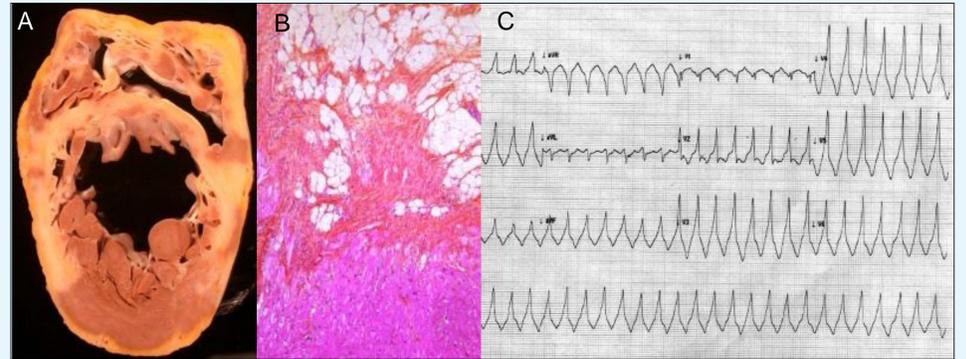




Brenda Gerull, Anna Janz  
DZHI Würzburg Forschungslabor Kardiovaskuläre Genetik

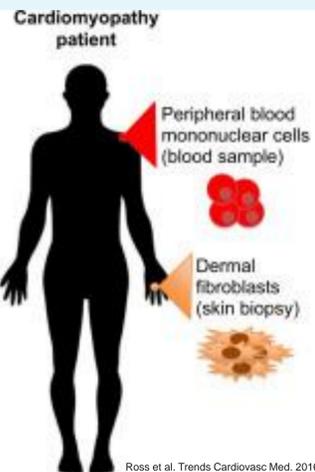
## Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die **ARVC**, ist eine Herzerkrankung die durch eine Einlagerung von **Binde- und Fettgewebe im Muskelgewebe** des rechten Ventrikels gekennzeichnet ist (A; B). Im Verlaufe der Erkrankung entwickeln sich mitunter schwere **Herzrhythmusstörungen** (C) die konsekutiv zum plötzlichen **Herztod** führen können. Die Inzidenz der ARVC liegt bei ~1:5.000, wobei etwa 50% der Fälle genetisch bedingt ist. So können verschiedene Mutationen in **Zellkontaktproteinen**, wie beispielsweise Plakophilin zu diesem Krankheitsbild führen.



Wong J... and Gerull, Heart Assoc. 2014  
Roberts et al., Cardiovascular Pathology, 2010

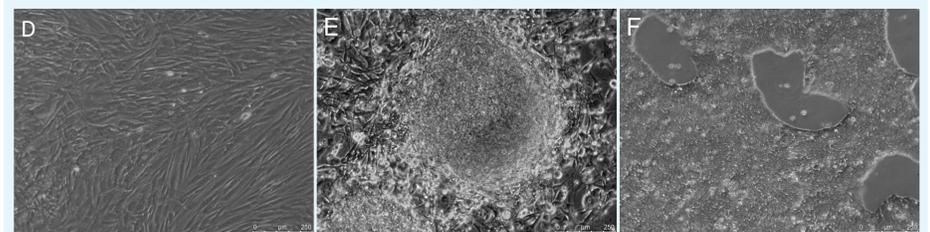
### ARVC: Die Krankheit der Zellverbindungsproteine



Es werden **menschliche Hautzellen** aus gespendeten Hautbiopsien verwendet um mutationstragende Zellen der Patienten in der Petrischale kultivieren zu können. Die **genetische Veränderung** des Patienten kann in diesen Hautzellen nachgewiesen werden.

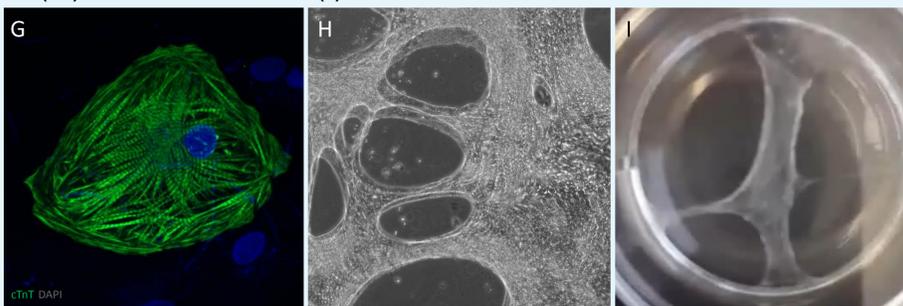
### Reprogrammierung: von Hautzelle zu Stammzelle

Durch die Transfektion eines **Viruses** werden die **Yamanaka** Transkriptionsfaktoren in den menschlichen **Hautzellen** (Fibroblasten; D) aktiv und führen so die Umwandlung (E) in **Stammzellen** (F) durch.



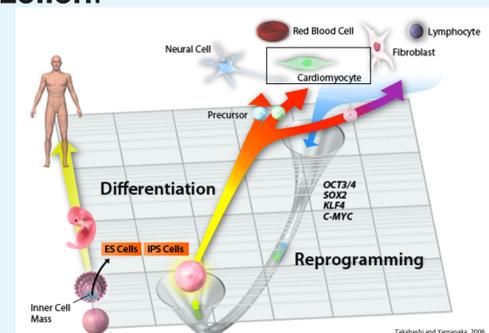
### Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen)

Die in der Petrischale hergestellten **Kardiomyozyten** (G) sind den tatsächlich im Menschen vorkommenden kardialen Herzmuskelzellen, sowohl in der **Struktur** als auch in der **Funktion**, sehr ähnlich. Daher kann auch eine rhythmische Kontraktion sowohl zweidimensional (H) als auch in 3D (I) beobachtet werden.



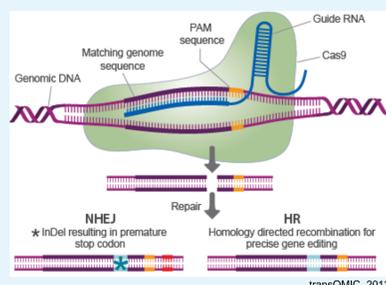
### In vitro Differenzierung: von Stammzelle zu Herzmuskelzelle

**Stammzellen** besitzen die Fähigkeit sich in jeden Zelltyp des Menschen entwickeln, zu können. Damit kann man jeden Zelle des Körpers herstellen, wie zum Beispiel **Herzmuskelzellen**.



### CRISPR/Cas9: Reparatur der Mutation

Dieses System ermöglicht die gezielte Modifizierung bestimmter Gensequenzen und damit die **Herstellung von gesunden Zellen eines Patienten**.



### Analyse der Mutation

Durch Immunfluoreszenzen (J), Proteinanalysen, Elektronenmikroskopie (K) sowie elektrophysiologische Messungen kann die **Charakterisierung** der Mutation des Patienten, im Vergleich zu den hergestellten gesunden Herzmuskelzellen erfolgen.

