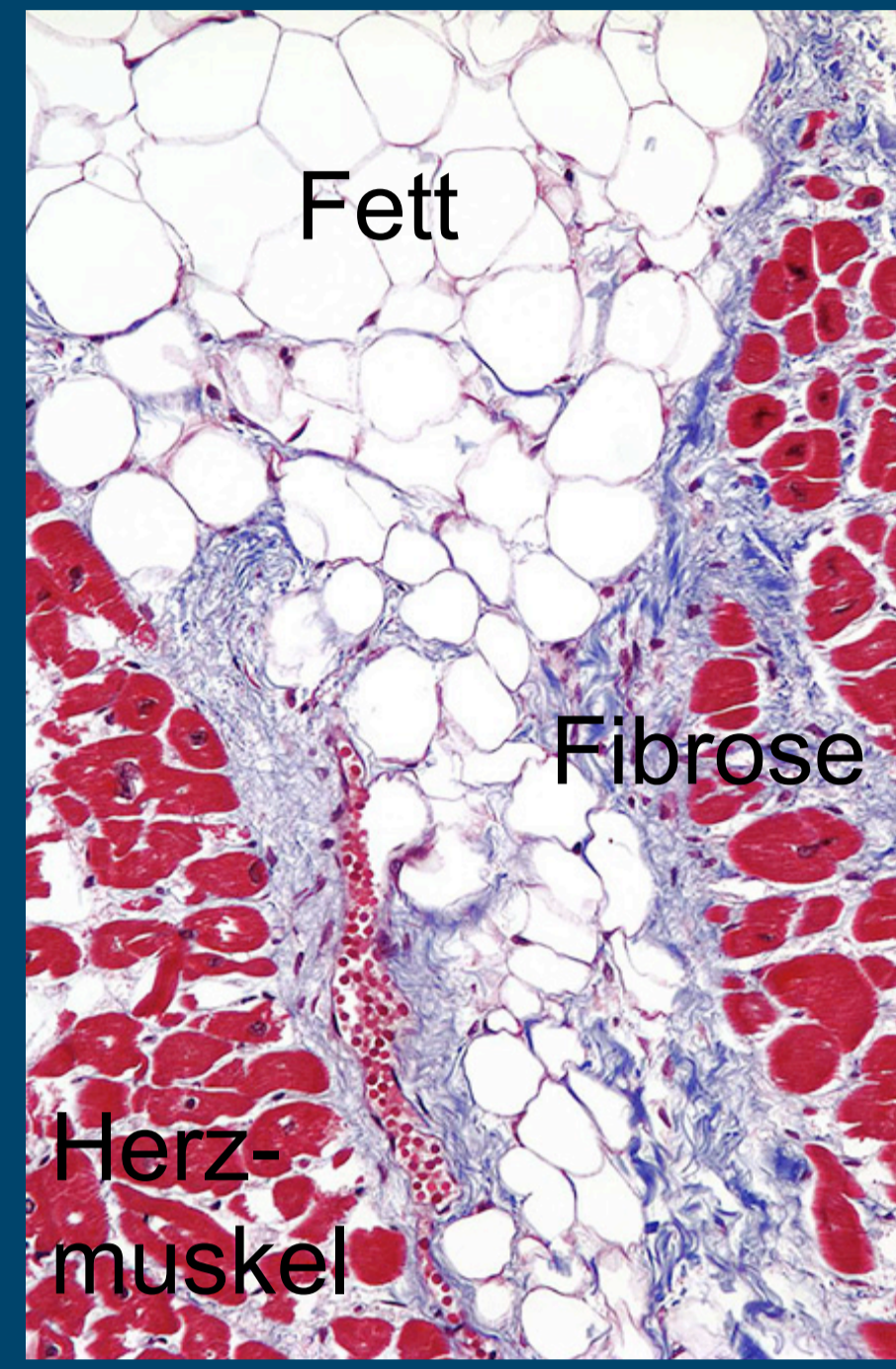


Transdifferenzierung von Herzmuskel- in Fettzellen als Pathomechanismus von ARVC

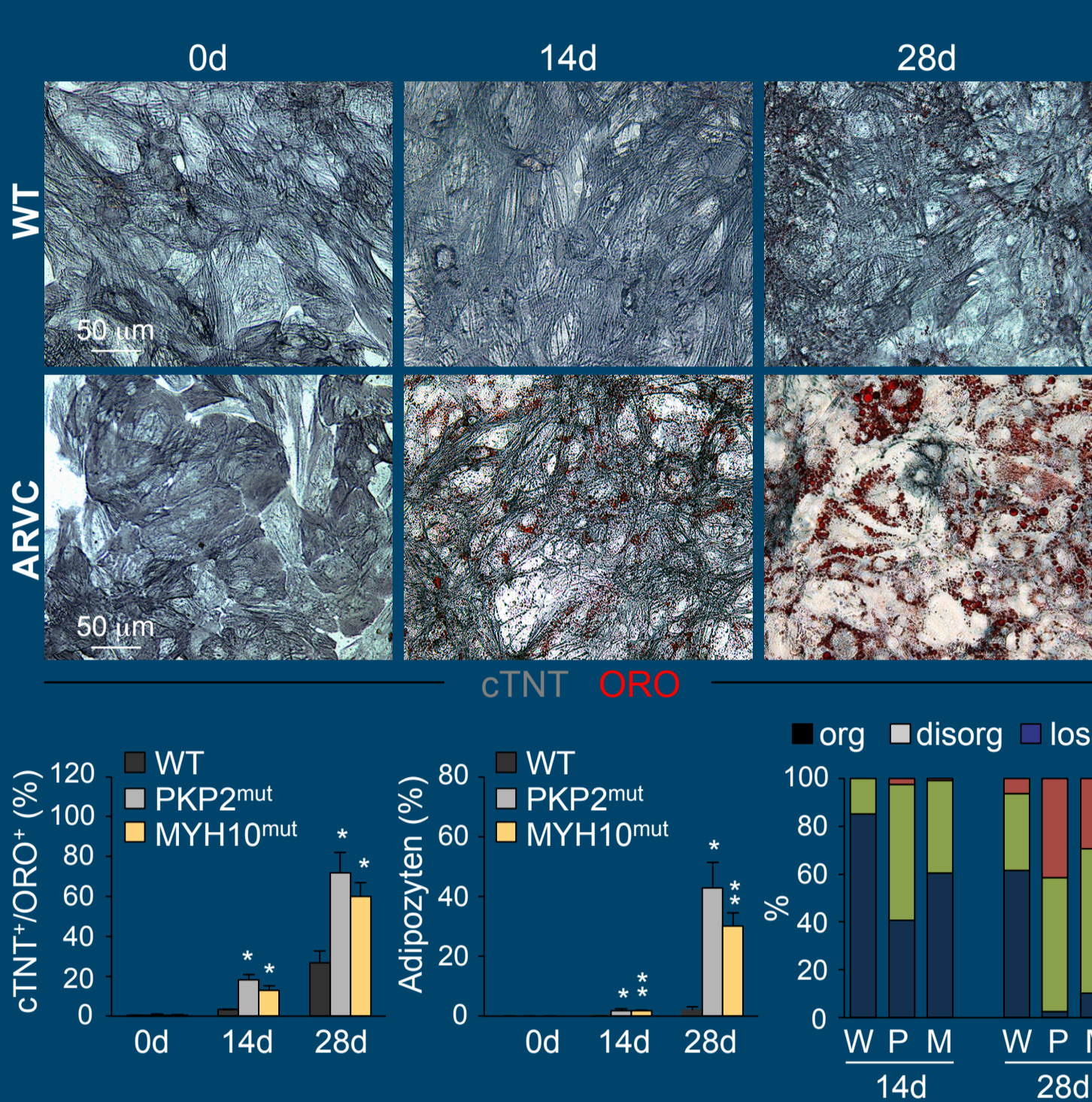
Hintergrund

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist eine genetische Erkrankung, die durch Einlagerung von Bindegewebe und Fett in der Herzkammernuskulatur gekennzeichnet ist. Die Erkrankung manifestiert sich mit dem Auftreten von Arrhythmien und plötzlichem Herztod. Als genetische Ursache sind autosomal dominante oder rezessive Mutationen in Genen desmosomaler Proteine (Desmoplakin, Plakoglobin, Plakophilin 2, Desmoglein 2 und Desmocollin 2) beschrieben. Zusätzlich sind auch Mutationen in nicht-desmosomalen Genen, wie *TMEM43*, *TGFB3*, *RYR2*, *TP63*, *DES*, *LMNA*, *CTNNA3*, *PLN*, *TTN*, *CDH2* und *SCN5A* mit ARVC assoziiert. Der genaue molekulare Pathomechanismus und der Ursprung von Fettzellen in ARVC sind jedoch weitestgehend ungeklärt.

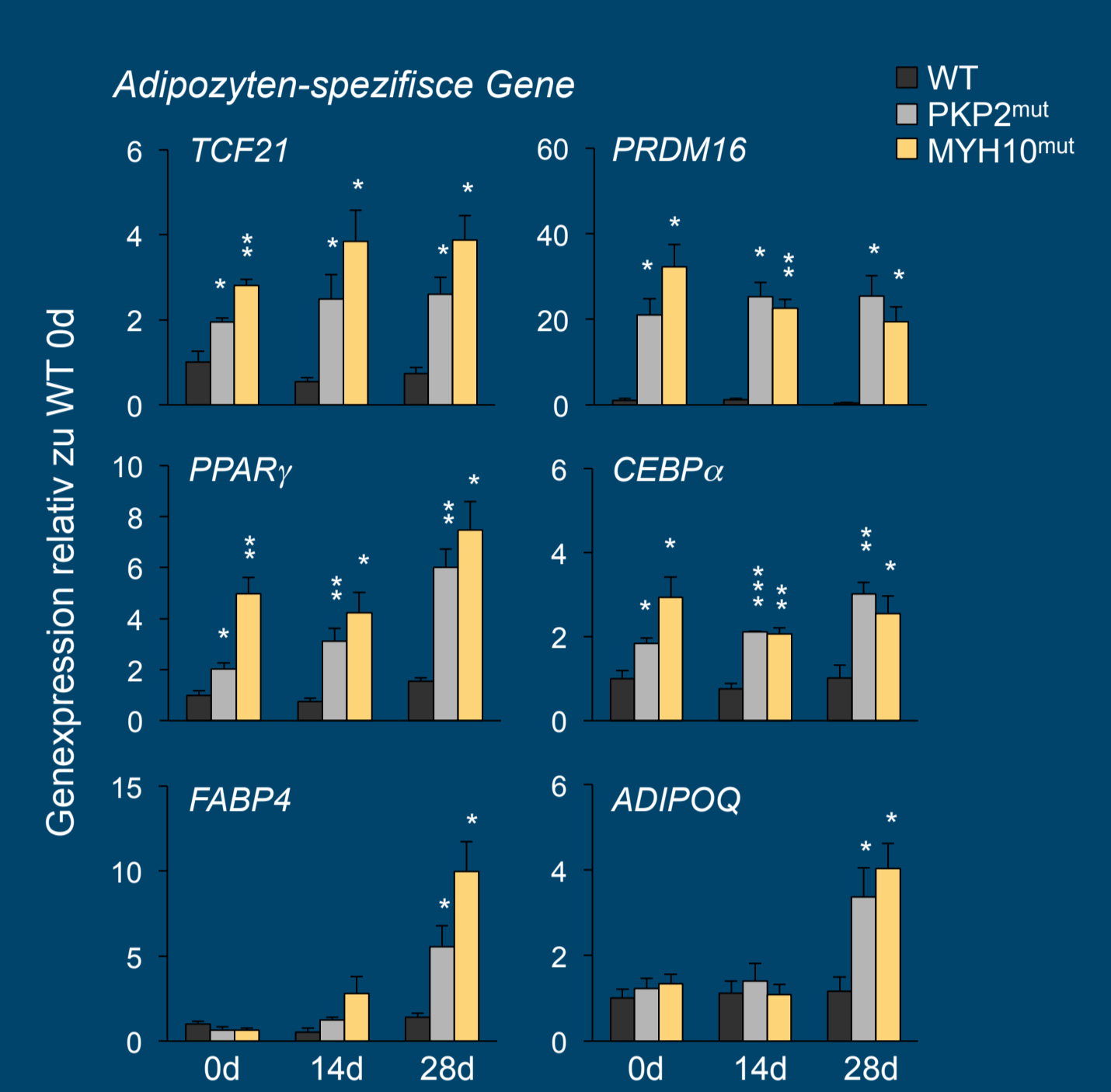


Verlust von Herzmuskelzellidentität und Adaption eines Fettzellphänotyps

Fetteinlagerung und Sarcomerauflösung in ARVC

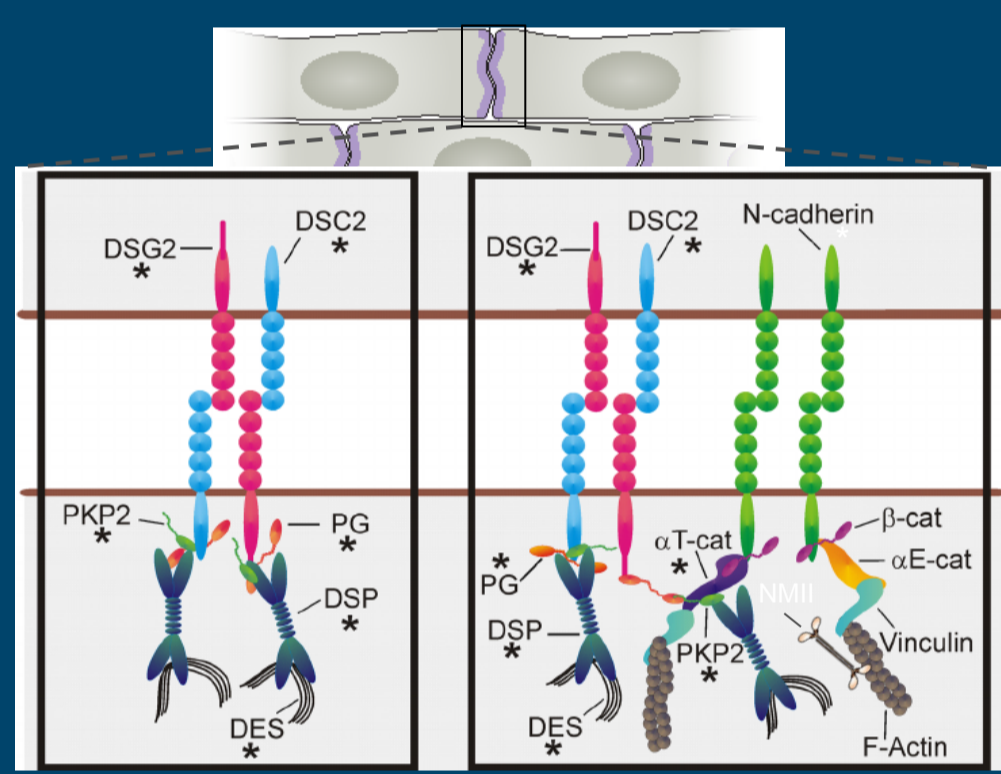


Hochregulierung von Adipozytengenen in ARVC Zellen

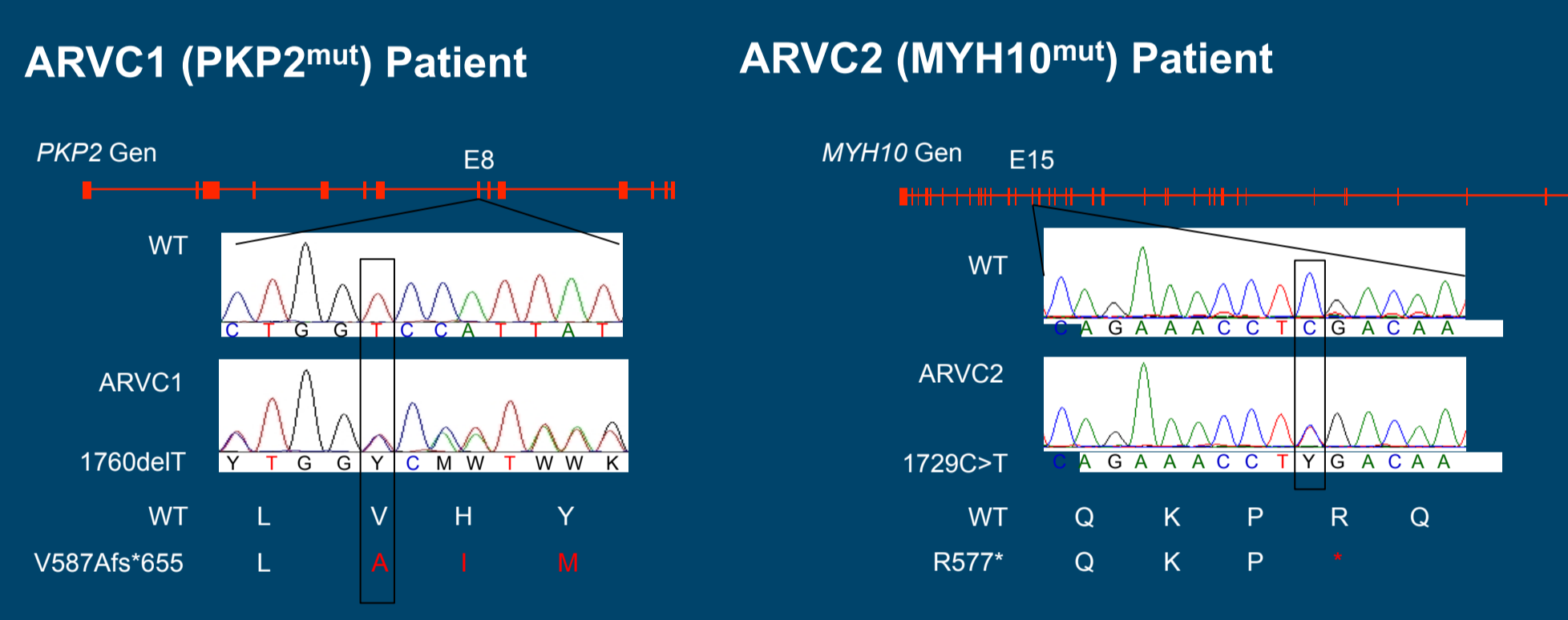


ARVC-hiPSC-Zellmodell

Zell-Zell-Kontakte von Myozyten



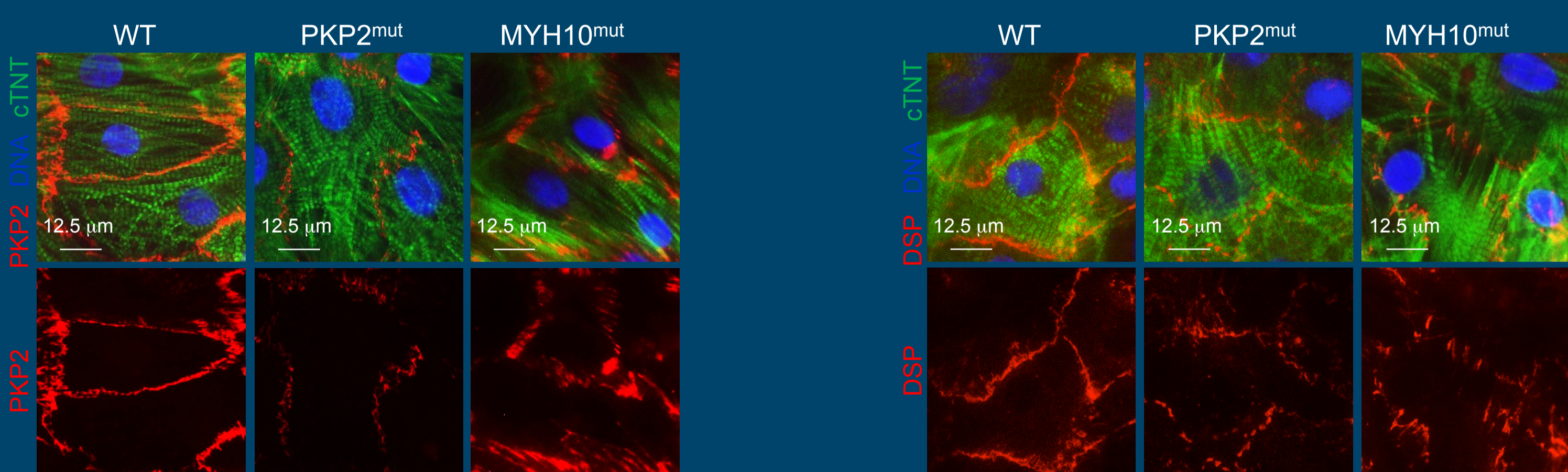
Mutationen in ARVC Patienten



Generierung von ARVC induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs)

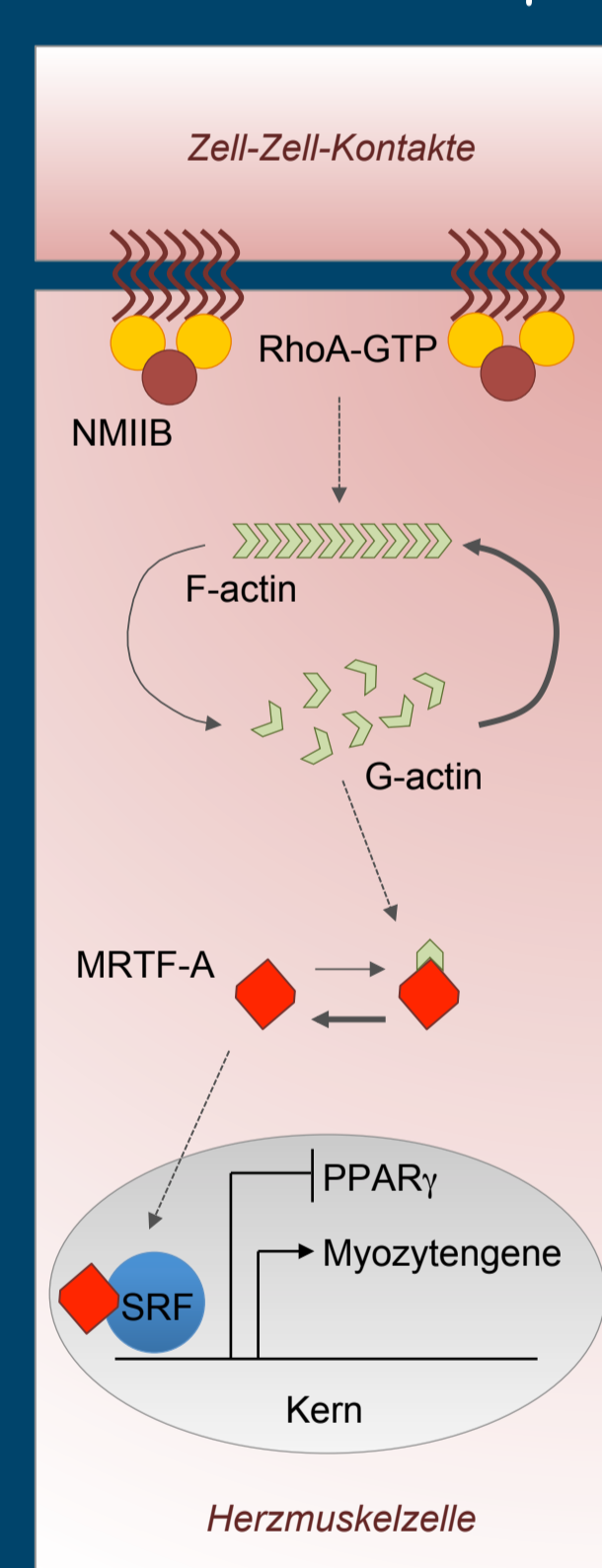


Fehlerhafte Expression desmosomaler Proteine in ARVC-Kardiomyozyten

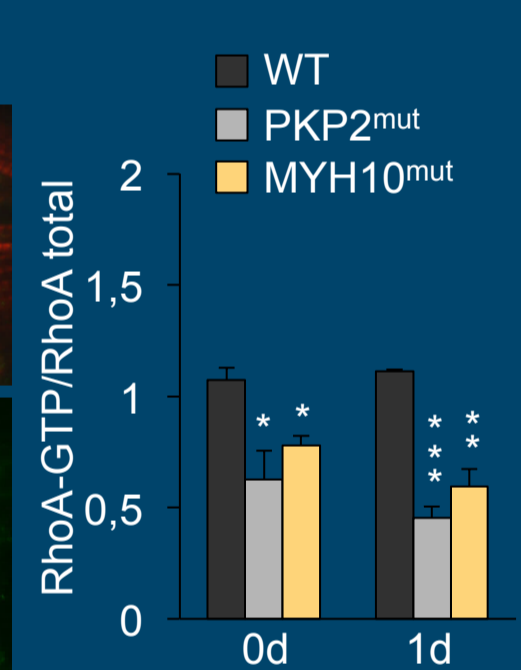
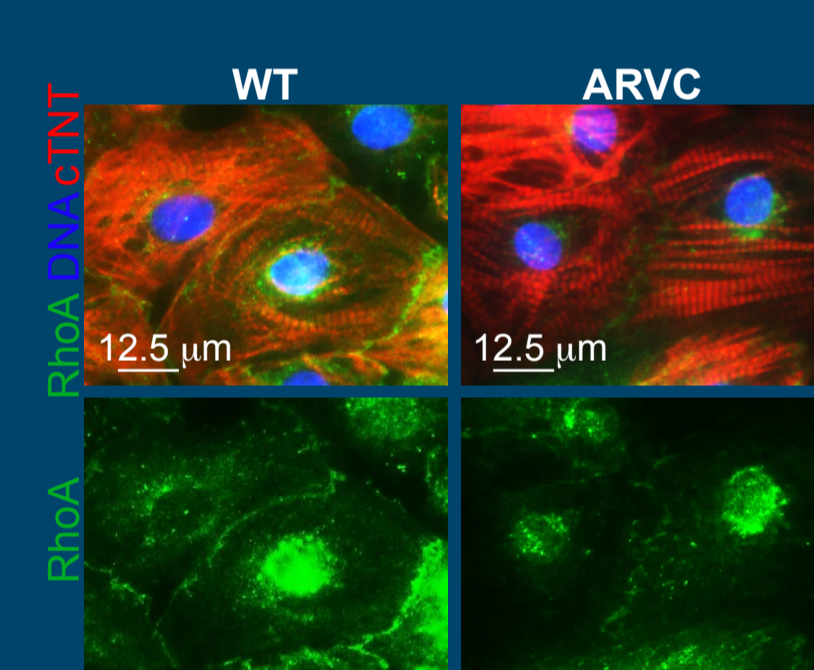


Defekter RhoA/MRTF-A Signalweg in ARVC Myozyten

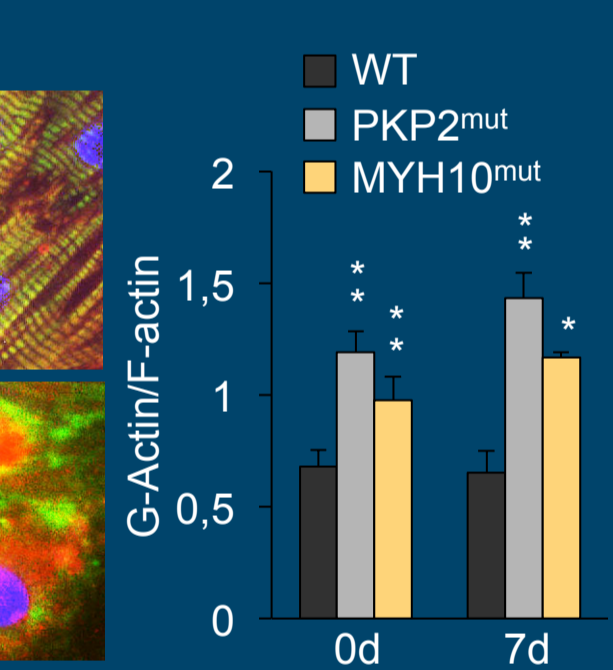
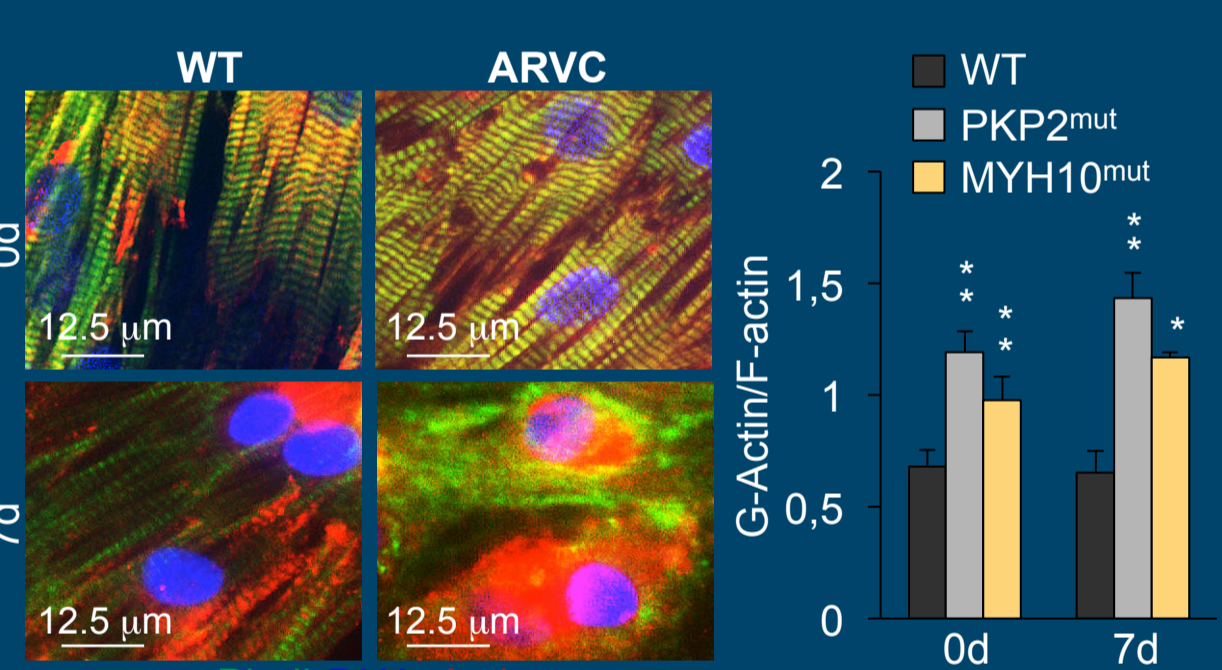
RhoA/MRTF-A/PPARγ axis



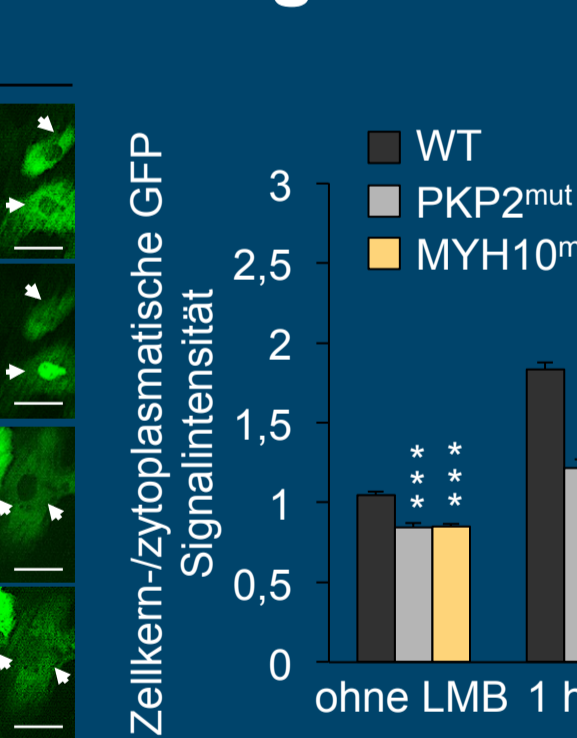
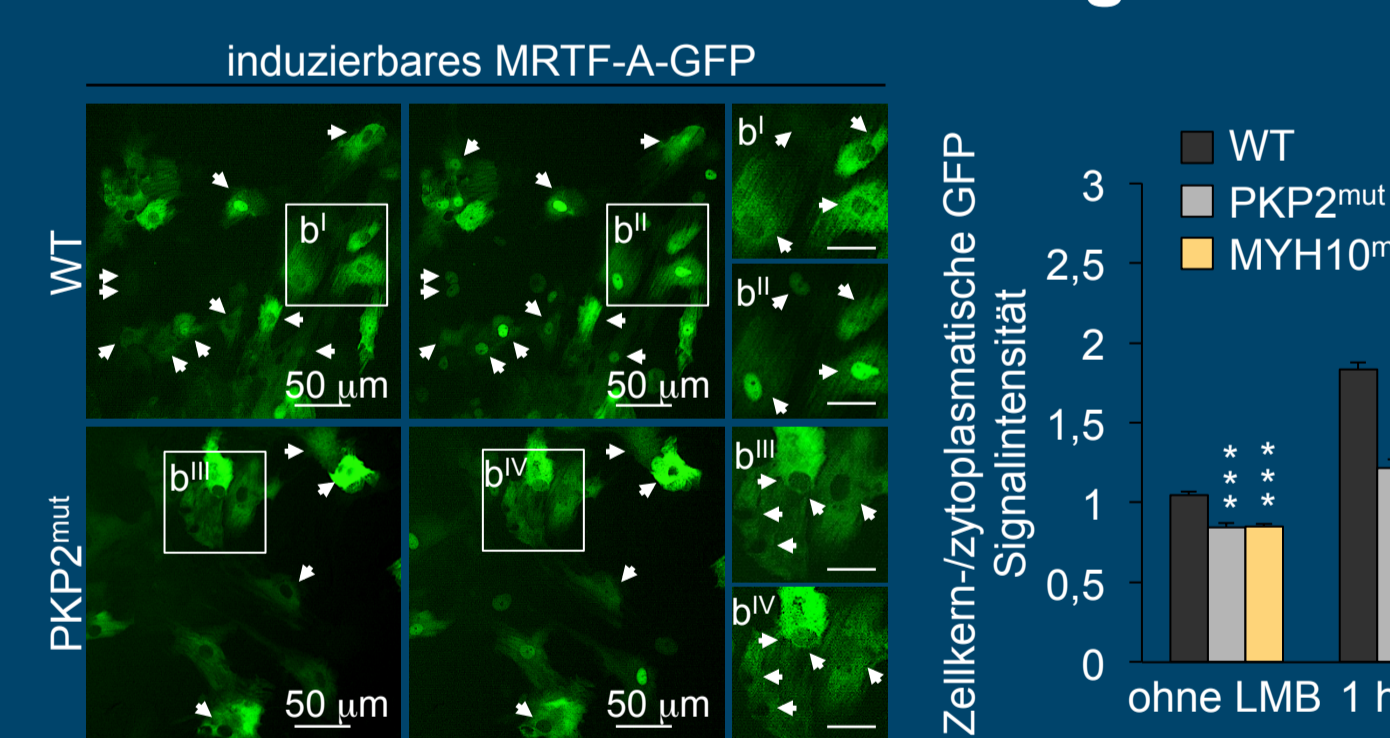
Reduktion von RhoA-Aktivität



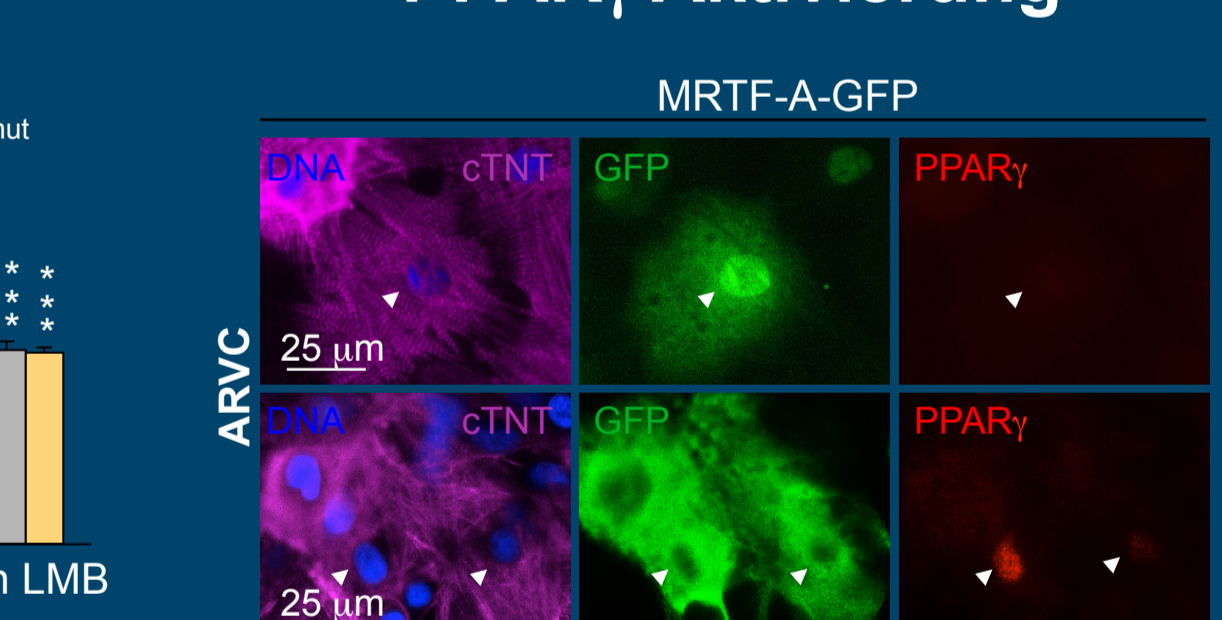
Erhöhtes G-Aktin



Reduziertes zellkernständiges MRTF-A



PPARγ Aktivierung



Zusammenfassung

In humanen Herzmuskelzellen spielen Zell-Zell-Kontakte im Regulationsprozess der zellulären Identität eine wichtige Rolle. Eine Beeinträchtigung der Zell-Zell-Interaktionen kann zum defekten RhoA/MRTF-A Signalweg und einer Aktivierung von "Fett-Genen" führen, welche eine Konversion von Herzmuskelzellen in Fettzellen verursachen können.

Zentrum für seltene arrhythmogene und strukturelle Herzerkrankungen Biobank für arrhythmogene und strukturelle Herzerkrankungen

Leitung: Prof. Christian Kupatt
Ansprechpartner: Dr. med. Eimo Martens (eimo.martens@mri.tum.de)
Dr. med. Alessandra Buiatti, Dr. med. univ. Christine Schneider (christinemia.schneider@mri.tum.de)
Email: rhythmologie@mri.tum.de
Tel: 089 4140 8187
Fax: 089 4140 900 8187

Molekulare Kardiologie

Leitung: Prof. Alessandra Moretti
Ansprechpartner: Prof. Alessandra Moretti (amoretti@mytum.de), Dr. Tatjana Dorn (tatjana.dorn@mytum.de),
Dr. Jessica Kornherr (j.kornherr@tum.de)

