

Britta Vogel

Dr. med.

## **Der Zebrafisch: Ein Modell zur Evaluierung neuer Kandidatengene der dilatativen Kardiomyopathie**

Geboren am 15. Februar 1980 in Karlsruhe

Staatsexamen am 21. Juni 2006 in Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. W. Rottbauer

Die genetischen Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie, welche eine der häufigsten Ursachen schwerer Herzinsuffizienz darstellt, sind bis heute weitgehend unbekannt. In den letzten Jahren konnten bereits mehr als 20 verschiedene mit DCM assoziierte Genloci identifiziert werden, jedoch tragen nur etwa 10% der DCM Patienten wirklich eine Mutation in einem der bisher bekannten Krankheitsgene. Die Identifikation von weiteren Kardiomyopathiegenen ist daher Gegenstand der aktuellen DCM-Forschung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zebrafisch als Tiermodell, welches die Identifikation und Evaluation von weiteren Kandidatengen auf eine einfache und schnelle Weise ermöglicht, zu evaluieren.

Hierzu wurden bereits bekannte, mit humaner DCM assoziierte Gene mittels Morpholino Knockdown ausgeschaltet und diese Zebrafischembryonen zu verschiedenen definierten Entwicklungszeitpunkten hinsichtlich ihrer kardialen Funktion charakterisiert. Zu den untersuchten Kandidatengen gehören  $\delta$ -Sarcoglycan, Vinculin, Lamin A, kardiales Muscle LIM Protein, Telethonin, kardiales Troponin T,  $\alpha$ -Tropomyosin 4, ILK und Desmin. Der Funktionsverlust jedes dieser Proteine führt im Zebrafisch zu einem kardial spezifischen Phänotyp, welcher sich in erster Linie durch eine Einschränkung der kardialen Kontraktilität auszeichnet. Darüber hinaus können an diesen morpholinoinjizierten Fischen auch genspezifische Veränderungen, welche begleitend mit einer dilatativen Kardiomyopathie auftreten, zuverlässig im Zebrafischmodell evaluiert werden. So zeigen z.B. cMLP und Desmin defiziente Fische schwerwiegende ultrastrukturelle Veränderungen in Form deutlich verbreiteter, aufgetrieben wirkender Z-Scheiben, wie sie auch in korrespondierenden Mausmodellen bereits nachgewiesen wurden. In gleicher Weise lassen sich bei Lamin, wie

auch bei Desmin defizienten Zebrafischen vermehrt bradykarde Herzrhythmusstörungen beobachten, wie sie auch bei DCM-Patienten mit einer Mutation in einem dieser Gene auftreten.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass sich das Zebrafischmodell zur Identifizierung und Charakterisierung von Kardiomyopathiegenen sehr gut eignet.