

Barbara Christine Worst
Dr. med.

Kontrolle der kardialen Genexpression durch Proteinkinase A-vermittelte limitierte Proteolyse der Histon-Deacetylase 4

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Professor Dr. med. Johannes Backs

Herz-Kreislaufkrankungen belegen in ihrer Vielfältigkeit an klinischer Ausprägung die Nummer 1 der Todesursachen in sämtlichen Industrienationen. Die Herzinsuffizienz stellt dabei die gemeinsame Endstrecke vieler dieser Erkrankungen dar. Seit langem ist bekannt, dass eine pathologische β -adrenerge Rezeptorstimulation maßgeblich daran beteiligt ist und eine Blockade dieses Rezeptors positive Auswirkungen hinsichtlich Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz hat. Dennoch gibt es bisher kein Medikament, das den letztendlich verantwortlichen Pathomechanismus der Herzinsuffizienz auf Zellebene an der Wurzel packt. Der Grundlagenforschung verdanken wir ein zunehmendes Wissen um die molekularen Signalwege, die an der Entstehung der Herzinsuffizienz beteiligt sind. Den Klasse IIa Histon-Deacetylase kann hierbei eine kardioprotektive Funktion zugeschrieben werden. Im gesunden Herzmuskel akkumulieren sie im Nukleus, hemmen dort verschiedene Transkriptionsfaktoren, unter ihnen MEF2, und verhindern so das kardiale Remodeling. Unter pathologischen Bedingungen gibt es verschiedene Mechanismen, wie die Phosphorylierung von HDAC4 durch CaMKII, die eine Translokation der HDACs aus dem Nukleus ins Zytosol und damit eine Entthemmung der genannten Transkriptionsfaktoren bewirken. Weitgehend unklar war bisher jedoch der Einfluss von PKA, als bekannteste, dem β -adrenergen Rezeptor nachgeschaltete Kinase auf die HDACs.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass PKA ebenso wie CaMKII, jedoch mit komplett gegensätzlichem Effekt, selektiv auf HDAC4 wirkt. PKA bindet an HDAC4 und vermittelt, über eine bis dato noch unbekannte Serinprotease, die Entstehung eines N-terminalen HDAC4 Fragments (HDAC4 NT) bei Degradation des C-terminalen Rests. Es konnte gezeigt werden, dass diese Proteolyse in vivo nach kurzfristiger β -adrenerger Stimulation stattfindet. Das HDAC4 NT hat eine Halbwertszeit von wenigen Stunden und damit eine deutlich kürzere Überlebensdauer als das HDAC4 FL. Die Schnittstelle liegt bei Aminosäure 201, einer unkonservierten Region innerhalb der Klasse IIa HDACs, die jedoch in HDAC4 über verschiedenen Spezies hinweg konserviert ist. Entscheidend ist, dass das HDAC4 NT die Bindungsregion für MEF2 gerade noch beinhaltet. Funktionelle Assays konnten zeigen, dass HDAC4 NT MEF2 ebenso suffizient bindet und hemmt wie das HDAC4 FL. Anders verhält es sich mit dem Transkriptionsfaktor SRF, hier hat das HDAC4 NT, im Gegensatz zum FL und dem Caspase-3 generierten HDAC4-Spaltprodukt 2-289, kaum einen Effekt. Durch Versuche in neonatalen Rattenkardiomyozyten konnte gezeigt werden, dass alle genannten HDAC4 Varianten zwar suffizient eine ET1-induzierte Hypertrophie und MEF2-Aktivierung hemmen können, es jedoch durch die Überexpression in allen Ansätzen, mit Ausnahme des HDAC4 NT, zu einer zunehmenden Apoptose kommt. Lediglich HDAC4 NT verhindert folglich suffizient die Expression von MEF2-Zielgenen und damit das kardiale Remodeling, ohne aber in den SRF-Signalweg einzugreifen, der in basaler Aktivierung ein wichtiges Überlebenssignal für die Zelle darstellt.

PKA und CaMKII, beide dem β -adrenergen Rezeptor nachgeschaltet, beeinflussen HDAC4 folglich in gegensinniger Weise. Bei gleichzeitiger Aktivierung überwiegt anfangs die Wirkung von PKA auf HDAC4. Dies passt zu der hier vertretenen These, dass die PKA während kurzfristiger β -adrenerger Stimulation, wie beispielsweise beim Sport, aktiviert wird und das Herz durch die Proteolyse von HDAC4 vor einem pathologischen Remodeling schützt. Die kurze Halbwertszeit, die Unabhängigkeit von weiteren posttranslationalen Veränderungen, sowie die selektive Wirkung auf MEF2 machen das HDAC4 NT dabei zu einem idealen Steuermodul. Eine längerfristige, pathologische Stimulation desselben Rezeptors zieht jedoch eine Rezeptordesensibilisierung nach sich und es kommt zu einer zunehmenden Aktivierung von CaMKII und somit Phosphorylierung von HDAC4. Auch in anderen Zellsystemen haben PKA und CaMKII antagonistische Effekte, eine sehr genaue und fein abgestimmte Regulation der Aktivitäten ist überlebenswichtig für die Zellen.

Die Ergebnisse zusammengefasst, erklärt diese Arbeit, weshalb die Aktivierung des β -adrenergen Rezeptors bei kurzfristiger Stimulation, wie beim Sport, positive Auswirkungen hat, bei pathologischer, d.h. kontinuierlicher Stimulation jedoch maßgeblich an der Entwicklung einer Herzinsuffizienz beteiligt ist. HDAC4 wird zum integrierenden Modul der antagonistischen kardialen Signalgebung von PKA und CaMKII.

Bei der Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung der Herzinsuffizienz ist das Wissen um diese Signalwege bedeutsam. Anstatt durch β -Blocker, AT1-Antagonisten oder ACE-Hemmer radikal die Rezeptoren zu blockieren, und somit mögliche positive Effekte der Hormone auszuschließen, wäre es möglicherweise eleganter zielgerichtet, in dem Rezeptor nachgeschaltete Prozesse einzugreifen. Die physiologischen Schutzmechanismen bieten sich hierbei als Vorbild an. Die Induktion des HDAC4 NT, durch beispielsweise Stimulation der Protease, oder auch ein Gentransfer der für die HDAC4 NT kodierenden Sequenz, in Kombination mit der Standardtherapie wären denkbare Vorgehensweisen. Voraussetzung dafür ist aber, dass sich für die hier in der Zellkultur ermittelten Ergebnisse in-vivo, d.h. im lebenden Organismus, ein entsprechendes funktionelles Korrelat aufzeigen lässt.