

Christian Arne Salbach

Dr. med.

Beteiligung der Laktatdehydrogenase B an der Troponin I induzierten Autoimmunmyokarditis

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ziya Kaya

Einflussfaktoren die zur Entwicklung einer Autoimmunmyokarditis und der folgenden Kardiomyopathie beitragen, sind nach wie vor unklar und Gegenstand aktueller Grundlagenforschung. Spezifische Therapieregime für Patienten mit dieser Erkrankung fehlen bisher. Eine Entwicklung neuer therapeutischer Angriffspunkte und ein Verständnis der Pathogenese der Erkrankung sind deshalb von großem medizinischem Interesse. Das dieser Arbeit zu Grunde liegende experimentelle Autoimmunmyokarditis Modell, bei dem durch eine Immunisierung mittels Troponin I eine Autoimmunmyokarditis erzeugt werden kann, ermöglicht es, Einflussfaktoren dieser Erkrankung zu identifizieren und in vivo zu untersuchen. In Vorarbeiten zu der vorliegenden Arbeit konnte das Oligonukleotid MB_1114 als potenzielles therapeutisches Agens im Rahmen des Modells identifiziert werden. Außerdem konnte die mRNA der Laktatdehydrogenase B als ein potenzielles Ziel des LNA-Oligonukleotides identifiziert werden. Die vorliegende Arbeit befasste sich deshalb zunächst mit dem Einfluss des Oligonukleotides MB_1114 auf dessen potenzielles Zielprotein, die Laktatdehydrogenase B. Hierbei wurde der Zusammenhang zwischen Oligonukleotid Applikation und der Laktatdehydrogenase B untersucht. Zu diesem Zweck wurde zunächst eine monoklonale Zelllinie generiert, welche die murine Variante der Laktatdehydrogenase B überexprimierte und es ermöglichte, den Einfluss des Oligonukleotides MB_1114 auf dieses Protein in vitro näher zu untersuchen. Hierbei konnte verifiziert werden, dass eine Nukleofektion des Oligonukleotides MB_1114 zu einer Hochregulation des zellulären Laktatdehydrogenase B Proteingehaltes führte. Somit konnte die Laktatdehydrogenase B als Zielprotein von MB_1114 in vitro verifiziert werden.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit die Rolle des immunisierungsabhängigen Laktatdehydrogenase B Proteingehaltes im A/J Mausstamm untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass in mit Troponin I immunisierten Tieren der kardiale Laktatdehydrogenase B Proteingehalt tendenziell geringer, allerdings nicht signifikant unterschiedlich zu den mit einer Kontrolle immunisierten Tieren war. Es ist somit davon auszugehen, dass im A/J Mausstamm kein immunisierungs- und damit entzündungsabhängiger Unterschied in der kardialen Laktatdehydrogenase B Proteinexpression besteht.

Um die potenziell kardial wirksame anti-inflammatorische Rolle der Laktatdehydrogenase B weiter zu untersuchen, wurde im Folgenden ein kardialer Gentransfer mittels adeno-assoziierten viraler Laktatdehydrogenase B Überexpression im experimentellen Autoimmunmyokarditis Modell untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass bei Tieren, die mit dem adeno-assoziierten Virus zur Hochregulation der Laktatdehydrogenase B behandelt wurden, die Autoimmunmyokarditis deutlich milder zu verlaufen schien. Dies äußerte sich durch weniger kardiale Inflammation, eine verbesserte Pumpleistung, geringere Hypertrophie des Herzens und geringere Serummarker für kardiale Schädigung. Allerdings konnte diesem Versuch kein

signifikant erhöhter kardialer Laktatdehydrogenase B Proteingehalt durch die adenovirale Vektorenapplikation erreicht werden. Es konnten allerdings Hinweise auf eine inverse Korrelation zwischen dem kardialen Laktatdehydrogenase B Proteingehalt und dem kardialen Inflamationsgrad gesammelt werden.

Zusätzlich wurde der Effekt eines für die Laktatdehydrogenase B spezifisch angefertigten GapmeR in der Auslösung der experimentellen Autoimmunmyokarditis untersucht. Hierfür wurden A/J Mäuse mit dem Laktatdehydrogenase B spezifischen GapmeR behandelt und mittels Troponin I zur Auslösung einer experimentellen Autoimmunmyokarditis immunisiert. Im Rahmen dieser Experimente konnte gezeigt werden, dass es durch die Behandlung mit dem GapmeR zu einer anti-inflammatorischen Wirkung und einem mildereren Verlauf der induzierten Autoimmunmyokarditis kam. Zusätzlich kam es zu einer Steigerung des kardialen Laktatdehydrogenase B Proteingehaltes. Zur Identifizierung potenzieller Wirkmechanismen wurden in der Literatur beschriebene Interaktionspartner der Laktatdehydrogenase B untersucht. Hierbei konnte ein geringerer kardialer Bax-Proteingehalt sowie eine geringere Aktivität des Systems der reaktiven Sauerstoffspezies in den mit dem GapmeR behandelten und mittels Troponin I immunisierten Tieren nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse weisen auf eine potenziell anti-inflammatorische Rolle der kardialen Laktatdehydrogenase B in der Pathogenese der Troponin I induzierten experimentellen Autoimmunmyokarditis hin. Zusammenfassend konnten die Erkenntnisse dieser Arbeit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis von Einflussfaktoren in der Pathogenese der experimentellen Autoimmunmyokarditis leisten. So könnte die weitere Untersuchung der anti-inflammatorischen Rolle der Laktatdehydrogenase B sowie der verwendeten Oligonukleotide helfen, Mechanismen und Wirkstoffe zu identifizieren, die in der Therapie der autoimmun vermittelten Myokarditis bisher unbekannt sind.