

## Elektrische Weiterleitung im Herzen besser / Reduzierte Herzrhythmusstörungen nach Herzinfarkt mittels Gentherapie

**Bei einem Herzinfarkt sterben Herzmuskelzellen ab und werden durch Narbengewebe ersetzt. Dadurch ist die elektrische Erregungsausbreitung im Herz gestört und Herzrhythmusstörungen können sich entwickeln. Um diese Komplikation zu reduzieren, wollen Forschende des UKB und der Uni Bonn die elektrische Weiterleitung im Narbengewebe teils wiederherstellen. Dazu entwickelten sie in Mäusen eine gentherapeutische Methode zur Anreicherung des Tunnelproteins Connexin 43, mit dem sich die elektrische Weiterleitung in der Infarkt Narbe verbessern lässt. So konnte die Häufigkeit von Rhythmusstörung nach einem Herzinfarkt gesenkt werden. Die Ergebnisse sind jetzt im „Journal of Physiology“ veröffentlicht.**

Bei einem schweren Herzinfarkt können viele Herzmuskelzellen absterben. Stattdessen bildet sich im Infarktgebiet eine Narbe, um dort die Herzwand zu stabilisieren. Bindegewebszellen, die sogenannten Fibroblasten (FB), sind der dominante Zelltyp im Narbengewebe. „Somit kann sich der Herzmuskel in diesem Bereich nicht zusammenziehen und auch die Reizleitung ist dort nachhaltig gestört“, sagt Prof. Dr. Wilhelm Röhl, Oberarzt im Herzzentrum des UKB und Mitglied in dem Transdisziplinären Forschungsbereich (TRA) „Life & Health“ der Universität Bonn. Sein Co-Korrespondenzautor Prof. Dr. Bernd K. Fleischmann vom Institut für Physiologie I am UKB und ebenfalls Mitglied im TRA „Life & Health“ der Universität Bonn, ergänzt: „Fibroblasten exprimieren nur geringe Mengen des Gap Junction-Proteins Connexin 43, das essentiell für die Reizweiterleitung zwischen den Herzmuskelzellen ist.“ Denn über das Tunnelprotein sind diese direkt miteinander elektrisch gekoppelt. Die elektrischen Signale können so extrem schnell von einer Herzmuskelzelle zur nächsten weitergeleitet werden. Jedoch kaum zwischen Fibroblasten der Infarkt Narbe, so dass vor allem in der Grenzzone zum vitalen Herzmuskel, fachsprachlich Myokard, Herzrhythmusstörungen entstehen können. Bis heute gibt es kaum Verfahren, welche die gezielte Behandlung des kardialen Narbengewebes im Herzen ermöglichen, was die therapeutischen Möglichkeiten stark einschränkt.

### **Bessere elektrische Verschaltung zwischen den Zellen des Narbengewebes**

Das Ziel des Bonner Forschungsteams war, eine effektive Methode zu finden, wie Connexin 43 in die Infarkt Narbe eingebracht werden kann. Dazu wurde als Gen-Fähre das Moloney Murine Leukemia Virus (MMLV), komplexiert mit magnetischen Nanopartikeln (MNP) und unter Anwendung eines Magnetfeldes in kardiale Fibroblasten eingeschleust. Diese Bindegewebszellen konnten daraufhin Connexin 43 herstellen. „Neu war die Verwendung des Retrovirus MMLV, das im Herzen relativ spezifisch in Fibroblasten, aber nicht in Herzmuskelzellen, Erbinformation hineinbringt, also fachsprachlich transduziert“, sagt Co-Erstautor Timo Mohr, Doktorand der Universität Bonn in der Herzmedizin am UKB. „In Kombination mit magnetischen Nanopartikeln verbleibt die Gen-Fähre größtenteils im Magnetfeld am gewünschten Ort.“ Zudem kombinierte das Bonner Forschungsteam die MMLV-Konstrukte mit dem Fluoreszenz-Reporter mCherry. „Mit diesem Konzept konnten wir in relativ kurzer Zeit eine substantielle Transduktion von Myo-Fibroblasten erreichen“, sagt Co-Erstautorin Dr. Miriam Schiffer, Postdoktorandin der Universität Bonn im Institut Physiologie I am UKB. Und das nicht nur außerhalb eines Organismus, sondern auch im Mausmodell: So injizierten die Forschenden drei Tage nach einem Herzinfarkt Mäusen die MMLV/MNP Komplexe direkt in den

Läsionsbereich, ebenfalls unter Anwendung eines Magnetfelds. Zwei Wochen später konnten sie eine erfolgreiche Transduktion von Fibroblasten in der Infarkt Narbe mittels des Fluoreszenz-Reporters in den Zellen nachweisen. Bei anschließenden funktionellen Untersuchungen zeigte sich, dass die Mäuse mit Connexin 43 im Infarkt Areal nur etwa halb so häufig an den gefährlichen Herzrhythmusstörungen litten, wie die Kontrolltiere, die dort nicht das Tunnelprotein produzieren konnten.

„Vom Ansatz her erscheint eine spätere klinische Anwendung dieser Therapie möglich – gegebenenfalls auch für Fragestellungen außerhalb des kardiovaskulären Systems. Zuvor müssen jedoch geeignete Retroviren zur Transduktion von menschlichen kardialen Fibroblasten identifiziert und die klinischen Ergebnisse in einem Großtiermodell bestätigt werden“, sagt Prof. Röll, der zusammen mit Prof. Fleischmann die Studie leitete.

### **Förderung und beteiligte Institute**

Die experimentellen Arbeiten erfolgten im Rahmen des von der DFG geförderten Verbundprojekts SFB 1425 (Universität Freiburg) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der TU München und dem Institut für Experimentelle Kardiovaskuläre Medizin der Universität Freiburg.

Wissenschaftliche Ansprechpartner:

### **Originalpublikation:**

Timo Mohr, Miriam Schiffer et al.: Efficient in vivo targeting of the myocardial scar using Moloney Murine Leukemia Virus complexed with nanoparticles; Journal of Physiology; DOI: <https://doi.org/10.1113/JP288020>