

Sandra Ames

## **CMV-MLC-Luc-SV40: Ein neues Konstrukt zur herzmuskelspezifischen Überexpression von Proteinen ? Nutzen für eine mögliche Gentherapie**

Geboren am 30.08.1971 in Wadern

Abitur am 24.05.1991 in Lebach

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 1998/99

Physikum am 13.09.1993 an der Universität des Saarlandes in Homburg

Klinisches Studium in Homburg, Brüssel, Kopenhagen und Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Galveston / Texas / USA

Staatsexamen am 24.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. H.A. Katus

Gentherapeutische Ansätze eröffnen neue Behandlungsmöglichkeiten für Herz-Kreislaufkrankungen. Eine mögliche Expression des therapeutischen Gens außerhalb des Zielgewebes könnte jedoch zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Daher ist es für eine klinische Anwendung erforderlich, die Expression durch eine geeignete regulatorische Sequenz auf das Zielgewebe zu begrenzen. Der Myosin-Leichtketten-2v-Promotor ermöglicht eine spezifische Genexpression im ventrikulären Myokard. Er besitzt allerdings den Nachteil, daß die Expression im adulten Myokard niedrig ist.

In dieser Arbeit sollte daher versucht werden, das Expressionsmuster des 2,1 kb-MLC-2v-Promotors so zu verändern, daß die Expression im adulten Gewebe verstärkt wird und möglichst herzspezifisch bleibt.

Hierzu wurde ein CMV-Enhancer mit dem MLC-2v-Promotor verknüpft. Es kam zu der erwarteten Expressionssteigerung in der erwachsenen transgenen Maus bei einem Verlust der Spezifität zugunsten des Skelettmuskels. Im neonatalen Myokard dagegen führte das Vorschalten des CMV-Enhancers zu einer niedrigeren Aktivität des MLC-2v-Promotors.

Der Nachteil des Spezifitätsverlustes zugunsten des Skelettmuskels beim CMV-MLC-Luc-SV40-Konstrukt könnte im Hinblick auf eine Gentherapie durch einen geeigneten Applikationsweg ausgeglichen werden. Damit bietet das CMV-MLC-Luc-SV40-Konstrukt die Möglichkeit, neue Ansätze zur Behandlung myokardialer Erkrankungen durch hochspezifischen Gentransfer zu entwickeln.