

06. Juli 2011

DIE ROLLE VON "MITOGEN ACTIVATED PROTEIN KINASE KINASE 7" (MKK7) IM HERZEN

Mitogen aktivierte Protein Kinase (MAPK) Signaltransduktionswege spielen eine bedeutende Rolle für das Wachstum, die Proliferation und das Überleben verschiedener Zellsysteme. Die in vivo Rolle von MKK7 als Aktivator der MAPK c-Jun N terminale Kinase (JNK) im Herzen ist noch nicht ausreichend geklärt.

MKK7 Knock-Out Mäuse sind nicht lebensfähig und sterben bereits in utero aufgrund einer defizienten Hämatopoese. Aus diesem Grund bedienten wir uns einer konditionalen gewebspezifischen Knock-Out Strategie. Wir generierten in Kooperation mit Josef Penninger eine MKK7 transgene Maus, wobei Exon 3-11 des MKK7 Gens (Map2k7) mit „LoxP sites“ flankiert wurden. Diese transgenen Tiere kreuzten wir mit einer Maus die Cre unter dem muskelspezifischen Promotor Mck exprimiert. Folglich erhielten wir Nachkommen mit herz- und muskelspezifischen MKK7 Deletion. Dies konnten wir sowohl auf Ebene der Nukleinsäuren mittels PCR und auf Proteinebene mit Immunoblotting bestätigen.

Die muskelspezifischen MKK7 knock-out Mäuse wurden nach Mendelschen Regeln geboren und zeigten äußerlich keine groben Auffälligkeiten. Genaue Untersuchungen der MKK7 deletierten Herzen präsentierten signifikante Zeichen der Herzhypertrophie mit deutlich erhöhtem Verhältnis des Herzgewichts zur Körpergröße und -gewicht. Diese morphologischen Zeichen der Herzinsuffizienz konnten mit echokardiographischen Daten untermauert werden. Muskelspezifische MKK7 knock-out Tiere demonstrierten eine signifikant reduzierte Fractional shortening und einen deutlich dilatierten linken Ventrikel. Während wildtyp Herzen zusätzliche kardiale Druckbelastung durch transaortale Konstriktion für mindestens eine Woche tolerierten, brachte diese Zusatzbelastung die transgenen Herzen zur Dekompensation. Interessanterweise waren unsere muskelspezifischen MKK7 knock-out Tiere im Vergleich zu den Kontrollmäusen widerstandsfähiger gegenüber

in vivo myokardialer Ischämie und Reperfusion. Wildtyp Mäuse zeigten eine signifikant größere Infarktfläche und damit verbundene Abnahme an Kontraktilität im Vergleich mit unseren muskelspezifischen MKK7 knock-out Tieren.

Zusammenfassend demonstriert unser neues muskelspezifisches MKK7 knock-out Mausmodell einen signifikanten herzspezifischen Phänotyp. Dies beweist eine kritische Rolle von MKK7 in der kardialen Homöostase. Weiters weisen unsere myokardialen Ischämie/Reperfusionsversuche eine nachteilige Wirkung von MKK7 in der Pathophysiologie des Ischämie/Reperfusionsschadens nach. Folglich ist MKK7 ein potentieller therapeutischer Angriffspunkt zur Minimierung des Gewebsschaden nach Myokardinfarkt. Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen sind derzeit Gegenstand unserer weiteren Untersuchungen.

Univ.-Doz. Dr. Bernhard Metzler

Innsbruck