

Philipp Johann Maximilian Konrad

Dr. med.

Calcium/Calmodulin dependent Kinase II plays an adaptive role in the pathophysiology of Hypertrophic Cardiomyopathy

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Backs

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist die weltweit häufigste monogenetische kardiale Erkrankung, die hauptsächlich durch Sarkomer-Mutationen verursacht wird. Sie ist eine führende Ursache für den plötzlichen Herztod in jungen Erwachsenen und Athleten. Ihr Beginn und Phänotyp zeigen eine erhebliche Variation unter den Patienten. Die genauen Mechanismen, die den Übergang vom Genotyp zum Phänotyp zugrunde liegen, bleiben jedoch größtenteils unbekannt. Die Calcium/Calmodulin dependent Kinase II (CAMK2) wird in Zusammenhang mit maladaptiven Prozessen in verschiedenen präklinischen Herzerkrankungsmodellen gebracht und ist in Herzen von HCM erkrankten Patienten überexprimiert. Jedoch ist die kausale pathomechanistische Rolle der CAMK2 in der HCM nicht verstanden.

Um die Rolle der CAMK2 in der HCM zu untersuchen, wurden zwei Mausmodelle generiert. Im ersten Modell wurde ein kardiomyoztenspezifischer Doppel-Knockout der isoformen *Camk2d* und *Camk2g* (*Camk2*-DKO) in Mäusen mit einer *Mybpc3*c.772G>A-Mutation (*Mybpc3*-KI), welche in Menschen zu einem ausgeprägten und frühen HCM Phänotyp führt, im adulten Alter induziert. Überraschenderweise zeigte sich unter diesem induzierten *Camk2*-DKO weder eine Verbesserung der kardialen Funktion noch die Reduktion der Mortalität der HCM Mäuse. Allerdings war in den adulten Mäusen der HCM Phänotyp bereits etabliert. Daher wurde ein zweites genetisches Mausmodell genutzt, um den frühen Doppel-Knockout der *Camk2d/g* in der HCM Entwicklung zu untersuchen. Hierbei wurde der kardiomyozytenspezifische Doppel-Knockout der *Camk2d/g* bereits im pränatalen Alter in den HCM Mäusen (*Mybpc3*-KI) etabliert. Erstaunlicherweise zeigte dieser frühe *Camk2*-DKO eine deutliche Verschlechterung der kardialen Funktion und eine signifikant erhöhte Mortalität in den *Mybpc3*-KI Mäusen. Somit fand sich eine protektive Rolle der CAMK2 im Gegensatz zu der hypothetisierten schädlichen Funktion in der HCM.

Um ein tieferes mechanistisches Verständnis zu erlangen wurden eine Bulk-RNA-Sequenzierung und eine Single-Cell-nucRNA-Sequenzierung durchgeführt. Diese zeigten eine Hochregulierung proliferation - assoziierter Signalwege in den *Mybpc3*-KI Mäusen, welche durch den frühen *Camk2*-DKO vermindert wurden. Ebenfalls bestätigte die Injektion von Bromdesoxyuridin (BrDU) zur Messung proliferierender Zellen eine erhöhte Proliferation der Kardiomyozyten in den *Mybpc3*-KI Mäusen und eine Reduktion der Proliferation durch den *Camk2*-DKO sieben Tage nach der Geburt. Die Verabreichung des Proliferationsinhibitors Rapamycin in *Mybpc3*-KI Mäusen bestätigte die Hypothese, dass Proliferation ein adaptives Merkmal während der postnatalen HCM-Entwicklung ist.

In Kardiomyozyten von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen eines Patientenspender mit der MYBPC3p.R943xC>T-Mutation stammend, konnte eine CAMK2 abhängige Proliferation der Kardiomyozyten durch eine pharmakologische Inhibition der CAMK2 bestätigt werden.

Zusammenfassend legen die in vivo und in vitro Daten dieser Arbeit eine adaptive Rolle der CAMK2 in der HCM nahe. Es scheint, dass CAMK2 die postnatale Kardiomyozytenproliferation kontrolliert, welche adaptiv in der HCM ist. Folglich zeigen diese Daten eine neue Funktion von CAMK2 und hebt eine bisher unbekannte Rolle der Hyperplasie in der Pathophysiologie der HCM hervor. Somit verdeutlichen diese Ergebnisse, dass bei dem Einsatz pharmakologischer CAMK2 – Inhibitoren Vorsicht geboten und eine spezifische Inhibition von maladaptiven Signalwegen der CAMK2 ratsam ist, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Außerdem könnte eine Stimulierung der proproliferativen Signalwege in der HCM einen neuen therapeutischen Ansatz bieten.