

Jana Burghaus
Dr. med.

Zellwachstumskontrolle über translationale Regulation durch das Ribonukleinsäure-bindende Protein Y-box binding protein 1

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Dr. med. Mirko Völkers

Die pathologische Herzhypertrophie stellt nicht nur eine hochprävalente Krankheit dar, sondern verdient besonders hinsichtlich ihres chronischen Progresses in Richtung einer Herzinsuffizienz höchste Aufmerksamkeit. Daher ist es von großer Wichtigkeit Angriffspunkte für eine mögliche Genexpressionskontrolle zu finden, um den Prozess der kardialen Hypertrophie und des Funktionsverlustes aufhalten zu können.

Die Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase reguliert im Herzen sowohl pathologisches als auch physiologisches Herzwachstum. Dabei scheint das Mechanistic Target Of Rapamycin besonders über eine Beeinflussung der Translation zu wirken. Eine gesteigerte Proteinbiosynthese ermöglicht die Herzhypertrophie. Wie dieser Prozess im Einzelnen abläuft und ob es vielleicht sogar ein Netzwerk an translational regulierten Boten-Ribonukleinsäuren gibt, die kardiale Hypertrophie steuern, ist bisher noch nicht endgültig erforscht. In verschiedenen Studien wurde Y-box binding protein 1 als ein durch das Mechanistic Target Of Rapamycin reguliertes, Ribonukleinsäuren bindendes Protein identifiziert.

Das Ziel dieser Promotionsarbeit war es die folgenden Hypothesen zu testen:

- 1.) Y-box binding protein 1 wird in Kardiomyozyten exprimiert und Mechanistic Target Of Rapamycin abhängig reguliert.
- 2.) Y-box binding protein 1 ist über Kontrolle der Translation regulativ wirksam im Rahmen der pathologischen Hypertrophie isolierter Kardiomyozyten.

Es wurde gezeigt, dass Y-box binding protein 1 in Kardiomyozyten neonataler Ratten exprimiert wird und seine Proteinexpression, ebenso wie in anderen Zellreihen, Mechanistic Target Of Rapamycin abhängig ist. In dem gezeigten Modell der pathologischen Herzhypertrophie befand sich Y-box binding protein 1 stets im Zytosol lokalisiert. Im Zytosol gibt es für das Ribonukleinsäuren-bindende Protein eine Vielzahl an Möglichkeiten der regulativen Einflussnahme auf Proteinbiosynthese. Es zeigte sich, dass die Suppression von Y-box binding protein 1 in den Kardiomyozyten zu einem verminderten Level an Translation führte, wodurch auch die Zellen weniger groß waren. Dies ging einher mit einer verminderten Aktivität des Translationsregulators Mechanistic Target Of Rapamycin Complex 1. Y-box

binding protein 1 scheint somit essentiell für Zellwachstum und Proteinbiosynthese in Kardiomyozyten zu sein.

Des Weiteren zeigt sich jedoch auch, dass erhöhte Level an Y-box binding protein 1 zu vermehrter Mechanistic Target Of Rapamycin Complex 1 Aktivität führten. Dies unterstreicht das enge Verhältnis des Proteins und der Kinase. Die Proteintranslation und die Zellgröße waren jedoch verringert.

Die Einflussnahme von Y-box binding protein 1 auf die Herzhypertrophie wurde mittels dieser Arbeit zum ersten Mal charakterisiert. Aus dieser Promotionsarbeit sind weitere Fragestellungen erwachsen: Zum einen ist es für ein umfassendes Verständnis der Aufgaben von Y-box binding protein 1 in Kardiomyozyten notwendig, die Boten-Ribonukleinsäuren, die an Y-box binding protein 1 binden, zu identifizieren. Dies kann über eine Immunpräzipitation geschehen. Zum anderen stellt sich die Frage, ob sich die gezeigten Resultate *in vivo* reproduzieren lassen. Als Modell der pathologischen Herzhypertrophie erfolgt *in vivo* eine Transverse Aortic Constriction Operation der Mäuse. Unter diesen Bedingungen kann der Effekt eines Y-box binding protein 1 Knockouts oder einer Überexpression untersucht werden, um zu zeigen wie sich die Herzgröße unter diesen Bedingungen nach der Transverse Aortic Constriction Operation verhält.

Das tiefgreifende Verständnis des Netzwerks an Hypertrophie assoziierten Proteinen, die Mechanistic Target Of Rapamycin und auch Y-box binding protein 1 abhängig translatiert werden, hilft nicht nur die Vorgänge der pathologischen Herzhypertrophie auf molekularbiologischer Ebene zu verstehen, sondern öffnet auch die Türen für eine neue Ära der pharmakologischen Genexpressionskontrolle. Gegebenenfalls ist Y-box binding protein 1 durch seine vielfältigen Funktionen nicht der spezifischste Angriffspunkt für eine Genexpressionskontrolle, aber vielleicht wird durch die Identifizierung der von Y-box binding protein 1 gebundenen Boten-Ribonukleinsäuren ein entscheidender Regulator der Herzhypertrophie identifiziert.