

Matthias Kirrstetter

Dr. med.

## **Differentielle Regulation der Isoenzyme der Proteinkinase C im akuten Myokardinfarkt – Unterschiede im ischämischen und im nicht-ischämischen Myokard**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. R. H. Strasser

Der Herzinfarkt ist als eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland Fokus intensiver kardiologischer Therapie und Forschung. Neben der akuten Gefährdung durch linksventrikuläres Pumpversagen und maligne Arrhythmien sind die Patienten im Verlauf durch die Ausbildung einer Herzhypertrophie mit konsekutiver Herzinsuffizienz bedroht; dieser fehlgeleitete Adaptationsmechanismus des Herzens wird als Remodeling bezeichnet. Ein wesentlicher Fortschritt in der Prophylaxe des Remodeling gelang durch die Einführung der ACE-Hemmer-Therapie. ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker führten in zahlreichen klinischen Studien zu einer Verbesserung von Pumpfunktion und Überlebensrate.

Die Proteinkinase C ist eines der Schlüsselenzyme für Zellwachstum und -proliferation. Als Signaltransduktionsenzym am Angiotensin II Typ 1-Rezeptor gilt sie als einer der intrazellulären Mediatoren des Remodeling. Ihre Aktivierung im akuten Myokardinfarkt lässt insbesondere eine Rolle in den frühen Adaptationsvorgängen nach einem Herzinfarkt vermuten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aktivität der Proteinkinase C in der Membran- und Zytosolfraktion sowie die Expression ihrer wesentlichen kardialen PKC-Isoenzyme  $\alpha$ ,  $\delta$  und  $\epsilon$  im Modell eines regionalen Myokardinfarkts durch LAD-Ligatur in Ratten untersucht.

Im infarzierten Areal zeigte sich dabei ein Anstieg der PKC-Gesamtaktivität im Zytosol nach einer Ischämiezeit von 45 Minuten. Dazu korrespondierend fand sich im Westernblot ein Expressionsanstieg der Isoformen PKC- $\delta$  und PKC- $\epsilon$ . Auf mRNA-Ebene zeigte sich bereits nach einer Ischämiezeit von 15 Minuten eine vermehrte Expression von PKC- $\delta$  und PKC- $\epsilon$ , im weiteren Zeitverlauf glich sich das Expressionsniveau jedoch wieder dem der scheinoperierten Kontrolltiere an. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Daten aus einem Modell der Globalischämie isoliert perfundierter Rattenherzen.

Im nicht-ischämischen Areal des infarzierten Herzens konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals eine frühe Regulation der PKC-Expression nachgewiesen werden. Hier fand sich ein selektiver Anstieg von mRNA und Immunreaktivität für PKC- $\epsilon$  nach einer Ischämiezeit von

45 Minuten. Die PKC-Gesamtaktivität im Zytosol stieg ebenfalls leicht an, verfehlte jedoch das Signifikanzniveau.

Sowohl im ischämischen als auch im nicht-ischämischen Gebiet zeigte sich nach der untersuchten Ischämiedauer von 45 Minuten die Aktivität der Proteinkinase C in der Membranfraktion auf dem Niveau scheinoperierter Kontrolltiere. Eine Aktivierung der Proteinkinase C mit Translokation lag demnach nicht vor. Angesichts der gleichsinnigen Regulation von mRNA und Protein für die untersuchten Isoenzyme der Proteinkinase C ist von einer Regulation der Proteinexpression auszugehen. Für die Isoform PKC- $\alpha$  ließen sich in der vorliegenden Arbeit keine Regulationsvorgänge nachweisen.

Welche Stimuli die hier erstmals nachgewiesene spezifische Induktion von PKC- $\epsilon$  im infarktfernen Areal bewirken, lässt sich anhand dieser Arbeit nicht klären. Neben den vielfältigen metabolischen und endokrinen Veränderungen im Gefolge des Myokardinfarkts ist auch die Erhöhung der myokardialen Wandspannung durch die Hypokontraktilität des Infarktareals ein möglicher Auslöser. In Folgeversuchen zu der vorliegenden Arbeit fand sich nach Vorbehandlung mit dem ACE-Hemmer Ramiprilat eine Abschwächung des Expressionsanstiegs für PKC- $\epsilon$ . Dies spricht für eine Rolle von Angiotensin II oder Bradykinin in den beschriebenen Regulationsvorgängen.

Die Funktion der spezifischen Mehrexpression von PKC- $\epsilon$  im infarktfernen Areal ist bisher unbekannt. Allerdings gibt es vielfältige Hinweise auf eine kardioprotektive Rolle von PKC- $\epsilon$  in der Adaptation an Hypertrophieerize und in der myokardialen Ischämie, so dass in der Literatur bereits der therapeutische Einsatz spezifischer Aktivatoren von PKC- $\epsilon$  diskutiert wird. Sollten weitere Experimente eine protektive Rolle von PKC- $\epsilon$  auch im vorliegenden Fall bestätigen, wäre das nichtischämische Myokard des infarzierten Herzens ein weiteres potentiell Ziel spezifisch PKC- $\epsilon$ -aktivierender Medikamente.