



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Pressetext DGK 03/2008

Komplexes Zusammenspiel der Zytokine in den Knochenmark-Stammzellnischen von Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie

Mahir Karakas et al., Frankfurt

Freitag, 28. März 2008 (Saal 15), 8.30 – 10 Uhr

Hämatopoetische Vorläuferzellen interagieren mit ihrer spezialisierten Umgebung im Knochenmark – der so genannten Stammzellnische. Patienten, die an einer ischämischen Kardiomyopathie leiden, weisen eine eingeschränkte funktionelle Kapazität ihrer Progenitorzellen im Knochenmark auf. Ziel dieser Untersuchung war es, das Zusammenspiel verschiedener Zytokine, die in die Regulation der Stammzellnische involviert sind, bei Patienten mit erworbener Herzinsuffizienz zu untersuchen.



Mahir Karakas

Eine Ischämie führt zur erhöhten Freisetzung angiogenetischer Faktoren wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und PlGF (placental growth factor), welche MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) aktivieren. MMP-9 wiederum vermittelt die Freisetzung des löslichen Kit-Ligand (sKitL), dessen erhöhte Spiegel innerhalb des Knochenmarkes zur Mobilisation hämatopoetischer Progenitorzellen in die Peripherie führen und die funktionelle Aktivität der Progenitorzellen regulieren. Der lösliche VEGF-Rezeptor-1 (sFlt-1) hat seine Bedeutung in der Regulation der Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Dies erreicht er über eine Antagonisierung von PlGF.

Der Knochenumbau durch Osteoblasten und Osteoklasten sorgt für eine anhaltende Dynamik der osteoblastischen Nischen. Die Regulation der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität erfolgt über ein komplexes System.

Der kanonische Wnt-Signalweg spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von Selbsterhalt und Differenzierung hämatopoetischer Progenitorzellen. Dkk-1 (Dickkopf-1) hemmt über eine Inhibition des kanonischen Wnt-Signalweges die Proliferation von Osteoblasten. OPG (Osteoprotegerin) blockiert die Aktivität der Osteoblasten, wohingegen RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) und PTH (Parathormon) die Proliferation und die Aktivität der Osteoklasten stimulieren.

Material und Methoden

Die Basis dieser Untersuchung bildet ein Studienkollektiv von 109 Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, die einer intrakoronaren Progenitorzelltherapie zugeführt wurden. Des Weiteren untersuchten wir sieben Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie und sieben gesunde Probanden. Wir bestimmten die Knochenmark-Plasma-Konzentrationen von MMP-9, PIGF, sFlt-1, DKK-1, OPG, RANKL und PTH mittels ELISA.

Ergebnisse

Patienten, die an einer erworbenen Herzinsuffizienz leiden, hatten – verglichen mit gesunden Probanden – unabhängig von der Ätiologie signifikant höhere Konzentrationen von PTH und OPG im Knochenmark-Plasma. Im Gegensatz hierzu zeigten sich bei DKK-1, MMP-9, sFlt-1, PIGF und RANKL in den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Interessanterweise bestand eine positive Korrelation zwischen den Plasma-Spiegeln von MMP-9 und sFlt-1 ($R = 0,431$; $p < 0,001$), MMP-9 und DKK-1 ($R = 0,492$; $p < 0,001$) sowie und sFlt-1 und PIGF ($R = 0,408$; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung

Wir fanden ein komplexes Zusammenspiel der Zytokine in den Stammzellnischen des Knochenmarks. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Hinweise auf eine Dysregulation der Stammzellnischen bei Patienten mit erworbener Herzinsuffizienz verdichten. Es zeigte sich, dass besonders diejenigen Zytokine dysreguliert sind, die aktiv an der Regulation der osteoblastischen Nische beteiligt sind, etwa OPG und PTH. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die eingeschränkte funktionelle Aktivität der hämatopoetischen Progenitorzellen bei ischämischer Kardiomyopathie sein. In einer weiteren Studie sollte nun evaluiert werden, ob durch eine therapeutische Intervention die Funktionalität der Stammzellnische und damit die Funktionalität der Stamm-/Progenitorzellen im Knochenmark beeinflusst werden kann.

Knochenmark-Plasma-Spiegel (ELISA)

	HC	ICM	DCM	HC/ ICM	HC/ DCM	ICM/ DCM
PTH	36,35	63,42	43,61	p < 0,001	p = 0,286	p = 0,203
SDF-1	2475,03	3008,69	3303,41	p = 0,016	p = 0,030	p = 0,199
MMP-9	196,88	118,5	138,41	p = 0,086	p = 0,369	p = 0,667
OPG	100,46	143,87	146,01	p < 0,001	p = 0,009	p = 0,917
PIGF	24,88	25,7	30,15	p = 0,704	p = 0,079	p = 0,071
sFit-1	314,4	274,27	383,68	p = 0,676	p = 0,588	p = 0,295
Dkk-1	3,12	2,51	1,91	p = 0,414	p = 0,152	p = 0,749
RANKL	29,64	34,71	22,03	p = 0,750	p = 0,646	p = 0,497

ICM = Ischämische Kardiomyopathie; DCM = Dilatative Kardiomyopathie; HC = healthy control