

P. Raake, S. Pleger

Stellenwert der Gentherapie bei Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist nach wie vor eine der zentralen Krankheitsentitäten, mit der sich der Kliniker konfrontiert sieht. Viele Herzerkrankungen, aber auch systemische Erkrankungen münden letztlich in eine Herzinsuffizienz. Die klinische Therapie basiert neben der Beseitigung der auslösenden Ursache auf pharmakologischen, elektrophysiologischen und herzchirurgischen Optionen. Ein noch im Experimentalstadium befindliches Verfahren zur Behandlung der Herzinsuffizienz ist die Gentherapie. Der vorliegende Beitrag beleuchtet dieses Thema aus der Sicht des Grundlagenwissenschaftlers, aber auch aus der Sicht des Klinikers. Es soll deutlich hervorgehoben werden, dass die Gentherapie derzeit sicherlich ein wissenschaftlich interessantes Konzept ist, es sich aber noch im Experimentalstadium befindet. Aktuell wurde durch Dr. Roger Hajjar (Mount Sinai Medical Center, New York, New York, USA) eine erste klinische Gentherapie-Studie zur Behandlung der Herzinsuffizienz (Phase I-II) initiiert; es müssen jedoch weitere experimentelle Ergebnisse aus Großtierexperimenten, aber auch die ersten klinischen Ergebnisse abgewartet werden, um das Potential der Gentherapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz sachgerecht und evidenzbasiert beurteilen zu können.

Warum Gentherapie? Der Standard der Herzinsuffizienztherapie heute ist die pharmakologische Therapie, natürlich neben elektrophysiologischen und herzchirurgischen Verfahren. Grundprinzip der pharmakologischen Therapie ist die Beeinflussung des Herzens über extrazelluläre Signaltransduktionswege und/oder extrazelluläre Rezeptoren. Durch die enorme Entwicklung des Verständnisses der pathophysiologischen und pathobiochemischen Zusammenhänge, die zur Entstehung und Progression der Herzinsuffizienz beitragen, wäre es erstrebenswert, intrazelluläre Signaltransduktionswege direkt zu beeinflussen. Es wäre somit viel direkter möglich dort ansetzen, wo möglicherweise die Ursache für die Schwäche der einzelnen Herzmuskelzellen entsteht. Pharmakologisch ist es relativ schwierig, den Intrazellularraum zu erreichen, um somit intrazelluläre Signaltransduktionswege direkt anzugreifen. Grundsätzlich ermöglicht eine Gentherapie, mit Hilfe eines viralen Vektors genomisches Material in die Zelle einzubringen (Abb. 1). Das genomische Material wird in der Zelle freigesetzt und abgelesen. Folglich wird ein Peptid oder ein Protein hergestellt, das seine Wirkung direkt in der Zelle entfalten und somit direkt intrazelluläre Signaltransduktionswege verändern kann. Auf diese Weise könnten die der Herzinsuffizienz

Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitäts-Klinikum Heidelberg

Raake P, Pleger S (2010) Stellenwert der Gentherapie bei Herzinsuffizienz. Tx Med 22: 83-90

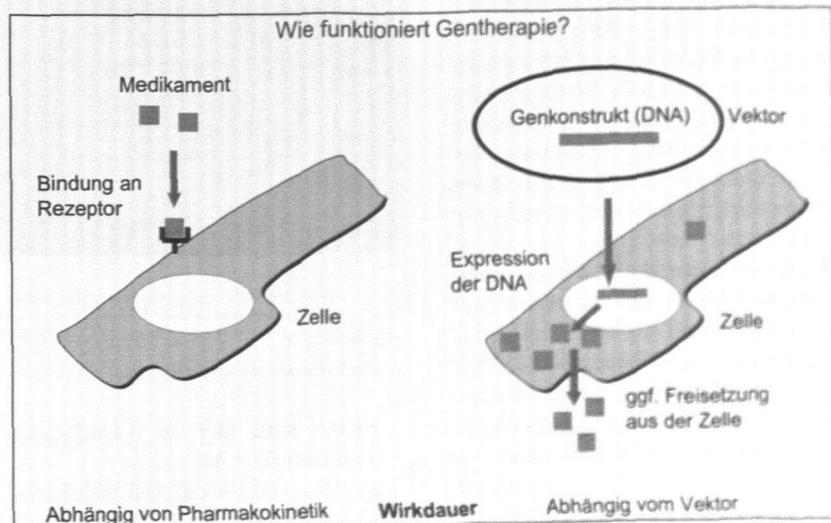


Abbildung 1 (modifiziert nach O. J. Müller, Heidelberg)

zu Grunde liegenden intrazellulären Veränderungen sehr viel direkter beeinflusst werden. Zudem ermöglicht eine Gentherapie durch 1.) ein Organ-selektives, herzspezifisches Applikationsverfahren für die Vektoren, 2.) durch den Einsatz von Vektoren mit hohem Kardiotropismus und 3.) durch den Einsatz herzspezifischer Promotoren (die dafür sorgen, dass das Konstrukt nur in Herzmuskelzellen abgelesen wird), die Expression des Transgens und somit mögliche Nebenwirkungen auf das Zielgewebe zu beschränken.

Welche Voraussetzungen müssen erfüllt werden, um eine Gentherapie der Herzinsuffizienz überhaupt durchführen zu können? Die Gabe des Vektors – heutzutage verwendet man vorwiegend virale Vektoren – soll natürlich hauptsächlich auf das Herz beschränkt sein, und eine Verteilung auf den restlichen Körper ist weitestgehend zu verhindern (Abb. 2). Es wird daher zunächst ein Applikationsverfahren benötigt, mit dem der virale Vektor selektiv in das Herz eingebracht werden kann.

Aus unserer Sicht sind drei mögliche Applikationsverfahren klinisch relevant, um einen effektiven Gentransfer am Herzen erreichen zu können. Diese sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

1. Das erste Verfahren ist die chirurgische intramyokardiale Direktinjektion (IMD, transepikardial). Hierzu injiziert der Chirurg, z. B. während einer Bypassoperation, zusätzlich die Vektorlösung über eine Spritze direkt in den Herzmuskel (siehe Abb. 3).
2. Das zweite Verfahren, das auch dem Kardiologen offen steht, ist die perkutane intramyokardiale Direktinjektion (transendokardial) (Abb. 4). Hierzu wird ein Injektionskatheter in das Lumen des linken Ventrikels eingebracht und an die Wand des Herzens herangeführt. Anschließend wird eine Kanüle ausgefahren, über die die Vektorlösung direkt in die Herzmuskelwand eingespritzt werden kann.
3. Das dritte Verfahren, das wir selbst mitentwickelt haben, ist die retrograde Applikation der Vektoren über die Koronarvenen. Hierbei wird ein Katheter während einer Herzkatheteruntersuchung in das koronarvenöse System über den Koronarsinus eingelegt. Dieser Katheter hat an der Spitze einen kleinen Ballon, mit dem das koronarvenöse Gefäß blockiert

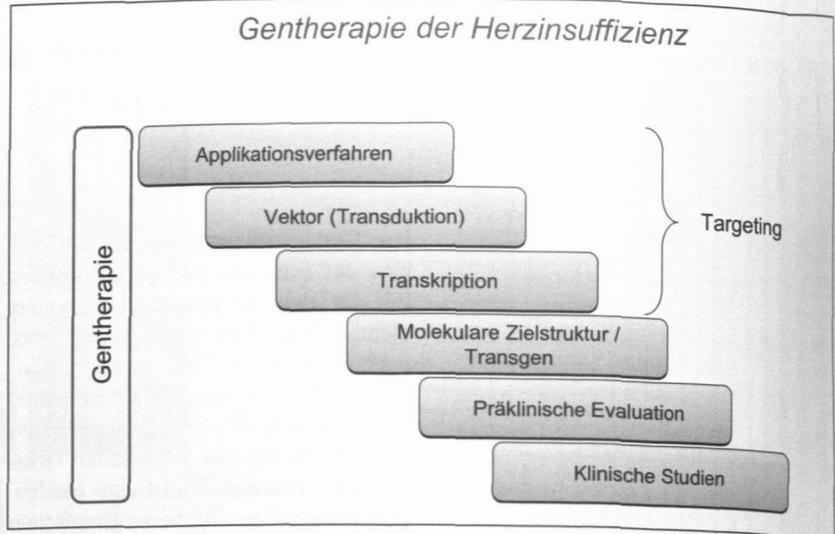


Abbildung 2

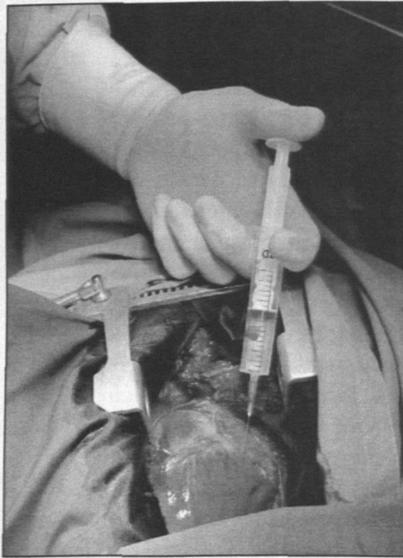


Abbildung 3

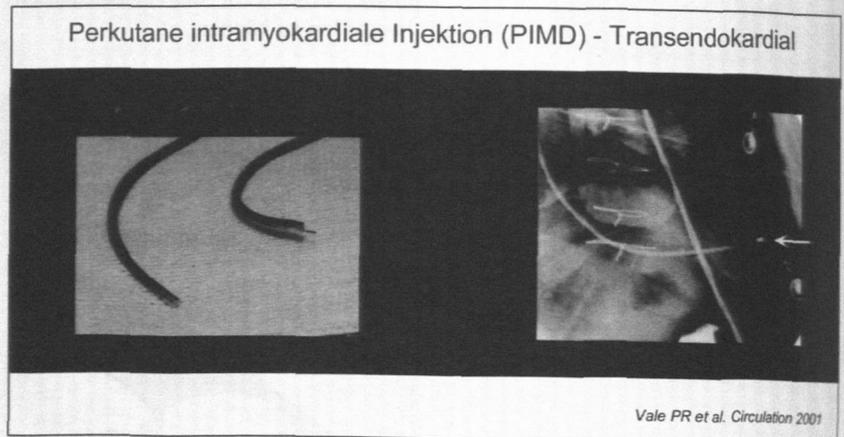


Abbildung 4

werden kann, und die Vektorlösung wird dann über das venöse System in das Herz eingebracht. Das abgebildete Angiogramm (Abb. 5) zeigt den Katheter, wie er in der Koronarvene

liegt. Er ist an der Spitze geblockt, und das Kontrastmittel stellt das koronarvenöse System dar.

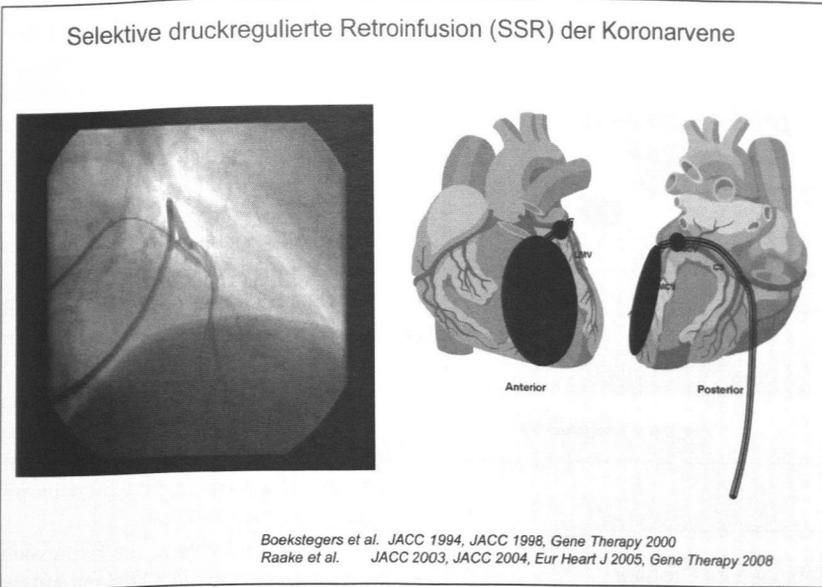


Abbildung 5

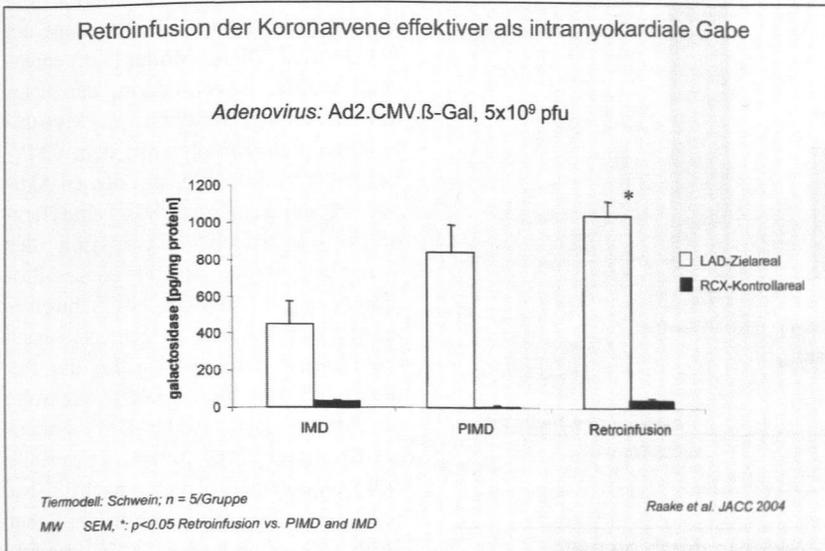


Abbildung 6

Virale Vektoren

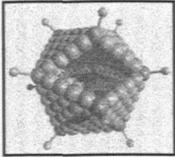
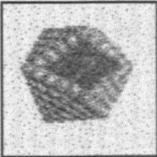
Adenovirus	Adeno-assoziiertes Virus (AAV)
	
<ul style="list-style-type: none"> • Effizienter Transfer • Einfache Herstellung 	<ul style="list-style-type: none"> • Stabile Langzeit-Genexpression (bis zu 1 Jahr) • Niedrige Immunogenität, keine viralen Gensequenzen • Transduktion von teilenden und nicht-teilenden Zellen
<ul style="list-style-type: none"> • Transiente Expression • Immunogenität 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexe Produktion • Verpackbare DNA auf ca. 4,6kb limitiert

Abbildung 7 (modifiziert nach O. J. Müller, Heidelberg)

Wir haben diese drei Verfahren tierexperimentell am Schweinemodell verglichen und dabei ein Adenovirus mit einem β-Galactosidase-Reportergen benutzt. Wir konnten zeigen, dass die Gabe über den Katheter am effektivsten ist, wobei das chirurgische Verfahren und die perkutane transendokardiale Injektion sicherlich ebenfalls effektive Applikationsverfahren darstellen (Abb. 6). Die retrograde Gabe bietet den Vorteil, dass man das Virus sehr gleichmäßig/homogen im Zielareal verteilen kann, während bei Applikation über mehrere Injektionen eine nur inhomogene Verteilung erreicht wird. Es wären dann sehr viele Injektionen notwendig, um einen gleichmäßigen Gentransfer im Zielareal umzusetzen.

Des Weiteren wird ein Vektor benötigt, um das genetische Material in die Zellen einzuschleusen. Wir arbeiten heute hauptsächlich mit viralen Vektoren, einerseits Adenoviren und andererseits Adeno-assoziierten Viren (AAV). Grundsätzlich erlauben Adenoviren einen sehr effizienten Transfer und sind relativ einfach herzustellen. Nachteilig ist die eher kurze/transiente Expression des Transgens. Zudem sind Adenoviren immunogen, wengleich dieser Nachteil durch neuere Generationen von Adenoviren umgangen werden soll. Dahingegen erlauben AAVs einen relativ stabilen Langzeit-Gentransfer und sind kaum immunogen (Abb. 7). Ein Nachteil dieser Viren ist bislang, dass das Transgen, das in ein solches Virus verpackt werden kann, auf ca. knapp 5000 Basenpaare limitiert ist, auch wenn jetzt mit neueren Konstrukten versucht wird, diese Limitation zu umgehen.

In Abbildung 8 soll die unterschiedliche Kinetik von Adenoviren und Adeno-assoziierten Viren in einem Mausmodell verdeutlicht werden. Es zeigt sich, dass Adenoviren das Ziel-Gen (im vorliegenden Fall das Reportergen Luciferase) unmittelbar exprimieren. Die Reportergenaktivität fällt allerdings rasch wieder ab. Für die Behandlung der chronischen Erkrankung Herzinsuffizienz sind Adenoviren somit nicht geeignet. Nach Gabe von Adeno-assoziierten Viren dauert es etwas länger, bis die Reportergenaktivität nachweisbar wird, allerdings erlauben AAVs dann einen stabilen Langzeit-Gentransfer. Ein weiterer interessanter Aspekt von AAVs ist das Potential, den Kardiotropismus durch den Einsatz unterschiedlicher AAV-Serotypen zu erhöhen. Unter

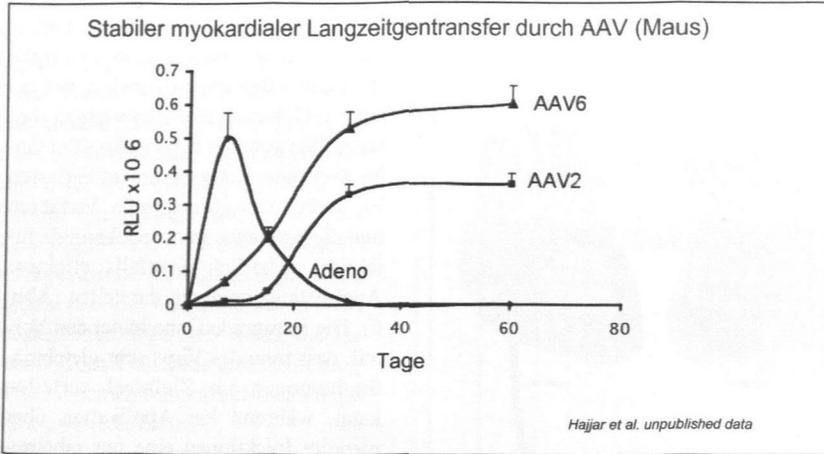


Abbildung 8

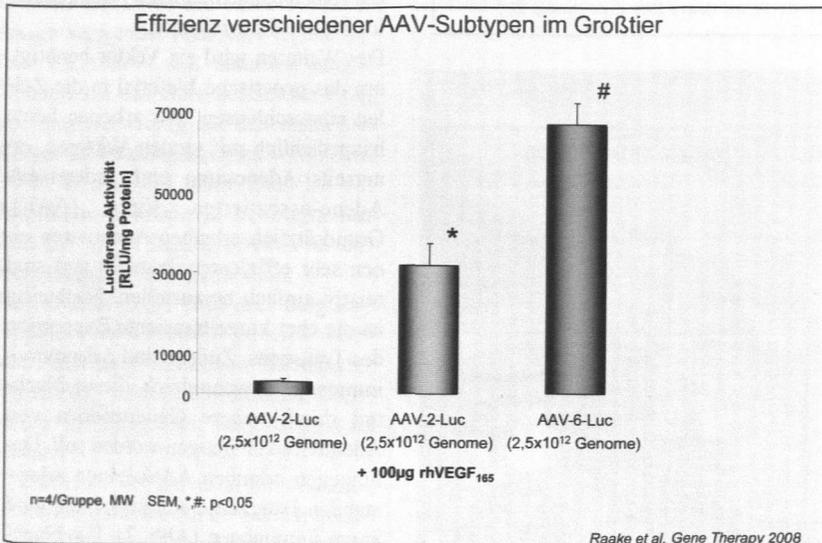


Abbildung 9

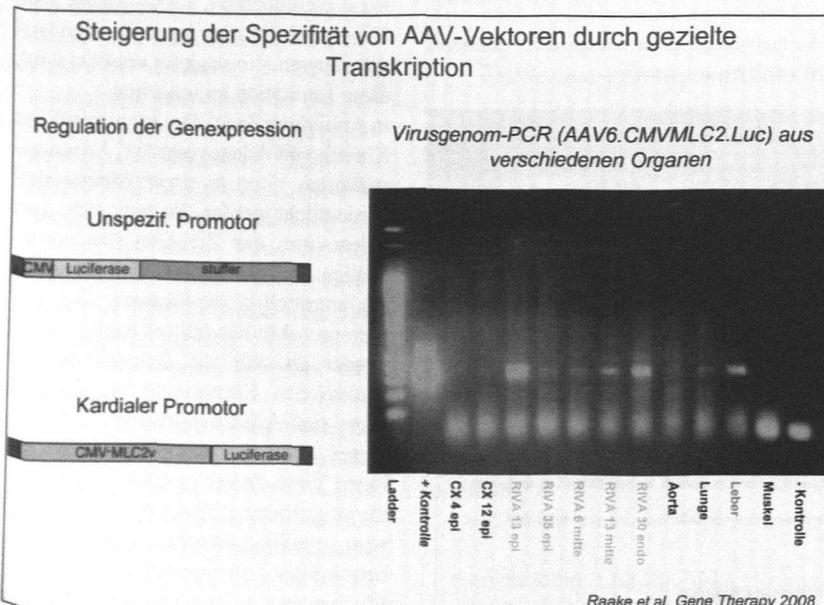


Abbildung 10

den bekannten AAV-Serotypen scheinen vor allem die AAV-Serotypen 2, 6 und 9 über einen hohen Kardiotropismus zu verfügen. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe kardio-vasculärer Gentransfer um PD Dr. med. Oliver Müller (Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland) haben wir den AAV-Serotyp 2 mit dem AAV-Serotyp 6 erstmals in einem klinischen Großtiermodell (Schwein) verglichen (siehe Abb. 9). Wir konnten zeigen, dass der AAV-Serotyp 6 zu einer effektiveren Expression des Transgens in Herzmuskelzellen führt im direkten Vergleich mit AAV2.

Eine dritte Möglichkeit, die Expression des Transgens auf den Herzmuskel zu beschränken, ist das transkriptionelle Targeting unter Verwendung herzmuskelzell-spezifischer Promotoren. Ein Konzept, das in der Arbeitsgruppe um PD Dr. med. Oliver Müller (s.o.) entwickelt wurde, besteht darin, den herzmuskelzell-spezifischen Myosin-Leichtketten-Promoter mit dem CMV-Enhancer zu koppeln, um dessen Aktivität zu steigern. Somit kann eine Herzmuskel-spezifische Expression des Transgens unter Kontrolle dieses Promoters erzielt werden. Am Schweinemodell konnten wir zeigen, dass nach Applikation eines AAVs, der das Reportergen Luciferase unter Kontrolle des Myosin-Leichtketten-CMV-Enhancer-Promoters exprimiert, vektorielle DNA einerseits im Herzen nachweisbar ist, aber andererseits auch in der Leber (Abb. 10). Durch den kardial-spezifischen Promotor bleibt die Expression des Zielgens – in diesem Falle das Reportergen Luciferase – allerdings auf die Herzmuskelzelle begrenzt. In der Leber konnte keine Luciferase-Aktivität nachgewiesen werden. Der Einsatz dieses kardial-spezifischen Promotors erlaubt es also, die Expression des Zielgens auf die Herzmuskelzelle zu beschränken, um so schädliche Effekte an anderen Organen zu verhindern. Die Voraussetzungen für einen effektiven kardialen Gentransfer haben wir intensiv diskutiert. Wir wollen uns nun möglichen molekularen Zielstrukturen zuwenden, um das intrazelluläre Ziel einer kardialen Gentherapie genauer zu beleuchten. Aus einem besseren Verständnis der molekularen, intrazellulären Veränderungen bei Herzinsuffizienz wurden verschiedene mögliche molekulare Zielstrukturen für eine Genthera-

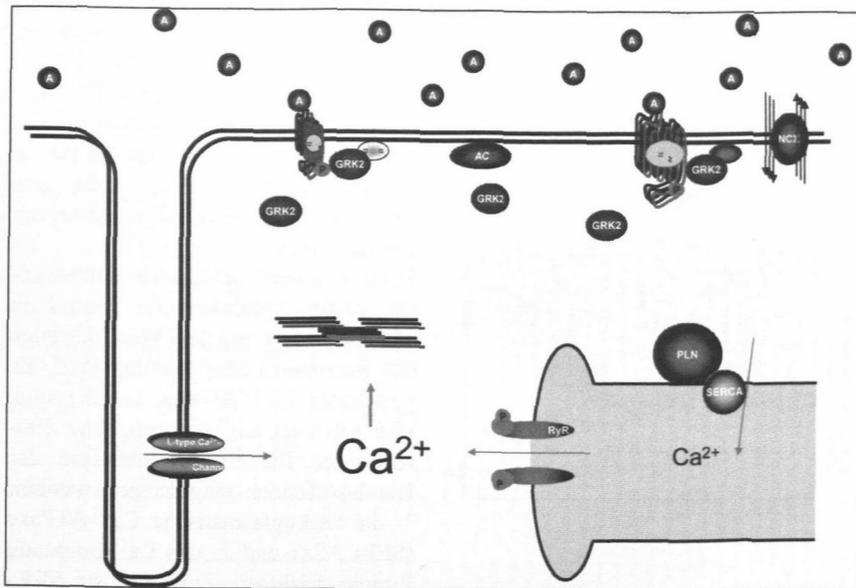


Abbildung 11 (Vinge, Raake, Koch *Circ Res* 2008)

pie der Herzinsuffizienz definiert. Es sollen nun exemplarisch drei Konzepte vorgestellt werden, die aus meiner Sicht hohes Potential für eine mögliche klinische Anwendbarkeit haben. Ein Konzept (β ARKct, ein GRK2-Inhibitor) betrifft das beta-adrenerge System, das in der versagenden Herzmuskelzelle stark verändert ist. Zudem möchte ich zwei weitere Konzepte (SERCA2a und S100A1) ansprechen, die den Kalziumstoffwechsel in der Herzmuskelzelle betreffen, der auch massive Störungen aufweist und letztendlich zum Pumpversagen beiträgt (Abb. 11).

Ein Konzept, an dem ich selbst mitgearbeitet habe, befasst sich mit der G-Protein-gekoppelten Rezeptor-Kinase 2 (GRK2) als molekulare Zielstruktur. Eine Kinase ist ein Protein, das ein anderes Protein phosphoryliert und somit dessen Aktivität steuert (Abb. 12). GRK2 wird in der Herzinsuffizienz hochreguliert und moduliert u. a. die β -adrenerge Signaltransduktion in der Herzmuskelzelle.

Bereits im Jahr 1993 konnte gezeigt werden, dass GRK2 – damals noch als β ARK1 (β -adrenerge Rezeptor-Kinase 1) bezeichnet – bei Patienten mit dilatativer und ischämischer Kardiomyopathie hochreguliert ist. Es war relativ lange unverstanden, ob es sich bei dieser Hochregulation von GRK2 wirklich um einen adaptiven Prozess handelt, d.h. dass sich die Zelle damit selbst schützt, oder um einen maladaptiven Prozess. Um diese Frage zu beantworten, stellten wir eine konditionelle Knock-out-Maus für GRK2 in Herzmuskelzellen her und untersuchten, wie sich der Kockout von GRK2 auf die Entstehung und das Voranschreiten der Herzinsuffizienz auswirken würde. Nach Myokardinfarkt – als Modell der ischämischen Kardiomyopathie – konnten wir dann interessanterweise beobachten, dass konditionelle GRK2 Knockout-Mäuse eine höhere Überlebensrate offenbarten als Wildtypmäuse. Abbildung 13 zeigt die Überlebensrate von konditionellen GRK2 Knockout- und Wildtypmäusen nach Myokardinfarkt. Diese und noch eine Fülle weiterer Beobachtungen an dieser Mauslinie, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, legen nahe, dass die Hochregulation von GRK2 in der Herzinsuffizienz als maladaptiv anzusehen ist und zur Entwicklung und Progression der Erkrankung beiträgt. GRK2 erscheint somit als geeignete molekulare Zielstruktur

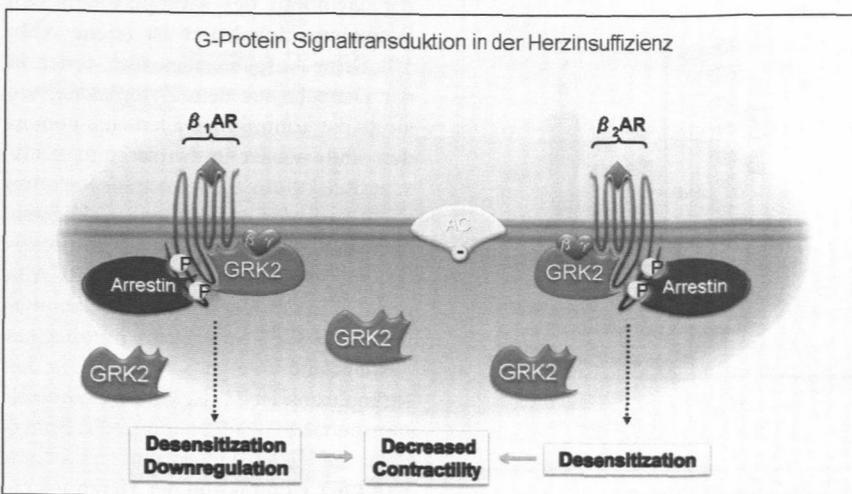


Abbildung 12

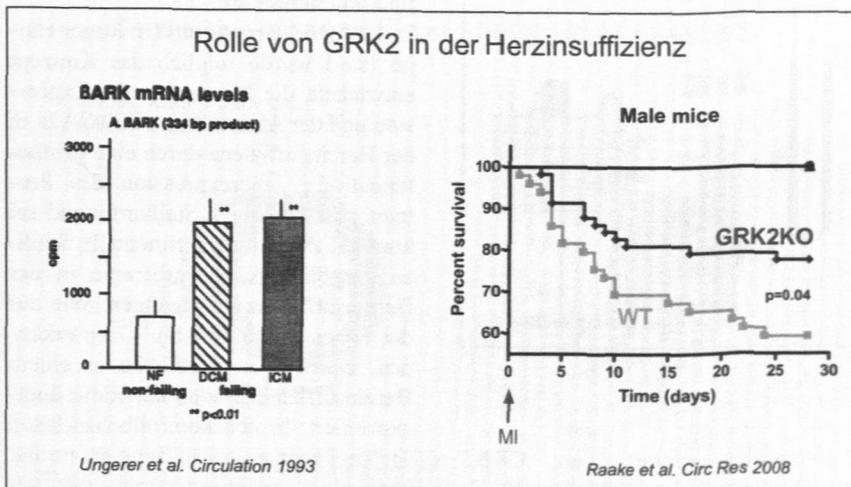


Abbildung 13

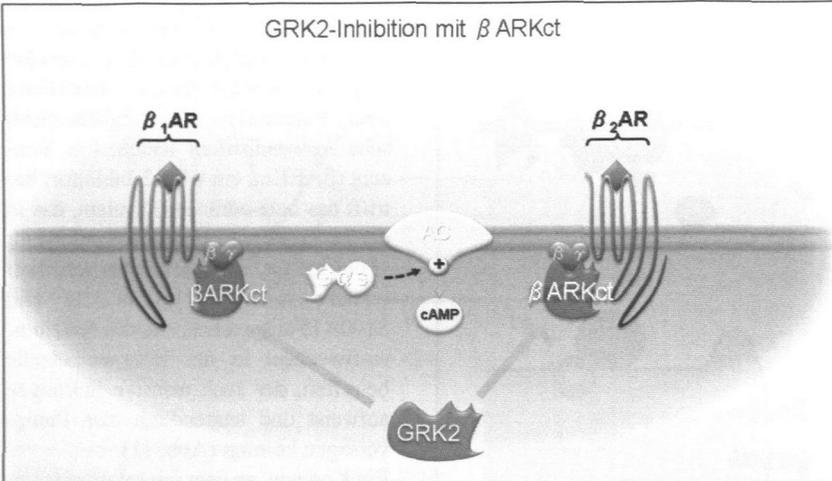


Abbildung 14

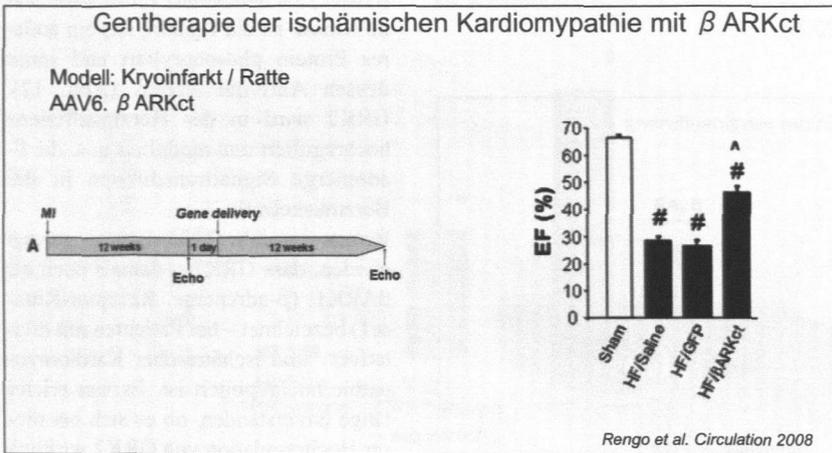


Abbildung 15

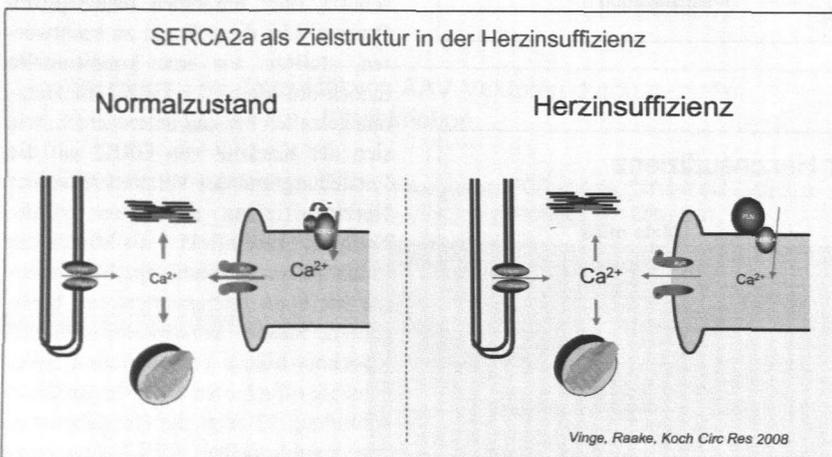


Abbildung 16

zeigt werden, dass die Expression von beta-ARKct mit Hilfe eines AAV zu einer Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens führt. Diese Studie sei nur stellvertretend genannt, da zudem in zahlreichen weiteren Studien der protektive Effekt von beta-ARKct aufgezeigt werden konnte.

Ferner erscheint der Kalziumstoffwechsel, dessen Veränderungen zentral an der Entstehung und dem Voranschreiten der Herzinsuffizienz beteiligt sind, als geeignetes Ziel für eine Gentherapie. Hier soll kurz auf zwei mögliche Zielstrukturen für eine Gentherapie der Herzinsuffizienz eingegangen werden: 1. die Sarkoplasmatische Ca²⁺-ATPase (SERCA2a) und 2. das Ca²⁺-bindende Protein S100A1. Zunächst zu SERCA2a: SERCA2a ist die sarkoplasmatische Ca²⁺-ATPase, ein Protein, das in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums lokalisiert ist (siehe Abb. 16). Seine Aufgabe ist es, Ca²⁺-Ionen in der Diastole aus dem Zytosol, wo sie an die kontraktile Elemente gebunden sind, wieder in das sarkoplasmatische Retikulum zurückzutransportieren und damit den zellinternen Ca²⁺-Speicher wieder aufzufüllen. Die Expression und die Aktivität von SERCA2a nehmen in der Herzinsuffizienz ab, wodurch der Ca²⁺-Spiegel im Zytosol ansteigt und weniger Ca²⁺-Ionen in das sarkoplasmatische Retikulum zurücktransportiert werden. Folglich stehen dem Ca²⁺-Transienten, der treibenden Kraft der Kontraktion der Herzmuskelzelle, weniger Ca²⁺-Ionen zur Verfügung, und die kontraktile Myokardfunktion nimmt ab.

In der Arbeitsgruppe um Dr. Roger Hajjar (s.o.) wurde folglich das Konzept entwickelt, die Minderung der Expression und der Aktivität von SERCA2a in der Herzinsuffizienz durch eine gentherapeutische Überexpression des Proteins auszugleichen. Stellvertretend sei kurz auf zwei tierexperimentelle Studien zur SERCA2a-Gentherapie in der Herzinsuffizienz eingegangen. Wie auf der linken Spalte in Abb. 17 zu erkennen, wurde hier SERCA2a in einem Herzinsuffizienzmodell der Ratte überexprimiert. In den kontrollbehandelten Tieren wurde eine sehr hohe Mortalität beobachtet, während Tiere, die mit SERCA2a behandelt wurden, letztlich eine höhere Überlebensrate aufzeigten. Ferner wurde eine Gentherapie mit SERCA2a an einem Herzinsuffizienzmodell am Großtier (künstliche Mitral-

tur zur Behandlung der Herzinsuffizienz.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Walter J. Koch (Center for Translational Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA) konnte zeigen, dass durch die Expression des

C-terminalen Endes von GRK2 (beta-ARKct) eine Hemmung der GRK2-Aktivität in der Herzmuskelzelle erzielt werden kann (Abb. 14). Abbildung 15 zeigt aktuelle Daten aus dem Labor von Prof. Koch. Hier konnte an einem Kryoinfarkt-Modell an der Ratte ge-

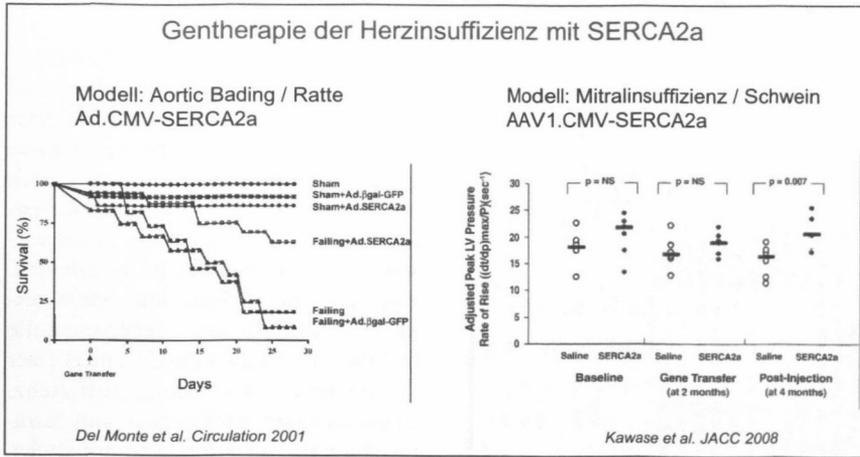


Abbildung 17

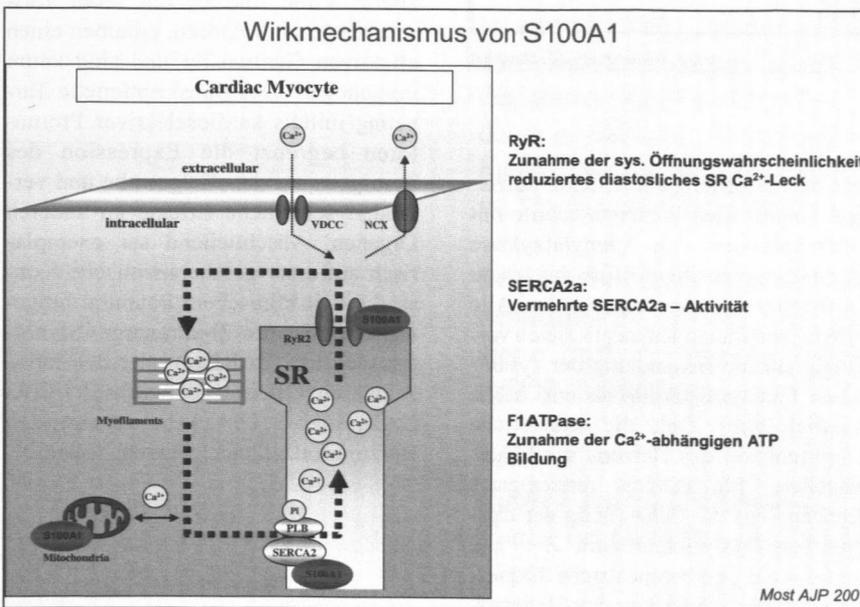


Abbildung 18

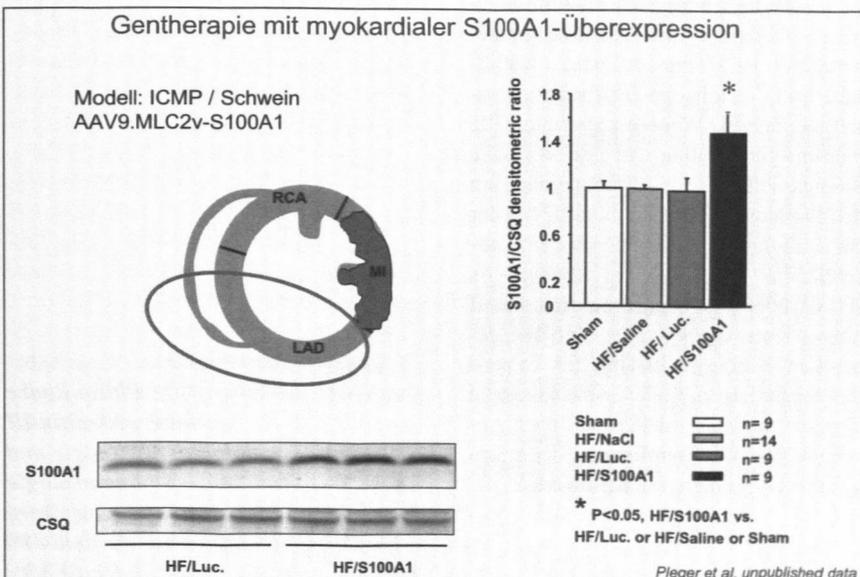


Abbildung 19

insuffizienz am Schwein) durchgeführt. Auch in diesem Modell (Abb. 17, rechte Spalte) konnte SERCA2a mit Hilfe eines AAV erfolgreich überexprimiert werden. 4 Monate nach Gentherapie konnte bei den SERCA2a-behandelten Tieren eine signifikant gebesserte Myokardfunktion nachgewiesen werden.

Abschließend soll auf S100A1 eingegangen werden, das in der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. med. Patrick Most (Center for Translational Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA) und Dr. med. Sven Pleger (Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland) intensiv untersucht wurde. S100A1 ist ein Ca^{2+} -bindendes EF-Hand Protein, das in der Herzinsuffizienz herunterreguliert wird. S100A1 wirkt am sarkoplasmatischen Retikulum stabilisierend auf den Ryanodin-Rezeptor. Zudem moduliert S100A1 die SERCA2a-Aktivität am sarkoplasmatischen Retikulum (Abb. 18). Über eine Regulation der F1-ATPase trägt S100A1 zusätzlich zur intrazellulären Energiebereitstellung bei. Wie Prof. Most kürzlich an transgenen Mausmodellen zeigen konnte, weisen S100A1-Knockout-Mäuse eine signifikant verschlechterte Überlebensrate nach Myokardinfarkt auf, verglichen mit Wildtyp-Mäusen. Hingegen zeigen transgene Mäuse, die S100A1 in Herzmuskelzellen überexprimieren, eine verbesserte Überlebensrate und eine signifikante Zunahme der Myokardfunktion. Das hieraus resultierende Konzept umfasst eine Gentherapie mit dem Ziel, die S100A1-Expression in der Herzinsuffizienz wiederherzustellen bzw. anzuhäben.

Stellvertretend sei hierzu auf die aktuellste Studie eingegangen. Es wurde an einem Modell der ischämischen Kardiomyopathie am Schwein eine Gentherapie mit S100A1 durchgeführt. Dabei konnte zunächst gezeigt werden, dass S100A1 in den S100A1-behandelten Tieren tatsächlich überexprimiert werden kann. Die Ergebnisse sind in Abbildung 19 quantitativ zusammengefasst. Interessanterweise zeigten Tiere, die mit S100A1 behandelt wurden, eine signifikant gebesserte Funktion des linken Ventrikels nach Myokardinfarkt. Bei diesen Versuchen handelt es sich natürlich um Kurzzeitverläufe über wenige Monate. Langzeitergebnisse müssen erst noch abgewartet werden, aber

Wiss. Evidenz verschiedener gentherapeutischer Konstrukte zur Behandlung der Herzinsuffizienz				
Konstrukt	Vektor	Kleintier	Großtier	Klin. Studie
SERCA2a	AAV	+	+	Cupid-Trial (Phase I/II)
S100A1	AAV	+	+	
βARKct (GRK2 Inhibitor)	AAV	+		
sh-Phospholamban	AAV	+		
Phospholamban-S16E	Adenovirus	+	+	
Adenylatzyklase VI	Adenovirus	+	+	
Parvalbumin	Adenovirus	+		

Vinge, Raake, Koch Circ Res 2008

Abbildung 20

die ersten präklinischen Daten erscheinen vielversprechend. Da ich hier nur stellvertretend auf drei Konzepte/molekulare Zielstrukturen für eine Gentherapie der Herzinsuffizienz eingehen konnte, möchte ich abschließend noch eine Übersicht über die wichtigsten molekularen Zielstrukturen für eine mögliche Gentherapie der Herzinsuffizienz geben. Abbildung 20 zeigt die wichtigsten molekularen Zielstrukturen und Konstrukte, die letztlich das Ziel verfolgen, intrazelluläre Signaltransduktionswege im versagenden Herzen therapeutisch zu modulieren. Das SERCA2a-Konstrukt, das oben vorgestellt wurde, wird derzeit in einer ersten klinischen Phase-I/II-Studie (CUPID-Trial) untersucht. Die klinische Phase I ist weitestgehend abgeschlossen; die Studie geht gerade in die Phase II. Bislang liegen nur vorläufige Daten vor. Zu S100A1 existieren bereits wie oben vorgestellt Daten bis hin zum Großtierexperiment. Bezüglich βARKct sind wir gerade dabei, das Konzept auch hier in Heidelberg am Großtier zu evaluieren. Eine weitere interessante Zielstruktur ist Phospholamban, ein SERCA2a modulierendes Protein. Ziel einer Gentherapie wäre es letztlich, Phospholamban-Aktivität zu hemmen, um hiermit indirekt die SERCA2a-Aktivität im versagenden Herzen wieder anzuheben. Hierzu sei kurz auf die inaktivierte Phospholamban-Mutante Phospholamban-S16E hingewiesen, deren gentherapeutische Expression in einem Herzinsuffizienzmodell am Groß-

tier bereits benefizielle Effekte aufzeigen konnte. Des Weiteren konnte mit Überexpression von Adenylatzyklase ebenfalls ein positiver Effekt bis hin zu Großtiermodellen gezeigt werden. Alle bislang erwähnten Konzepte zielen vorrangig auf die Behandlung der systolischen Funktionsstörung ab und haben letztlich zum Ziel, die systolische Pumpfunktion des Herzens wiederherzustellen. Ein weiteres, interessantes Konzept, das die Behandlung der diastolischen Dysfunktion zum Ziel hat, umfasst die gentherapeutische Expression von Parvalbumin in den Herzmuskelzellen und ist auch bis ins Kleintiermodell hin charakterisiert. Diese Übersicht soll die wichtigsten experimentellen gentherapeutischen Ansätze zur Behandlung der Herzinsuffizienz (systolische und diastolische Dysfunktion) zusammenfassen. Weitere experimentelle präklinische Studien und ggf. klinische Studien sollten abgewartet werden, um den Stellenwert der Gentherapie bei der Behandlung der Herzinsuffizienz abschließend beurteilen zu können. Es soll darüber hinaus ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass sich alle genannten Konzepte bislang im Experimentalstadium befinden; eine klinische Therapieoption wird sich erst nach Abschluss und Veröffentlichung der ersten klinischen Studien ableiten lassen.

Zusammenfassung

Gentherapie ist zum jetzigen Zeitpunkt ein experimenteller Ansatz und bietet uns aus wissenschaftlicher Perspektive ein interessantes Werkzeug, ein noch eingehenderes Verständnis über die pathobiochemischen Vorgänge in der versagenden Herzmuskelzelle zu erhalten. Auf der anderen Seite offenbaren bislang veröffentlichte, experimentelle präklinische Studien das Potential einer Gentherapie der Herzinsuffizienz. Transvaskuläre Applikation und intramyokardiale Injektion sind mögliche, klinisch einsetzbare Applikationsverfahren für virale Vektoren. Adeno-assoziierte Viren, die derzeit wohl fortschrittlichsten Vektoren, erlauben einen effektiven Gentransfer und sind kaum immunogen. Das transkriptionelle Targeting mittels kardioselektiver Promotoren begrenzt die Expression des Transgens auf das Zielgewebe und verhindert schädliche Effekte an anderen Organen. Abschließend sei exemplarisch auf erste gentherapeutische Konstrukte mit klinischem Potential hingewiesen, die die β-adrenerge Signaltransduktion (βARKct) oder den intrazellulären Calciumstoffwechsel (SERCA2a und S100A1) in versagenden Herzmuskelzellen verbessern sollen.

Dr. Philip Raake
Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und
Pneumologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
philip.raake@med.uni-heidelberg.de