

Amelie Lia Ziefer

Dr. med.

Die kardiale RXFP1-Überexpression als Therapieansatz der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Philip Raake

Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) betrifft knapp 50% aller Herzinsuffizienz-Patient*innen und wurde aufgrund fehlender Behandlungsoptionen jüngst als die kardiovaskuläre Erkrankung mit dem größten Handlungsbedarf bezeichnet. Dringend bedarf es innovativer Therapieansätze. Der *Relaxin family peptide receptor 1* (RXFP1) ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, welcher die Effekte des Peptidhormons Relaxin (RLN) vermittelt. In den letzten Jahrzehnten wurde eine pleiotrope Wirkung der RLN-RXFP1-Achse auf das kardiovaskuläre System bekannt. Das therapeutische Potential einer kardialen Überexpression des RXFP1 für die HFpEF-Behandlung ist jedoch bis heute unerforscht. In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese überprüft, ob eine kardiale RXFP1-Überexpression im Ang II-induzierten Mausmodell vor HFpEF schützt. Hierfür wurde in einem Vorversuch zunächst die Fragestellung untersucht, ob mit Hilfe einer optimierten Ang II-Infusion ein valides HFpEF-Modell generiert werden kann. Anschließend wurde anhand des Ang II-induzierten HFpEF-Modells überprüft, welche Effekte die kardiale RXFP1-Überexpression auf die ventrikuläre Funktion und das nachteilige myokardiale Remodeling unter HFpEF zeigt.

Zur Etablierung eines Ang II-induzierten HFpEF-Modells wurde 10-14 Wochen alten Wildtyp-Tieren Ang II in verschiedenen Dosen (0,75, 1 und 1,5 mg/kg/d) und über verschiedene Zeiträume (28 und 14 Tage) mit Hilfe subkutaner osmotischer Minipumpen infundiert. In der Hauptstudie wurde Wildtyp- und den humanen RXFP1-überexprimierenden transgenen Tieren (Tg(RXFP1)) 1,5 mg/kg/d Ang II über 14 Tage infundiert. Die kardiale Funktion und Morphologie wurde echokardiographisch verfolgt. Am Versuchsende erfolgte eine echokardiographische und hämodynamische Analyse der diastolischen Funktion sowie die Termination der Tiere. Organe wurden zur weiterführenden Untersuchung entnommen. Herzgewebe wurde morphologisch, histologisch sowie molekular analysiert.

Die 28-tägige Ang II-Infusion der Wildtyp-Tiere führte neben einer dosisabhängigen diastolischen Dysfunktion auch zu einem signifikanten Abfall der Ejektionsfraktion. Die auf 14

Tage begrenzte Infusion von 1,5 mg/kg/d Ang II induzierte hingegen eine diastolische Dysfunktion bei erhaltener Ejektionsfraktion sowie eine konzentrische Hypertrophie und prominente linksventrikuläre Fibrose. In der Hauptstudie wiesen die Tg(RXFP1) unter Ang II-Infusion im Vergleich zu den Wildtyp-Tieren einen Erhalt der diastolischen und systolischen Funktionsparameter sowie eine reduzierte pulmonale Stauung auf. Weiterhin konnte in der histologischen Analyse eine signifikant reduzierte interstitielle Fibrose demonstriert werden, welche mit einer Expressionsregulation der Kollagene sowie Fibrose-modulierender Mediatoren, insbesondere von CTGF, assoziiert war. Schließlich wurde in Tg(RXFP1) eine abgeschwächte kardiale Hypertrophie, angezeigt durch eine Reduktion des relativen Herzgewichts, der Aktivität des fetalen Genprogramms sowie der kardiomyozytären Querschnittsflächen nachgewiesen.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die Infusion von Ang II bei optimierter Dosis (1,5 mg/kg/d) und Infusionszeitraum (14 Tage) ein Modell generiert, welches die zentralen kardialen Phänotypen der HFpEF abbildet. Es konnte erstmals demonstriert werden, dass die kardiale Überexpression von RXFP1 in einem in-vivo-Modell der HFpEF die diastolische und systolische Funktion bewahrt und durch potent antifibrotische und antihypertrophe Effekte vor ungünstigem myokardialen Remodeling schützt. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die antifibrotische Wirkung der RXFP1-Überexpression u.a. durch eine reduzierte kardiomyozytäre Sekretion des profibrotischen Glykoproteins CTGF vermittelt ist.

Zusammenfassend konnte belegt werden, dass die kardiale RXFP1-Überexpression vor der Entwicklung einer HFpEF im Ang II-induzierten Modell schützt. Vor dem Hintergrund mangelnder Behandlungsoptionen stellt die RXFP1-Überexpression einen potenziellen neuartigen Therapieansatz für die HFpEF dar. In zukünftigen in-vitro-Studien sollen die zugrundeliegenden Mechanismen der protektiven Wirkung von RXFP1 weiter entschlüsselt werden. Schließlich regen die vorliegenden Ergebnisse eine weitere Translation mit dem Ziel der Entwicklung einer RXFP1-Gentherapie an HFpEF-Patient*innen an.