

Permanentes Vorhofflimmern geht mit einem fibrotischen Umbau des Herzens und einer sich daraus entwickelnden Herzinsuffizienz einher. Aufgrund der heterogenen Natur und Komplexität fibrotischer Umbauprozesse ist das Wissen über die zugrunde liegenden Pathomechanismen begrenzt. Deshalb existiert derzeit auch keine wirksame antifibrotische Pharmakotherapie. Ziel dieser Arbeit war es, die Rolle der Polo-like Kinase 2 (PLK2) in der molekularen und zellulären Pathogenese der Fibrose des Herzens und der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion zu entschlüsseln. Ein besonderer Fokus der Arbeit lag auf der Identifizierung profibrotischer *Downstream-Targets* der PLK2, die als therapeutische Ziele dienen können.

In menschlichen Vorhof-Gewebeproben von Patienten mit permanentem Vorhofflimmern waren die PLK2-Gen- und Proteinexpression im Vergleich zur Kontrolle um zirka 50% herunterreguliert. Spezifische pharmakologische Inhibition, sowie die genetische Deletion von PLK2 führten *in vitro* zu einem ausgeprägten Myofibroblasten-Phänotyp. Eine massenspektrometrische Untersuchung zeigte, dass der *Knockout* (KO) von PLK2 zu einer *de novo*-Sekretion des Entzündungsmediators Osteopontin (OPN) in kardialen Fibroblasten führte. Histologische Untersuchungen im PLK2-*Knockout*-Mausmodell zeigten ausgeprägte fibrotische Areale. Dementsprechend zeigten echokardiografische Untersuchungen an PLK2 KO-Mäusen linksventrikuläre diastolische Dysfunktion, Tachykardie und Fibrose-typische EKG-Veränderungen (PQ- und QRS-Verlängerung). Eine ELISA-Analyse peripherer Blutproben von AF-Patienten mit elektrophysiologisch nachgewiesener Fibrose bestätigte signifikant erhöhte OPN-Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Aktuell prüfen wir, welche bereits zugelassenen Medikamente, einen positiven Einfluss auf die PLK2-OPN-Signalkaskade ausüben können und somit im Sinne des *Repurposings* künftig als antifibrotische Medikamente bei permanentem Vorhofflimmern aber auch bei anderen fibrotischen Krankheitsbildern in Frage kommen.