

Nora Wolf

Dr. med.

Genetische Deletion der Calcium-Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (CaMKII) mittels gezieltem AAV9-Gentransfer der Cre-Rekombinase bei experimenteller Herzinsuffizienz

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Das Verständnis pathophysiologischer Vorgänge bei der Herzinsuffizienz ist grundlegend für die Entwicklung neuer Therapiestrategien. Calcium-abhängige Signalmoleküle, wie auch die Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II (CaMKII) wurden hinsichtlich der Aktivierung pathologischer Signalwege im Herzen und Induktion eines kardiomyopathischen Phänotyps weitreichend untersucht. Vorangegangene Studien zeigten diverse direkte und indirekte Effekte einer erhöhten CaMKII-Aktivität im pathologischen kardialen Remodeling auf zellulärer und transkriptioneller Ebene. Die vorliegende Arbeit untersucht ein neu entwickeltes genetisches Knockout-Mausmodell, welches sich des Cre-LoxP-Systems und der Cre-Expression mittels viraler Vektoren bedient. Die CaMKII δ - sowie CaMKII γ -Deletion setzt in den doppelt geflochten Mäusen (CaMKII γ loxP/loxP; CaMKII δ loxP/loxP, FFFF) erst nach Ermöglichung einer Expression der Cre-Rekombinase ein. Zur Induktion einer Herzinsuffizienz diente das etablierte Modell der partiellen Aortenligatur. Der virale Vektor vermittelt die kardiomyozytenspezifische Expression der Cre-Rekombinase. Die Injektion der viralen Vektoren erfolgte erst drei Wochen nach TAC-Operation, wenn bereits Zeichen der frühen Herzinsuffizienz sichtbar waren. Hierdurch wurde ein therapeutischer Ansatz ermöglicht, in dem die Auswirkung einer induzierbaren konditionalen, sowohl zeit- als auch gewebespezifischen Deletion der beiden kardialen CaMKII-Isoformen untersucht werden konnte. Die Tiere wurden über insgesamt 24 Wochen nachbeobachtet. Der funktionelle Verlust von CaMKII δ und γ erwies sich als Schutz vor kardialem Remodeling und einer Herzinsuffizienz. Es zeigten sich protektive Effekte hinsichtlich der Fibrosierung und der kardialen Dysfunktion bei Erhaltung der Ejektionsfraktion. Das fetale Genprogramm wurde teilweise blockiert.

Interessanterweise konnten keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet werden, sodass eine vorwiegende Beteiligung von CaMKII an maladaptiven Signalwegen nahe liegt. Die

vorliegende Arbeit zeigt somit, dass CaMKII ein vielversprechendes therapeutisches Target darstellt und die CaMKII-Inhibition im bereits erkrankten Organismus prinzipiell durchführbar ist. Zukünftig sind weitere Studien, sowie pharmazeutische Entwicklungen spezifischer Inhibitoren für CaMKII wünschenswert.