

5. Zusammenfassung

Störungen der zellulären Ca^{2+} -Regulation im Myokard sind für diastolische und systolische Funktionsstörungen bei Herzmuskelhypertrophie und -insuffizienz von wesentlicher pathophysiologischer Bedeutung. Krankheitsbedingte Veränderungen des SERCA2a-katalysierten Transports von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum haben sich dabei als besonders bedeutungsvoll erwiesen. Deshalb wird intensiv nach geeigneten Interventionen zur Verbesserung der Ca^{2+} -Transportaktivität des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) gesucht. Für experimentelle Fragestellungen sind transgene Tiere mit permanenter oder induzierbarer kardialer SERCA2-Überexpression sehr gut geeignete Modelle, an denen zusätzlich eine experimentelle Herzinsuffizienz induziert werden kann. Fundierte Untersuchungen an diesen Modellen verlangen jedoch eine präzise Charakterisierung des kardialen Phänotyps unter physiologischen Bedingungen. Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb, den kardialen Phänotyp SERCA2-transgener Ratten (TG) mit Expression eines SERCA2-Transgens unter der Kontrolle eines hCMV-Enhancers/ β -Aktin-Promotors unter physiologischen Bedingungen zu charakterisieren.

Es konnte gezeigt werden, dass das Genom der untersuchten heterozygoten TG 16 Kopien des SERCA2-Transgens enthält. Das Transgen wurde kardial transkribiert. Die linksventrikuläre SERCA2-Überexpression betrug auf mRNA- und Proteinebene +50% bzw. +20%. Das SERCA2-Transgen wurde auch im Vorhofmyokard exprimiert. In linksventrikulären Homogenaten von männlichen und weiblichen TG wurde eine Erhöhung der Ca^{2+} -Transportaktivität des SR um bis zu +49% nachgewiesen. Die Ca^{2+} -Affinität des retikulären Ca^{2+} -Transportsystems, die Hemmbarkeit durch den spezifischen SERCA-Hemmstoff Thapsigargin sowie die Stimulierbarkeit des Ca^{2+} -Transportes durch Rutheniumrot wurden durch die transgene SERCA2-Überexpression nicht verändert. Unveränderte Phospholambanspiegel und eine verminderte Stimulierbarkeit des kardialen SR Ca^{2+} -Transportes von TG durch Proteinkinase A-abhängige *in vitro* Phosphorylierung lassen vermuten, dass vom Transgen kodierte SERCA2-Moleküle des SR nicht der Regulation durch Phospholamban unterliegen. *In vivo* und an isolierten, isovolumetrisch kontrahierenden Herzen konnte gezeigt werden, dass die kardiale SERCA2-Überexpression keine signifikanten Veränderungen der basalen systolischen und diastolischen Funktionsparameter verursachte. Im Gegensatz dazu, waren die positiven inotropen und lusitropen Wirkungen des β -Agonisten Isoproterenol an isolierten Herzen von TG deutlich stärker ausgeprägt als an Herzen nicht-transgener Kontrolltiere. Auf Organebene lassen sich somit die kontraktile Auswirkungen einer verbesserten SERCA2-Ausstattung des kardialen SR transgener Tiere nur bei hoher Belastung des SERCA2-katalysierten Ca^{2+} -Transportsystem nachweisen. Somit sind die in dieser Arbeit charakterisierten SERCA2-transgenen Ratten ein geeignetes Modell, um die potenziell präventive Wirkung einer primär verbes-

serten SERCA2-Ausstattung des SR bei sekundär induzierter Herzhypertrophie/-insuffizienz zu untersuchen.