

Marco Hagenmüller

Dr. sc. hum.

## **Dapper-1 aktiviert den kanonischen Wnt-Signalweg in Kardiomyozyten und induziert eine kardiale Hypertrophie**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Hardt

Der Wnt-Signalweg wurde in den letzten Jahren als bedeutender Mediator der Umbauprozesse des Herzens (myokardiales Remodeling) im Gefolge von Herzinfarkt oder Aortenstenose identifiziert. Vor allem der Einfluss von Dishevelled (Dvl) Proteinen, die Schlüsselmoleküle des kanonischen und des nicht-kanonischen Wnt-Signalweges darstellen, wurde in diesem Zusammenhang bereits dokumentiert. Dapper-1 (Dpr1) wird als Interaktionspartner von Dvl beschrieben, jedoch ist die Funktion des Proteins in Kardiomyozyten bisher unerforscht. In dieser Hinsicht konnten wir sowohl im Infarkttrandgewebe von Rattenherzen, als auch in hypoxischen, kultivierten Kardiomyozyten eine starke Überexpression von Dpr1 nachweisen, was auf eine Beteiligung des Proteins im myokardialen Remodeling schließen lässt. Zur Charakterisierung der funktionellen Aufgaben im Remodeling Prozess und dessen Position innerhalb des Wnt-Signalweges wurde für die vorliegende Arbeit ein transgenes Mausmodell mit einer herzspezifischen Überexpression von Dpr1 generiert (Dpr1-TG). Parallel zu den *in vivo* Untersuchungen wurden außerdem Experimente mit kultivierten, neonatalen Kardiomyozyten durchgeführt.

Bei der Charakterisierung der Dpr1-TG Mäuse konnte eine Zunahme des Herzgewichts und eine Vergrößerung individueller Kardiomyozyten festgestellt werden, die mit der Expression der Hypertrophie Marker Gene ANF, BNP und  $\beta$ -MHC im Gewebe des linken Ventrikels einherging. Die Analyse von Druck-Volumen-Kurven zeigte sowohl eine systolische, als auch eine diastolische Funktionsbeeinträchtigung des linken Ventrikels. Auf molekularer Ebene konnte die spezifische Aktivierung des kanonischen Wnt-Signalweges beobachtet werden, während die nicht-kanonischen Wnt-Stränge inaktiv waren. Neben der Überexpression von Dvl2 wurde die Stabilisierung von  $\beta$ -Catenin, dessen Translokation in den Zellkern und die Expression verschiedener, kanonischer Wnt Zielgene wie c-myc, Cyclin-D1, PPAR $\delta$  und myoD nachgewiesen.

In kultivierten Kardiomyozyten verursachte die siRNA vermittelte Depletion von Dpr1 eine Reduktion der Myozytenoberfläche, des Gesamtproteingehalts und der Proteinsyntheserate. Darüber hinaus verminderte die Ausschaltung von Dpr1 sowohl eine Wnt3a, als auch eine Phenylephrin induzierte Hypertrophie. Bezüglich der molekularen Einflüsse der Dpr1 Depletion konnte die Inhibition der endogenen  $\beta$ -Catenin-abhängigen Wnt-Signaltransduktion in Kardiomyozyten nachgewiesen werden, die mechanistisch auf die lysosomale Degradation von Dvl2 zurückzuführen war. Die Rezeptor-vermittelte, spezifische Aktivierung des kanonischen Wnt-Signalweges mit Wnt3a konditioniertem Medium wurde zudem vollständig blockiert. Darüber hinaus resultierte die Depletion des Proteins in der Inaktivierung des nicht-kanonischen Wnt/PCP-Signalweges, die durch die Akkumulation des Membranrezeptors Vangl2 in perinukleär lokalisierten Vesikeln und den dadurch blockierten Transport zur Zellmembran erklärt werden konnte. Anhand dieser Beobachtungen kann Dpr1 neben der Funktion eines Aktivators der kanonischen Wnt-Signalkaskade auch eine essentielle Bedeutung bei der Aufrechterhaltung und der Aktivierung des Wnt/PCP-Signalweges zugeordnet werden.

Über die Aufklärung der mechanistischen Funktion von Dpr1 innerhalb der Wnt-Signalkaskade hinaus macht die vorliegende Arbeit vor allem deutlich, dass die Dpr1 vermittelte, spezifische Aktivierung des kanonischen Wnt-Signalweges zur Induktion einer kardialen Hypertrophie ausreicht. Daher könnte die Inhibition des Proteins und weiterer Komponenten des kanonischen Wnt-Signalweges eine neue therapeutische Maßnahme zur Behandlung kardialer Hypertrophie darstellen.