

## **Proteomanalyse der Zielstrukturen kardiotoxischer Autoantikörper**

Prof. Dr. Uwe Völker

(voelker@uni-greifswald.de)

Arbeitsgruppe Funktionelle Genomforschung

Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine Herzmuskelerkrankung, die durch eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion bei gleichzeitiger Dilatation des linken und rechten Ventrikels gekennzeichnet ist. Neueren Befunden zufolge spielen inflammatorische Prozesse und/oder eine myokardiale Virusinfektion bei der Pathogenese der DCM eine entscheidende Rolle. Für dieses Krankheitsbild wurde der Begriff inflammatorische Kardiomyopathie eingeführt. Klinische und experimentelle Studien weisen ebenfalls auf eine Beteiligung des humoralen Immunsystems mit Produktion kardialer Autoantikörper bei der Pathogenese und Progression dieser Myokardenerkrankung hin. Eine Immunadsorption führt bei Patienten mit DCM zu einer Besserung der Hämodynamik und einem signifikanten Anstieg der linksventrikulären Auswurffraktion. Dieser Befund belegt die funktionelle Bedeutung kardialer Autoantikörper bei der DCM. Kürzlich konnten bei einem Teil der Patienten mit DCM im Serum zirkulierende kardiodepressorische Autoantikörper detektiert werden, die in isolierten Rattenkardiomyozyten einen Abfall von Kalziumtransienten und Kontraktilität induzieren. Diese negativ inotrope Wirkung der Antikörper unterscheidet sich von den Effekten bisher in der Literatur beschriebener kardialer Antikörper.

Schon Anfang der 90iger Jahre haben mehrere Arbeitsgruppen gegen unterschiedliche kardiale Strukturen gerichtete Autoantikörper gefunden, wobei bisher die Zielstrukturen der Antikörper nur für wenige Fälle im Detail studiert wurden. Mit dem hier beantragten Projekt soll erstmals eine umfassende Charakterisierung der vorhandenen Zielstrukturen kardialer Autoantikörper erfolgen. Ausgangspunkt dieser Analysen sind affinitätschromatographisch gereinigte Antikörper, die aus Plasma von 200 DCM-Patienten und 100 herzgesunden Kontrollpersonen gewonnen wurden. Der Vergleich der Proteine, welche von diesen Antikörpern gebunden werden, soll Aufschluss darüber geben, wie sich die Profile kardiotoxischer Antikörper bei gesunden und erkrankten Personen unterscheiden. Für diese Vergleichsuntersuchungen werden Proteine eingesetzt, die aus humanen Myokardproben isoliert wurden. Analog kommen für ein parallel genutztes Mausmodell murine Myokardproteine zum Einsatz. Eine möglichst vollständige Identifizierung der an die kardialen Autoantikörperpopulationen bindenden Zielstrukturen soll durch verschiedene zueinander komplementäre Proteomanalysen wie beispielsweise hochauflösende zweidimensionale Proteinelektrophorese, SELDI-Technologie, Kopplung von multidimensionaler Chromatographie und *online*-Bestimmung durch massenspektrometrische Verfahren sowie komplexe Protein-Arrays erreicht werden. Das Projekt leistet damit einen Beitrag zur Klärung der Bedeutung des humoralen Immunsystems bei der DCM und bei der inflammatorischen Kardiomyopathie.