

Christoph Lederer

Dr. med.

Ventrikuläre Überexpression des humanen Relaxin-Rezeptors als gentherapeutischer Ansatz bei chronischer Herzinsuffizienz

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Philip Raake

Die chronische Herzinsuffizienz bildet unter pathophysiologischen Gesichtspunkten die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen. Kommt es bei herzinsuffizienten Patienten zu einem Versagen der physiologischen Kompensationsmechanismen, spricht man von kardialer Dekompensation, welche den häufigsten Grund für eine Hospitalisierung darstellt. Eine besondere Herausforderung für die kardiovaskuläre Medizin und Forschung sind Patienten, die sich refraktär gegenüber der aktuellen Therapie zeigen und häufig nur noch von einer Herztransplantation oder implantierbaren Herzunterstützungssystemen profitieren. Insbesondere solchen Patienten bietet die kardiale Gentherapie mit direkter Intervention in gestörte intrazelluläre Signalwege einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz.

Dem Peptidhormon Relaxin wird ein vielfältiges kardioprotektives Wirkprofil zugeschrieben. In humanen Myokardproben gesunder und herzinsuffizienter Patienten wurden zudem stark positiv inotrope Effekte entdeckt, die sich interessanterweise auf die Atrien beschränkten. Bei Betrachtung des Relaxinrezeptor (RXFP1)-Profils fällt auf, dass dieser in den Atrien stark exprimiert wird, während er in den Ventrikeln fast vollständig fehlt. Die auf Relaxinstimulation ausbleibende inotrope Antwort ist demzufolge wahrscheinlich auf die fehlende ventrikuläre Rezeptorexpression zurückzuführen. Eine Überexpression des RXFP1-Rezeptors in ventrikulärem Myokard mittels gentherapeutischer Verfahren könnte die kardiale Relaxinwirkung deutlich verstärken.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den humanen Relaxinrezeptor (huRXFP1) in ventrikuläre Kardiomyozyten eines Tiermodells der chronischen Herzinsuffizienz einzubringen und nach anschließender Rezeptorstimulation durch exogen appliziertes

Relaxin mögliche therapeutische Effekte zu untersuchen. Besonderes Augenmerk lag auf einer potenziellen Beeinflussung der kardialen Pumpfunktion, da eine direkte Verbesserung der systolischen Dysfunktion die auf lange Sicht schädliche neurohumorale Überaktivierung bei Herzinsuffizienz normalisieren könnte.

Als Tiermodell der chronischen Herzinsuffizienz diente in dieser Studie die „Transverse Aortic Constriction“. Dabei wird mittels einer Aortenligation eine Stenose induziert, die über eine Erhöhung der Nachlast zu chronischer Herzinsuffizienz führt. Zum spezifischen Gentransfer in ventrikuläre Kardiomyozyten wurden modifizierte Adeno-assoziierte virale Vektoren (AAV) eingesetzt.

Die Versuchstiere wurden in insgesamt 6 Gruppen eingeteilt. 2 Gruppen erhielten eine Sham-Operation ohne Aortenkonstriktion, einen nicht-therapeutischen Luciferase-AAV sowie entweder Relaxin oder eine Natriumchloridlösung. 2 weitere Gruppen erhielten eine Aortenkonstriktion, einen nicht-therapeutischen Luciferase-AAV sowie entweder Relaxin oder eine Natriumchloridlösung. Die verbliebenen 2 Gruppen erhielten eine Aortenkonstriktion, den therapeutischen huRXFP1-AAV sowie entweder Relaxin oder eine Natriumchloridlösung.

Eine Woche nach Aortenkonstriktion/Sham-OP wurden die Versuchstiere, nach echokardiographischer Beurteilung der Herzfunktion, dem AAV-Gentransfer unterzogen. 4 Wochen post OP bzw. 3 Wochen nach dem Gentransfer wurden die Tiere erneut echokardiographisch evaluiert und die kontinuierliche Relaxin- oder Natriumchlorid-Gabe über weitere 4 Wochen begonnen. Eine abschließende Beurteilung der Herzfunktion erfolgte am Versuchstag 56, d.h. 7 Wochen nach dem Gentransfer. Zusätzlich wurden Gewebe- und Blutproben asserviert und im Hinblick auf Transgenexpression, Relaxin-Plasmapiegel und Marker kardialer Umbauvorgänge untersucht.

3 Wochen nach dem huRXFP1-Gentransfer zeigte sich eine moderate, jedoch nicht signifikante Verbesserung der kardialen Pumpkraft gegenüber Luciferase-Kontrolltieren. Die sich anschließende vierwöchige Rezeptorstimulation mit exogen appliziertem Relaxin demonstrierte eine gegenüber Luciferase-Kontrolltieren signifikant verbesserte linksventrikuläre Pumpfunktion in denjenigen Tieren, in denen der huRXFP1 ventrikulär überexprimiert wurde. In Einklang mit der funktionellen Verbesserung stand die Normalisierung des fetalen Genprogramms auf Sham-Werte.

In der vorliegenden Studie wurden zum ersten Mal Relaxineffekte auf das ventrikuläre Myokard in einem *in vivo*-Modell der chronischen Herzinsuffizienz untersucht. Für zukünftige Studien ist die Untersuchung der molekularen Signalwege, die der beobachteten Kontraktilitätssteigerung zugrunde liegen, essentiell. Dabei muss geklärt werden, inwieweit das RXFP1-Relaxin-Signaling den intrazellulären Calciumhaushalt von Kardiomyozyten beeinflusst. Voraussetzung dafür ist eine stabile ventrikuläre RXFP1-Expression, die, neben einem verbesserten kardialen Gentransfer, am ehesten in einer transgenen huRXFP1-exprimierenden Mauslinie realisiert werden kann. Trotz des vielversprechenden Ansatzes der huRXFP1-Gentherapie bedarf es einer Evaluierung der therapeutischen Effekte in einem human-relevanten Großtiermodell, bevor eine klinische Anwendung denkbar ist.