

Pascal Benedikt Syren
Dr. med.

Einfluss der Histondeacetylasen 1 und 2 auf die Elektrophysiologie von ventrikulären Kardiomyozyten in der Herzinsuffizienz

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Lugenbiel

Die Herzinsuffizienz mit einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion als Folge einer dilatativen oder ischämischen Kardiomyopathie ist ein häufiges Krankheitsbild in der Kardiologie und mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Einen wesentlichen Anteil an der hohen Mortalität einer Herzinsuffizienz haben ventrikuläre Tachyarrhythmien. Die pathophysiologischen Veränderungen, welche diesen Arrhythmien zu Grunde liegen, sind bisher nicht ausreichend erklärt. Während sich sowohl verkürzte als auch verlängerte ventrikuläre Aktionspotentiale proarrhythmisch äußern können, tritt im Rahmen des pathologischen Remodelings bei Pumpfunktionsreduktion auf ventrikulärer Ebene vorwiegend eine Verlängerung des Aktionspotentials auf. Als Surrogatparameter werden elektrokardiographisch verlängerte QT-Zeiten beobachtet. Die Expression ventrikulärer Ionenkanäle spielt bei diesen Veränderungen der kardialen Repolarisation und der daraus entstehenden Arrhythmogenese eine entscheidende Rolle. Epigenetische Regulationsmechanismen scheinen einen relevanten Einfluss auf die durch pathologische Remodelingvorgänge hervorgerufenen Änderungen der Ionenkanalexpression auszuüben.

In dieser Arbeit wurde die Expression der Histondeacetylasen (HDAC) 1 und 2 sowie kardial exprimierter Ionenkanäle in einem etablierten Schweinemodell der Herzinsuffizienz untersucht. Weiterhin wurden in neonatalen murinen Kardiomyozyten (NMCM) die Effekte eines spezifischen Knockdowns der HDAC1, HDAC2 sowie des RE1 silencing Transkriptionsfaktors (REST) auf die Ionenkanalexpression sowie das kardiale Aktionspotential evaluiert.

Es wurde gezeigt, dass im linken Ventrikel eines Schweinemodells mit durch Tachypacing reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion neben der zur humanen Pathologie analogen QT-Verlängerung eine verringerte Proteinexpression von HDAC2 vorliegt. Gesteigerte Ionenkanalexpression auf mRNA-Ebene wurde in einzelnen Interventionsgruppen für *KCNQ1*, *KCNJ3* und *CACNA1C* nachgewiesen, eine Herabregulation wurde bei *KCNJ5* festgestellt. In *in vitro* Experimenten an NMCM nach siRNA-vermittelter HDAC2-Inhibition zeigte sich eine Aktionspotentialverlängerung in Kombination mit einer gesteigerten mRNA-Expression von *Kcnd3* und bei einer reduzierten Expression von *Kcnh2*. Ein gegensätzlicher Effekt mit einer Verkürzung des Aktionspotentials wurde nach REST-Knockdown beobachtet, gemeinsam mit reduzierter Expression von *Kcnq1*, *Kcnj5* und *Scn5a* und einer Heraufregulation von *Kcnd3*.

Zudem zeigte sich eine gegenseitige Regulation auf Transkriptionsebene der HDAC1, HDAC2 und REST in NMCM. REST scheint die Expression von *Hdac2* negativ und von *Hdac1* positiv zu beeinflussen, während HDAC1 die Expression von *Hdac2* senkt. Möglicherweise werden daher die nach REST-Knockdown beobachteten funktionellen

Effekte und Expressionsveränderungen indirekt durch erhöhte HDAC2-Level vermittelt. Die Aktionspotentialform und -dauer zeigte sich in einer Untergruppe an NMCM nach HDAC2- und REST-Knockdown in höherem Ausmaß verändert, was lokalisationsabhängige HDAC1- und HDAC2-Effekte vermuten lässt.

Diese Ergebnisse erweitern das Verständnis der epigenetischen Prozesse im Rahmen des pathologischen, Herzinsuffizienz-assoziierten ventrikulären Remodelings. Die HDAC2 konnte zusammen mit dem Transkriptionsfaktor REST als ein Schlüsselement in der Steuerung pathologischer elektrischer Remodelingvorgänge identifiziert werden. Dabei führen reduzierte HDAC2-Level zu spezifischen Veränderungen der Ionenkanalexpression und verlängerten Aktionspotentialen. Diese potenziell proarrhythmischen Veränderungen unterstreichen das Potential einer spezifischen HDAC-Modulation zur Reduktion von ventrikulären Arrhythmien und des plötzlichen Herztodes.