

Jessy Chen  
Dr. med.

## **Die Rolle der CaM Kinase II $\delta$ bei der Entwicklung diabetischer Spätschäden**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Der Diabetes mellitus ist ein weltweites Krankheitsbild, das längst nicht mehr nur die Industrienationen betrifft, sondern zunehmend globale Kosten im Gesundheitssystem verursacht. Insbesondere die im Verlauf potentiell auftretenden Spätschäden in „diabetischen“ Organen, wie der Niere, Retina oder dem kardiovaskulären System, führen zu funktionellen Einschränkungen bis hin zur terminalen Insuffizienz. Trotz vieler Entwicklungen im diabetischen Forschungsfeld besteht die klinische Praxis in der alleinigen Blutzuckerkontrolle als präventive Maßnahme den Folgeschäden vorzubeugen. Es ist jedoch hinreichend bekannt, dass Patient\*innen trotz adäquater Kontrolle besagte Schäden entwickeln können. Die CaM Kinase ist ein multifunktionales Enzym, dessen Aktivität durch posttranslationale Modifikationen, wie im diabetischen Kontext auftretende Oxidation und O-Glykosylierung, verstärkt wird. Die Rolle der  $\delta$ -Isoform auf die Blutzuckerhomöostase und konsekutiv auch potentielle Auswirkungen auf die Entwicklung von Spätschäden sollte in der vorliegenden Arbeit als Gesamtbild erstmalig untersucht werden.

Dafür wurde das etablierte db/db Modell (Lepr<sup>db/db</sup>, Mutation des Leptin-Rezeptors; ein Modell des Typ2 Diabetes) mit einer Mauslinie mit einer globalen CaMKII $\delta$  Deletion gekreuzt. Zunächst wurde die Rolle der CaM Kinase in der Blutzuckerhomöostase untersucht. Hierbei zeigte sich, dass im db/db Modell die Entwicklung der Hyperglykämie  $\delta$ -Isoform abhängig ist. Lepr<sup>db/db</sup> Tiere mit CaMKII Deletion (KO db/db) entwickelten keine schwere Hyperglykämie wie ihre db/db Kontrollgruppe. In der weiteren molekularbiologischen Aufarbeitung zeigte sich eine deutliche Regulation der Glukosetransporter 1 und 4 als möglicher Erklärungsansatz für veränderte Glukoseaufnahmen.

Ein weiteres Ziel war die Charakterisierung der Funktion und Integrität von typischen, diabetischen Organen. Auf histologischer und molekularbiologischer Ebene beider db/db Gruppen zeigten sich trotz normalisiertem Blutzucker der KO db/db Gruppe typische Charakteristika für eine Diabetische Nephropathie. In echokardiographischen Untersuchungen

in diabetischen Tieren wurde trotz Hyperglykämie keine funktionelle Einschränkung im Sinne einer diabetischen Kardiomyopathie gemessen.

Diese Ergebnisse stellen die Annahme, dass die Hyperglykämie die treibende Kraft hinter der Entwicklung von Spätschäden ist, auf den Prüfstand. Die klinische, darauf basierende Blutzuckereinstellung ist unzureichend, um als alleiniger präventiver Maßstab zu dienen. Stattdessen spielen andere reaktive Metabolite hierbei möglicherweise die entscheidende Rolle und unterstreichen den dringenden Bedarf nach einem detaillierteren, gewebe-spezifischen, molekularbiologischen Verständnis.