

Philipp Schlegel

Dr. med.

## **Positiv inotrope Gentherapie der Herzinsuffizienz in einem klinisch relevanten Großtiermodell der ischämischen Kardiomyopathie**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Patrick Most

Die Herzinsuffizienz bildet die Endstrecke für eine Vielzahl kardialer Erkrankungen und stellt den häufigsten Grund für Hospitalisierungen in Deutschland dar.

Trotz intensiver Forschung und ständiger Weiterentwicklung der pharmakologischen Therapie, basiert die Herzinsuffizienzbehandlung noch immer auf ähnlichen medikamentösen Ansätzen wie bereits seit über 10 Jahren, ergänzt durch elektrophysiologische und chirurgische Verfahren.

Die raschen Fortschritte im Bereich der Gentherapie, ermöglichen heute neue therapeutische Ansätze, die durch die Korrektur intrazellulärer Störungen vielversprechende Zukunftsperspektiven in der Behandlung der Herzinsuffizienz liefern.

Einen potentiellen gentherapeutischen Ansatz stellt die Expression des therapeutischen  $\beta$ ARKct-Peptids dar. Diese Studie hatte den Nachweis zum Ziel, dass eine auf adeno-assoziierten viralen Vektoren basierende kardiale Gentherapie mit  $\beta$ ARKct nicht nur therapeutische Wirksamkeit hat, sondern durch die Applikation mittels koronarvenöser Retroinfusion auch in einem klinisch relevanten Großtiermodell angewendet werden kann.

In einer Vorserie wurden zur Optimierung der Gentherapie drei AAV Serotypen im Hinblick auf die Expressionsraten des Luciferase-Reportergens, nach koronarvenöser Retroinfusion der vorderen Herzvene, verglichen. Der herausragende AAV-Serotyp 6 wurde aufgrund seiner starken Transgenexpression als Vektor für die Hauptstudie eingesetzt.

Zur Untersuchung des Einflusses der kardialen  $\beta$ ARKct Gentherapie auf die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde ein Schweine-Großtiermodell der ischämischen Kardiomyopathie genutzt. Als Vergleichsgruppen dienten einerseits sham-operierte Tiere ohne Infarkt, sowie eine Gruppe von Infarkttieren, die einen nicht-therapeutischen AAV6.Luciferase-Kontrollvirus erhielten. Die Induktion der Herzinsuffizienz erfolgte an Versuchstag 1 durch 120-minütige Okklusion des Ramus

circumflexus mittels PTCA Ballon mit anschließender Reperfusion. Nach einer Erholungszeit von zwei Wochen wurden die Tiere an Tag 14, nach Evaluation der Herzfunktion, zufällig den Versuchsgruppen zugeteilt und der kardialen Retroinfusionstherapie unterzogen. Eine endgültige Auswertung der Pumpfunktion erfolgte an Versuchstag 56, sechs Wochen nach Gentherapie. Neben den *in vivo*-Messungen der kardialen Funktion mittels Echokardiographie und intraventrikulärer Druckmessung, wurden am Versuchsende zudem Blutproben als auch Gewebeproben asserviert, die im Verlauf im Hinblick auf Transgenexpression, kardiale Umbauvorgänge und katecholaminerge Stimulation ausgewertet wurden.

Unter der kardialen Therapie mit AAV6.βARKct zeigte sich 48 Tage nach Applikation eine gegenüber den Luciferase-Kontrolltieren signifikant verbesserte linksventrikuläre myokardiale Pumpfunktion, was sich gleichfalls in rückläufigen Herzinsuffizienzparametern niederschlug. Die AAV6.βARKct-Therapie führte darüber hinaus zu einer Normalisierung der Plasmakatecholaminwerte bei gleichzeitigem Erhalt der kardialen β-Adrenorezeptordichte, deren Abfall bei Herzinsuffizienz mitverantwortlich für die verringerte kardiale Reserve ist.

Eine Reduktion der postischämischen kardialen Umbauvorgänge konnte durch die signifikant verringerte fetale Genexpression und die verringerte Expression der fibrotischen Kollagene 1 und 3, verglichen mit dem Kontrollkollektiv, belegt werden. Als Folge der kardialen Gentherapie konnten weder klinisch noch laborchemisch unerwünschte Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Diese Resultate unterstreichen die bislang in *in vitro*- und Kleintier-Studien gewonnenen Erkenntnisse der Wirksamkeit und Sicherheit einer kardialen βARKct Gentherapie und belegen die Durchführbarkeit in einem human relevanten Großtiermodell.

Für zukünftige Studien ist, neben einer weiteren Optimierung der Gentherapie durch verbesserte Applikationsprotokolle, vor allem eine Fortführung der Vektorforschung essentiell. Um sich im klinischen Alltag etablieren zu können, muss für die βARKct-Therapie eine Überlegenheit gegenüber den gängigen Herzinsuffizienztherapien nachgewiesen werden. Zukünftige Studien sollten daher neben der weiteren Entschlüsselung der molekularen βARKct-Effekte die Frage klären, wie sich die Therapie in Großtieren im Vergleich zu gegenwärtigen Herzinsuffizienztherapien, wie beispielsweise der Betablockertherapie, verhält und ob eventuell sogar synergistische Effekte bestehen.

Die vorliegende Studie beweist, dass die retroinfusionsbasierte kardiale AAV6.βARKct Gentherapie einen potenten und innovativen Ansatz für eine Herzinsuffizienztherapie liefert, der auch für den klinischen Einsatz vorstellbar wäre.