

## 7 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde anhand einer standard-kalibrierten kompetitiven RT-PCR die endogene mRNA Expression der Apoptoseinhibitoren XIAP und hIAP-1 untersucht.

Die Apoptoseinhibitoren hIAP-1 und XIAP sind bei herzinsuffizienten Patienten, trotz aktivierter und in den meisten Fällen noch nicht vollendeter Apoptose nicht höher exprimiert sondern herabreguliert und zwar bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie tendentiell stärker als bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie, wobei es eine sehr große interindividuelle Variation gibt. Wenn man diese Ergebnisse in Kontext setzt mit der mittlerweile bekannten hohen myokardialen Expression der IAP-Antagonisten smac/DIABLO und HtrA2/Omi, die in der Lage sind XIAP und hIAP-1 in ihrer Funktion zu hemmen und auch entweder direkt oder über der Induktion einer Autoubiquitylierung sie zu abzubauen, 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. Diese Auffassung wird verstärkt durch das Verhalten vom Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, welches die IAP hochreguliert. NF- $\kappa$ B selbst ist im Myokard hochexprimiert ohne, aus noch zu entdeckenden Gründen, auf die XIAP und hIAP-1 Gene zu zielen.

Die zweite Fragestellung war inwiefern die Pharmakotherapie die Genexpression von hIAP-1 und XIAP beeinflusst. Dies geschieht auf unterschiedlicher Weise, wobei das verfügbare Probematerial nicht einer adäquat großen Stichprobe entspricht, um statistisch signifikante Ergebnisse zu liefern zudem insgesamt eine große interindividuelle Variation sich zeigte. ACE Hemmer tendieren zu einer Verminderung der IAP-Herabregulation bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung. Betablocker vermindern die IAP-Herabregulation bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, aber haben den gegenteiligen Effekt bei Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie. Es gab allerdings nur eine sehr kleine Anzahl an Patienten mit Betablocker in der Medikation. Patienten mit einer kombinierten Therapie mit ACE-Hemmer und Betablocker zeigen eine leichte Erhöhung der hIAP-1 mRNA Expression. Kalziumantagonisten und Nitrate schließlich verstärken signifikant die Herabregulation der Apoptoseinhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne dieses Therapieregime. Möglicherweise führt eine Nitrat-Therapie zu einem erhöhten Aufkommen von reaktiven Sauerstoffradikalen mit negativen Folgen auf die Mitochondrien.