

Marco Ochs

Dr. med.

Regulation des Kardiomyozytenwachstums durch Kontrolle des Proteinsynthese in vivo

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan E. Hardt

Hintergrund: Die pathologische linksventrikuläre Myokardhypertrophie ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität. Die Regression geht mit einer Verbesserung der Prognose einher. Die sekundäre Myokardhypertrophie manifestiert sich als Kompensationsmechanismus bei chronischer hämodynamischer Druck- oder Volumenbelastung in Folge von Vitien, Myokardinfarkt oder vor allem arterieller Hypertonie. In Deutschland verstarben 2010 insgesamt 20.604 Menschen an den Folgen der hypertensiven Kardiomyopathie. Die Anzahl der Verstorbenen hat sich damit innerhalb von 12 Jahren mehr als verdoppelt. Voraussetzung jeglicher Form der Myokardhypertrophie ist die Steigerung der Proteinsynthese. Als kritischer Regulator dieses Prozesses wurde der eukaryote Initiierungsfaktor 2B (eIF2B) identifiziert. Er agiert als Guanin Nukleotid Austauschfaktor für eIF2, welches die Anlagerung des ternären Komplexes katalysiert und damit die Translation einleitet.

Fragestellung: In dieser Studie wurde die Hypothese untersucht, ob die Regulation der Proteinsynthese durch eIF2B ϵ essentiell für die Entstehung der Myokardhypertrophie ist.

Methoden: Es wurden zwei transgene Mauslinien generiert. Ein Tiermodell überexprimiert die ϵ -Untereinheit von eIF2B, das andere die GSK-3 β deregulierte Mutante eIF2B ϵ -S⁵³⁵A dieser Untereinheit. Beide Transgene stehen unter der Kontrolle des α MHC-Promotors und werden herzspezifisch exprimiert. Der kardiale Phänotyp wurde funktionell mittels Echokardiografie und invasiver Druck-Volumen-Messung evaluiert. Das myokardiale Remodelling wurde mit histopathologischen Methoden beurteilt. Biochemische Verfahren dienten zur Analyse molekularer Signalmechanismen. Die in vivo Ergebnisse wurden an kultivierten neonatalen Kardiomyozyten verifiziert.

Ergebnisse: (1) Unter Ruhebedingungen zeigten eIF2B ϵ -WT transgene C57/Bl6-Mäuse verglichen mit Wildtypen keine signifikanten Unterschiede. Bei den eIF2B ϵ -S⁵³⁵A transgenen Tieren manifestierte sich hingegen eine spontane kompensierte Myokardhypertrophie mit leichter Fibrose (HW/TL [mg/mm] WT 8,05 \pm 0,3 vs. eIF2B ϵ -WT-TG 8,10 \pm 0,55 vs. eIF2B ϵ -S⁵³⁵A-TG 9,46 \pm 0,46). (2) Nach chronischer Isoproterenol Stimulation war in allen drei Gruppen eine signifikante Zunahme der Herzgewichte zu verzeichnen. Das Ausmaß der Myokardhypertrophie glich sich zwischen den Gruppen jedoch einander an, sodass keine signifikanten Unterschiede mehr messbar waren. (3) Der inhibitorische Effekt auf die Überexpression von eIF2B ϵ im transgenen Tiermodell wurde durch Aktivierung von DYRK2, der Primingkinase von GSK-3 β , vermittelt. Die Aktivität von GSK-3 β war nicht verändert. (4) In C57/Bl6 Wildtyp Mäusen war in der Akutphase der hypertrophen Antwort nach 48 stündigem Aortenbanding oder Isoproterenol Stimulation die Expression von eIF2B ϵ erhöht und die von DYRK2 erniedrigt. In der Kompensationsphase glichen sich die Expressionsprofile dem Ausgangsniveau an. (5) Passend zu den Befunden im Tiermodell, war in kultivierten Kardiomyozyten nach siRNA vermitteltem Knockdown von DYRK2 die Phosphorylierung von eIF2B ϵ (S535A) vermindert. (6) Die adenoviral induzierte Überexpression von DYRK2 führte zu einer Atrophie von kultivierten Kardiomyozyten unter Ruhebedingungen (Querschnittsfläche [Pixel] ad-Glox 41.117 \pm 1641 vs. ad-DYRK2 27.877 \pm 1580; $p < 0,0001$) und verminderte die hypertrophe Reaktion auf β -adrenerge Stimulation.

Diskussion: Der eukaryote Initiierungsfaktor 2B ist ein kritischer Regulator der Proteinsynthese in vivo. Bleibt der inhibitorische Einfluss von GSK-3 β auf eIF2B aus, entwickelt sich eine kompensierte Myokardhypertrophie. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass die Aktivität von GSK-3 β in diesem Zusammenhang durch dessen Primingkinase DYRK2 moduliert wird. DYRK2 zeigt sich in vivo erstmals als potenter Inhibitor der β -adrenerg induzierten Myokardhypertrophie und bietet damit Potential für eine zukünftige pharmakologisch therapeutische Intervention.