

Andrea Fischer

Dr. sc. hum.

Die Bedeutung immunmodulatorischer Proteine für die Pathogenese der inflammatorischen Kardiomyopathie

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ziya Kaya

Eine Entzündung des Herzmuskels, auch Myokarditis genannt, tritt häufig bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf. In den meisten Fällen kommt es nach einer akuten Phase zu einer vollständigen Genesung der Patienten. Bei einigen Betroffenen geht die Erkrankung allerdings in eine chronische Phase, die als inflammatorische Kardiomyopathie bezeichnet wird, über. Deren Verlauf kann zur Ausbildung einer dilatativen Kardiomyopathie mit ausgeprägter Herzinsuffizienz bis hin zum Tode führen. Bis heute ist nicht aufgeklärt warum eine Myokarditis bei einigen Patienten solche fatalen Folgen hat, während bei den meisten eine *Restitutio ad integrum* eintritt. Es ist anzunehmen, dass hierbei das Immunsystem eine entscheidende Rolle spielt, da die chronische Phase von autoimmunologischen Prozessen geprägt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei wichtige Akteure des Immunsystems auf eine mögliche Beteiligung in der Pathogenese einer Herzmuskelentzündung analysiert. Zum einen wurden zwei Vertreter der Tumornekrosefaktor (TNF)-Superfamilie im Modell der experimentellen Autoimmunmyokarditis (EAM) untersucht. Es ist bekannt, dass TNF α , der bekannteste Vertreter dieser Proteinfamilie, einen Einfluss auf die Progression einer EAM hat. Für die beiden Vertreter *tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis* (TWEAK) und *receptor activator of NF κ B ligand* (RANKL) sowie deren Rezeptoren wurde ihre Rolle in der Pathogenese der inflammatorischen Kardiomyopathie allerdings noch nicht aufgeklärt.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass *fibroblast growth factor-inducible* (FN)14, der Rezeptor für TWEAK, in der EAM verstärkt exprimiert wird. Des Weiteren wiesen FN14knockout-Mäuse einen milderen Krankheitsverlauf mit einer verbesserten Herzfunktion im EAM-Modell auf. Dies ist auf eine schwächere Aktivierung inflammatorischer Signalkaskaden wie die des Transkriptionsfaktors *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* zurückzuführen, welche wiederum eine geringere Expression von Chemokinen, Chemokinrezeptoren sowie Zytokinen zur Folge hatte. Eine Inhibition von FN14 könnte demnach auch einen positiven Effekt in der EAM haben.

Für RANKL konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine herzspezifische Überexpression einen Einfluss sowohl auf die kardiale als auch die systemische Expression des RANKL Fangrezeptors Osteoprotegerin (OPG) hat.

Es konnte somit experimentell nachgewiesen werden, dass die bei Patienten mit Herzinsuffizienz beobachteten erhöhten OPG-Spiegel wahrscheinlich auf eine erhöhte RANKL Expression zurückzuführen sind.

Einen weiteren wichtigen Stellenwert im Immunsystem nimmt das Immunoproteasom (iProteasom) ein. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Schutz vor der Induktion einer EAM von Mäusen, die eine Deletion der katalytischen Untereinheiten des iProteasoms aufweisen, darauf beruht, dass die Expression von Chemokinen, Chemokinrezeptoren und Zytokinen nicht induziert wird. Des Weiteren führte auch die Inhibition der katalytischen Untereinheit *low molecular mass polypeptide 7* durch ONX 0914 zu einem milderem Krankheitsverlauf der EAM. Somit stellt das iProteasom eine interessante Zielstruktur für die Behandlung der inflammatorischen Kardiomyopathie dar.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten dementsprechend zwei mögliche Zielstrukturen für die Behandlung der inflammatorischen Kardiomyopathie identifiziert werden. Des Weiteren konnte ein Nachweis für die strenge Expressionsregulation zwischen RANKL und OPG erbracht werden.