

David Johannes Riegelsberger
Dr. med.

Kardial spezifische Überexpression von Ying-Yang-1 assoziiertem Faktor 2 (YAF2) führt zu einer dilatativen Kardiomyopathie

Fach/Einrichtung:
Innere Medizin

Doktorvater:
Prof. Dr. med. Johannes Backs

Kardiale Erkrankungen gehören zu den Haupttodesursachen in Europa. Um ihren Pathomechanismus besser zu verstehen gilt es die zellulären Signalwege bis hin zu epigenetischen Regulationsmechanismen nachzuvollziehen.

Diese Arbeit ist ein erster Ansatz, die Rolle eines zentralen Mediators in der epigenetischen Signaltransduktion besser zu verstehen. Der Ying-Yang-1-assoziierte-Faktor-2 (YAF2) wurde 1997 erstmals näher charakterisiert und gehört zur Familie der Zinkfinger Transkriptionsfaktoren.

Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass YAF2 als Teil des E2F6-Komplex, der ebenfalls als Transkriptionsfaktor agiert, essentiell an der Rekrutierung des Ring1 und YY1 bindenden Proteins (RYPB) im *Polycomb-Repressive-Complex 1* beteiligt ist. Diese Multiproteinkomplexe modifizieren gezielt Histone und wirken so direkt auf die Transkription spezifischer Gene.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit ist es gelungen, ein YAF2 Kardiomyozyten spezifisches transgenes Mausmodell zu etablieren und den Phänotyp einer kardialen Überexpression von YAF2 makroskopisch, mikroskopisch und auf Proteinebene zu charakterisieren sowie die Unterschiede zu genetisch unveränderten Tieren herauszuarbeiten. Es zeigte sich bei allen generierten YAF2 transgenen Mauslinien makroskopisch eine dilatative Kardiomyopathie. In einer funktionellen Analyse mittels transthorakaler Echokardiographie konnte eine deutliche Verschlechterung der fraktionellen Diameterverkürzung um 19.5% im Vergleich zum Wildtyp festgestellt werden. Die zusätzlich durchgeführte Analyse der Transkriptionslevels bekannter Herzinsuffizienzmarker wie *Myosin-Heavy-Chain-7* (MYH7), Atrial natriuretisches Peptid (ANP), *Brain-Natriuretic Peptide* (BNP) bestätigte dies durch einen Anstieg im YAF2 transgenen Mausmodell. Nähere Analysen zeigten signifikant schwerere YAF2 transgene Mausherzen ohne histologisch nachweisbare Zunahme von fibrotischen Umbauprozessen in der Extrazellulärmatrix des Myokards. Ödembildung oder verstärkte Lipideinlagerungen, die

diesen Phänotyp hätten erklären können, konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Die histologischen Ergebnisse konnten durch eine erniedrigte Transkription von Kollagen 2a im Vergleich zum Wildtyp bestätigt werden.

Um einer Erklärung für den beschriebenen Phänotyp näher zu kommen wurde ein DNA-Microarray angefertigt. Es zeigte sich eine verstärkte Genaktivität von Cyclin D1, Cyclin D2 und Cyclin A. Diese sind essentiell an der Initiation des Zellzyklus beteiligt.

Gemeinsam mit dem Anstieg Ki67-positiver Zellen in Herzen YAF2 transgener Mäuse sprechen diese Daten für eine Zunahme der proliferativen Aktivität im YAF2 transgenen Mausmodell.

Zusätzlich konnte eine neue Phosphorylierungsstelle von YAF2 an Serin 191 beschrieben werden, der aufgrund der proteomisch bestimmten nukleären Bindungspartner wie u.a. Histon H3 möglicherweise eine funktionelle Bedeutung zukommt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen das funktionelle und morphologische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie bei kardialer Überexpression von YAF2 *in vivo*. Zudem sprechen die erhobenen Daten für eine mögliche proliferative Wirkung an adulten Kardiomyozyten. In Zukunft gilt es zu klären, welchen funktionellen Einfluss die Phosphorylierung von YAF2 auf den *Polycomb-Repressive-Complex1* hat und welche die YAF2 phosphorylierende Kinase ist.