

Julian Georg Friemann

Dr. med.

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Markus Hecker

## **Einfluss der induzierbaren proteasomalen Untereinheit Large Multifunctional Peptidase 7 auf hypertrophe Umbauprozesse des Herzens**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Todesursache in Industrieländern. Darunter hat besonders die Herzinsuffizienz eine hohe Mortalität, da nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Herzinsuffizienz geht mit einem pathologischem *Remodelling* des Myokards einher. Das Ubiquitin-Proteasom-System spielt in der Entwicklung dieses kardialen Umbauprozesses eine entscheidende Rolle. Die Zusammensetzung der Untereinheiten des 20S-Proteasoms beeinflusst seine proteolytische Aktivität und kann das Ausmaß eines prohypertrophen *Remodellings* positiv wie negativ beeinflussen. Die Rolle der induzierbaren Untereinheit Lmp7 ist in diesem Kontext noch nicht untersucht worden. Ziel dieser Arbeit war es daher, die kardiale Funktion in Lmp7-Knockout Mäusen zu bestimmen und den Einfluss von Lmp7 auf die Herzfunktion bei Isoprenalin-induzierten kardialen Umbauprozessen zu untersuchen.

Homozygote Lmp7-Knockout Mäuse entwickelten unbehandelt keinen Phänotyp. Unter kontinuierlicher Isoprenalinstimulation entwickelten homozygote Lmp7-Knockout Mäuse eine stärkere Vorhofkontraktion als Wildtyp-Tiere, die sich in einem gesteigerten, anhaltenden Anstieg der aktiven diastolischen Ventrikelfüllung (A) zeigte. Während das E/A-Verhältnis in Wildtyp-Mäusen Isoprenalin-bedingt anstieg, blieb es in den Lmp7-Knockout Mäusen über die gesamte Behandlungsdauer konstant. Die verbesserte Vorhoffunktion in Lmp7-defizienten Tieren ging mit einer Flächenvergrößerung des linken Vorhofs und einer kürzeren diastolischen Füllungsphase einher. In heterozygoten Lmp7-Knockout Tieren war nach der Behandlung zudem eine stärkere linksventrikuläre Hypertrophie zu beobachten.

Lmp7 hat demnach keinen Einfluss auf die basale Herzfunktion. Der globale Knockout von Lmp7 scheint außerdem zu keinen kardialen oder sonstigen negativen Nebenwirkungen auf den Organismus zu führen. Nach kontinuierlicher Stimulation  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren zeigten homozygote Lmp7-Knockout Mäuse jedoch eine bessere Kontraktilität des Myokards. Dies deutet auf einen maladaptiven Mechanismus hin, der nicht durch die bisher bekannten

Lmp7-vermittelten Funktionen zu erklären ist. Des Weiteren unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass individuelle induzierbare Untereinheiten und die dazugehörigen Proteasomsubpopulationen Organfunktionen unterschiedlich beeinflussen können.