



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

Die Rolle des RacGEF Tiam1 in der Entwicklung von kardialem Remodeling durch Angiotensin II

Autor: Niklas Tzschöckel
Institut / Klinik: European Center for Angioscience (ECAS). Experimental Pharmacology
Doktorvater: Prof. Dr. T. Wieland

Erkrankungen des Herzkreislaufsystems stellen noch immer eine der größten Herausforderungen an die Medizin des 21. Jahrhundert dar. Durch den demographischen Wandel im globalen Norden nehmen Zivilisationskrankheiten wie Bluthochdruck, Adipositas und Diabetes in ihrer Prävalenz weiter zu und stellen damit die wichtigsten Risikofaktoren für die Schädigung des Myokards und die daraus resultierende Herzinsuffizienz dar. Rac1 ist ein monomeres G-Protein, das eine Schlüsselrolle in Signalkaskaden spielt, die die Bildung von ROS und das kardiale Remodeling regulieren. In vorangehenden Studien unserer Gruppe konnte gezeigt werden, dass das RacGEF Tiam1 in der Herzinsuffizienz vermehrt exprimiert wird und dass ein Tiam1-KO die für die Herzinsuffizienz typischen deletären Folgen einer chronischen α_1/β -adrenergen Stimulation sowohl auf Expressionsebene als auch gemessen an echokardiographischen Parametern abschwächt. Um die Rolle von Tiam1 im Kontext der exzessiven RAAS-Aktivierung bei Herzinsuffizienz genauer zu untersuchen, wurden in dieser Studie Wildtyp und Tiam1-KO Mäuse über 28 Tage mit Angiotensin II stimuliert. Im Gegensatz zu früheren Studien mit adrenerger Stimulation zeigte sich jedoch kein protektiver Effekt der Tiam1-Deletion auf das kardiale Remodeling. Beide Gruppen, die Ang II erhielten, entwickelten eine Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion (HFpEF), gemessen an arterieller Hypertonie und diastolischer Dysfunktion ohne Beeinträchtigung der systolischen Leistung. Beide Gruppen zeigten eine myokardiale Hypertrophie und Fibrose, was sich auch in einer erhöhten Expression typischer Markergene widerspiegelte. Die Tiam1-KO-Gruppe zeigte einen verzögerten Beginn der hypertrophen Veränderungen des Myokards, jedoch ohne anhaltenden Effekt über den siebten Tag der Studie hinaus. Lediglich die Bestimmung der Größe der Querschnittsflächen der Kardiomyozyten zeigte überraschenderweise im Gegensatz zur Hypertrophie gemessen am HW/TL-Quotienten durchschnittlich kleinere Kardiomyozyten in der Tiam1-KO-Gruppe. Es scheint also, dass die protektiven Effekte der Tiam1-KO aus den adrenergen Stimulationsmodellen im Angiotensin II-Modell nicht reproduziert werden konnten. Es ist wahrscheinlich, dass die ausgeprägte Hypertonie durch Mechanotransduktion vielfältige Remodelingprozesse in Gang gesetzt hat, die die Effekte eines Tiam1-KO überlagern. Darüber hinaus zeigen neuere Studien, dass es neben Tiam1 weitere RacGEFs gibt, die die Entstehung von kardialer Fibrose und Hypertrophie beeinflussen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rac1 weiterhin ein wichtiger Mediator des kardialen Remodelings ist, eine alleinige Tiam1-Depletion jedoch nicht vor Ang II-induzierter Hypertonie und deren Folgen schützt. Es bleibt zu klären, inwieweit Tiam1 und andere RacGEFs die kardiomyozytäre Hypertrophie und die Regulation aktivierter Fibroblasten in humoralen Stressmodellen der Herzinsuffizienz beeinflussen.