

Christoph Hofmann
Dr. med.

Hypertrophic Growth Control by Activating Transcription Factor 6 in the Neonatal and Adult Heart

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktormutter: Shirin Doroudgar, PhD

Die Integrität des Proteoms ist essentiell für eine optimale kardiale Funktion. Diese wird durch das Proteostase-Netzwerk gewahrt, welches Proteinsynthese, -faltung und -abbau reguliert. Eine unzureichende Kapazität des Proteostase-Netzwerks führt zu einer Ansammlung von schädlichen fehlgefalteten Proteinen, welche die zelluläre Funktion einschränken und zum Zelltod führen können. Die Integrität des kardialen Proteoms wird durch zellulären Stress beeinträchtigt. Um Proteinefehlfaltungen zu vermeiden reagieren kardiale Zellen hierauf mit einer Steigerung der Kapazität ihres Proteostase-Netzwerks. Dies wird durch verschiedene adaptive Mechanismen, wie die Induktion von Chaperonen, oder den vermehrten Abbau von fehlgefalteten Proteinen vermittelt. Ein essentielles Element des Proteostase-Netzwerks ist hierbei der „Unfolded Protein Response“, welcher die Proteostase im endoplasmatischen Retikulum reguliert. Der Unfolded Protein Response wird durch mindestens drei, sich teilweise überlappende, Signalwege reguliert, welche durch Sensoren für Proteinefehlfaltung vermittelt werden. Hierzu zählt „Activating Transcription Factor 6“, welcher als ein Nexus für adaptive und Proteostase wahrende Mechanismen wirkt. Vorherige Studien konnten eine Verminderung des Proteostase-Netzwerks und seiner Fähigkeit hinreichend auf Stress zu reagieren mit steigendem Alter nachweisen. Ob eine derartige Abnahme auch im Herzen von Säugetieren auftritt und ob es dieses anfällig gegenüber Proteinefehlfaltung während kardialen Stress macht, ist weitestgehend unbekannt. Diese Studie untersucht, wie sich die Expression und Aktivität des Unfolded Protein Response im Herzen mit zunehmendem Alter ändert. Weiterhin untersucht sie, wie sich ein Mangel des Activating Transcription Factor 6 auf die kardiale Funktion in Reaktion auf chronische adrenerge Stimulation auswirkt, einem kardialen Risikofaktor, welcher die Entwicklung einer kardialen Hypertrophie durch Steigerung der Proteinsynthese fördert.

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich die Expression des Unfolded Protein Response in erwachsenen Mäusen im Vergleich zu Neonaten vor allem in postmitotischen Geweben ausgeprägt reduziert. Eine ausführliche Analyse des Unfolded Protein Response im Herzen und isolierten Kardiomyozyten zeigte, dass dies von einer verminderten Reaktion auf proteotoxischen Stress begleitet wird, was zu einem vermindertem Zellüberleben von adulten Kardiomyozyten im Vergleich zu neonatalen Kardiomyozyten führt. Weiterführende Experimente zeigten, dass hypertrophes Zellwachstum zu einer Aktivierung des Unfolded Protein Response in adulten, jedoch nicht neonatalen Kardiomyozyten führt. Dies wird möglicherweise durch „Endoplasmic Reticulum Stress“ in adulten Kardiomyozyten, in denen die basale Expression von Proteostase Elementen gering ist, als Reaktion auf die gesteigerte Proteinsynthese vermittelt. Es wurde weiterhin gezeigt, dass die Aktivität des Activating Transcription Factor 6 essentiell für funktionelles hypertrophes Wachstum von Kardiomyozyten ist. Ein Defizit für Activating Transcription Factor 6 führt hierbei zu einem eingeschränkten Unfolded Protein Response, reduziertes hypertrophes Wachstum und kardiale Dysfunktion in Maus Herzen in Reaktion auf chronische adrenerge Stimulation. Zusammengefasst deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass in adulten Herzen das Protein Activating Transcription Factor 6 und sein vermitteltes Genprogramm gegen kardiale Dysfunktion in Reaktion auf Stimuli, welche hypertrophes Wachstum fördern, schützt. Auch wenn nicht vollständig untersucht, deuten die Ergebnisse dieser Studie ebenfalls an, dass die

verminderte Kapazität des Unfolded Protein Response in erwachsenen Herzen diese anfälliger gegenüber proteotoxischem Stress macht, der durch adulte kardiale Hypertrophie verursacht wird.