



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: Presstext DGK 03/2008

**Kardiales STAT3 ist essenziell für den Erhalt
der linksventrikulären Funktion, den Schutz vor
maladaptivem kardialen Remodeling und das Überleben
unter chronischem β -adrenergen Stress**

Dr. Philipp Fischer et al., Hannover

Freitag, 28. März 2008 (Saal 3), 11.30 – 13 Uhr

Dauerhafte β -adrenerge Stimulation erhöht die Mortalität chronisch herzinsuffizienter Patienten, wohingegen die pharmakologische β -Rezeptorblockade zu verbessertem Überleben führt. Im Myokard kommt es nach erhöhter Druckbelastung oder Ischämie zur Aktivierung des Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3). Experimentelle Daten implizieren, dass STAT3 im Myokard wichtige kardioprotektive Mechanismen sowie kompensatorische Hypertrophie vermittelt und somit vor der Entwicklung einer Herzinsuffizienz schützt. Das terminal insuffiziente Myokard hingegen weist eine verminderte Expression von STAT3 auf. Im vorliegenden Projekt haben wir die Bedeutung von STAT3 für die Adaptation des Myokards an neurohumorale Aktivierung des Herzens untersucht.

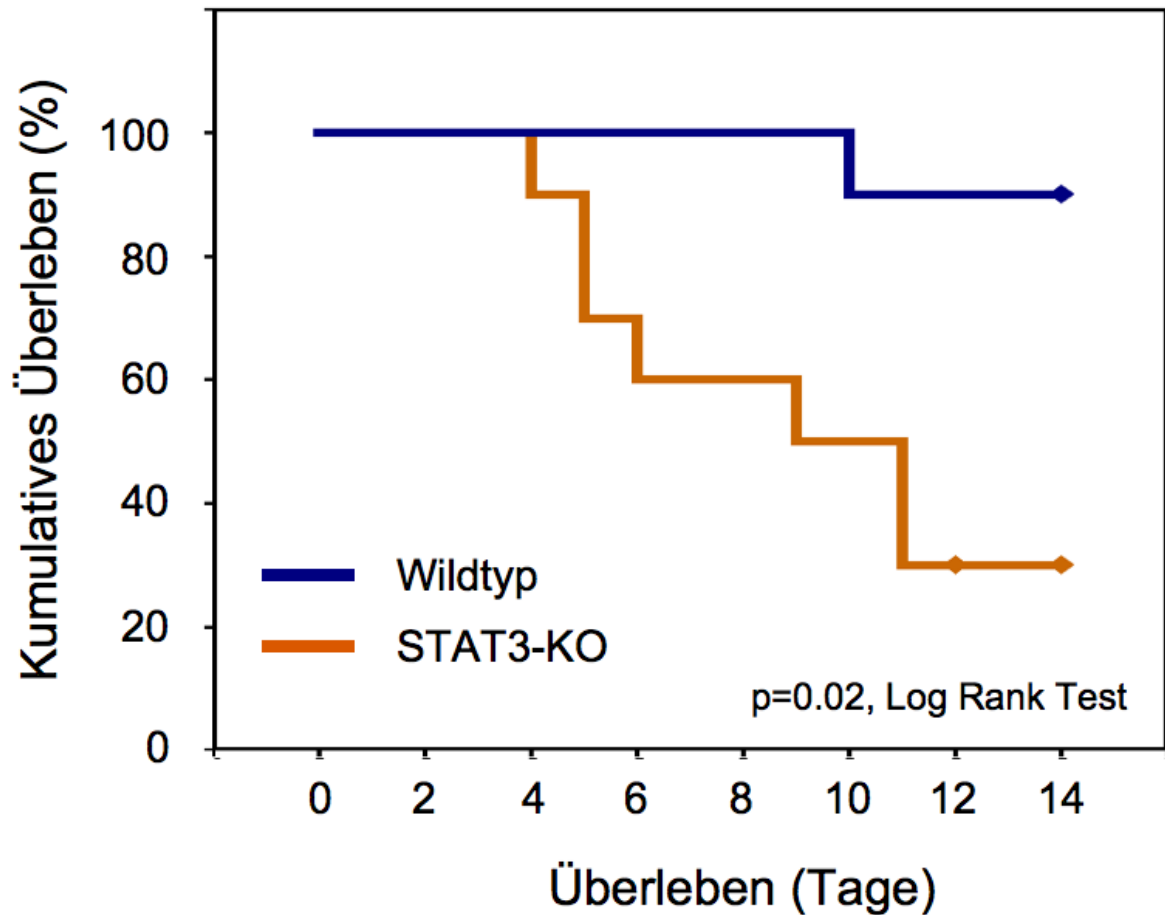
Dafür wurden männliche Mäuse mit kardiomyozytenspezifischer Deletion von STAT3 (α MHC-Cre^{tg/+}; STAT3^{flox/flox}, STAT3-KO) und Wildtyp-Mäuse (STAT3^{flox/flox}) im Alter von drei Monaten einer chronischen Stimulation durch nicht-blutdruckwirksame Dosen von Angiotensin II (0,15mg/kgKG/24h, 14 Tage), Phenylephrin (0,1mg/kgKG/24h, 14 Tage) oder Isoproterenol (60mg/kgKG/24h, 7 Tage und 14 Tage) ausgesetzt. Mittels hochauflösender Kleintierechokardiografie wurden linksventrikuläre Dimensionen und Funktion bestimmt. Histochemische Färbungen (Hämatoxylin & Eosin, Sirius Rot) dienen der Analyse der kardialen Struktur. Zudem untersuchten wir myokardiale Apoptose (TUNEL) und Inflammation (CD45-Immunhistochemie).

Drei drei Monate alte Wildtyp- und STAT3-KO-Mäuse haben vergleichbare Myokardfunktion und -dimensionen. Die systemische Infusion von Angiotensin II oder Phenylephrin führte in beiden Genotypen zu einem vergleichbaren hypertrophen Wachstum des Myokards und der Kardiomyozyten, hatte aber keinen Einfluss auf die Herzfunktion. Dies impliziert, dass kardiomyozytäres STAT3 keinen entscheidenden Einfluss auf kardiales Remodeling nach neurohumoraler Stimulation durch diese beiden Mediatoren hat.

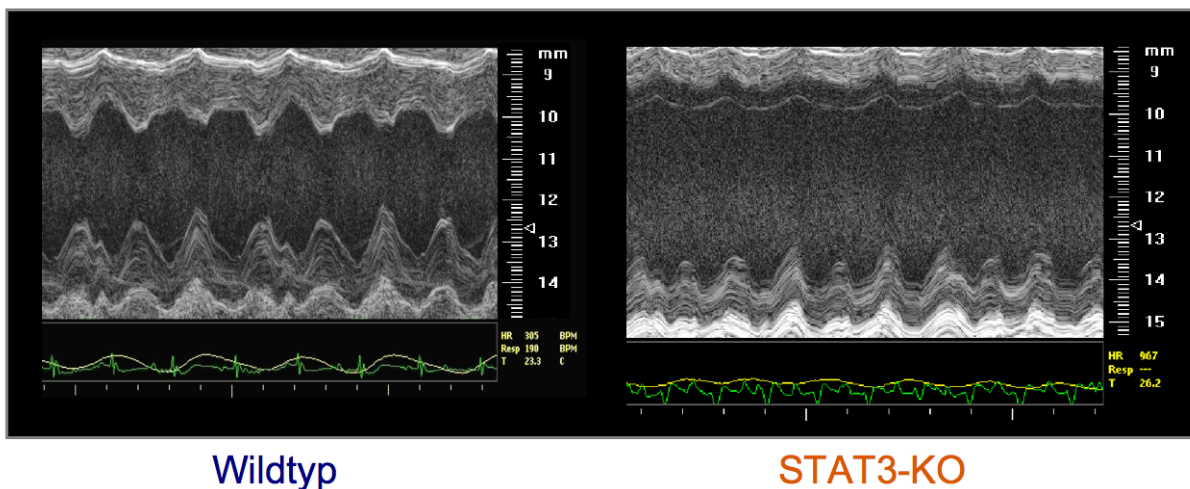
Im Gegensatz dazu führte die chronische β -adrenerge Stimulation durch Isoproterenol zu einer hohen Mortalitätsrate (70 %) in STAT3-KO-Mäusen, während nur zehn Prozent der Wildtyp-Mäuse verstarben. Die überlebenden STAT3-KO-Tiere wiesen eine progressive linksventrikuläre Dysfunktion und Dilatation auf, während die Herzfunktion aller überlebenden Wildtyp-Mäuse gut erhalten blieb (STAT3-KO: LVEF 47 %, LVEDD 5,1 mm vs. Wildtyp: LVEF 70 %, LVEDD 4,37 mm; $p < 0,05$). Darüber hinaus zeigten die STAT3-KO-Herzen eine signifikant abgeschwächte Hypertrophie ($p < 0,05$). Die immunhistochemischen Analysen ergaben eine starke Durchsetzung des STAT3-defizienten Myokards mit inflammatorischen Infiltraten (CD45-positive Zellen), zudem war eine erhöhte Apoptoserate – hauptsächlich in nicht-kardiomyozytären Zellen des STAT3-KO-Myokards – zu verzeichnen ($p < 0,01$). Der Grad der interstitiellen Fibrose war hingegen nicht unterschiedlich zu Wildtyp-Herzen. Microarray-Analysen zeigten eine reduzierte Expression von Kalziumkanälen und kalziumbindenden Proteinen im STAT3-defizienten Myokard unter Basalbedingungen. In-vitro-Studien demonstrierten einen verminderten maximalen Anstieg wie auch einen verzögerten Abfall der intrazellulären Kalziumkonzentration $[Ca^{2+}]_i$ in isolierten STAT3-KO-Kardiomyozyten unter akuter Isoproterenol-Stimulation. Korrespondierend dazu war auch die Isoproterenol-induzierte inotrope und lusitrope Antwort in STAT3-KO-Kardiomyozyten gestört, was sich in einer verminderten maximalen Rate der Kontraktion $[d(\text{lenght})/dt_{\text{max}}]$ sowie der Relaxation ausdrückte ($p < 0,05$).

Zusammenfassung

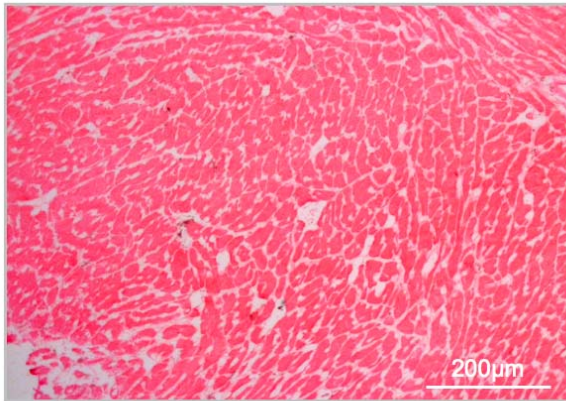
STAT3-Defizienz in Kardiomyozyten führt zu progressivem adversen linksventrikulären Remodeling unter chronischer β -adrenerger Stimulation im experimentellen Mausmodell. Unsere Untersuchungen zeigen, dass kardiomyozytäres STAT3 ein entscheidender Faktor in der myokardialen Reaktion auf chronische β -adrenerge Überstimulation ist. Weiterhin deuten unsere Daten darauf hin, dass unter anderem ein eingeschränktes kardiomyozytäres Kalziumsignaling für die Verschlechterung der Herzfunktion in den STAT3-KO-Mäusen unter chronischem β -adrenergen Einfluss mitverantwortlich sein dürfte. Die Identifizierung und Entschlüsselung STAT3-abhängiger Regulation des kardialen β -adrenergen Signalings und der intrazellulären Kalziumregulation wird neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie chronischer β -adrenerger Überstimulation und gestörter β -adrenerger Signalwege liefern und in Zukunft möglicherweise neue therapeutische Ansätze für die Behandlung der Herzinsuffizienz aufzeigen.



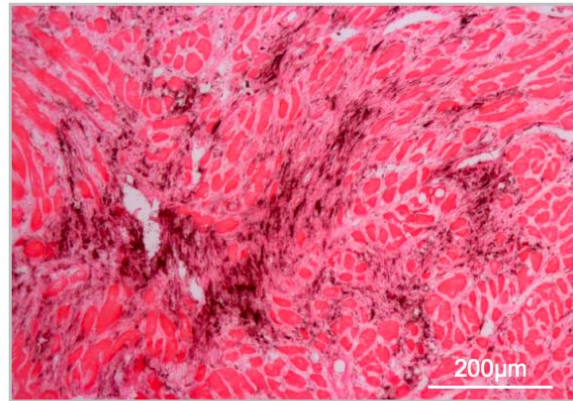
Die chronische β -adrenerge Stimulation durch Isoproterenol führte zu einer hohen Mortalitätsrate (70 %) in STAT3-KO-Mäusen, während nur zehn Prozent der Wildtyp-Mäuse verstarben.



Die überlebenden STAT3-KO-Tiere wiesen eine progressive linksventrikuläre Dysfunktion und Dilatation auf, während die Herzfunktion aller überlebenden Wildtyp-Mäuse gut erhaltenen blieb.



Wildtyp



STAT3-KO

Die immunhistochemischen Analysen ergaben eine starke Durchsetzung des STAT3-defizienten Myokards mit inflammatorischen Infiltraten (CD45-positive Zellen).