

## - Zusammenfassung -

Jiale Huang

Dr. med.

### **Histone deacetylase 4 regulates heart failure with preserved ejection fraction through its enzymatic domain**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Der pathologische Prozess, der der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) zugrunde liegt, ist bis heute nicht geklärt. Inhibitoren der Deacetylase-Aktivität von Histone-Deacetylasen (HDACs) haben kürzlich in präklinischen HFpEF-Modellen eine schützende Wirkung gezeigt, allerdings ist die Identität des zugrunde liegenden HDACs bisher unbekannt. In dieser Arbeit wurde die Rolle spezifischer HDACs bei der Entwicklung von HFpEF und die grundlegenden Mechanismen dazu untersucht.

In der vorliegenden Studie wurden Herzmuskelproben von verschiedenen Spezies (Mensch, Ratte und Maus) hinsichtlich klassen-spezifischer HDAC-Aktivität analysiert. Es wurden genetische loss-of-function Mausmodelle (knockout und enzymatisch inaktive Mutante) verwendet, die eindeutig erniedrigte intrinsische klassen-spezifische HDAC Aktivität im Herz aufweisen. Die Mäuse wurden mit einer Kombination aus fettreicher Diät (HFD) und N<sup>ω</sup>-Nitro-L-Arginin-Methylester-Hydrochlorid (L-NAME) gefüttert, um HFpEF zu induzieren. Außerdem wurden den Tieren verschiedene pharmakologische HDAC-Inhibitoren (HDACi) vier Wochen lang täglich durch intraperitoneale Injektion (I.P. q.d.) verabreicht. Es wurden die systolische und diastolische Herzfunktion, hämodynamische Parameter und die körperliche Leistungsfähigkeit gemessen. Darüber hinaus wurden Zellen in einem in vitro Stressmodell mit Palmitinsäure (PA) plus L-NAME behandelt, um HFpEF-induzierende Bedingungen zu imitieren. Rekombinantes HDAC-Protein und verschiedene Mutanten wurden für in-vitro-HDAC-Aktivitätsuntersuchung verwendet.

Es zeigte sich, dass die enzymatische Aktivität einer spezifischen Klasse von HDACs, bei Patienten, Ratten und Mäusen, die an HFpEF leiden, erhöht ist. Die genetischen loss-of-function Modellen zeigten einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung des HFD + L-NAME-induzierten HFpEF-Phänotyps in vivo, was durch Echokardiographie, invasive Druck-Volumen-Analyse, Belastungstoleranztest und kardiale Masson's Trichrom-Färbung bestimmt wurde. Darüber hinaus verhinderte die Behandlung mit HDACi die Ausbildung einer diastolischen Dysfunktion bei HFpEF-

Mäusen und bewirkte eine deutlichere Verringerung der kardialen Fibrosierung. Im Zellkulturmodell induzierte PA + L-NAME-Behandlung eine signifikante ROS-Bildung, die die Aktivität spezifischer HDACs erhöhte. Während der Exposition mit PA + L-NAME ließ sich eine vermehrte HDAC Oxidation feststellen. Die direkte Oxidation von rekombinantem HDAC führte zu einer höheren enzymatischen Aktivität, während dieser Effekt durch HDACi verhindert wurde. Eine Erhöhung der enzymatischen Aktivität von rekombinantem WT-HDAC, aber nicht von bestimmten Mutanten konnte nach der Behandlung mit verschiedenen H<sub>2</sub>S-Dosen beobachtet werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die enzymatische Domäne spezifischer HDACs die Entwicklung von HFpEF reguliert. Selektive Klasse HDACi verhinderten die Entwicklung des HFpEF-Phänotyps fast vollständig, während pan-HDACi dies nur teilweise vermochten. Bestimmte Mutationen in rekombinantem HDAC verhinderten die Oxidations-induzierte Erhöhung der enzymatischen Aktivität. Somit ist die Modulation der intrinsischen enzymatischen Domäne von spezifischen HDACs ein vielversprechender translationaler Ansatz zur Bekämpfung von HFpEF.