

Axel Alexander Horsch

Dr. med.

Histondeacetylase 4 als molekularer Schalter kardioprotektiver Mechanismen

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Die Entstehung einer Herzinsuffizienz ist von dem Vorhandensein pathologischer Einflüsse, die zu kardialen Umbauprozessen führen und in der Folge zu einer eingeschränkten systolischen kardialen Funktion führen, abhängig. Dabei spielt die  $\beta$ -adrenerge, sympathische Aktivierung eine besondere Rolle. Basierend auf der Annahme, dass eine  $\beta$ -adrenerge Stimulation primär nicht pathologisch ist, da sie insbesondere bei physiologischer Stimulation auftritt.

In Hinblick auf die Rolle von HDAC4 scheint dabei das Ausmaß der Stimulation maßgeblich zu sein. Im Rahmen einer persistierenden, überschießenden  $\beta$ -adrenergen Stimulation wird vermehrt CaMKII spezifisch durch den  $\beta$ -Rezeptor aktiviert, welche letztlich durch Kernexport von HDAC4 die Aktivierung des Transkriptionsfaktors MEF2 nach sich zieht und somit die Entstehung kardialer Hypertrophie und später einer systolischen Pumpfunktionseinschränkung mit dem klinischen Bild einer Herzinsuffizienz verursacht. Bei milder (physiologischer)  $\beta$ -adrenerger Stimulation jedoch erfolgt eine cAMP vermittelte Aktivierung von PKA, welches wiederum zur Proteolyse von HDAC4 und Bildung des N-terminalen Spaltproduktes HDAC4-NT führt. HDAC4-NT ist in der Lage MEF2 zu reprimieren und wirkt kardioprotektiv. Darüber hinaus scheint HDAC4-NT weitere direkte Effekte auf *downstream* gelegene Zielgene, insbesondere metabolische Gene, zu haben, welche sich ebenfalls positiv auf die kardiale Funktion auswirken. Insbesondere spielt hierbei *Nr4a1*, ein metabolisches Schlüsselgen, sowie *Adamts1*, eine Metalloproteinase mit antiangiogenetischem Effekt, als direkte HDAC4-NT Ziele eine Rolle.

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Leistungsfähigkeit von HDAC4-KO Mäusen anhand von Laufband- und Laufradversuchen im Sinne von forcierter und freiwilliger physiologischer Belastung untersucht. In beiden Modellen, zeigte sich ein hoch signifikanter Leistungsabfall der Tiere, charakterisiert durch verminderte Laufleistung und transient eingeschränkte Pumpfunktion, bei unauffälligen Ausgangswerten. Sowohl die histologische, als auch die Auswertung der Organgewichte erbrachte, abgesehen von der Zunahme des Lungengewichts bei KO Tieren nach Belastung, keine eindeutigen Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz.

Im zweiten Teil konnte eine durch das Training bedingte Induktion des endogenen HDAC4-NT bei den Kontrolltieren nachgewiesen werden. In einem nächsten Schritt wurde mittels RNA Chip

die HDAC4-abhängig regulierten Gene identifiziert. Hier zeigte sich sowohl die Expression von *Nr4a1* als auch die von *Adamts1* bei den HDAC4-KO Mäusen nach Belastung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die histologische Untersuchung erbrachte hier auch eine ausbleibende Zunahme der Kapillarisation bei den KO Tieren nach Belastung.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass es nach physiologischer Belastung bei HDAC4-KO Mäusen zu einem abrupten Leistungsabfall und einer transient eingeschränkten kardialen Funktion kommt. Darüber hinaus führte das Training im Sinne einer milden  $\beta$ -adrenergen Stimulation zu einem deutlichen Anstieg von endogenem HDAC4-NT bei den Kontrolltieren und somit Es konnte erstmalig gezeigt werden, dass ein epigenetischer Faktor (HDAC4) unmittelbar für die systolische Funktion nach physiologischer Anstrengung entscheidend ist und N-terminale Proteolyse von HDAC4 ein möglicher molekularer Schalter ist, der auf kardiomyozytärer Ebene die Anpassung von physiologischen bzw. pathologischen Einflüssen reguliert.