

Endogene Antisense-RNA als Regulationsfaktor für kardiale Gene

Habilitationsschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt- Universität
Berlin

von Herrn Dr. med. Hans Peter Luther

geboren am 7.7.1963 in Bad Aibling

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Eingereicht am 30.11.2004

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Antisense-RNA als Regulationsprinzip der schweren Myosin-Kette (MyHC)

2.1. Luther HP, Hille S, Haase H, Morano I (1997): The influence of mechanical activity, adrenergic stimulation, and calcium on the expression of myosin heavy chains in cultivated neonatal cardiomyocytes. *Journal of Cellular Biochemistry* 64:458-465

2.2. Luther HP, Wallukat G, Morwinski R, Haase H, Morano I (1997): Expression of sense and naturally occurring antisense mRNA of myosin heavy chain in rat heart tissue and cultivated cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 29:27-35

2.3. Luther HP, Haase H, Hohaus A, Beckmann G, Reich J, Morano I (1998): Characterization of naturally occurring myosin heavy chain antisense mRNA in rat heart. *Journal of Cellular Biochemistry* 70:110-20

2.4. Ritter O, Luther HP, Haase H, Baltas LG, Baumann G, Schulte HD, Morano I (1999): Expression of atrial myosin light chains but not alpha-myosin heavy chains is correlated in vivo with increased ventricular function in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine* 77(9):677-85

2.5. Luther HP, Podlowski S, Hetzer R, Baumann G (2001): Analysis of sense and naturally occurring antisense transcripts of myosin heavy chain in the human myocardium. *Journal of Cellular Biochemistry* 80:596-605

2.6. Luther HP, Bartsch H, Morano I, Podlowski S, Baumann G (2004): Regulation of endogenous antisense RNA of the α and β -isoforms of heavy myosin chain (MyHC) in neonatal cardiomyocytes. *Journal of Cellular Biochemistry* (akzeptiert)

3. Detektion und Charakterisierung von Antisense-RNA des Troponin I (Tnl)

3.1. Podlowski S, Bramlage P, Baumann G, Morano I, Luther HP (2002): Cardiac troponin I sense-antisense RNA duplexes in the myocardium. *Journal of Cellular Biochemistry* 85:198-207

3.2. Bartsch H, Voigtsberger S, Baumann G, Morano I, Luther HP (2004): Detection of a novel sense-antisense RNA-hybrid structure by RACE experiments on endogenous troponin I antisense RNA. *RNA* 10:1215-24

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literatur

7. Danksagung

8. Erklärung

7. Danksagung

Ich möchte mich all denen bedanken, die es mir ermöglicht haben, meine wissenschaftlichen Arbeiten durchzuführen.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Baumann für die Anleitungen, Anregungen und Förderung, die eine fundierte klinische Ausbildung und eine erfolgreiche wissenschaftliche Tätigkeit ermöglicht haben. Seine grosszügige Unterstützung war eine wesentliche Voraussetzung des Projektes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Morano, in dessen Labor die grundlegenden molekularbiologischen Experimente des Projektes durchgeführt wurden. Ihm danke ich als meinen wissenschaftlichen Lehrer, Wegbegleiter und Kooperationspartner für die exzellente Zusammenarbeit und langjährige Freundschaft.

Herrn Dr. Wallukat danke ich für seine Unterstützung und seinen wesentlichen Beitrag bei der Isolierung und Kultivierung von Herzzellen in seinem Labor sowie als langjährigen Kooperationspartner.

Danken möchte ich meinen wissenschaftlichen Mitarbeitern Frau Dr. Podlowski und besonders Herrn Dr. Bartsch für die langjährige Zusammenarbeit, zunächst im Max Delbrück Centrum und später im Kardiologischen Forschungslabor der Charité.

Den Technischen Assistentinnen Frau Simone Hille und Frau Anke Stach danke ich für die exzellente langjährige Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich bei der Deutsche Forschungsgemeinschaft, deren grosszügige Unterstützung eine bedeutende Grundlage für das Projekt gewesen ist.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau, deren Mithilfe nicht hoch genug geschätzt werden kann. Ebenso danke ich meinen Eltern, die durch stetige Unterstützung meinen wissenschaftlichen Werdegang ermöglicht haben.

Eidesstattliche Versicherung

gemäss Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltliche Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind.
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind.
- dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

Datum

Unterschrift