

Fabian Günther  
Dr. med.

## **Identifikation von S100A1 regulierenden Transkriptionsfaktoren**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Patrick Most

Das im Rahmen der Herzinsuffizienz charakteristisch vermindert exprimierte Protein S100A1 hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten als vielversprechender neuer Therapieansatz im dysfunktionalen Herzen herauskristallisiert. Der wissenschaftliche Fokus lag bisher darauf die Expression mittels Gentherapie zu steigern. Neben ethischen Fragstellung, erweist sich die Gentherapie bis dato in der klinischen Anwendbarkeit als sehr komplex. Als alternativer Ansatz bietet sich die Möglichkeit über die Modulation einzelner Transkriptionsfaktoren, zum Beispiel mittels so genannten small molecules, die Expression eines Genes zu beeinflussen. Welche Faktoren allerdings an der Regulation der S100A1 Expression beteiligt sind ist bisher noch unbekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum einen durch die bioinformatische Analyse eines zuvor etablierten Zellkultur-Modells herauszufinden welche Transkriptionsfaktoren an der Regulation von S100A1 beteiligt sind zum anderen die gewählte Herangehensweise als Proof-of-concept zu validieren.

Hierfür wurde die H9c2-Zelllinie verwendet. In RT-qPCR-, Immunfluoreszenz- und Western Blot-Analysen konnte erstmal gezeigt werden, dass diese Zellen während der Differenzierung von Myoblasten zu Myozyten eine stetig zunehmende Expression von S100A1 in seiner typischen Lokalisation aufweisen und dadurch als Modell für eine positive Regulation geeignet sind. Mittels serieller RNA-Sequenzierung des Transkriptoms konnte ein umfassendes Verständnis über das Expressionserhalten der Zellen im Laufe der Differenzierung erlangt werden und durch bioinformatische Analysen mögliche Regulatoren der S100A1 Transkription eingegrenzt werden. Dabei wurden neben selbst signifikant regulierten, auch Transkriptionsfaktoren die an der Regulation von differentiell regulierten Genen beteiligt sind identifiziert. Die über den Knockdown einer Untergruppe dieser Faktoren und die simultane Analyse der S100A1 Expression gewonnenen Hinweise deuteten auf eine Beteiligung einzelner Transkriptionsfaktoren an der transkriptionalen Regulation von S100A1 hin. Es konnte dadurch erstmals gezeigt werden, dass Myod1 und EGR-1 als Aktivatoren an der Transkription von S100A1 beteiligt sind. Ob dies direkt oder über einen indirekten Signalweg vermittelt wird und in welchem Gewebe diese Mechanismen aktiv stattfinden müssen weitere Untersuchungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* zeigen.