

Vera Stroikova

Dr. med.

## **Osteoprotegerin und Adiponektin in der Pathogenese der experimentellen Autoimmunmyokarditis**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ziya Kaya

Myokarditis ist eine Entzündung des Herzmuskels, welche unterschiedlich verlaufen kann. Neben Fällen mit einer guten Prognose gibt es auch chronische Verläufe, die nicht selten in dilatative Kardiomyopathie münden. Darüber hinaus kann Myokarditis auch letal enden und stellt somit einen der häufigsten Gründe für einen plötzlichen Herztod bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dar. Die Pathogenese der Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie wurde noch nicht vollständig geklärt. Diese Tatsache erschwert die Ausarbeitung und Etablierung von wirksamen kausalen Therapien. In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle von zwei Proteinen im Tiermodell untersucht, welche eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen und somit in die Pathogenese der experimentellen Autoimmunmyokarditis involviert sein können.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung des Osteoprotegerins untersucht. Osteoprotegerin ist ein Glykoprotein, welches als ein Decoy-Rezeptor für *receptor activator of nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells ligand* und *tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand* fungiert. Es hat pleiotrope Effekte im Körper und kann entzündliche Reaktionen modulieren. Es reguliert unter anderem die Aktivität der T-Zellen und dendritischen Zellen herunter und kann somit auch Inflammation im Rahmen der Autoimmunmyokarditis beeinflussen. Darüber hinaus verringert Osteoprotegerin das linksventrikuläre Remodeling und die Apoptose-Rate und sorgt für die Erhaltung der Matrixstruktur. Somit kann erwartet werden, dass Osteoprotegerin einen positiven Einfluss auf den Verlauf der experimentellen Autoimmunmyokarditis haben kann. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde Osteoprotegerin mit Hilfe eines Adeno-assoziierten Virus 9-Vektors mit einem ausgeprägten kardialen Tropismus und hoher Transduktionseffizienz herzspezifisch überexprimiert. Anschließend wurde die Rolle des Osteoprotegerins im Rahmen der experimentellen Autoimmunmyokarditis in A/J-Mäusen untersucht. Das Klonieren des Vektors und die Überexpression des Inserts haben sowohl auf Transkriptions-

als auch auf Translationsebene erfolgreich funktioniert. Es konnte weder in einer mikroskopischen Untersuchung des Herzens noch in der Echokardiografie oder im Ausmaß der Herzschädigung eine positive Beeinflussung durch die Behandlung mit einem Adeno-assoziierten Virus 9-FLAG- Osteoprotegerin-Konstrukt gezeigt werden. Somit scheint dieses Glykoprotein keine signifikante Rolle in der Pathogenese der experimentellen Autoimmunmyokarditis zu spielen.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle des Adiponektins im Rahmen der experimentellen Autoimmunmyokarditis näher untersucht. Adiponektin ist ein Adipozytokin, welches zur *Clq tumor necrosis factor-related protein*-Familie gehört, viele Funktionen im Körper aufweist und unter anderem an der Immunmodulation beteiligt ist. Adiponektin wirkt kardioprotektiv, indem es zahlreiche Prozesse wie z.B. Herzmetabolismus moduliert. Die genauen Auswirkungen auf die Myokarditis sind jedoch noch nicht bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurden die mikroskopischen und serologischen Folgen der genetischen Adiponektin Deletion auf die experimentelle Autoimmunmyokarditis in A/J-Mäusen untersucht. Des Weiteren wurde das Ausmaß der Herzschädigung bestimmt und das proinflammatorische Zytokinprofil charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine genetische Deletion von Adiponektin zu keiner signifikant erhöhten Beeinträchtigung der Herzfunktion führt. Darüber hinaus ist es auch unwahrscheinlich, dass die Abwesenheit von Adiponektin durch andere Mitglieder der *Clq tumor necrosis factor-related protein*-Familie im murinen Modell der cTnI-induzierten experimentellen Autoimmunmyokarditis kompensiert werden könnte. Hier können andere synergistische oder redundante Effekte eine Rolle spielen und müssen in weiteren Studien untersucht werden, um die Rolle und Funktion von Adiponektin bei autoimmuner Myokarditis zu verstehen.

In Anbetracht der Unklarheiten in der Pathogenese dieser Erkrankung, schlechter Prognose und des Mangels an wirksamen spezifischen Therapien sollten weitere Studien angestrebt werden, um durch ein besseres Verständnis der Ätiologie und Pathogenese der Autoimmunmyokarditis neue Therapieansätze entwickeln zu können, um die Lebenserwartung und Lebensqualität der Patienten zu verbessern.