

- Zusammenfassung -

Mihnea Cristian Trache

Dr. med.

Improving connexin 43 expression in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes

Fach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Markus Hecker

Die ungenügende Heilungsfähigkeit des Herzens nach einer Verletzung und die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten zur Wiederherstellung der Herzfunktion treiben bedeutende Fortschritte auf dem Gebiet der Herzforschung voran. Ein vielversprechender Ansatz für die kardiale Regeneration ist der Ersatz des verletzten Herzmuskels durch induzierte pluripotente Stammzell-Kardiomyozyten. Die funktionellen Unterschiede zwischen diesen Zellen und ihren adulten Gegenstücken führen jedoch zu elektrischen Inkongruenzen mit dem Herzmuskel. Dies kann zu einer gefährlichen Arrhythmogenität des Zelltransplantats führen. Der unreife elektrische Phänotyp der Stammzell-Kardiomyozyten ist eine Hauptursache hierfür, da er zu einer verminderten Kopplung und Erregbarkeit der Zellen führt. In adulten Kardiomyozyten assoziiert das kardiale Gap Junction-Hauptprotein Connexin 43 mit dem spannungsabhängigen Natriumkanal $Na_v1.5$ an den Glanzstreifen, was ein Zusammenspiel zwischen Zellkopplung und Zellerregbarkeit ermöglicht. Das erste Ziel meiner Dissertation war die Verbesserung der interzellulären Konnektivität von Stammzell-Kardiomyozyten durch eine Steigerung der Connexin 43 Expression. Als zweites Ziel meiner Arbeit untersuchte ich, ob eine Überexpression von Connexin 43 zu einer Verstärkung Membranexpression und Funktion von $Na_v1.5$ führen kann und somit die elektrische Erregbarkeit der Zellen verbessern.

In unbehandelten Stammzell-Kardiomyozyten zeigten sowohl Connexin 43 als auch $Na_v1.5$ eine bevorzugte Expression an den Kontaktgrenzen zwischen benachbarten Zellen. Nach Etablierung einer Connexin 43-Überexpression wurde das Connexin 43-Expressionsmuster

neu bewertet und zeigte im Vergleich zu Kontrollzellen eine erhöhte Immunfluoreszenz sowie größere Proteincluster an der Membran. Funktionelle Assays zeigten eine verbesserte interzelluläre Kopplung zwischen überexprimierenden Zellen. Diese Ergebnisse deuten auf ein erfolgreiches Membran-Targeting des überexprimierten Connexin 43 und eine erhöhte Gap Junction-Bildung hin.

Obwohl die $\text{Na}_v1.5$ mRNA- und Proteinexpression nach der Überexpression von Connexin 43 unverändert blieb, wurden die Natriumkanäle an die Connexin 43-Cluster rekrutiert. Diese Daten sind mit einer ko-regulierten Membranexpression von Connexin 43 und $\text{Na}_v1.5$ vereinbar. Zusätzliche Daten unserer Forschungsgruppe im Rahmen dieses Projekts zeigten einen erhöhten Natriumstrom und steilere Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotenzials in Connexin 43-überexprimierenden Zellen, was auf eine erhöhte Erregbarkeit der Myozyten hindeutet.

Zusammenfassend zeigen die während meiner Dissertation gewonnenen Daten, dass die elektrischen Eigenschaften von induzierten pluripotenten Stammzell-Kardiomyozyten durch eine erhöhte Expression von Connexin 43 signifikant verbessert werden können. Anhand dieser Ergebnisse könnte Connexin 43 in Zukunft als Ansatz für die weitere Reifung von Stammzell-Kardiomyozyten etabliert werden.