

Gesa Hanna Hölscher

Dr.med.

Regulation des Wachstumshormon-Signalwegs durch das Protein „Suppressor of Cytokine Signaling 2“ am Herzen

Fach/ Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Die GH/IGF1-Achse ist wichtig für die normale Entwicklung, Struktur und Funktion des Herzens. Sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss an GH können zu einer Beeinträchtigung der kardialen Funktion und Struktur führen. Die zelluläre Wirkung von GH wird größtenteils durch eine reversible Phosphorylierung des Signalproteins STAT5 vermittelt, das in den Zellkern translokalisiert und die Expression GH-abhängiger Proteine induziert. Die proliferativen Effekte von GH werden vor allem über lokal sezerniertes IGF1 vermittelt, welches aus verschiedenen Prä-Proproteinen mit eigenständigen Wirkungen hervorgeht. SOCS2, ein GH-induziertes intrazelluläres Signalprotein, ist der Hauptregulator des GH/STAT5/IGF1-Signalweges. SOCS2-defiziente Mäuse zeigen einen Großwuchs und erhöhte IGF1-Konzentrationen in einzelnen Organen einschließlich des Herzens. Bisher fehlen weitergehende Untersuchungen zur funktionellen Bedeutung von SOCS2 im Herzen.

Um die Funktion von SOCS2 am Herzen genauer zu untersuchen, wurden SOCS2-KO-Mäuse und Wildtypmäuse im Alter von 7-8 Wochen sowie 55-56 Wochen untersucht. Um den GH-Signalweg zu stimulieren, wurde den jungen Tieren 15 Minuten vor Tötung rekombinantes GH intraperitoneal injiziert. Herz-, Muskel- und Lebergewebe wurde mittels quantitativer rtPCR und Western blotting sowie histomorphometrisch und histochemisch untersucht.

Die vergleichende Analyse der Organe der Wildtyptiere zeigte eine höhere Expression von SOCS2 im Herzen als in der Leber und in der Skelettmuskulatur und dem entsprechend die geringste GH-induzierte Phosphorylierung von STAT5 im Herzen.

SOCS2-defiziente Tieren zeigten im Herzen eine stark erhöhte STAT5-Phosphorylierung, während diese in der Leber nur leicht verstärkt war und sich in der Skelettmuskulatur nicht von den Kontrolltieren unterschied.

In den Herzen sowohl der jungen, GH-stimulierten als auch der alten SOCS2-KO-Tiere fand sich eine vermehrte Expression von IGF1 Klasse 1- (Ea und Eb), nicht jedoch von Klasse 2-Isoformen. Im Skelettmuskel konnte keine vermehrte IGF1-Expression beobachtet werden und in der Leber sogar eine verminderte Expression von IGF1 (Klasse 1 Ea und Eb). Die Analyse der IGF1-abhängigen Signalwege zeigte eine vermehrte Aktivierung von AKT, jedoch nicht von Erk in den Herzen der SOCS2-defizienten Tiere.

Junge SOCS2-KO-Tiere exprimierten auf GH-Stimulation vermehrt die häufigsten kardialen Kollagen-Subtypen. Hingegen konnte weder bei jungen noch bei alten Tieren eine Myokardfibrose oder eine kardiomyozytäre Hypertrophie nachgewiesen werden.

Die erhobenen Befunde erlauben die Schlussfolgerung, dass SOCS2 im Herzen eine zentrale Rolle in der Regulation des GH-IGF1-Signalweges zukommt. SOCS2 schützt das Herz möglicherweise vor einer überschießenden GH-Stimulation. Die Entwicklung einer myokardialen Hypertrophie oder Fibrose bei SOCS2-Defizienz konnte unter ansonsten physiologischen Bedingungen allerdings nicht nachgewiesen werden. Andererseits hemmt SOCS2 im Herzen insbesondere die GH-induzierte Expression der IGF1 Isoformen der Klasse 1 (Ea und der Klasse 1 Eb), die Regenerationsprozesse nach myokardialer Schädigung positiv beeinflussen. Weiterführende Studien mit SOCS2-KO-Mäusen an kardialen Krankheitsmodellen könnten die Frage beantworten, ob SOCS2 ein mögliches therapeutisches Target zur Behandlung kardialer Krankheitszustände darstellt.