

5. Doppelstunde am 16.11.2016

1.5.4. Molekulare Aspekte der frühen Kardiogenese (Teil 2).

Epiblast: Stemness transkriptionsfaktoren(Tfs): Oct4, Sox2, Nanog, Klf4, Sall4

Mesodermal Tfs: Eomesodermin, T-box brain protein 2 (Tbr2) (**Eomes**);
Brachyury (**T**, Bra), T-box Tf

cNCCs Tf: Activating enhancer binding Protein 2 alpha (Ap2a)

PECO/ Epicardial progenitor Tf: Wilms Tumor Protein 1(**WT1**)

Common cardiac progenitors of the FHF and SFH: Mesoderm Posterior 1 (**Mesp1**),
a bHLH Tf

Daraus entstehen dann:

Endocardial progenitor cells marker: Vascular endothelial growth factor receptor 2 (**Flk1= KDR = VEGFR2**), eine transmembrane receptor tyrosine kinase

Und committed cardiac progenitor cell Tfs:

Nk2 homeobox 5 (Nkx2.5), a Homeobox Tf

Insulin gene enhancer protein 1, Islet1, Isl1(SHF), ein LIM/homeodomain Tf

T-box Tf 5 (Tbx5)

Myocyte-specific enhancer factor 2C (Mef2C), ein MADS-Box TF

Heart- and neural crest derivatives-expressed protein 2 (Hand2), ein bHLH-Tf

Desmin, Type III IF Protein

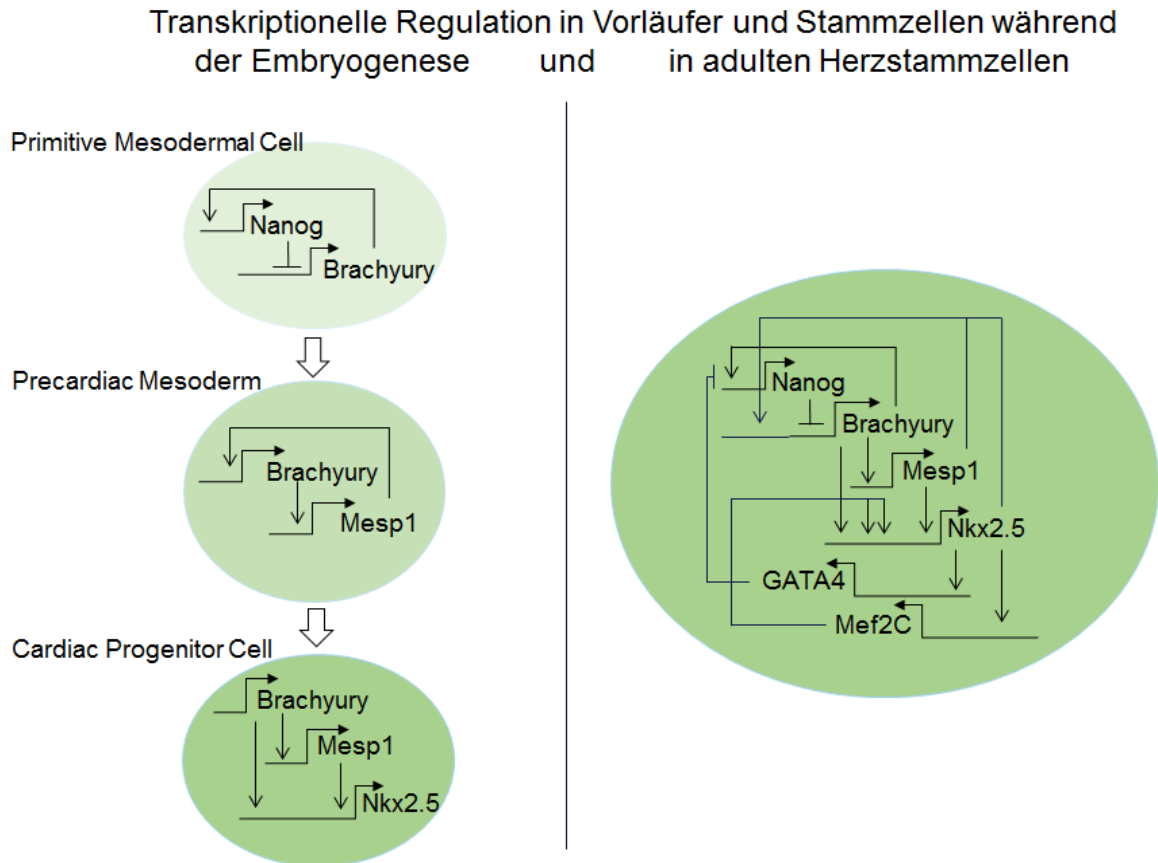
Markers for non-myocardial lineages derived from committed cardiac progenitor cells:

ETCs: Platelet endothelial cell adhesion molecule (**PCAM1 = CD31**); **Flk1**

SMCs: **SM22 alpha**, ein calponin-related protein (**SM22 α**); **Flk1**

cFbs: Vimentin (Vim), Type III IF Protein; Discoidin domain receptor 2 (**Ddr2**),
eine transmembrane receptor tyrosine kinase.

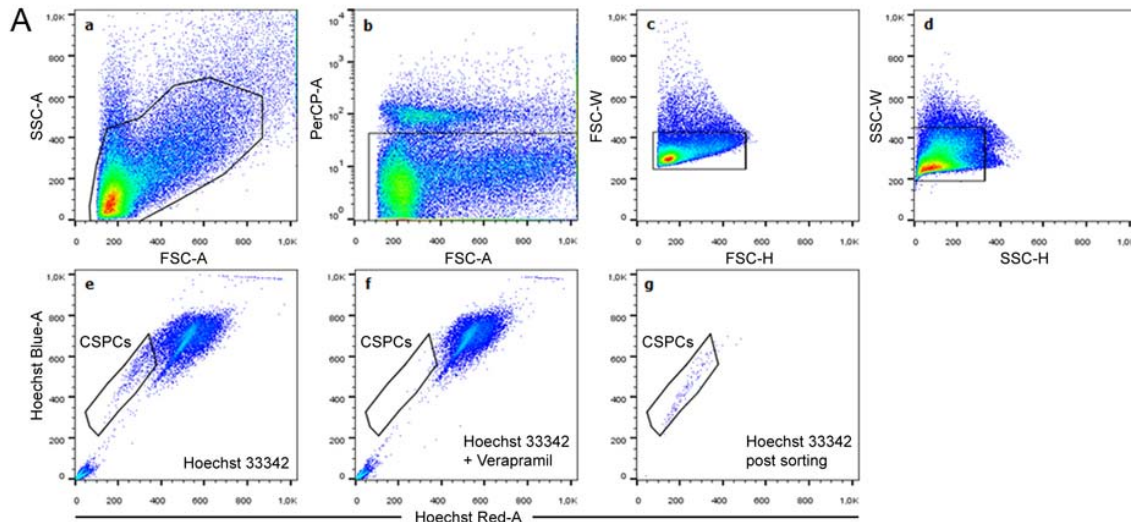
Zentrales regulatorisches Netzwerk in CVPCs während der Embryogenese und in adulten Herzstammzellen.



Zelloberflächenmarker für Herzstammzellen:

1. **c-Kit**, Tyrosinkinase KIT (= *CD117* oder *Stammzellfaktor-Rezeptor*), *limiting SR*
2. **Sca1**, *Stem cell antigen-1* (= Ly6A/E), a glycosyl phosphatidylinositol-anchored cell surface protein (GPI-AP); 18 gene
3. **Fkl1** siehe oben, Transmembrane receptor tyrosine kinase, KDR, all cCFU-Fbs = MSCs
4. **MDR1** = ABCB1 (SP cells) Multiple drug resistant 1 , ATP-binding cassette (ABC) Transporter transmembrane protein (Subpopulation aller Stammzellen)

„Side population cells“ (SP cells) kommen in sehr vielen Organen vor und haben die Eigenschaft den Farbstoff Hoechst 33342 und Hoechst Red-A mittels der ABC Transporter auszuscheiden. Verapamil inhibiert die ABC Pumpe.



5. **PDGFR alpha** Platelet-derived growth factor receptor, alpha, Transmembrane receptor tyrosine kinase (Mesenchymal stem cells (MSCs))
6. **Isl1** siehe oben
7. **Gli1**, a Zink-finger Tf (Mesenchymal stem cells (MSCs), perivascular stem cells)

Alle diese Zellpopulationen sind lineage negative (lin^-), dh sie stammen sehr wahrscheinlich nicht aus dem Knochenmark.

lin^+ wäre z.B.: $CD4^+$, $CD8^+$, $B220^+$, $IL-7R^+$, $Ter119^+$, $Gr-1^+$, $Mac1^+$.

oder auch

$CD45^+$, $glycophorin-A^+$, $CD38^+$, $CD7^+$, $CD33^+$, $CD56^+$, $CD16^+$, $CD3^+$, and $CD2^+$.

Diese sind alles Markers für differenzierende Blutzellen.

Diese phenotypischen Marker sind auch in vielen anderen Zellen exprimiert und haben zumindest bekannte funktionelle Bedeutung.

→ Dies erlaubt die Festlegung einer „vorläufigen Signatur“ der Herzstammzellen und mit dieser können wir nun die Herzstammzellen im Herzen auffinden und identifizieren.