

Andrea Schmidt
Dr. med.

Regulationsmechanismen der kardialen Plastizität am Beispiel der sarkomerischen Homöostase

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die Rolle der sarkomerischen Homöostase für die Integrität und Funktion der Herzmuskelzelle insbesondere in Gegenwart pro-hypertropher Stimulation zu analysieren.

Hierzu wurde zunächst ein bereits in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe identifiziertes und *in vitro* charakterisiertes kardiales F-Box-Protein, fbxl22, in einem *in vivo* – Maus-Modell transgener Überexpression untersucht. Es konnte beobachtet werden, dass die vermehrte Expression von fbxl22 im gesunden Herzen keinen veränderten Phänotyp aufweist. Die biochemischen und molekularbiologischen Analysen ergaben ebenfalls keine offensichtlichen Alterationen. Daraufhin wurde das Modell im Rahmen von Nachlast-induziertem Stress mittels transversaler aortaler Konstriktion analysiert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Überexpression von fbxl22 die Tiere sowohl vor kardialer Hypertrophie als auch vor kardialer Dysfunktion und letztendlich Herzinsuffizienz schützt. Der genaue Signalweg konnte noch nicht aufgeschlüsselt werden und ist Gegenstand aktuell laufender Experimente. Es konnten jedoch bereits Regulationen verschiedener bekannter Schlüsselenzyme der kardiomyozytären Signalkaskaden aufgezeigt werden. Einer der Mechanismen, der durch fbxl22 inhibiert wurde, ist die Reaktivierung fetaler Genexpression. Die TAC-vermittelte Induktion von RCAN 1.4 und Myh7, die in Wildtyptieren signifikant zu messen war, wurde in transgenen Tieren signifikant gehemmt. Die Mechanismen, die zur Reaktivierung des fetalen Genprogramms führen, sind derzeit inkomplett verstanden. Post-translationale Modifikationen scheinen, wie in dieser Arbeit beschrieben, eine der Möglichkeiten zu sein, auf diese Regulationsebene Einfluss zu nehmen. Es stellte sich jedoch die Frage, ob durch TAC auch andere Effektoren der Genexpression beeinflusst werden. Vor diesem Hintergrund wurde das zweite Projekt dieser Promotionsarbeit initiiert.

Ein zweiter Ansatz dieser Doktorarbeit war eine Analyse genomweiter Änderungen auf der Ebene der DNA-Methylierung, die durch eine erhöhte kardiale Nachlast in Mäusen ausgelöst wurde. Da Methylierung als dynamischer kurzfristiger Regulationsmechanismus erst kürzlich verstanden wurde, erschien dieser Ansatz vielversprechend. Die Untersuchung wurde Kardiomyozyten-spezifisch durchgeführt und konnte eine Stress-induzierte differentielle Methylierung von 14271 Regionen nachweisen. Durch Selektion mittels Methylierungsscore und hinsichtlich der Lokalisation der differentiellen Methylierung, weckte die Hypomethylierung der Promoter-Region von myl12b besonderes Interesse. Myl12b kodiert für eine Myosin-Leichtkette, die bislang nicht als relevanter Bestandteil des kontraktile Apparates und somit des Sarkomers der Herzmuskelzelle beschrieben wurde. Weitere Analysen ergaben eine durch die Hypomethylierung der Promoter-Region vermittelte signifikante Mehrexpression des Genprodukts von myl12b. Ebenfalls fand sich eine Induktion

der Transkription und Translation von myl12b bei pro-hypertropher Stimulation von primären Kardiomyozyten und in der humanen ischämischen Kardiomyopathie. So kann statuiert werden, dass myl12b einen neuen potentiellen Effektor in der Pathogenese der Herzinsuffizienz darstellt. Weiterhin konnten epigenetische Prozesse in den Fokus kardialer Plastizität gerückt werden, die noch einen weitgehend unerforschten Bereich auf diesem Gebiet darstellen.