Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

University Center of Cardiovascular Science

UNIVERSITY OF BIRMINGHAM

ARVC SELBSTHILFE

Arrhythmogene (rechtsventrikuläre) Kardiomyopathie Forschung

Prof. Dr. Larissa Fabritz

Professur für genetisch bedingte Herzerkrankungen,

University Center of Cardiovascular Science, UKE Hamburg

ICC Clinic, Kardiologie, UHZ Hamburg

AG8, AG12

@UCCS_HH

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf UKE HAMBURG

Interessendeklaration

Institutional research grants and non-financial support from European Union, DFG, British Heart Foundation, Medical Research Council (UK), NIHR, DZHK and several biomedical companies.

The Institute of Cardiovascular Research, University of Birmingham, has received an Accelerator Award by the British Heart Foundation AA/18/2/34218.

Inventor of two patents held by the employing academic institution (Atrial Fibrillation Therapy WO 2015140571, Markers for Atrial Fibrillation WO 2016012783).

Beispiele für brennende Forschungfragen bei ACM

Empfindliche Herzzellkontakte:

Wie den Zusammenhalt der Herzzellen schützen?

Entzündete Herzzellkontakte wie bei Herzmuskelentzündung:

Wie können wir das Feuer der Entzündung löschen und heiße Phasen abkühlen?

Sehniger zäher Umbau der Herzmuskulatur:

Wie können wir die Herzmuskulatur erhalten?

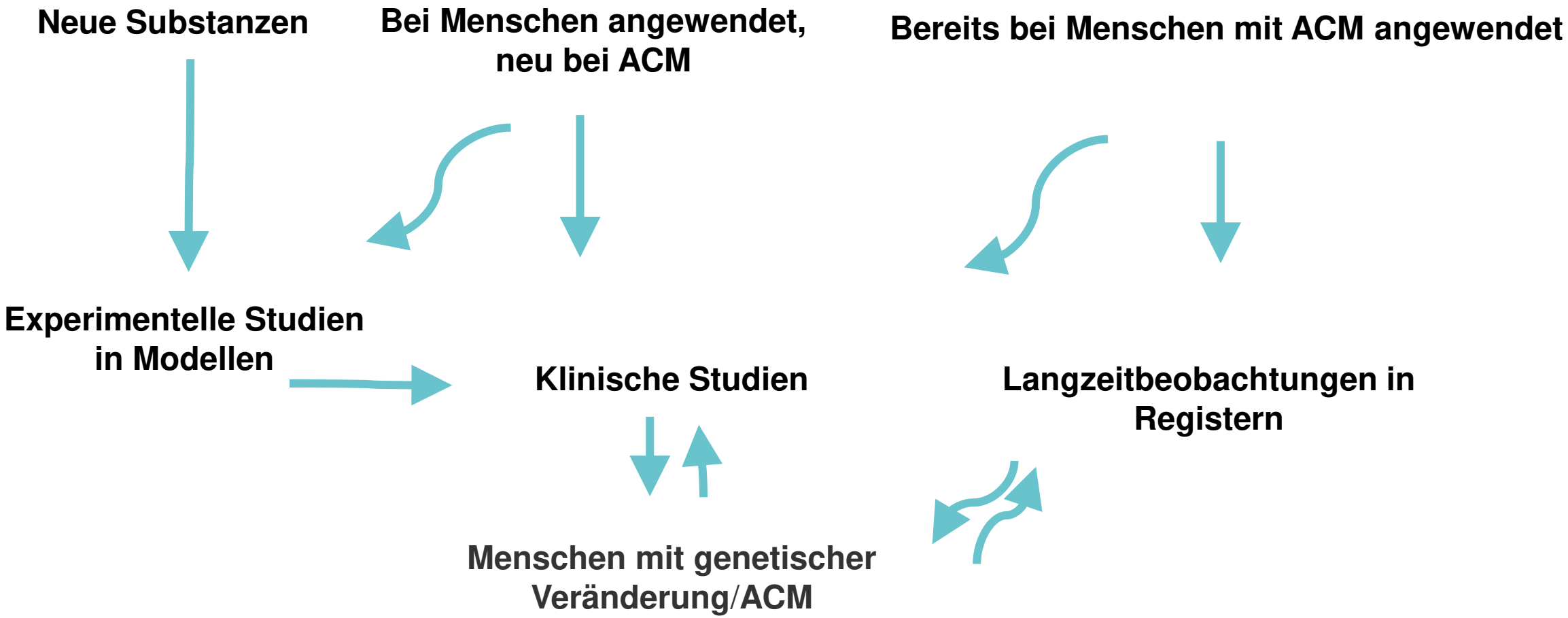
Stoffwechselveränderungen:

Wie Stress für Herzzellen vermindern?

Abweichungen in der Erbinformation:

Können wir Lesefehler korrigieren oder ausgleichen?

Wie forschen an ACM, einer seltenen Erkrankung?



Translationale Forschung

Kontrollierte Klinische Studie

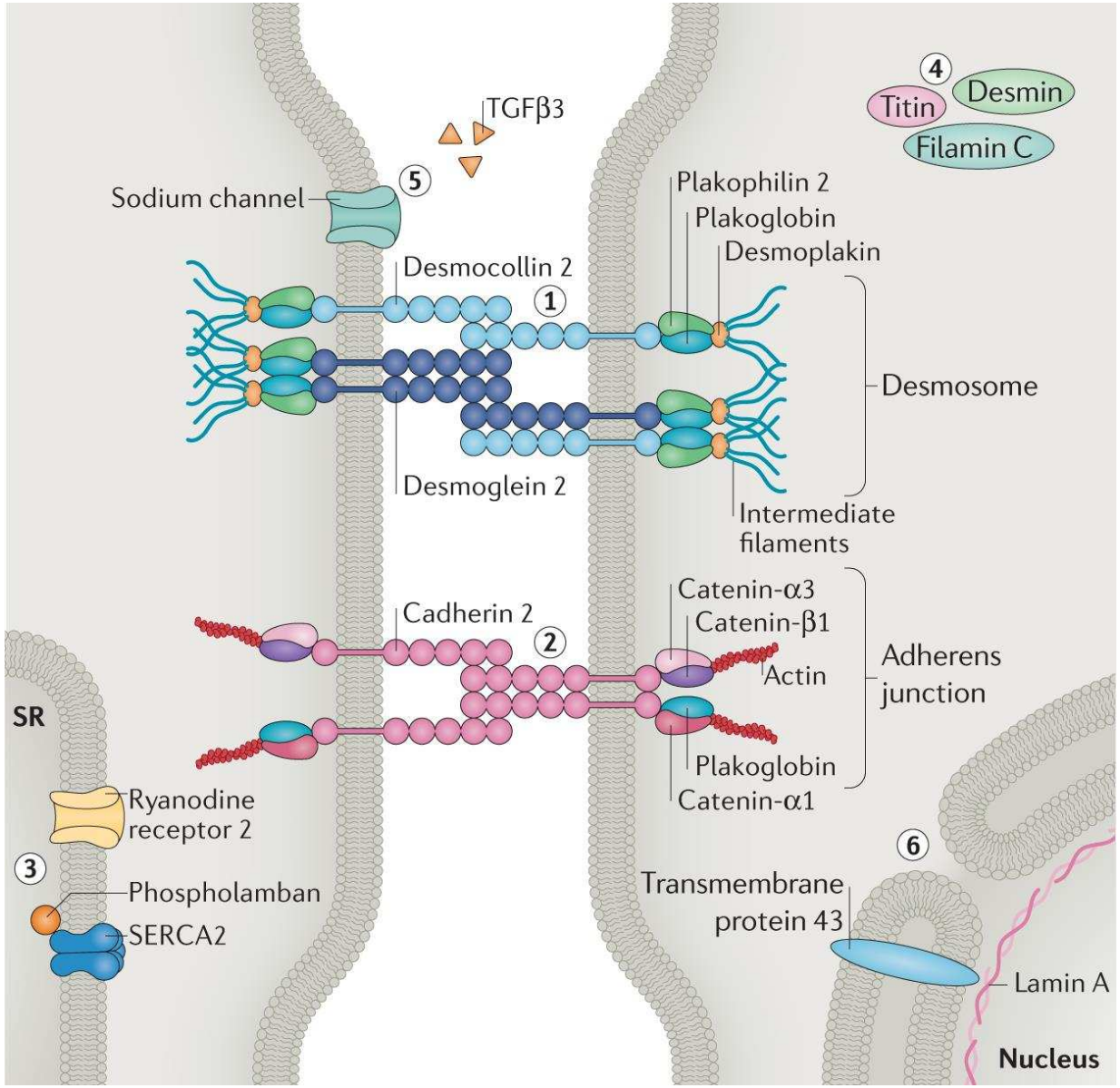
Krankheitskonzept und Therapiekonzept

Mechanismen in genetisch veränderten Modellen

Menschen mit genetischer Veränderung und ARVC

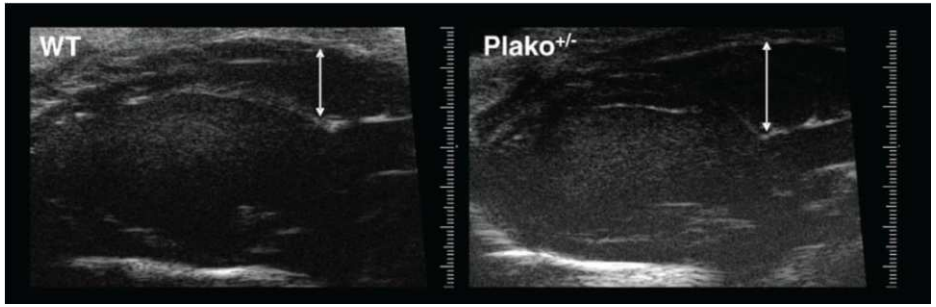
Register

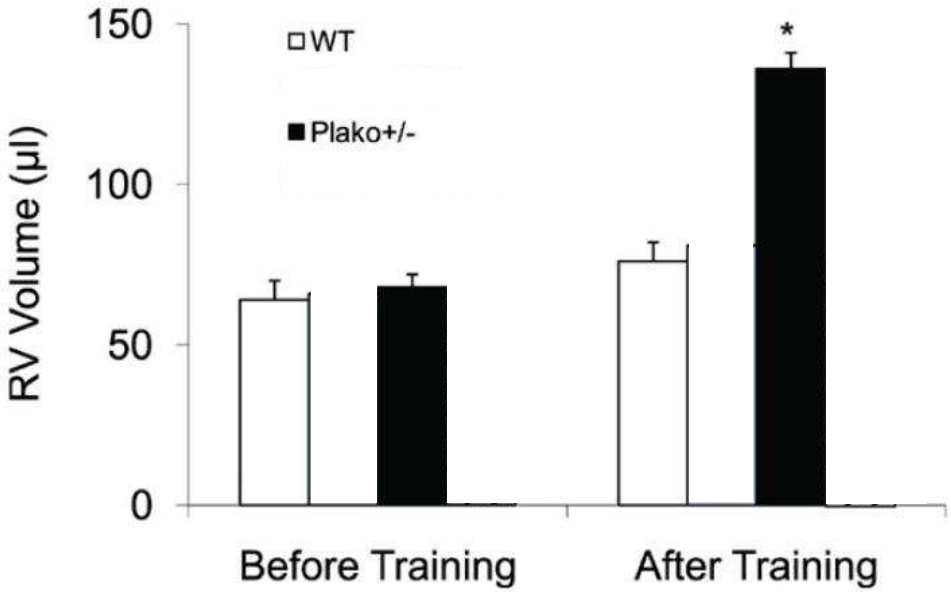
Herzzellen im bewegten Zusammenhalt

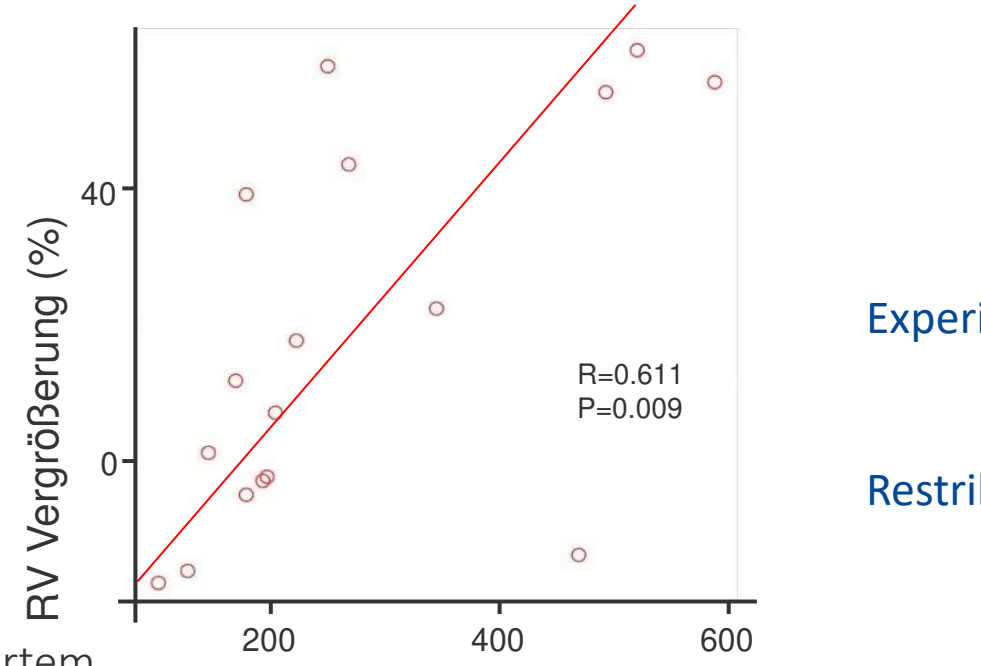


McKoy et al. *Lancet* 355:2119-24 (2000)
Gerull et al. *Nat Genet.* 36:1162-4 (2004)
Pilichou et al. *Circulation* 113:1171-9 (2006)
Asimaki A, et al. *N Engl J Med.360*: 1075-1084 (2009)
Austin et al. *Nat Rev Cardiol* **16**, 519–537 (2019)

RV Vergrößerung bei körperlicher Aktivität







Mausmodell mit vermindertem Plakoglobin

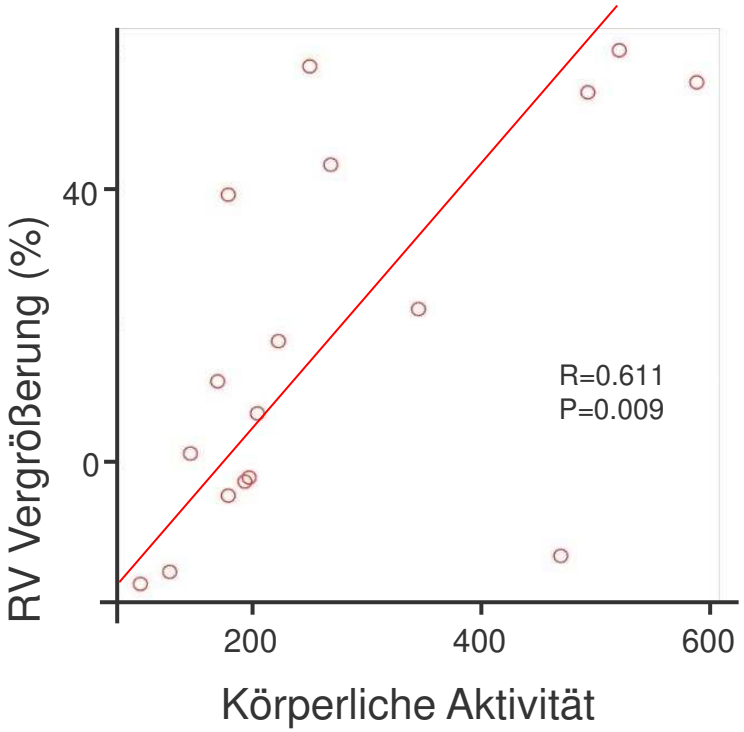
Experimentelle Befunde & Beobachtungen an klinischen Kohorten

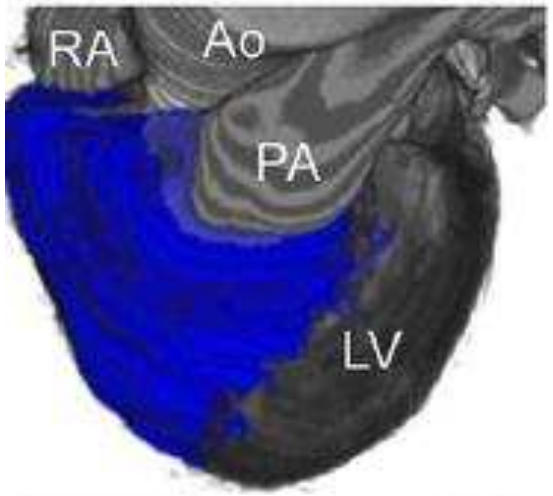
▼

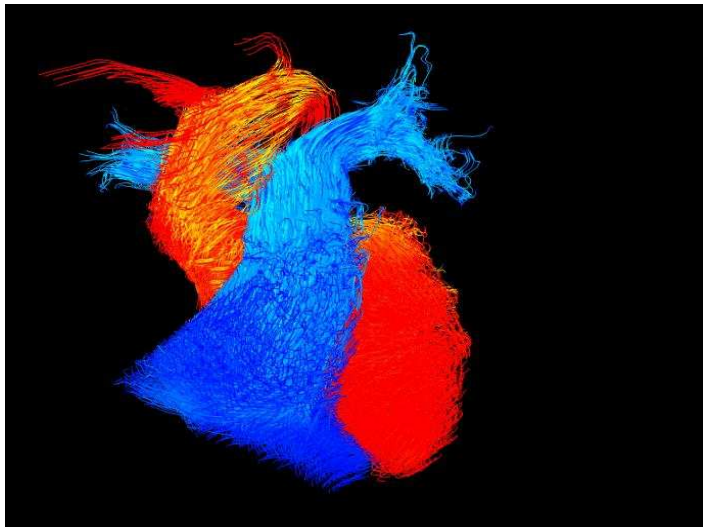
Restriktion von Belastung in ESC Leitlinien

Kirchhof, Fabritz et al. *Circulation* 114: 1799-1806 (2006)

RV Vergrößerung durch Vorlast

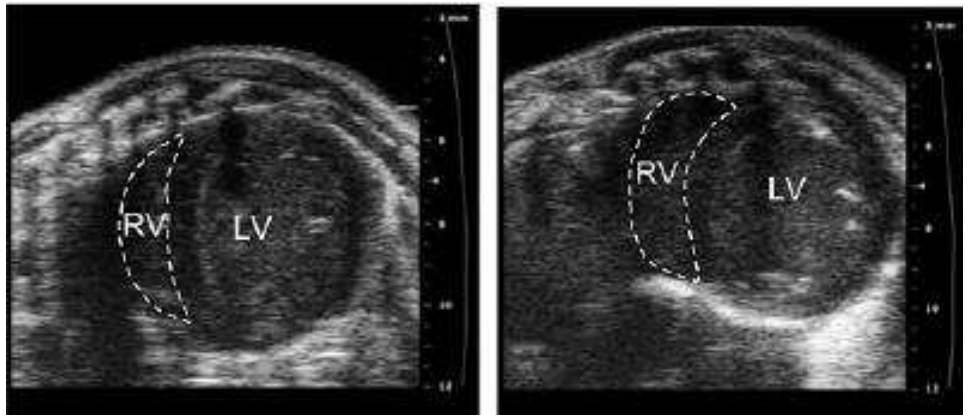


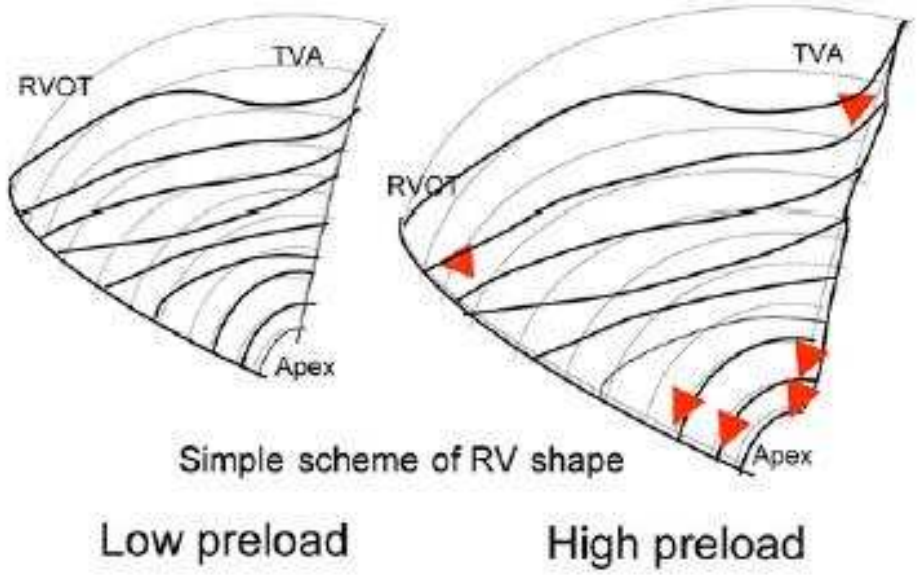




low preload

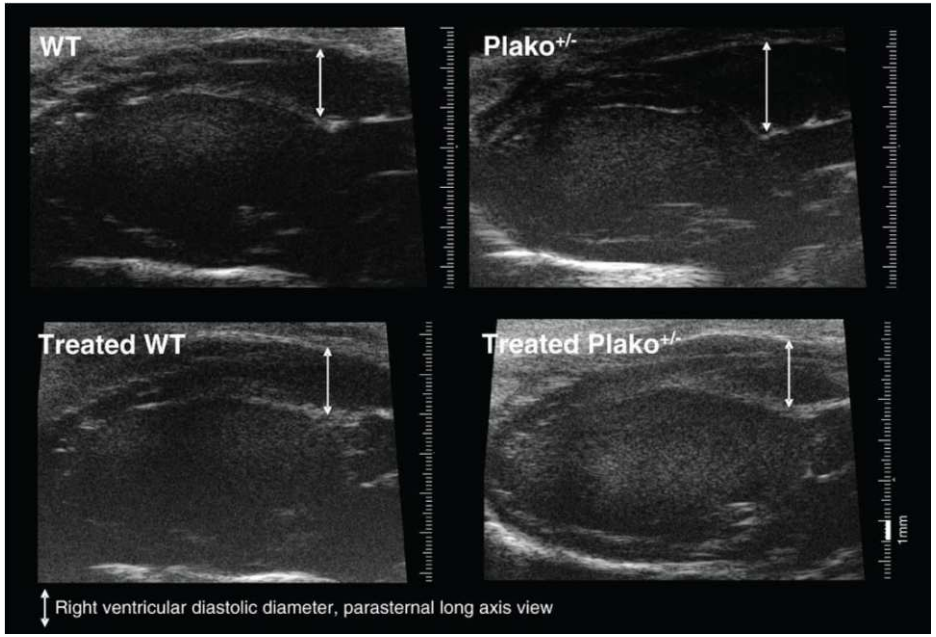
high preload

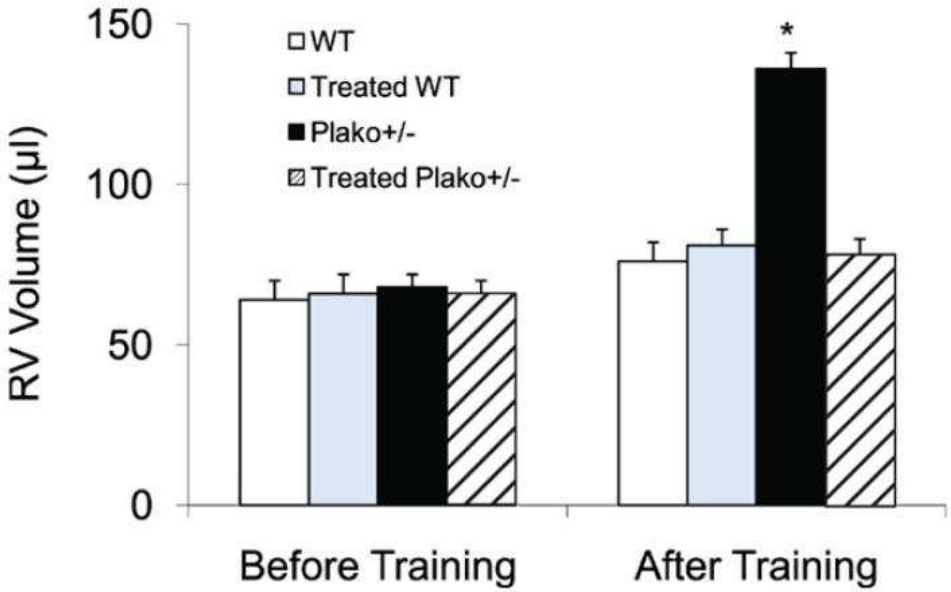


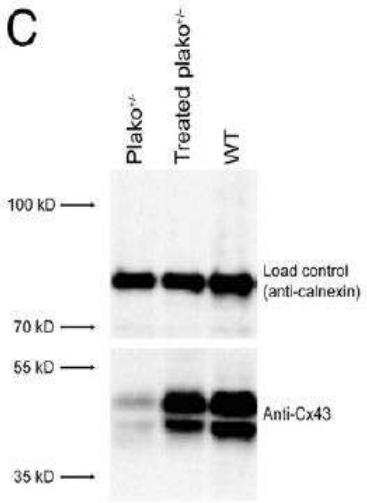


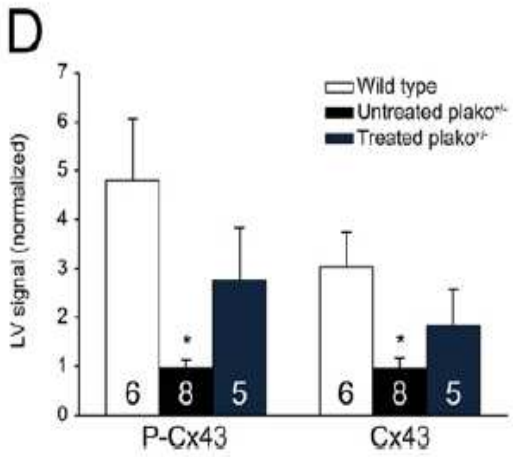
Fabritz et al. *Prog Biophys Mol Biol* 110:340-6.(2012)

Vorlast vermindern, ARVC verhindern?



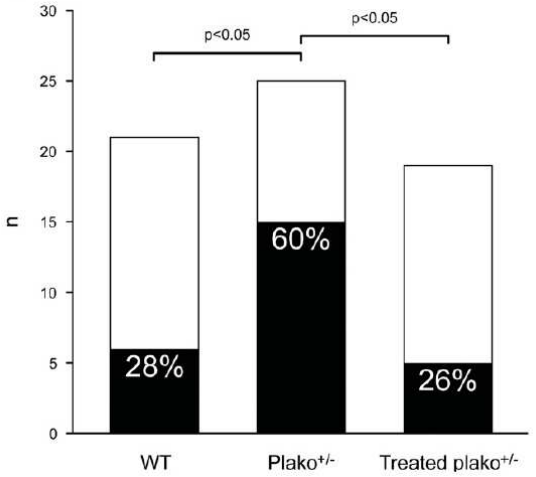


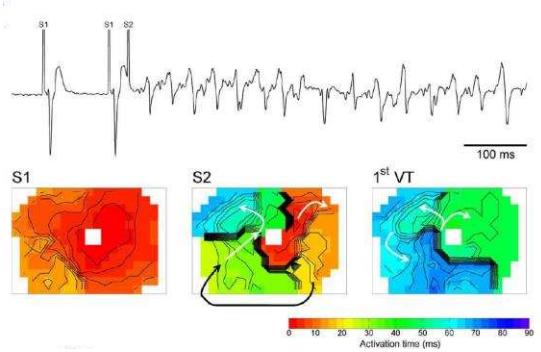




Mausmodell mit vermindertem Plakoglobin

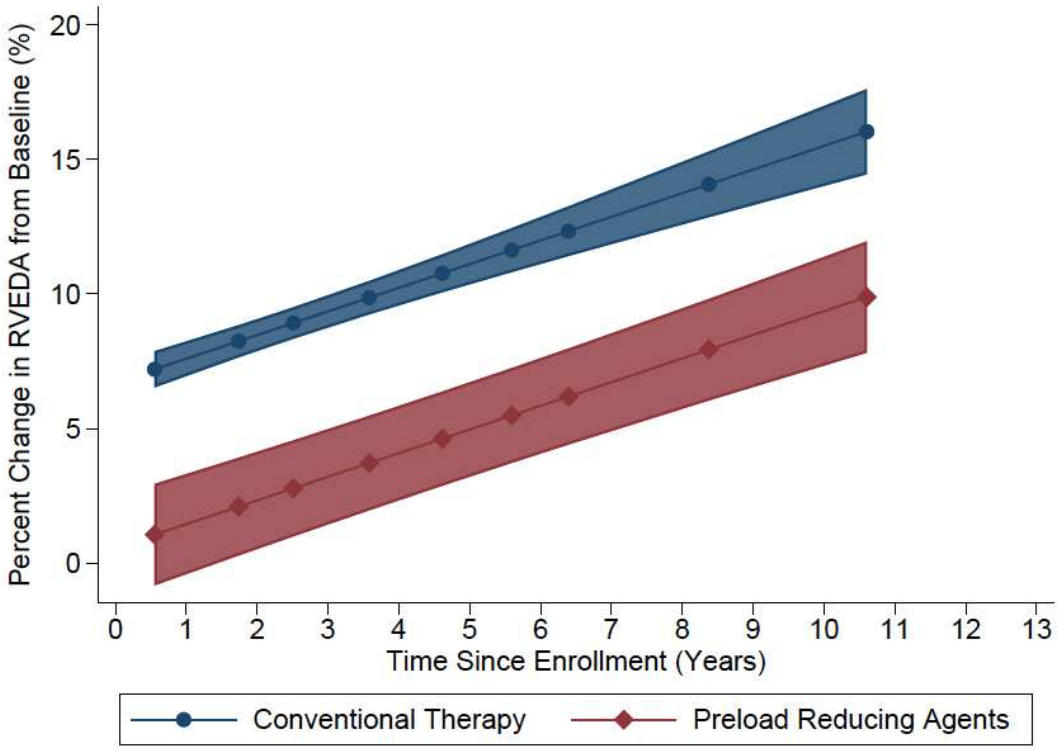
Ventricular Tachycardias

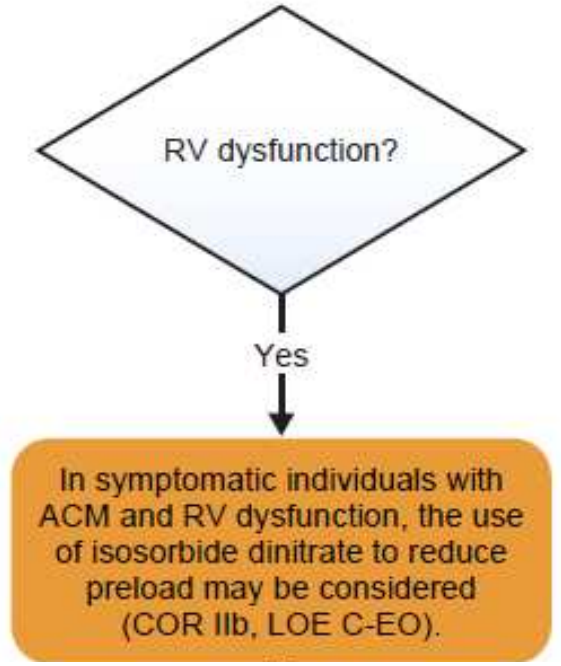




Fabritz L, Hoogendijk M, et al. *J Am Coll Cardiol* 57: 740-750 (2011)

Vorlast vermindern verzögert Vergrößerung des Rechten Ventrikels





Vorlastsenkung in 6 Patienten with ARVC
Verzögert RV Vergrößerung über 3 (1-7) Jahre gegenüber üblicher Therapie und war gut verträglich und sicher.

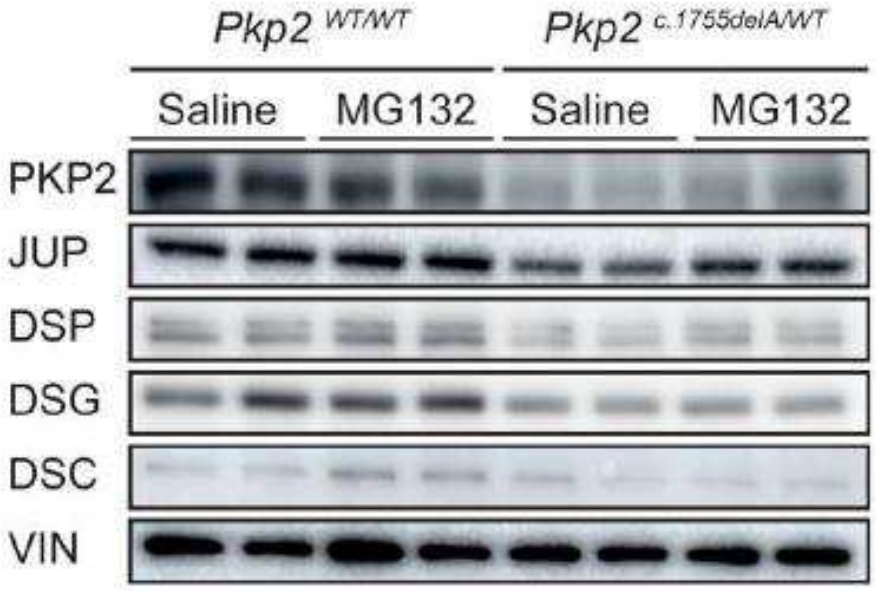
Eine multizentrische Studie mit vorlastverringernder Komponente ist notwendig.

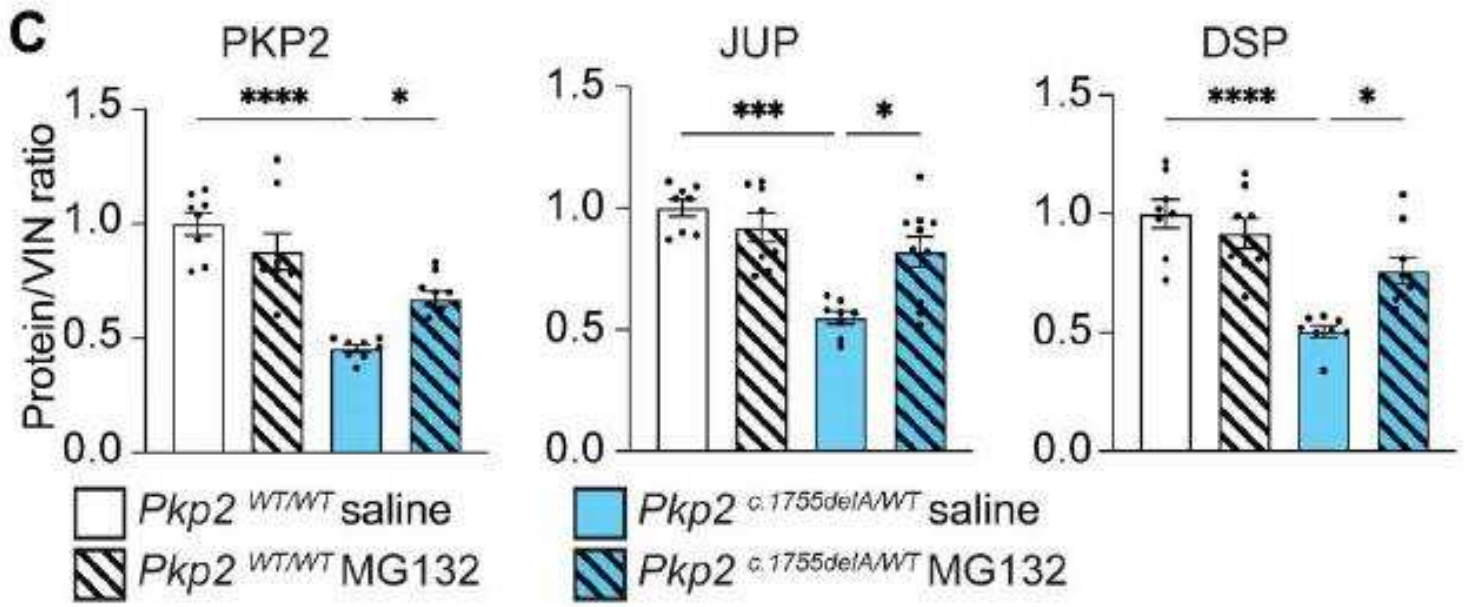
Kalantarian et al., Heart Rhythm 2021 Jul;18(7):1186-1191.
Kommentar: Fabritz, Patten, Kirchhof; Heart Rhythm 2021

Heart Rhythm 16, 11,e301-e372 (2019)

Abbau der Eiweiße in im Zell-Zell-Zwischenraum hemmen

Medikamentös das Ubiquitin-Proteasome System (UPS) bremsen:

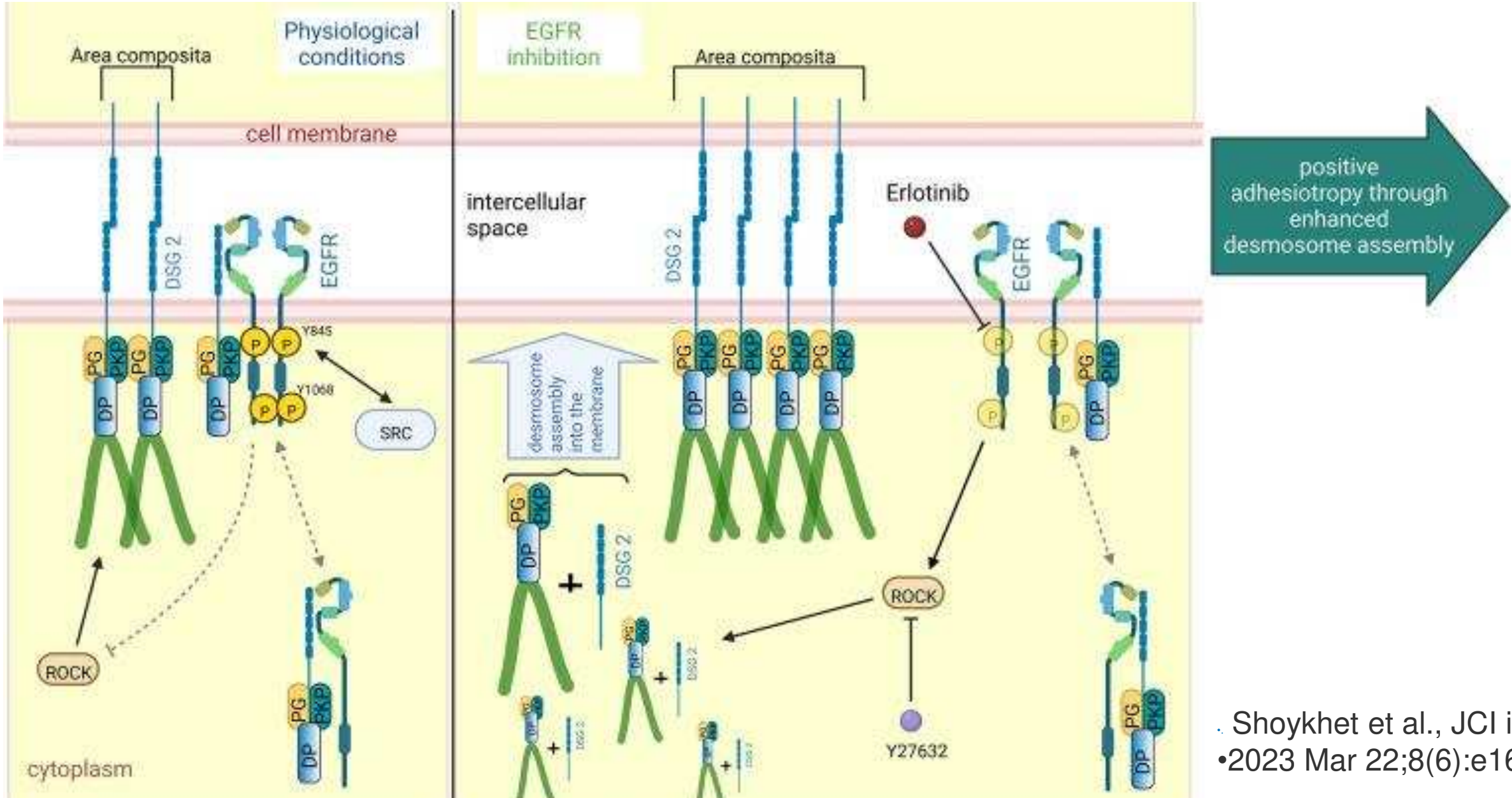




Mausmodell, experimentelle Therapie

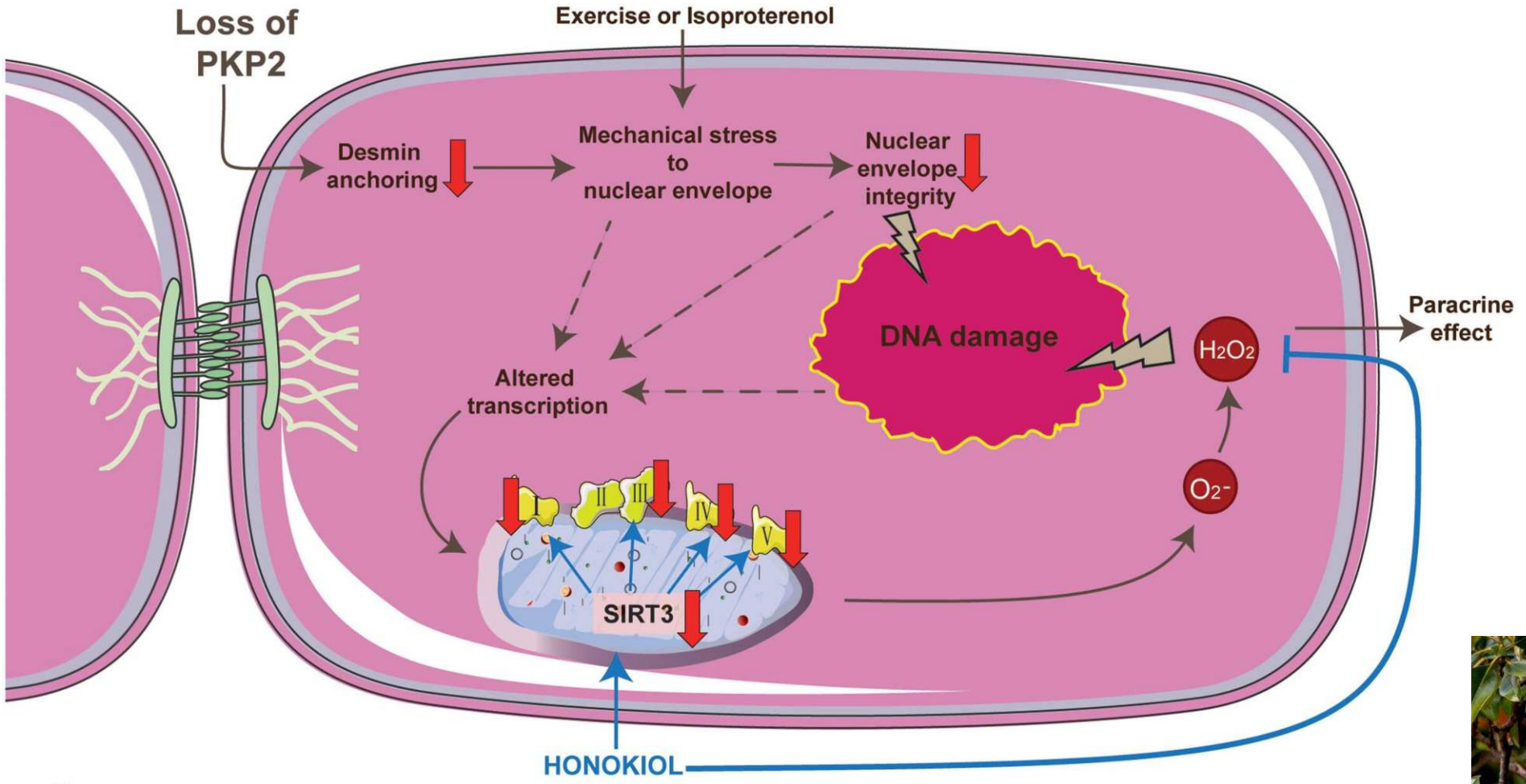
Tsui et al. Sci Transl. Med eadd4248 (2023)

Verstärkung für die Zellkontakte



Shoykhet et al., JCI insight •2023 Mar 22;8(6):e163763.

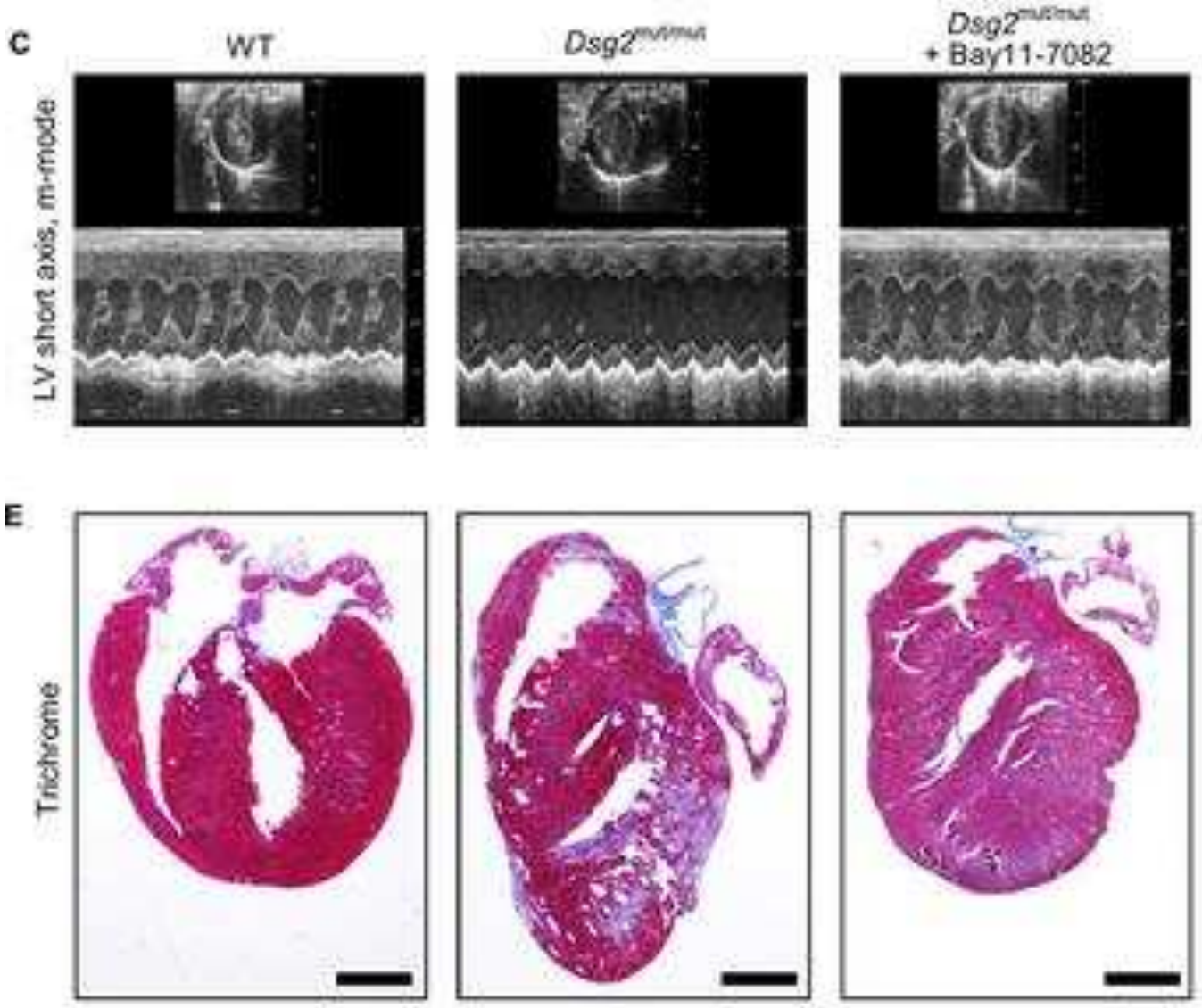
Zellkernhülle empfindlich durch PKP2 Mangel



- Pathologische Mechanisms aktiviert durch Verlust von PKP2
- Herunterreguliert
- Effekte von HONOKIOL auf oxidativen Stress und DNA Schaden

Pérez-Hernández et al. Circulation. 146, 11, 851-867 (2022)

Entzündung und Fibrose eindämmen



- Maus, Hemmung von NFkappB

Chelko et al. Circulation 2019 **Oct 29;140(18):1491-1505**

Klinische Studie zur Verzögerung der Krankheitsausbruchs

PHOspholamban RElated CArdiomyopathy STudy - Intervention (i-PHORECAST)

Träger des PLN R14del wurden mit Eplerenon behandelt.

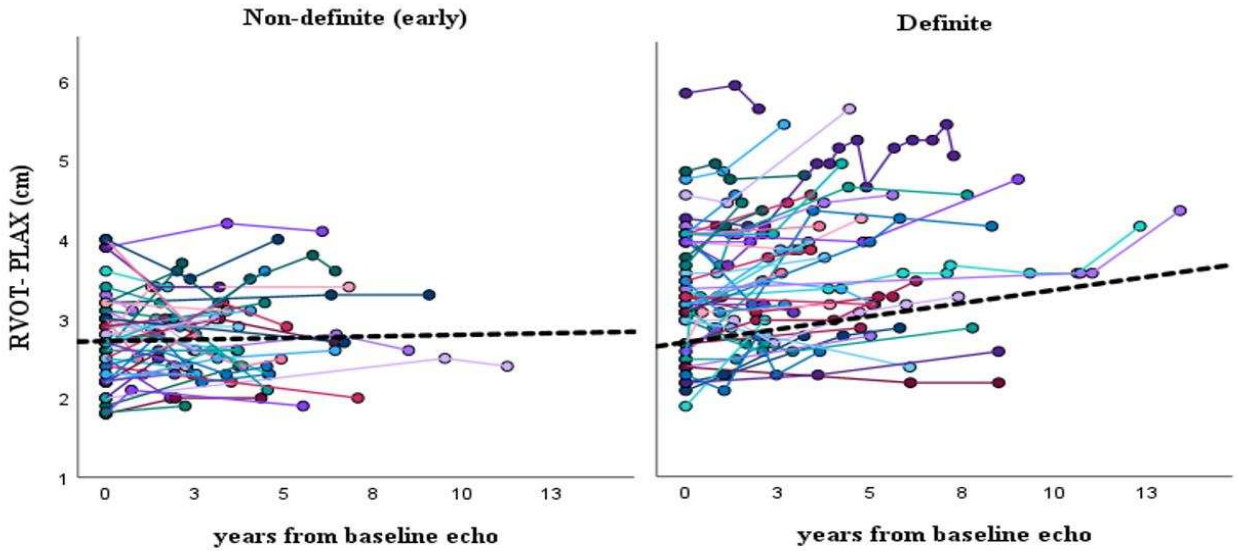
Eplerenone (Mineralocorticoid(aldosterone)-blocker), wirkt gegen Fibrose

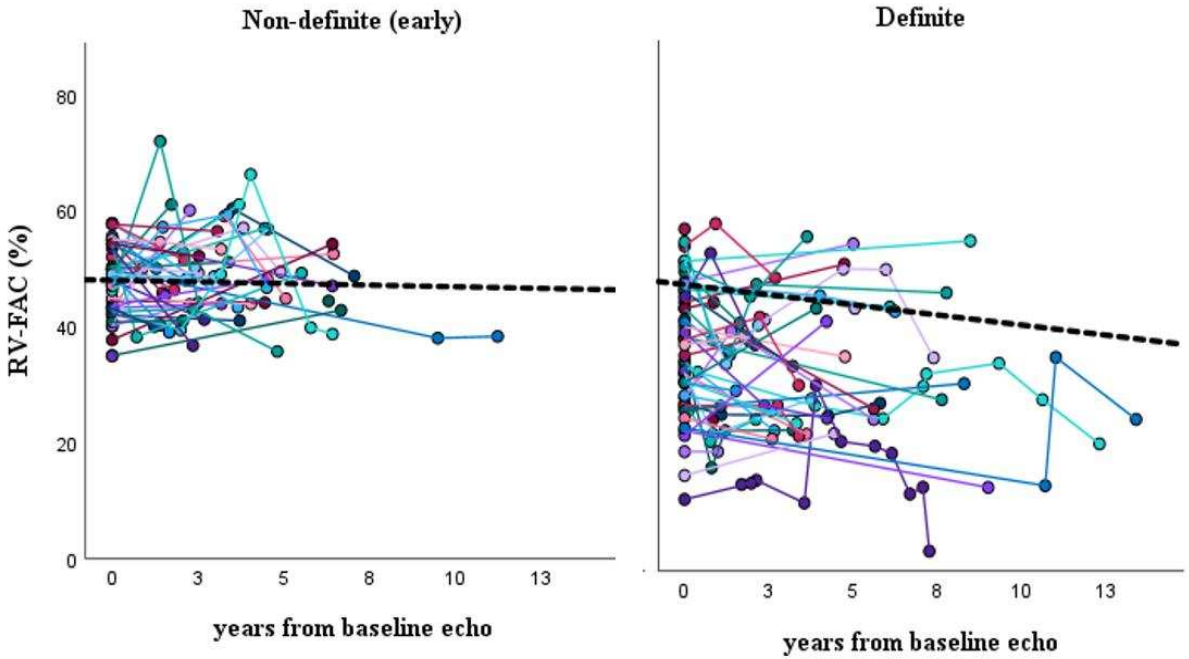
Nach 3 Jahren kein Unterschied auf Krankheitsausbruchs oder Voranschreiten in präsymptomatischen Trägern der PLN p.Arg14del Mutation.

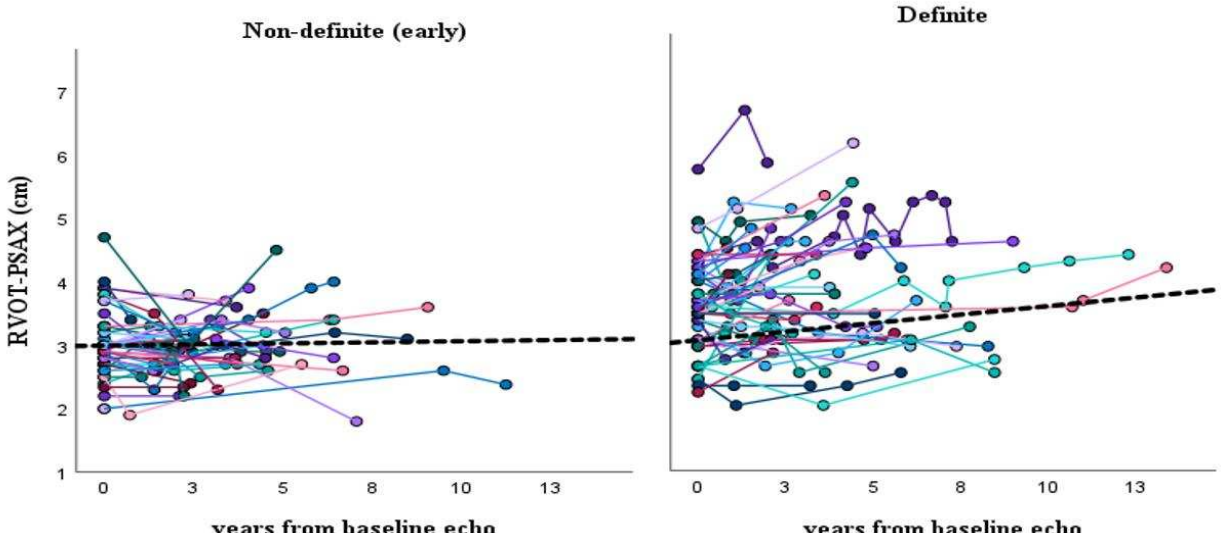
Gute Verträglichkeit.

De Brower et al., ESC Barcelona 2022
De Brower et al., Rapid Communication Eur Heart J. 2023 May 20
Protocol in Neth Heart J. 2022 Feb;30(2):84-95

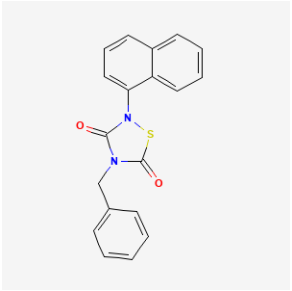
Langer Beobachtungszeitraum notwendig

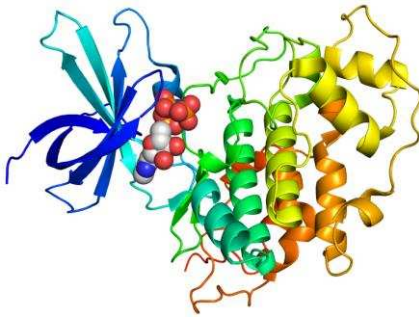






Stoffwechsel: Glycogen-Synthase-Kinase 3 Hemmer





Kleines Molekül Tideglusib, GSK-3 Hemmer

Klinischer Nutzen von Tideglusib wird in einer randomisierten kontrollierten Studie in Menschen mit ARVC getestet.

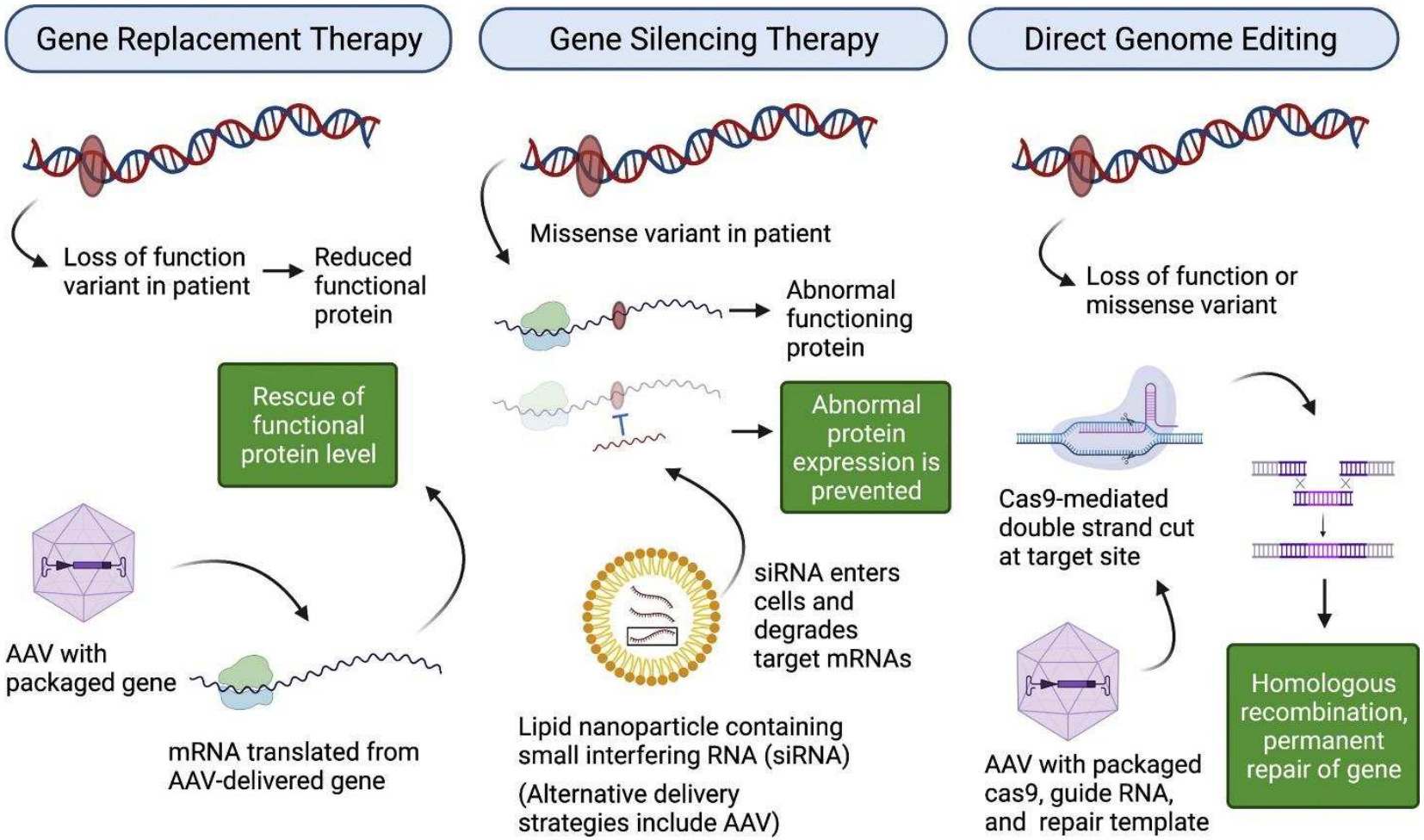
120 Patienten mit ARVC Patienten erhalten oral Tideglusib 1g/Tag oder Placebo.

Die Sicherheit der Substanz bereits bekannt, nachdem Patienten mit Muskeldystrophie damit behandelt wurden in Phase II Studie.

Jason David Robert, McMannister University et al.

Forschung zur Gentherapie

- Gene ersetzen
- Gene stilllegen
- Genom umschreiben



Helm et al., J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2022 7 (1) 70–83

PKP2 spezifische Gentherapie

Gentherapie mit Adeno Assoziiertem Virus und Plakophilin 2 (PKP2) Stabilisiert die Erkrankung

bei sehr jungen Mäusen.

Sheik et al. Abstract AHA 30 Oct 2022 Circulation. 2022;146:A13599

U.S. Food and Drug Administration (FDA) has granted orphan drug designation for its second gene therapy product candidate, TN-401, for the treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC).sTN-401 is an adeno-associated virus (AAV)-based gene therapy being developed for the treatment of genetic ARVC caused by Plakophilin-2 (*PKP2)* gene mutations.

Gentherapie für Herzmuskelerkrankung

Transatlantisch
“CureHeart” Oxford/Boston
“Big Beat Challenge”,
BHF 30 Millionen Pfund, Leducq Projekte.

•Umschreiben des Genoms bei lebenden Tieren und in Herzzellen von Menschen

•Chai, A. C. et al. Base editing correction of hypertrophic cardiomyopathy in human cardiomyocytes and humanized mice. *Nat. Med.* https://doi.org/10.1038/s41591-022-02176-5 (2023)

•Reichart, D. et al. Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Nat. Med.* https://doi.org/10.1038/s41591-022-02190-7 (2023)

Zusammenfassung

ARVC Forschung wird beflügelt durch Zusammenarbeit, Modelle, lokale und internationale Register, klinische Studien und Beobachtung im Langzeitverlauf.

Alle Patienten mit Herzmuskelerkrankungen sollten sich idealerweise in Register einschließen lassen können und die Möglichkeit haben, an klinischen Studien teilzunehmen.

Vielen Dank!

Translational Heart Failure and Arrhythmias Cluster, ICVS, UOB
Inherited Cardiac Conditions Clinic UHB

University Center of Cardiovascular Science (UCCS)
@UCCS_HH

Laura Sommerfeld
Lisa Fortmüller
Hartwig Wieboldt
Daniel Stastny
Simon Hasskamp
Christoph Al-Taie
Julius Obergassel
Simon Winkelmann
Marc Lemoine

ICC Clinic

CATCH ME and MAESTRIA are funded by the Horizon 2020 FP of the European Union under grant agreements No. 633196 and No. 965286