

Stanislav Vasilev Keranov

Dr. med.

Untersuchung zur Rolle der Calcium-Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (CaMKII) bei experimenteller Herzinsuffizienz

Innere Medizin

Herr Prof. Dr. med. Johannes Backs

Die Calcium-Calmodulin-Kinase II (CaMKII) ist eine Serine/Threonin Proteinkinase mit einem breiten Substratspektrum, die durch die Bindung an Calcium/Calmodulin aktiviert wird. Von den vier CaMKII-Isoformen (α , β , δ , und γ) zeigen nur CaMKII δ und γ eine Expression im Herzen.

Immer mehr Hinweise deuten auf eine wichtige Rolle von CaMKII bei pathologischen Prozessen im Herzen, die infolge einer chronischen Stressbelastung entstehen und zu einer Herzinsuffizienz führen, hin. Das macht das Enzym zum möglichen Ziel für innovative therapeutische Ansätze. Da die vorhandenen pharmakologischen CaMKII-Inhibitoren nur unspezifisch wirken und auch andere Enzyme hemmen können, ist die Entwicklung genetischer loss-of-function-Modelle von außerordentlicher Bedeutung für die Untersuchung der genauen Bedeutung von CaMKII bei der Entstehung von Herzinsuffizienz

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden in einem tierexperimentellen Modell der chronischen linksventrikulären Drucküberlastung die Effekte eines kardiomyozytenspezifischen CaMKII- δ/γ -knock-out auf die kardiale Struktur und Funktion untersucht. Die Baselinecharakterisierung ergab keine Unterschiede zwischen Knock-out- und Kontrolltieren. Drei Wochen nach Aortenligatur jedoch waren die Knock-out-Mäuse vor einer kardialen Fibrose und systolischer Dysfunktion geschützt.

Im Rahmen der weiteren Untersuchungen konnte die Hypothese belegt werden, dass CaMKII zum pathologischen kardialen Remodeling führt und somit zur Entstehung von Herzinsuffizienz bei chronischer kardialer Drucküberlastung beiträgt. Außerdem hemmt CaMKII den prohypertrophen Calcineurin-NFAT-Signalweg und verhindert auf diese Art und Weise die Entstehung einer kompensatorischen Myokardhypertrophie, die dem Herzen hilft, sich an eine erhöhte Belastung anzupassen.

Mit der Hilfe eines induzierbaren kardiomyozytenspezifischen CaMKII- δ/γ -knock-out konnte des Weiteren gezeigt werden, dass der CaMKII-Knock-Out eine Schutzwirkung in Bezug auf kardialer Fibrose und systolischer Dysfunktion auch bei vorbestehender chronischer linksventrikulärer Drucküberlastung zeigt. Somit konnte das therapeutische

Potential dieser neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse bei pathologischem kardialen Remodeling demonstriert werden.

.

Zusammenfassend liefern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit neue wichtige Einblicke in die molekularen Pathomechanismen, die zur Entstehung der Herzinsuffizienz beitragen.