

Christophe Weber  
Dr. med.

## **AAV6-S100A1 Gentherapie der Herzinsuffizienz an einem klinisch relevanten Großtiermodell in vivo: Fortschritt in therapeutischer Effizienz und Biosicherheit?**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Patrick Most

Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten internistischen Krankheitsbildern der westlichen Welt und war in den letzten Jahren die häufigste Ursache für eine stationäre Krankenhausbehandlung. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind noch vor den Krebskrankungen die häufigsten Todesursachen in Deutschland. Verantwortlich hierfür ist ein Mangel an gezielten Behandlungen, die die zugrundeliegenden molekularen Defekte der Herzinsuffizienz adressieren. Die Gentherapie, die eine intrazelluläre Korrektur eines Pathomechanismus erlaubt, hat in den Jahren deutliche Fortschritte erzielen können und ist eine vielversprechende Methode, um dauerhaft Erkrankungen zu therapieren. Das positiv inotrop wirkende, kalziumbinde Protein S100A1 ist ein zentraler Regulator der intrazellulären Kalziumhomöostase und der elektromechanischen Kopplung in Kardiomyozyten. Die gestörte intrazelluläre Kalziumhomöostase in der Herzinsuffizienz ist maßgeblich mitverantwortlich für die Abnahme der kontraktilen Funktion und für das Risiko von Herzrhythmusstörungen. Eine Wiederherstellung der in der Herzinsuffizienz runterregulierten S100A1-Expression durch Gentherapie mittels adeno-assoziierten-Viren (AAV) konnte sowohl in Zell- und Kleintiermodellen als auch am klinisch relevanten Großtiermodell des Schweines die Myokardfunktion bessern und das kardiale Remodelling verringern. Durch Verwendung des AAV-Serotyp 6 als Vektor zur Gentherapie lässt sich im Vergleich zum AAV-Serotyp 9 eine deutlich höhere Expression des verwendeten therapeutischen Proteins im Myokard erreichen. Ziel dieser Arbeit war es, die S100A1 Gentherapie mittels AAV-Serotyp 6 am Schweinmodell erfolgreich durchzuführen und die Effektivität zu prüfen. Zudem sollte eine hohe S100A1 Expression in Bezug auf Biosicherheit mit kardialen und extrakardialen Nebenwirkungen untersucht werden. In der Studie wurde ein Schweinmodell der ischämischen Kardiomyopathie genutzt. Die Induktion der Herzinsuffizienz erfolgte an Versuchstag 1 durch 120-minütige Okklusion des Ramus circumflexus mittels inflatierten Ballons mit anschließender Reperfusion. Nach 2 Wochen wurden die Tiere nach Evaluation der Herzfunktion, randomisiert und der kardialen Retroinfusionstherapie unterzogen. Als Vergleichsgruppen zu den mit AAV6-S100A1 behandelten Tieren diente neben einer Gruppe scheinoperierter Tiere ohne Infarkt, je eine Gruppe von Infarkttieren, die einen nicht-therapeutischen AAV6-Luciferase Kontrollvirus oder eine Natrium-Chlorid-Lösung erhielten. Weitere 12 Wochen später erfolgte die finale Erhebung der in vivo-Messungen der kardialen Funktion mittels Echokardiographie und intraventrikulärer Druckmessung sowie die elektrophysiologischen Untersuchungen. Anschließend wurden die Blut- und Gewebeproben asserviert, die in Hinblick auf Transgenexpression und kardiale Umbauvorgänge untersucht wurden. Nach kardialer Therapie mit AAV6-S100A1 konnte eine bis zu 95-fach erhöhte myokardiale Expression erreicht werden. Diese ist im Vergleich zu AAV9-S100A1 (bis 5,4-fach) deutlich höher, aber auch inhomogener mit 'hot spots' und angrenzenden Regionen mit niedriger oder fehlender Expression. Im Vergleich zu den infarzierten Kontrollgruppen konnte

eine Besserung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Abnahme der Herzinsuffizienzparameter erzielt werden. Diese Ergebnisse waren jedoch weniger stark ausgeprägt als in der Vorstudie bei Verwendung des Serotyp 9 als Vektor. Trotz der sehr hohen und inhomogenen S100A1 Expression nach AAV6-Gentherapie konnten weder klinische, noch elektrophysiologische oder laborchemische kardiale oder extrakardiale Nebenwirkungen festgestellt werden. Die Resultate unterstreichen die Machbarkeit und Effektivität einer AAV6-S100A1 Gentherapie und zeigen das breite therapeutische Fenster von S100A1. Zudem konnten neue wichtige Erkenntnisse zur Biosicherheit gewonnen werden. Die vorliegende Studie zeigt das Potenzial der kardialen AAV6-S100A1-Gentherapie als innovativer Ansatz für eine Herzinsuffizienztherapie. Für einen sicheren und applizierbaren klinischen Einsatz sind jedoch noch weitere Studien wie zum Beispiel zur Dosis-Wirkung erforderlich. Insbesondere die Applikationsmethode und die Optimierung des Vektors für eine gezieltere gewebespezifische Therapie stellen weiterhin Herausforderungen dar. Zukünftige Studien und die rasant fortschreitende Entwicklung auf dem Gebiet der Gentherapierforschung erwecken die Hoffnung, dass solche innovativen Therapien in den nächsten Jahren das komplexe Gebiet der Herzinsuffizienztherapie im klinischen Alltag bereichern werden.