

Sonja Viviana Adele Mittag

Dr. med.

Sport und die Wiederherstellung von Kardiomyogenese im gealterten Mausherzen

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hugo A. Katus

Altern und die damit einhergehende erhöhte kardiale Mortalität und Morbidität stellen aufgrund des demographischen Wandels ein zunehmendes gesellschaftliches, wie individuelles Problem dar. Eine relevante Ursache für kardiale Morbidität im Alter ist der zunehmende Verlust von Kardiomyozyten. In jungen erwachsenen Mäusen konnte zuvor gezeigt werden, dass Sport geeignet ist diesem Verlust durch die Stimulation von Kardiomyogenese entgegenzuwirken. Ob dies auch bei alten Tieren möglich ist, und welche Mechanismen dieser Stimulation zugrunde liegen, blieb jedoch bisher weitgehend unbekannt. Ziel der hier vorgestellten Dissertation war deshalb die Untersuchung des Effekts sportlicher Tätigkeit auf die Kardiomyogenese im hohen Alter, sowie die Gewinnung weiterführender Erkenntnisse bezüglich beteiligter molekularer Mechanismen.

Als Sportmodell wurde dazu Voluntary-Wheel-Running angewandt. Da die Messung kardiomyozytärer Zellteilung eine technische Herausforderung darstellt, wurde mit Multi-Isotope-Imaging-Mass-Spectrometry und anschließender extensiver histologischer Auswertung eine innovative, aufwendige, aber verlässliche Methode gewählt. Zur weiterführenden Untersuchung der zugrunde liegenden Mechanismen erfolgte der Einsatz einer RNA-Sequenzierung des gesamten kardialen Transkriptom von sportlich aktiven und inaktiven jungen wie alten Mäusen, ergänzt durch anschließende in vivo- und in vitro-Analysen mittels verschiedener Modelle und Techniken.

In der Multi-Isotope-Imaging-Mass-Spectrometry und histologischen Analyse zeigte sich das Ausmaß der Kardiomyogenese in alten Mäusen im Vergleich zu jungen Mäusen zwar reduziert, konnte jedoch durch Sport partiell wiederhergestellt werden. Denn während in der aktuellen Studie in sportlich inaktiven alten Mäusen keine neu-generierten Kardiomyozyten festgestellt werden konnten, kam es in sportlich aktiven alten Mäusen zur Generation neuer Kardiomyozyten entsprechend einer jährlichen Rate von 2,3 %. Dies ist zu vergleichen mit einer jährlichen Rate von ca. 7,5 % neuen Kardiomyozyten in jungen sportlich aktiven Mäusen und <1 % neuen Kardiomyozyten pro Jahr, welche allgemein in älteren Mäusen und Menschen anzunehmen sind. Somit stellt Sport auch in hohem Alter einen geeigneten Stimulator der Kardiomyogenese dar. Stimulation der Kardiomyogenese wiederum bietet einen vielversprechenden Therapie- und Präventionsansatz im Rahmen kardialer Mortalität und Morbidität, birgt jedoch auch noch nicht vollständig verstandene Risiken, z.B. im Hinblick auf die Entstehung von Arrhythmien oder Neoplasien. Auch in Nicht-Kardiomyozyten kam es durch Sport zu einem Anstieg der Zellzyklusaktivität, welcher zu Teilen durch Proliferation von Endothelzellen, sowie möglicherweise Fibroblasten zu erklären sein könnte. Um weitere Erkenntnisse über die an diesem Anstieg beteiligten Zelltypen, wie z.B. der Rolle von Immunzellen zu gewinnen, sind weitere Studien notwendig.

Bezüglich der beteiligten Mechanismen der Kardiomyogenese zeigte sich durch sportliche Tätigkeit unabhängig vom Alter eine Regulation von Zellzyklus- und zirkadianen Genen. Insbesondere kam es in alten, nicht jedoch in jungen Mäuseherzen zu einem Anstieg des zirkadianen Regulator-of-Calcineurin-1 auf mRNA- und Proteinebene. Passend dazu zeigte

sich in den alten, sportlich aktiven Mäusen eine im Vergleich zu den sportlich inaktiven Mäusen der gleichen Altersklasse verminderte Calcineurinaktivität. Der Effekt des Proteins Regulator-of-Calcineurin-1 auf die Kardiomyogenese erwies sich als paradox, da im in vitro-Modell je nach Bedingung sowohl Überexpression als auch Knockdown zu Anzeichen vermehrter Kardiomyogenese führten. Weiterführende Studien sind notwendig, um diese komplexe Regulation, insbesondere auch im Hinblick auf den Einfluss des Alters, besser zu verstehen. Ebenso sind weitere Untersuchungen sinnvoll, um zusätzliche festgestellte Unterschiede zwischen der Genexpression junger und alter sportlich aktiver Mäuse zu beleuchten. Spannend bleibt zudem die Frage, auf welchem Weg Sport, Regulator-of-Calcineurin-1, zirkadianer Rhythmus und Kardiomyogenese verbunden sind. Insbesondere Hypoxie, oxidativer Stress, Änderungen des Energiemetabolismus und Änderungen des Sympathikotonus sind Elemente, die mehrere oder alle dieser Faktoren verbinden.

Methodisch stellte Voluntary-Wheel-Running trotz verminderter Laufaktivität der gealterten Mäuse ein geeignetes Modell dar, um die physiologische Adaptation des Herzens durch Sport in alten Mäusen abzubilden. Aufgrund der Beteiligung zirkadianer Gene an der Modulation von Kardiomyogenese durch Sport erwies sich insbesondere die Einhaltung der zirkadianen Rhythmik der Mäuse in diesem Modell als wertvoll. Jedoch sind weiterführende Studien z.B. bezüglich Anfangsalter oder Intensität notwendig, um ideale Konditionen für die Stimulation der Kardiomyogenese durch Sport ableiten zu können. Bezüglich der Untersuchung von Kardiomyogenese allgemein lässt sich festhalten, dass eine anspruchsvolle Methodik und Vorsicht bei der Interpretation von Daten verschiedener in vivo und in vitro Modelle erforderlich ist, um zum einen nur wahre Zellteilung als Kardiomyogenese zu werten, und zum anderen den Einfluss von Störgrößen wie Alter auszuschließen.

In Zukunft wird es spannend bleiben zu untersuchen, auf welchem Wege Sport und seine Wirkmechanismen wie Kardiomyogenese am besten zur Verbesserung der kardialen Gesundheit genutzt werden können.