

Jan-Alexander Heß  
Dr. med.

## **TRAF7 - Ein neuer Regulator der kardialen Kontraktilität**

Geboren am 09.01.1980 in Heidelberg  
Staatsexamen am 11.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist oft genetisch bedingt. Zur Erforschung von neuen Krankheitsgenen wurde der Zebrafisch (*danio rerio*) in den letzten Jahren als Modellorganismus etabliert. Mit groß angelegten Mutagenese-Screens konnte durch das sog. *forward genetics* Prinzip bereits eine Vielzahl von neuen Genen mit kardialer Relevanz entdeckt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die im 2. Boston Screen isolierte, embryonal letale Zebrafischmutante *herzbuckel*<sup>MA10H</sup> (*hzb*) funktionell, strukturell und molekular charakterisiert.

Bei den *herzbuckel* Embryonen zeigte sich eine Abnahme der kardialen Kontraktilität. Bereits im Alter zwischen 48 und 60 h nach der Befruchtung ist der Ventrikel akontraktile (sog. *silent ventricle*). Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten keine Unterschiede der Herzstruktur von *hzb* im Vergleich zum Wildtyp zeigen.

Durch positionelle Klonierung wurde eine Punktmutation in TRAF7 (Tumor Nekrose Faktor Rezeptor-assoziiertes Protein 7) als Ursache für den *herzbuckel*-Phänotyp identifiziert. Die Mutation führt zum Entstehen eines Stopp-Codons (TGT → TGA, Codon 520). Mittels Morpholino-Knockdown von *traf7* lies sich der Phänotyp in Wildtypfischen kopieren. Im Gegenzug war es möglich durch Injektion von Wildtyp *traf7* mRNA in mutanten Fischen die ventrikuläre Kontraktilität wiederherzustellen. TRAF7 mRNA ist im Zebrafisch stark im Gehirn, Gastrointestinaltrakt und Herz exprimiert. Durch Immunhistochemie gelang es TRAF7 an der I-Bande und im Nukleus zu lokalisieren.

Der Knockdown von TRAF7-Interaktionspartnern (MEKK3, TRAF6) sowie der NF-κB Untereinheit p65 führte zu einer Reduktion des ventrikulären Fractional Shortenings sowie zur Entwicklung eines Perikardödems. Dies spricht für eine Beteiligung des NF-κB-Signalweges an der Entstehung des *hzb* Phänotyps. Mittels EMSA (*Electrophoretic Mobility Shift Assay*) zeigte sich in *herzbuckel* und in *traf7*-Knockdown-Fischen eine Reduktion der NF-κB-Aktivität. Sollte sich dies bestätigen, würde hier erstmalig ein direkter Einfluss des NF-κB-Signalwegs auf die kardiale Kontraktilität vorliegen.

Es wurde bereits ein Screening von Kardiomyopathie-Familien auf TRAF7-Mutationen durchgeführt. Obwohl bislang keine Mutation entdeckt werden konnte, bleibt TRAF7 ein mögliches Kandidatengenen und der NF- $\kappa$ B-Signalweg ein neuer möglicher Pathomechanismus für DCM-Krankheitsmodelle. Diese Arbeit trägt somit zum Verständnis der Entstehung und der genetischen Ursachen von Kardiomyopathien bei.