um den direkten Schaden der durch die Ischämie des betroffenen Myokardabschnittes zustande kommt, sondern auch um das Verhindern der längerfristigen Folgen, wie das Remodelling des Myokards und die resultierende chronische Herzinsuffizienz. Zur Entwicklung neuer Therapieverfahren, insbesondere gegen die Langzeitfolgen, ist es wichtig die zugrundeliegenden Pathomechanismen besser zu verstehen. Die Entzündung als Antwort des Körpers auf eine Noxe oder einen Schaden ist ein komplexer Vorgang, welcher sich aus einer Vielzahl von Aktivierungs- und Hemmungskasaden zusammensetzt. Es ist bekannt, dass HMGB1 als Ligand von RAGE eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Erkrankungen mit einer inflammatorischen Genese, wie z.B. Sepsis oder Autoimmunkrankheiten, spielt. Außerdem agiert HMGB1 als ein früher Mediator der Inflammation bei akutem Leberversagen und akuten Lungenverletzungen. Ziel dieser Arbeit war es zu zeigen, dass es bei Hypoxie des Myokards zu einer erhöhten Expression von HMGB1 kommt. Dies konnte sowohl in vitro an kultivierten neonatalen Kardiomyozyten, als auch in vivo am I/R-Modell der Maus dargestellt werden. Außerdem sollte gezeigt werden, dass die Funktion von HMGB1 als Entzündungsmediator zumindest teilweise von RAGE abhängig ist. Dies konnte durch das I/R Modell der Maus dargestellt werden, indem es bei den RAGE^{-/-} Mäusen zu einer signifikant geringeren Entzündungsantwort, sowie geringerem Anstieg der Infarktparameter kam. Die RAGE abhängige anhaltende Aktivierung von NF-κB wurde schon mit einigen chronischen Entzündungskrankheiten, wie z.B. der diabetischen Angiopathie, in Verbindung gebracht. Da

die RAGE Expression durch NF- κ B hochreguliert wird und das Binden an RAGE zu einer anhaltenden Aktivierung von NF- κ B führt, könnte endogenes HMGB1 und seine Interaktion mit RAGE zu einer anhaltenden Entzündung führen. Betrachtet man die entscheidende Rolle der Inflammation in der Pathogenese des Myokardinfarkts, so ist denkbar, dass die exzessive Interaktion von endogenem HMGB1 mit RAGE entscheidend nach I/R-Schaden ist und zumindest der Datenlage dieser Arbeit zufolge in den frühen Zeitpunkten nach I/R somit gegenüber den beschriebenen kardioprotektiven Effekten von niedrig konzentriertem HMGB1 überwiegt. Weiterhin haben wir gezeigt, dass die Behandlung mit HMGB1 Box A, welches als funktioneller Antagonist der extrazellulären Zytokinaktivität von HMGB1 und dessen Interaktion mit RAGE wirkt, zu einer signifikanten Verbesserung nach I/R-Schaden führt. Also führt eine Antagonisierung von HMGB1 zu einer verminderten Aktivierung der inflammatorischen Signalkaskade.

Letztendlich zeigt diese Arbeit die Beteiligung der HMGB1-RAGE Achse am Mechanismus des durch HMGB1 vermittelten Gewebeschadens und gibt Hinweise darauf, dass die Bindung von endogenem HMGB1 an RAGE eine zentrale Rolle beim I/R-Schaden des Herzens spielt. Dies könnte einige neue, attraktive, pathogenetisch orientierte Therapieansätze bei Myokardinfarkten ermöglichen.

