



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zur Veränderung der Expression der monomeren
GTPase RhoA und des Guaninnukleotidaustauschfaktors
p63RhoGEF in der humanen Herzinsuffizienz**

Autor: Kolja Weber
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und
Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. T. Wieland

Monomere GTPasen der Rho-Familie stehen im Mittelpunkt zahlreicher Signaltransduktionswege und regulieren multiple zelluläre Prozesse. Neben der Reorganisation des Aktin-Zytoskeletts gehören dazu unter anderem die Regulation der Proliferation, Migration, Zelldifferenzierung und Genexpression. Rho-GTPasen werden durch Guaninnukleotid-Austauschfaktoren (GEFs) aktiviert, welche den GDP/GTP-Austausch der GTPasen katalysieren. Eine mögliche Beteiligung der Aktivierung von RhoA bei der Entstehung einer kardialen Insuffizienz, unter anderem durch Angiotensin II-vermittelte fibrotische Reorganisation des Myokards und nachfolgender Abnahme der Kontraktilität, ist bereits mehrfach publiziert.

Ziel dieser Arbeit war es, die Expression von RhoA und p63RhoGEF, einem neu identifizierten RhoA-spezifischen GEF, das direkt durch aktivierte heterotrimere G-Proteine der Gαq/11-Familie reguliert wird, im gesunden und insuffizienten humanen Herzgewebe zu bestimmen, und somit Anhaltspunkte zu erhalten, ob der p63RhoGEF-RhoA-Signalweg bei der Entstehung der Herzinsuffizienz von Bedeutung sein könnte. Die Analyse des mRNA-Gehaltes von RhoA mittels quantitativer PCR zeigte bei einer Form der Herzinsuffizienz, der ischämischen Kardiomyopathie (ICM), einen signifikant erhöhten mRNA-Gehalt, jedoch war die Proteinexpression nicht erhöht. Bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) war weder der mRNA-Gehalt noch die Proteinexpression von RhoA im Vergleich zur herzgesunden Gruppe (NF) differierend. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich die Expression von RhoA im Rahmen einer terminalen Insuffizienz des menschlichen Herzens nicht verändert. Die Untersuchung des mRNA-Gehaltes von p63RhoGEF ergab bei der ICM einen signifikanten Abfall des mRNA-Gehaltes gegenüber DCM und NF. Wegen der mangelnden Sensitivität des einzig verfügbaren Antikörpers gelang es nicht, das p63RhoGEF-Protein in den vorliegenden Proben zu detektieren und damit eine verminderte Expression von p63RhoGEF zweifelsfrei zu belegen. Die selektiv verminderte Expression von p63RhoGEF bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wäre unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ätiologien der zwei untersuchten Kardiomyopathien von hohem wissenschaftlichen Interesse. Sie könnte im Zusammenhang mit der gesteigerten AT II -Sekretion im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz stehen und auf eine selektive Herunterregulation der p63RhoGEF-Expression in kardialen Fibroblasten hindeuten. Dabei könnte es sich um einen Gegenregulationsmechanismus zur Abschwächung der Wirkung von AT II im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz handeln.