

Christina Vivienne Achilles
Dr. med.

Die Rolle der Proteinkinase D in der septischen Kardiomyopathie

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

Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität, deren Pathophysiologie mannigfaltige Auslöser zu Grunde liegen. Die Identifikation expliziter Pathomechanismen und Signalwege der verschiedenen Entitäten der Herzinsuffizienz ist zur Entwicklung spezifischer Therapieansätze erforderlich. Die Signaltransduktion der septischen Kardiomyopathie bedarf aufgrund der bislang lediglich symptomatischen und supportiven Therapieoptionen weiterreichender Forschung, um pharmakotherapeutische Zielmoleküle zu finden.

Der myocyte enhancer factor 2 (MEF2) wurde als Induktor der Herzinsuffizienz im Rahmen einer Disinhibition durch multiple Stimulatoren in vivo und in vitro bereits identifiziert. Als potentes Agens zur Aktivierung von MEF2 eignet sich das bei inflammatorischen Prozessen ausgeschüttete Signalmolekül Prostaglandin E2 (PGE2) in vitro. Zudem wurde ein PGE2-abhängiger Signalweg zur MEF2-Disinhibition in vitro identifiziert, bei welchem Prostaglandin E2 über den EP3-Rezeptor die PKD aktiviert und diese wiederum durch die Hyperphosphorylierung der Histon-Deacetylase 5 deren nukleär-zytoplasmatischen Shuttle auslöst und MEF2 somit disinhibiert wird. Dies resultiert in einer gesteigerten Expression von MEF2-Zielgenen, welche kardiales Remodeling und Herzinsuffizienz fördern.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung der PKD als therapeutische Zielstruktur im Rahmen der akuten septischen Kardiomyopathie untersucht. Hierzu wurde ein bereits etabliertes Modell eines kardiomyozytenspezifischen Knockouts der Pkd1 bei BALBc-Mäusen verwendet. Durch gewichtsadaptierte intraperitoneale Gabe von Lipopolysaccharid, welches sich auf der Zelloberfläche von gram-negativen Bakterien wie E. coli befindet und bei Untergang der bakteriellen Erreger als Endotoxin wirkt, wurde eine Sepsis mit konsekutiver Ausschüttung von Prostaglandin E2 induziert. Innerhalb von 24 Stunden wurden klinische Verlaufsuntersuchungen im Sinne eines Sepsis-Scorings und echokardiographischer Untersuchungen durchgeführt. Laboranalytische Bestimmungen von Inflammationsmarkern und möglichen MEF2-Zielgenen zur Validierung der klinischen Befunde erfolgten anhand des Herzgewebes, welches nach 24 Stunden entnommen wurde.

Der kardiale Knockout der Pkd1 erwies sich in dieser Arbeit acht Stunden und 24 Stunden nach LPS-Injektion als protektiv bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion im Rahmen der septischen Kardiomyopathie. Insbesondere weibliche Tiere profitierten bei septischer Kardiomyopathie von dem kardiomyozytenspezifischen Pkd1-Knockout. Zudem wurde in vitro das Potential der PKD-Inhibition als pharmakologische Option untersucht, die mit Prostaglandin und Sulproston induzierte MEF2-Aktivität wurde durch pharmakologische PKD-Inhibition mit BPKDi vollständig unterbunden.

Die vorliegende Arbeit weist somit auf eine Eignung der Proteinkinase D als pharmakotherapeutisches Zielmolekül in der septischen Kardiomyopathie hin. Die Isoform PKD1 spielt eine funktionell relevante Rolle im PGE2-abhängigen Signalweg der septischen Kardiomyopathie. Die Untersuchung des Knockouts oder der Inhibition aller drei Isoformen der Proteinkinase D ist jedoch zur weiteren Evaluation zukünftig notwendig und aufgrund der

hier beschriebenen Erkenntnisse zur pan-PKD-Inhibition mit BPKDi in vitro vielversprechend. Zudem sollte eine RNA-Sequenzierung zur Identifikation PKD-abhängiger MEF2-Zielgene sowie eine Untersuchung von BPKDi in vivo bei septischer Kardiomyopathie erfolgen, um die Proteinkinase D als therapeutisches Zielprotein weiter zu charakterisieren und in Zukunft gegebenenfalls Therapieoptionen bei septischer Kardiomyopathie erweitern zu können.