

Aus dem Institut für Pathophysiologie  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Holtz)

**mRNA-Expression endogener Baculovirus homologer Inhibitoren der Apoptose (IAPs)  
im insuffizienten Myokard.**

**Thesen der Dissertation**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Medizin (Dr. med.)**

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Konstantinos Drogaris

geboren am 02.03.1976 in Palaio Faliro, Athen

## Thesen

1. Eine alternde Bevölkerung in den Industrienationen, die weiterhin hohe Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen und die, aufgrund der besseren medizinischen Therapiemöglichkeiten, längere Lebenserwartung von Patienten mit Herzinsuffizienz, bedeutet in Zukunft eine wachsende Anzahl an Herzinsuffizienzpatienten.
2. Die Behandlung der Patienten mit Herzinsuffizienz wird demnach zu einer der führenden medizinischen und sozioökonomischen Herausforderungen der nächsten Jahrzehnte. Eine weitere und verstärkte Erforschung der molekularen Grundlagen dieses Symptomkomplexes ist somit geboten.
3. Herzinsuffizienz wird durch ventrikuläre Dysfunktion mit Kontraktilitätsverlust und einer Vielzahl an molekularen, histologischen und morphologischen ungünstigen Anpassungsvorgängen gekennzeichnet. In den meisten Fällen wird der Kontraktilitätsverlust durch Zelluntergang mitverursacht. Dabei finden gleichzeitig in individuell unterschiedlicher Ausprägung Nekrose, Autophagie und Apoptose statt.
4. Außerdem führt nicht nur eine hämodynamische Überlastung des Ventrikels zu einer Herzinsuffizienz sondern auch neurohumorale Faktoren wie die Aktivierung des Renin-Angiotensin Aldosteronsystems, eine erhöhte adrenerge Stimulation sowie immunologische Faktoren bei chronische Inflammation und Entstehung von reaktiven Sauerstoffradikalen.
5. Alle diese Faktoren sind in der Lage Apoptose zu induzieren.
6. Die Apoptoseaktivierung alleine ohne ihre Vollendung mit Untergang der Kardiomyozyten kann zu einer kardialen Dysfunktion führen. Caspase-3 ist zum Beispiel in der Lage Myofilamente direkt anzugreifen.
7. Eine Inhibition der Apoptose bei den Kardiomyozyten aber auch der kardialen Nicht-kardiomyozyten kann das kardiale Remodelling positiv beeinflussen.
8. Die Caspasen, eine evolutionär hochkonservierte Zystein Proteasefamilie, gehören zu den zentralen Ausführungsinstrumente der Apoptose. XIAP und hIAP-1 gehören zu den IAP (Inhibitor of Apoptosis Proteins) einer ebenfalls evolutionär hochkonservierten Proteinfamilie, die anhand ihrer BIR-Domänen in der Lage sind die Caspasen in ihrer Wirkung zu hemmen. XIAP und hIAP-1 sind allerdings, trotz aktivierter Apoptose im Myokard von herzinsuffizienzen Patienten, auf Proteinebene nicht hoch- sondern herabreguliert.
9. Außerdem sind XIAP und hIAP-1 auch auf mRNA Ebene im Herzen herabreguliert. Trotzdem wird die Apoptose nur in wenigen Kardiomyozyten vollendet.

10. IAP-Antagonisten sind im Herzen hochexprimiert und können zu dieser Herabregulation durch direkten Abbau von XIAP via HtrA2/Omi als auch durch Induktion einer Autoubiquitylierung führen.
11. Der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, welches unter anderem die XIAP und hIAP-1 Expression induziert, ist im Herzen hochexprimiert. Trotzdem führt das nicht automatisch zu einer erhöhten Expression der IAPs.
12. In neuronalen Zellen, die viele biologische Gemeinsamkeiten mit den Kardiomyozyten teilen, kann NF- $\kappa$ B über XIAP ROS reduzieren und somit den oxidativen Stress vermindern. Nach unseren Ergebnissen ist es aber in Kardiomyozyten von Herzinsuffizienzen Patienten nicht der Fall.
13. Somit ist diese Herabregulation ein Zeichen eines erhöhten Verbrauchs der IAPs im Rahmen der Einhaltung einer fragilen Balance zwischen Apoptose und Überleben und gleichzeitig als Marker einer fortschreitenden Herzinsuffizienz zu deuten.
14. Eine ACE-Hemmer-Therapie bewirkt keinen Unterschied auf die XIAP mRNA-Expression. Auf der hIAP-1 Expression jedoch war eine tendenzielle, aber statistisch nicht signifikante Erhöhung zu verzeichnen insbesondere bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.
15. Eine Therapie mit Nitraten führt zu einer starken Herabregulation der IAPs. Bei Patienten mit diesem Therapieregime war die mRNA Expression der Apoptoseinhibitoren XIAP und hIAP-1 signifikant niedriger als bei den anderen Patienten und als den Spendern. Eine Ursache dafür könnte ein erhöhtes Aufkommen an ROS mit konsequenter mitochondrialen Schädigung sein.
16. Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie tendierten zu einer niedrigeren IAP mRNA Expression als Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie.
17. Solche Unterschiede machen klar, dass auf molekularer Ebene es doch Unterschiede gibt unter Patienten mit Herzinsuffizienz anhand ihrer Grundkrankheit. Sollte in Zukunft die Apoptose als Ziel einer Pharmakotherapie dienen, soll die Therapiewahl bei jedem Patient mit Hinblick seiner Grunderkrankung differenzierter betrachtet werden.
18. Apoptose findet in ca 0,05% aller Kardiomyozyten statt, nekrotische Veränderungen sind um das Fünffache häufiger und Übergänge von Apoptose zu Nekrose sind fließend. In Zukunft sollen verstärkt auch die Interaktionspunkte zwischen den verschiedenen Zelluntergangsformen untersucht werden.