



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

**Zellmodell von Brugada-Syndrom bei Vorhandensein einer
Variation im SCN1B-Gen basierend auf patientenspezifischen
Kardiomyozyten abgeleitet aus human induzierten pluripotenten
Stammzellen**

Autor: Jonas Nelson Müller
Institut / Klinik: I Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. I. Akin

In dieser Arbeit habe ich den zellulären Phänotyp von dem Brugada Syndrom bei einer SCN1B-Genvariation unter der Verwendung von aus human induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSC) abgeleiteten Kardiomyozyten (hiPSC-CMs) untersucht. Ein Patient mit rezidivierenden Synkopen und zwei Varianten im SCN1B-Gen sowie drei gesunde Probanden wurden rekrutiert und deren Hautbiopsien zur Erzeugung von hiPSC verwendet, welche zur Untersuchung der zellulären Elektrophysiologie in Kardiomyozyten (hiPSC-CMs) differenziert wurden.

Die Hypothese dieser Arbeit war, dass das SCN1B Gen mit den zwei Variationen (c.629T > C/p.L210P und c.637C > A/p.P213T) eine funktionelle Rolle in der Pathologie des Brugada Syndroms (BrS) darstellt und sich die Kardiomyozyten von dem Patienten mit einer SCN1B Mutation von der elektrischen Aktivität der Kardiomyozyten gesunder Spender unterscheiden und diese Mutation zum phänotypischen BrS führt. Auch die Morphologie und Elektrophysiologie sowie die Expressionsmuster und Proteinbiosynthese der kardialen Ionenkanäle von Kardiomyozyten mit einer Variation im SCN1B Gen wurden bisher nicht untersucht und sollten in dieser Arbeit dargestellt werden.

Für diese Arbeit wurde das humane Modell der Kardiomyozyten, generiert aus induzierten pluripotenten Stammzellen aus Hautbiopsien, gewählt, da auch in der Vergangenheit verschiedene vererbte Herzerkrankungen erfolgreich mit diesem Modell untersucht wurden.

Die gewonnenen Daten haben gezeigt, dass die aus human-induzierten-pluripotenten-Stammzellen induzierten Kardiomyozyten (hiPSC-CMs) des Patienten mit zwei Varianten im SCN1B-Gen die phänotypischen Merkmale von BrS aufweisen. Es wurden ein signifikant reduzierter Spitzen- und Spätstrom des Natriumkanals (INa) und eine Verschiebung der Aktivierungskurve zu einem positiveren Potenzial sowie eine Verschiebung der Inaktivierungskurve zu einem negativeren Potenzial festgestellt, was darauf hindeutet, dass die SCN1B-Varianten die Funktion der Natriumkanäle in den Kardiomyozyten beeinflussen.

Darüber hinaus zeigte sich bei den BrS-iPSC-CMs eine höhere Empfindlichkeit gegenüber den Medikamenten Ajmalin und Carbachol, welche sich mit Veränderungen der Potentialeigenschaften und vermehrte Arrhythmie-Ereignisse zeigten.

Die hiPSC-CMs von dem BrS-Patienten mit zwei Varianten im SCN1B-Gen zeigen wichtige phänotypische Merkmale von BrS und können eine Plattform für weitere Studien über das BrS mit SCN1B-Varianten bieten.