

Ole Momme Schwerdt
Dr. med.

Einfluss von mTOR- und eIF4F-Inhibitoren bei myokardialen Ischämieprozessen im Mausmodell

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Dr. med. Mirko Völkers

Einleitung und wissenschaftlicher Hintergrund

Die Herz-Kreislaufkrankungen gehören in den Industrieländern noch immer zu den führenden Todesursachen. Besonders relevant ist hierbei der akute Myokardinfarkt, der heute in der Regel durch eine kathetergestützte Reperfusionstherapie behandelt wird.

Ein bedeutender Faktor bei der Myokardschädigung und -nekrose ist neben der Ischämiezeit außerdem auch der Reperfusionsschaden, der durch eine Entzündungsreaktion infolge der wiedereinschließenden Blutversorgung zusätzlich aggravierend wirkt. In der Erprobung sind hierbei Hemmstoffe der Proteinsynthese wie der Inhibitor des mTOR-Komplexes Rapamycin, wobei hierfür bisher in der Erprobung im Tiermodell noch kein einheitliches Urteil zur Wirksamkeit vorliegt.

Da jedoch auch von in Ischämiesituationen förderlichen Funktionen bestimmter Untereinheiten des mTOR-Komplexes ausgegangen wird, ist auch die Erprobung von mTOR-unabhängigen Proteinsyntheseinhibitoren interessant. Hier käme 4EGI-1, ein Pharmakon, das die Formation des für die Translation essenziellen eIF4F-Komplexes auf anderem Wege unterbindet, infrage.

Methodik

Die Proteinsynthese während verschiedener Ischämie- und Reperfusionssituationen soll im Mausmodell qualitativ und quantitativ in Western Blots und Immunhistochemie analysiert werden. Darüber hinaus soll in In-vivo-Experimenten im Mausmodell zunächst aufgrund der unsicheren Studienlage der Einfluss einer Therapie mit Rapamycin bei Myokardinfarkten mit anschließender Reperfusion untersucht werden. Hierzu werden Troponin T-Tests, Echokardiografie, histologische Stainings und qPCR-Analysen angewendet. Danach wird das Experiment unter vergleichbaren Bedingungen mit 4EGI-1 durchgeführt und in seiner Wirksamkeit mit dem anderen Wirkstoff verglichen.

Ergebnisse

Es konnte eine starke Zunahme der Proteinsynthese speziell in der Penumbrazone von Myokardinfarkten gezeigt werden. Diese kann durch Rapamycin und 4EGI-1 effektiv inhibiert werden. Rapamycin als auch 4EGI-1 bewirkten eine Abnahme der Troponin T-Werte und der in der Histologie gemessenen Fibroseareale, mit welchen die Infarktschadensgröße gemindert werden kann. Die echokardiografisch gemessene Herzfunktion konnte 2 Wochen nach der Reperfusion durch die Pharmaka signifikant verbessert werden. Bei den qPCR-Analysen von Infarkt- bzw. Fibrose-Targets wurden nur geringfügige bis gar keine Verbesserungen beobachtet. Das Langzeitüberleben wurde durch Rapamycin nicht signifikant verbessert und durch 4EGI-1 sogar noch verschlechtert.

Schlussfolgerungen

Die Resultate der durchgeführten Untersuchungen deuten eine verringerte Infarktnebengröße und ein verbessertes langfristiges klinisches Outcome durch pharmakologische Inhibition der Proteinsynthese bei myokardialen Ischämieprozessen mit Reperfusion an. Rapamycin und 4EGI-1, die die in reperfundiertem Myokardgewebe erhöhte Proteinsynthese auf unterschiedlichen Wegen inhibieren, kommen somit als aussichtsreiche Behandlungsmöglichkeiten bei Myokardinfarkten für die klinische Erprobung in Frage.