

Lukas Philip Daub
Dr. med.

Amplifying effects of Relaxin by overexpression of its receptor

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Philip Raake

Das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz ist seit Jahren eine der Haupttodesursachen weltweit. Trotz Veränderungen des Lebensstils mit dem Ziel der Vermeidung von Risikofaktoren sowie dem Ausschöpfen der vorhandenen medikamentös-interventionellen Therapien hat die Erkrankung eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur etwa 50 %. Kausale Therapieoptionen sind begrenzt und die bekannten Therapiekonzepte können ein Fortschreiten der Erkrankung nicht suffizient aufhalten.

Ein Therapieansatz mithilfe einer Gentherapie ist ein möglicher zukünftiger Kandidat für die Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen. Neue Erkenntnisse und innovative Therapiekonzepte legen den Einsatz der Gentherapie nahe.

Relaxin und die Relaxinrezeptoren bewirken eine Vielzahl von Effekten im Organismus. Relaxin wirkt sich vorwiegend auf die Hämodynamik, aber auch auf den Bindegewebs-metabolismus aus. Positiv inotrope-, chronotrope- und lusitrope Effekte konnten im Herzvorhof nachgewiesen werden. Eine Reduktion der Fibrosierung kann dem kardialen *Remodelling* entgegenwirken. Der Relaxinrezeptor RXFP1 wird im Vorhof des Herzens exprimiert, nicht aber im Ventrikel. Der Ventrikel kann dadurch nicht auf Relaxin reagieren, wodurch sich dessen positive Effekte im Ventrikel nicht entfalten können. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob sich mithilfe eines Gentransfers die Effekte von Relaxin und dem Relaxinrezeptor im ventrikulären Myokard reproduzieren lassen und die Behandlung zu positiver Inotropie führen kann.

Im *Engineered Heart Tissue* (EHT) Modell, welches aus ventrikulären Kardiomyozyten besteht, wurde RXFP1 überexprimiert und anschließend die funktionellen Effekte einer Stimulation mit RLN gemessen, um das therapeutische Potenzial eines Gentransfers von RXFP1 zu evaluieren.

Es war zunächst möglich, RXFP1 auf der Oberfläche von Kardiomyozyten in EHTs zu exprimieren. Die Expression konnte mithilfe von RT-qPCR, Immunfluoreszenz und cAMP-Akkumulation gemessen werden. Im Hinblick auf protektive Effekte konnte ein Erhalt der kardialen Funktion gezeigt werden. Gleichzeitig wurden positive Veränderung der Relaxationszeit der EHTs beobachtet. Überdies lieferte diese Studie Hinweise, dass die Kombination aus RXFP1 Gentransfer und Relaxin-Behandlung Ionenkanäle und Signalkaskaden positiv beeinflusst und moduliert.

Zusammenfassend ist es in dieser Studie gelungen den Relaxin-Rezeptor RXFP1 in einem ektopes Gewebe zu exprimieren. Außerdem konnte durch die Aktivierung nachgeschalteter Signalkaskaden die Funktionalität des Rezeptors gezeigt werden. Ein signifikanter positiv inotroper Effekt durch exogene Stimulation von Relaxin konnte allerdings nicht beobachtet werden, vermutlich auch aufgrund niedriger Fallzahlen durch eine relative hohe Ausfallrate und technische Limitationen.

Weitere Experimente sind somit notwendig, um das volle Potential der Kombinationstherapie aus RXFP1 und Relaxin zu evaluieren.