

7. ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl die humane atriale leichte Myosinkette 1 (hALC-1) im normalen Herzen nicht exprimiert wird, kommt es zur Reexpression im hypertrophierten Ventrikel verschiedener Kardiomyopathien. Untersuchungen in mehreren *in vitro* Studien sowie in transgenen Tiermodellen haben gezeigt, dass die Expression der hALC-1 zu einer erhöhten Leistungsfähigkeit und Kontraktilität des Herzens führt. Bisher ist aber noch nicht geklärt, welche Faktoren die Transkription des hALC-1 Gens regulieren. Deshalb wurde die Kardiomyoblasten-Zelllinie H9c2 mit einem Reportergenkonstrukt stabil transfiziert, in dem das Luziferasegen unter der Kontrolle des hALC-1 Promotors steht (H9c2T1). Mit Hilfe dieses Kardiomyoblasten-Modells sollten die Faktoren identifiziert werden, die die Aktivität des hALC-1 Promotors beeinflussen. Behandlung mit Vasopressin führte zur Hypertrophie der H9c2T1 Kardiomyoblasten und zur Aktivierung einer Reihe von Signalwegen. Weiterhin kam es zu einer Hochregulierung der Aktivität des hALC-1 Promotors. Intrazelluläre anstatt extrazellulärer Ca^{2+} Quellen waren daran beteiligt. Inhibition der Protein Kinase C mittels Bisindolylmaleimide hatte keinen signifikanten Einfluss auf die hALC-1 Promotoraktivität. Die Vasopressin induzierte Aktivierung des hALC-1 Promotors stand jedoch im Zusammenhang mit nukleärer Translokation von NFAT. Inhibition von Calcineurin durch Cyclosporin A reduzierte den Vasopressin-Effekt. Außerdem wurden die Ca^{2+} -Calmodulin-abhängigen Protein Kinasen (CaMKs) durch den Inhibitor KN93 gehemmt. Dies führte dazu, dass die Aktivität des hALC-1 Promotors fast bis auf den basalen Level abnahm. Lokalisationsstudien zeigten weiterhin, dass es zu einer Kern-Akkumulation der CaMKIV und nicht der CaMKII δ nach Stimulierung mit Vasopressin kam. Folglich spielen der Ca^{2+} -Calmodulin-Calcineurin-NFAT Signalweg wie auch die CaMKs eine Rolle bei der Aktivierung des hALC-1 Promotors. Es konnte also gezeigt werden, dass die Signalwege, die die Hypertrophy des humanen Herzens beeinflussen auch wichtig bei der Aktivierung des hALC-1 Promotors sind.