

Marcus Rudolf Streit, M.Sc.

Dr. med.

## **G $\alpha$ -vermittelte Regulationsmechanismen der Myokardfunktion - Untersuchungen am transgenen Mausmodell**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Hardt

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems stellt kurzfristig einen wichtigen Kompensationsmechanismus bei verminderter LV-Funktion im Rahmen der Herzinsuffizienz dar, führt jedoch langfristig über eine erhöhte Apoptoserate und Hypertrophie zu deletären Veränderungen und verstärkt die Progression der Herzinsuffizienz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung eines transgenen Mausmodells mit einer selektiven Funktionsverminderung von G $\alpha$ , einem zentralen Signalprotein in der betaadrenergen Signalkaskade, durch kardiale Überexpression einer dominant negativen G $\alpha$ -Mutante und dessen funktionelle Charakterisierung.

Die erzeugten transgenen G $\alpha$ -DN Mäuse sind fertil und zeigen keine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Wildtyp-Tieren. Durch die Expression des G $\alpha$ -DN-Proteins kommt es im basalen Zustand zu einer 50% Reduktion der intrazellulären cAMP-Akkumulation. Junge transgene Tiere zeigen eine erhaltene linksventrikuläre Funktion bei gering verminderter Ruheherzfrequenz und sind vor einer Reduktion der LV-Funktion im Alter partiell geschützt. Bei akuter Isoproterenolstimulation zeigt sich eine deutlich verminderte betaadrenerge Aktivierbarkeit transgener Tiere. Unter chronischer Katecholaminstimulation führt die Funktionsverminderung von G $\alpha$  bei transgenen Tieren zu einem partiellen Schutz vor der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie.

Das hier etablierte transgene Mausmodell eignet sich zur Analyse der Effekte einer Funktionsverminderung von G $\alpha$  auf die Herzfunktion. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die selektive Hemmung von G $\alpha$  kardioprotektiv wirkt. Die basale Herzfunktion wird dabei nicht beeinträchtigt. Die pharmakologische Inhibition von G $\alpha$  ist ein potentieller Ansatz zur Weiterentwicklung der bisherigen Herzinsuffizienztherapie. Ob der schützende Effekt hierbei vergleichbar mit dem der Betablockade oder gegebenenfalls additiv ist, müssen weitere Untersuchungen klären.