

Sophia Stefanie Hoffmann
Dr. med.

Zur Rolle der Calcium/Calmodulin-abhängigen Kinase II in der Entstehung kardialer Fibrose

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

Erkrankungen des Herzens unterschiedlicher Genese resultieren in pathologischen Umbauprozessen des Myokards. Der Umbau mündet unter fortbestehendem Schädigungsreiz in einer Progredienz diastolischer und systolischer Dysfunktion, der Herzinsuffizienz. Die verfügbare medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz verlangsamt den Umbauprozess, bietet jedoch keinen kausalen Therapieansatz. Die Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII), im Kardiomyozyten in den Isoformen δ und γ exprimiert, spielt eine bedeutende Rolle im maladaptiven Remodeling. Eine Druck- und Volumenbelastung des Herzens und oxidativer Stress führen durch Autophosphorylierung oder Oxidation der CaMKII zu einer intrinsischen Aktivität des Enzyms. Ziel dieser Studie war es, die Rolle der CaMKII als Initiator fibrotischen Umbaus zu beleuchten. Neben dem Modell der chronischen Druckbelastung mittels Konstriktion der Aorta transversa (TAC) sollte der Mechanismus oxidativer Aktivierung der CaMKII abgebildet werden: Nach zweiwöchiger Stimulation mit Angiotensin II (AngII), waren Mäuse mit kardiomyozytenspezifischem Knockout der Isoformen CaMKII δ und γ (CaMKII δ/γ double knockout, DKO) im Vergleich zu Geschwistertieren mit erhaltender Transkription der CaMKII δ und γ (FFFF) vor kardialer Dysfunktion geschützt. Der DKO zeigte ferner eine weniger ausgeprägte perivaskuläre Fibrose und eine verminderte Expressionsteigerung von Kollagenen. Auf der Suche nach einem CaMKII-induzierten Mediator fibrotischen Umbaus lieferte eine Transkriptomanalyse von DKO- und FFFF-Mäusen nach TAC ein herausragendes Target: die Genexpression des sezernierten Proteins Angiopoietin-like7 (Angptl7) zeigte eine hochsignifikante Reduktion im DKO. Im AngII-Modell bestätigte sich diese Beobachtung. Auf Proteinebene zeigte sich auf Höhe des funktionstragenden Tetramers ein Anstieg des Signals nach kardialer Belastung, der nach Deletion der kardiomyozytären CaMKII aufgehoben war. Ein direkter Effekt von Angptl7 auf kardiale Fibroblasten konnte in der Zellkultur nicht abgebildet werden. Untersuchungen auf Stammzell- und Fibrozyten-Antigene in Herzinsuffizienzmodellen legten jedoch eine Wirkung von Angptl7 auf die Migration von Fibroblastenvorläuferzellen in das verletzte Myokard und deren relevanten Beitrag zur Population aktiver Myofibroblasten nahe. Die vielversprechenden Ergebnisse werden derzeit in *loss-* und *gain of function*-Modellen untersucht.