

Mathieu Kruska  
Dr. med.

## **Androgen-vermittelte Modulation der Arrhythmogenität eines SCN5A-Brugada-Mausmodells**

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Patrick Schweizer

Das Brugada-Syndrom (BrS) ist mit loss-of-function-Mutationen des SCN5A-Gens assoziiert. SCN5A kodiert für den kardialen Natriumkanal (NaV1.5). Die Penetranz und Expressivität von SCN5A-Mutationen sind variabel. Mittlerweile wurde eine breite phänotypische Heterogenität von Brugada-assoziierten Varianten des SCN5A-Gens in Patienten und Tier-Modellen beschrieben. Neben genetischen und epigenetische Faktoren werden als Ursache weitere Modifikatoren und deren komplexes Zusammenspiel diskutiert. Zu den nicht-genetischen Modifikationen gehören das Geschlecht und das Alter. Etwa achtmal mehr Männer als Frauen sind vom BrS betroffen, typischerweise um das 40. Lebensjahr.

Das in der Arbeitsgruppe generierte SCN5A<sup>G1405R/+</sup>-Mausmodell gibt das humane BrS in der geschlechts- und altersabhängigen Vulnerabilität für ventrikuläre Tachykardien wieder. SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Männchen zeigen ab einem Alter von 10 Monaten spontane und induzierbare ventrikuläre Tachykardien. Werden SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Männchen orchietomiert oder mit einem kompetitiven Androgenrezeptor-Hemmer behandelt, zeigen sie diesen Phänotyp nicht mehr. SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Weibchen, die mit Dihydrotestosteron behandelt werden, gleichen ihren arrhythmogenen Phänotyp dem der SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Männchen an. Die SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Mutation führt zu einer verminderten Membranexpression von NaV1.5. In der Folge zeigt sich in funktionellen Untersuchungen von Einzelkardiomyozyten eine reduzierte maximale Natriumstromdichte. Auch für die Expression von NaV1.5 auf RNA- und Proteinebene lässt sich ein Geschlechtergradient nachweisen. In den phänotypisch betroffenen SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Männchen fand sich die niedrigste Membranexpression von NaV1.5. Die androgene Deprivation führt in SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Männchen zu einer vermehrten, die androgene Substitution in SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Weibchen zu einer verminderten NaV1.5-Proteindichte. Androgene modulieren also die Membranexpression von NaV1.5 und konsekutiv den arrhythmogenen Phänotyp im SCN5A<sup>G1408R/+</sup>-Mausmodell.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen erstmals eine mögliche Androgen-vermittelte Modulation der SCN5A-Expression im Mausmodell und identifizieren damit einen Mechanismus des geschlechtsabhängigen arrhythmogenen Phänotyps von SCN5A-loss-of-function-Mutationen. Eine androgene Modulation der SCN5A-Expression kann als Erklärungsmodell für die variable Penetranz und Expressivität von SCN5A Mutationen herangezogen werden. Die Kenntnis der molekularen Mechanismen könnte zukünftig die Identifikation neuer therapeutischer Ziele ermöglichen und die Therapie von Patienten mit loss-of-function-Mutationen und lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien verbessern.