

Radim Soucek
Dr. med.

Gentherapie von Vorhofflimmern

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander Bauer

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung, die einer therapeutischen Intervention bedarf. Die Therapie des Vorhofflimmerns beruht, trotz Entwicklung neuerer interventioneller Therapieansätze, in der Regel auf einer medikamentösen Behandlung. In der Pathophysiologie von Vorhofflimmern gelten, neben weiteren Faktoren, multiple kreisende Erregungsfronten bei der Aufrechterhaltung von unkoordinierten Kontraktionen als wichtige Komponente. Ein mögliches Ziel bei der Therapie von Vorhofflimmern ist die Unterbindung dieser Erregungen über eine Verlängerung der Repolarisationsphase der einzelnen Kardiomyozyten. Lokale Gentherapie am Vorhof erlaubt es einen mit Antiarrhythmika der Klasse III vergleichbaren Effekt auf den IKr Strom auszuüben. Folge ist eine auf den Vorhof beschränkte Verlängerung des myozytären Aktionspotentials und somit der Refraktärzeit, ohne unerwünschte Wirkungen auf das Ventrikelmyokard. Potentiell lebensbedrohliche Arrhythmien, beispielsweise Torsade-de-Pointes Tachyarrhythmien werden, aufgrund des gezielten Transfers in das Vorhofmyokard, nicht zusätzlich in ihrer Entstehung begünstigt.

In der vorliegenden Arbeit kam die dominant-negative Kaliumkanalmutante CERG-G627S zum Einsatz. Diese bietet für einen therapeutischen Einsatz günstige Voraussetzungen: Ihr Genprodukt ist identisch mit dem der humanen Variante HERG-G628S, deren repolarisationsverlängernde Eigenschaften aus Untersuchungen zum Langen QT-Syndrom beim Menschen bekannt sind. Bei Koexpression von Wildtyp und Mutante erfolgt der Einbau eines funktionsunfähigen ERG-Kanals in die Zellmembran. Über die damit verbundene Abnahme des IKr Stroms kommt es zu einer verlängerten Repolarisationszeit und als Folge dessen bleibt das Vorhofmyokard unerregbar für eine vorzeitig eintreffende, pathologische Depolarisation.

Um eine Aussage über den therapeutischen Effekt der Gentherapie mit CERG-G627S zu treffen erfolgte nach initialer Randomisierung bei jeweils 5 Schweinen der Gentransfer von CERG-G627S bzw. eines GFP Kontrollkonstrukts. Anschließend wurden alle 10 Tiere dem Stress einer atrialen, schrittmachervermittelten Überstimulation ausgesetzt. Neben der täglichen Rhythmuskontrolle erfolgten vor und 14 Tage nach Gentransfer elektrophysiologische und echokardiografische Untersuchungen. Lokale Injektion und Elektroporation dienten dem Transfer des adenoviralen Vektors in das Vorhofmyokard. Den Expressionsnachweis erbrachten

Immunhistologische- und Immunfluoreszenzuntersuchungen aus atrialen Gewebeproben der Versuchstiere. Der Nachweis einer ERG-Überexpression bei Tieren der CERG-G627S Gruppe im Western Blot bestätigte den mikroskopischen Befund.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen demnach einen adenoviral vermittelten Gentransfer der Kaliumkanalmutante CERG-G627S in Zellen des Vorhofmyokards und davon ausgehend einen repolarisationsverlängernden Effekt auf die funktionell-elektrophysiologischen Eigenschaften der Vorhöfe. Innerhalb eines Tachykardio-myopathiemodells konnten die so behandelten Tiere, verglichen mit Kontrolltieren, über einen signifikant längeren Zeitraum im physiologischen Sinusrhythmus gehalten werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit signifikant verlängerten atrialen Refraktärzeiten nach Gentransfer von AdCERG-G627S. Eine mit möglichen proarrhythmogenen Effekten einhergehende Dispersion der Refraktärität war nicht nachweisbar. Bei Schweinen konnte demnach eine erfolgreiche Inhibition von Vorhofflimmern durch adenoviralen Gentransfer nachgewiesen werden. Bei den ebenfalls bestimmten Ventrikelrefraktärzeiten konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit der Wahl des Vektors hergestellt werden. Nach Gentransfer der langen QT-Syndrom Mutante CERG-G627S in das Vorhofmyokard trat auch die mit Vorhofflimmern assoziierte Herzinsuffizienz nicht auf. Hingegen entwickelten Tiere der mit AdGFP behandelten Kontrollgruppe eine schwere Herzinsuffizienz.

Dass vereinzelt auch bei Tieren der CERG-G627S Gruppe Vorhofflimmern beobachtet wurde, wenngleich signifikant später als bei den Kontrolltieren, beruht am ehesten auf der frühzeitigen Deaktivierung adenoviraler Vektoren. Weshalb die weitere Entwicklung dieser Form der Gentherapie auch die Evaluation von Helfer-Abhängigen Adenoviren oder Adeno-Assoziierten Viren beinhalten sollte, deren Proteinprodukt noch nach Jahren nachweisbar und aktiv ist.

Die Entwicklung einer minimalinvasiven Methode zum lokalen Gentransfer viraler Vektoren vorausgesetzt, könnte die genetische Inhibition von Vorhofflimmern eine wichtige Rolle in der Behandlung einer der häufigsten Arrhythmieformen einnehmen. In naher Zukunft werden daher weitere klinische Studien notwendig, um Erkenntnisse über die Langzeitwirkungen nach Gentransfer zu erhalten. Vor allem bezüglich möglicher unerwünschter (Neben-) Wirkungen, die mit einer atrialen genetischen Modifikation einhergehen.