

Anna Bangert

Dr. sc. hum.

Die Bedeutung von High-Mobility Group Box 1 und seines Rezeptors RAGE in der inflammatorischen Kardiomyopathie

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ziya Kaya

Eine entzündliche Erkrankung des Herzmuskels wird in den meisten Fällen viral verursacht und kann sehr lange unerkannt bleiben, da initial keine kardiospezifischen Symptome auftreten müssen. Eine genaue Diagnose der Myokarditis/inflammatorischen Kardiomyopathie können nur molekularbiologische und histologische Analysen der Endomyokardbiopsien liefern. In einigen Fällen kann eine akute Myokarditis in die chronische Verlaufsform mit dilatativer Kardiomyopathie übergehen und schließlich zur häufig tödlich verlaufenden Herzinsuffizienz führen. Die Herzmuskelentzündung kann von autoimmunen Prozessen begleitet sein, die von kardialen Proteinen bzw. Viruseregen induziert werden. Die Entzündung und die darauf folgende Funktionsstörung des Herzens können dadurch verstärkt und vorangetrieben werden, auch wenn die initiale Ursache bereits behoben wurde. Mögliche Therapieansätze sind nicht krankheitsspezifisch, sondern symptomorientiert und die Pathophysiologie sowie Entstehungsursachen der inflammatorisch- und autoimmunbedingten Kardiomyopathie sind nicht vollständig geklärt.

In vielen inflammatorischen und autoimmunen Erkrankungen wird das multifunktionelle HMGB1-Protein als wichtiger Schlüsselmodulator bei einer Entzündungsantwort beschrieben. Dabei wird HMGB1 einerseits von geschädigten und sterbenden Zellen, aber auch von stimulierten Immunzellen freigesetzt. Zudem belegen klinische Studien, dass dieses Protein auch im Zusammenhang mit kardialen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Jedoch existieren in Bezug auf die Myokarditis kaum experimentelle oder klinische Daten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst in dem von Kaya et al. etablierten Modell der TnI-induzierten murinen Autoimmunmyokarditis gezeigt, dass HMGB1 in der akuten sowie chronischen Phase der Myokarditis im Serum sowie Herzgewebe im hohen Maße exprimiert wird. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von HMGB1 mittels Glycyrrhizin oder Anti-HMGB1 Antikörpern eine Verringerung der kardialen Gewebeschädigung sowie verbesserten Ejektionsfraktion mit sich brachte. So konnte die direkte Einbindung von HMGB1 in den Pathomechanismus der experimentellen Myokarditis nachgewiesen werden.

Des Weiteren wurde die Rolle des wichtigen HMGB1-Rezeptors RAGE in dem verwendeten Maus-Modell untersucht. Eine RAGE-Liganden Bindung kann unterschiedliche Immunzellen aktivieren und über den Transkriptionsfaktor NF- κ B die Expression pro-inflammatorischer Mediatoren initiieren. Somit ist RAGE ein bedeutender Faktor bei chronischen und autoimmunen Krankheitsprozessen. In diesem Teil der Arbeit wurden RAGE-defiziente (RAGE-ko) Mäuse mit TnI immunisiert, um eine EAM auszulösen. Erstmals wurde dabei gezeigt, dass die RAGE-ko Tiere keine TnI-induzierte Autoimmunmyokarditis entwickeln. Die signifikant niedrige Konzentration TnI-spezifischer Autoantikörper in den RAGE-ko Tieren könnte auf eine gestörte Aktivität im humoralen Immunsystem, speziell in der Aktivität der B-Zellen, deuten. Außerdem hatte die RAGE-Defizienz eine gehemmte Freisetzung markanter inflammatorischer Mediatoren sowie Phosphorylierung pro-inflammatorischer Signalkaskaden zur Folge. Zudem wurde die NF- κ B Bindungsaktivität gehemmt.

Mittels AAV-9-Vektoren wurde HMGB1 im Myokard überexprimiert. Dies führte unabhängig von einer TnI-Immunsierung sowohl in wt als auch in RAGE-ko Tieren zu einer inflammatorischen Kardiomyopathie. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass der inflammatorische Effekt von HMGB1 nicht ausschließlich über RAGE vermittelt wird, sondern auch über weitere HMGB1-Rezeptoren. Initiale Untersuchungen haben gezeigt, dass TLR-2 und TLR-4 Rezeptoren nach einer HMGB1-Überexpression eine verstärkte Aktivität aufweisen.

Im letzten Schritt dieser Arbeit wurden Endomyokardbiopsien von Patienten mit Myokarditis untersucht. Hierbei wurde eine erhöhte nukleäre HMGB1-Expression im Gewebe nachgewiesen. Dieser Befund liefert erste Hinweise auf die bedeutende Rolle von HMGB1 in der Pathogenese der humanen Myokarditis.

Mit Hilfe dieser Arbeit wurden zum ersten Mal bedeutende Aspekte von HMGB1 und RAGE in der experimentellen Autoimmunmyokarditis sowie in der inflammatorischen Kardiomyopathie dargestellt. Um den genauen Pathomechanismus im murinen und humanen Organismus zu ergründen, werden zukünftig weitere Untersuchungen benötigt, die die genaue Einbindung von HMGB1 und RAGE klären sollen. Die vorliegende Arbeit liefert wertvolle Informationen über die inflammatorische Funktion dieser Proteine im Krankheitsprozess einer Herzmuskelentzündung und könnte als Basiswissen zur Entwicklung neuer Therapieansätze bei der Behandlung inflammatorischer Kardiomyopathie oder zur Entwicklung neuer Biomarker zur Erkennung und Einstufung des Krankheitsverlaufs dienen.