

Jonas Armbruster

Dr. med.

Angiopietin-like 7 und Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase II bei kardialer Ischämie und Reperfusion - Bedeutung für die kardiale Inflammation

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen eine zunehmende Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung dar. Jahrzehnte der Forschung auf diesem Gebiet haben bereits vielfältige therapeutische Möglichkeiten offenbart. Patienten mit Verdacht auf Herzinfarkt werden in der Regel in spezialisierten Chest-Pain-Units behandelt und die kathetergestützte Ballondilatation der verschlossenen Koronargefäße ist ein Standardeingriff an vielen Kliniken. Zusätzlich kann die symptomatische Herzinsuffizienz auf verschiedene Weise medikamentös, unter anderem mit β -Blockern, ACE-Inhibitoren, Aldosteronantagonisten oder Diuretika therapiert werden.

Pathophysiologisch ist die Calcium-Calmodulin Kinase II seit über 20 Jahren als Schlüsselenzym bei der Entstehung von Herzinsuffizienz bekannt und viele präklinische Studien konnten mittlerweile einen Schutz vor Herzinsuffizienz durch die Hemmung von CaMKII zeigen. Dennoch fehlt bis heute eine entsprechende Translation in den klinischen Alltag (Nassal et al. 2020). Dies liegt daran, dass CaMKII als zentraler Calciummediator der Zelle nicht nur in pathologische, sondern auch weitläufig in physiologische Zellprozesse eingebunden ist. In den letzten Jahren konnten vor- und nachgeschaltete Signalwege identifiziert werden, über die CaMKII reguliert wird oder über die CaMKII wirkt. Das in diesem Kontext bisher nicht untersuchte Angptl7 rückte dabei als eines der zentral regulierten Proteine von CaMKII neu in den Fokus. In der vorliegenden Arbeit konnte die durch CaMKII induzierte Expression von Angptl7 sowohl in vivo als auch in vitro validiert werden. Zusätzlich konnte im Angptl7 loss of function Modell gezeigt werden, dass Angptl7 in die Entstehung des kardialen Ischämie-Reperfusionsschadens eingebunden ist und ein Knockout zu einem Schutz vor Herzinsuffizienz führt. Mechanistisch wurden die CaMKII-abhängigen Effektorkaskaden, welche die kardiale Inflammation aktivieren, untersucht. Dabei zeigte sich jedoch, anders als in CaMKII defizienten Mäusen, keine Verminderung der Einwanderung von Leukozyten im Angptl7-KO. Sowohl eine Wirkung von Angptl7 auf Leukozytensubpopulationen als auch andere, möglicherweise von kardialer Inflammation unabhängige Mechanismen müssen in zukünftigen Experimenten in Erwägung gezogen werden.

Ergänzend wurde zusätzlich ein Angptl7 gain of function Modell etabliert. Dabei konnte eine AAV9-vermittelte Überexpression von Angptl7 in WT-Mäusen erreicht werden, die jedoch basal keine Alteration der kardialen Funktionsparameter und Genexpression zeigte. Weitere Studien in diesem Forschungsfeld werden notwendig sein, um die Wirkung einer Überexpression von Angptl7 unter kardialen Stress zu untersuchen.

Zusammenfassend identifizieren die erzielten Ergebnisse Angpt17 als neuen Akteur in der Regulation der kardialen Funktion nach Myokardinfarkt. Die zugrunde liegenden Mechanismen müssen allerdings noch weiter aufgeklärt werden.