

## Genetisch bedingte Erkrankungen des Herzens

MolMed I VO 2018

11. 6. 2018

Ao. Univ. Prof. Dr. **Georg Weitzer**  
Zentrum für Medizinische Biochemie,  
Medizinische Universität Wien

Sie finden die Vorlesung und Lernunterlagen auf meiner Homepage unter dem URL

<http://homepage.univie.ac.at/georg.weitzer/>

## Inhalt

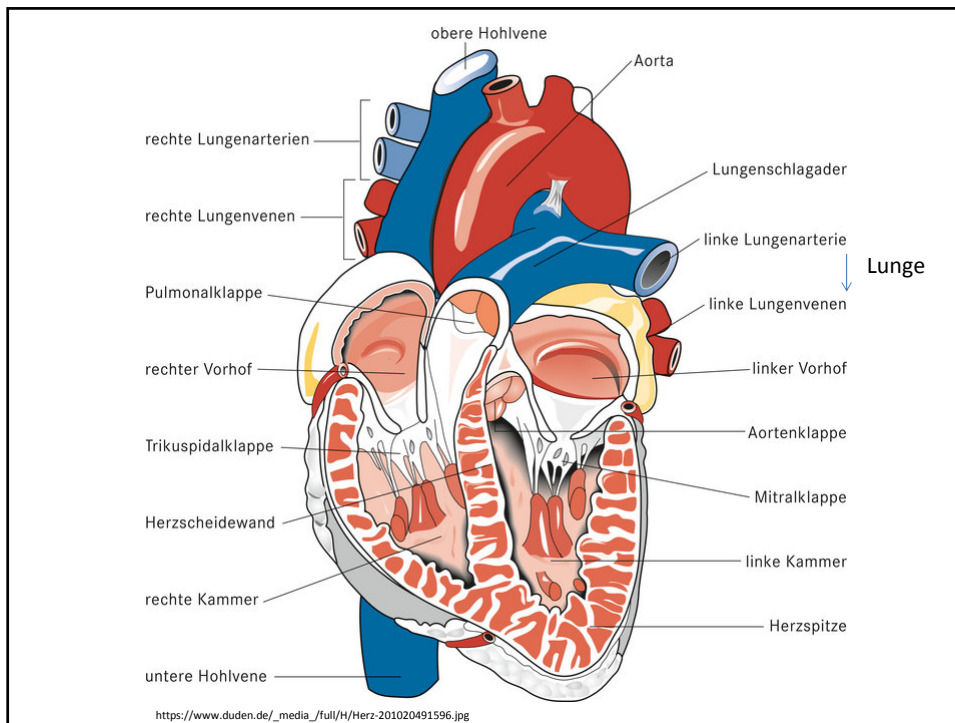
- Entstehung, Anatomie und Funktionsweise des Herzens
  - Aufbau des Herzens
  - Funktionsweise des Herzens
  - Entstehung des Herzens
  - Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase
- Erkrankungen des Herzens
- Genetische (und epigenetische) Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

## Entstehung, Anatomie und Funktionsweise des Herzens

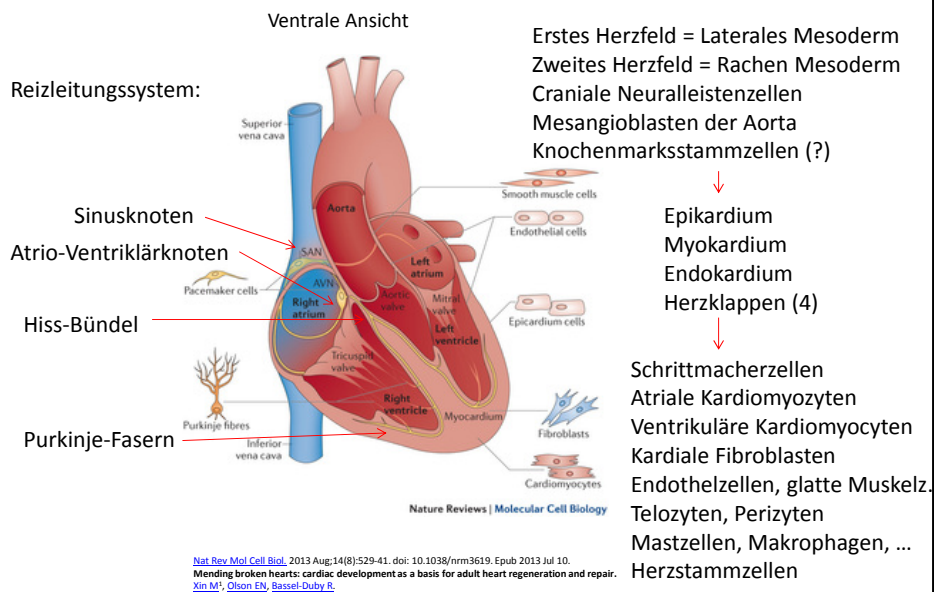
- Aufbau des Herzens
- Funktionsweise des Herzens
- Entstehung des Herzens
- Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase

## Entstehung, Anatomie und Funktionsweise des Herzens

- **Aufbau des Herzens**
- Funktionsweise des Herzens
- Entstehung des Herzens
- Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase



**Aufbau des Säugetierherzens und die darin vorkommenden wichtigsten Zelltypen**





### Funktionsweise des Herzens

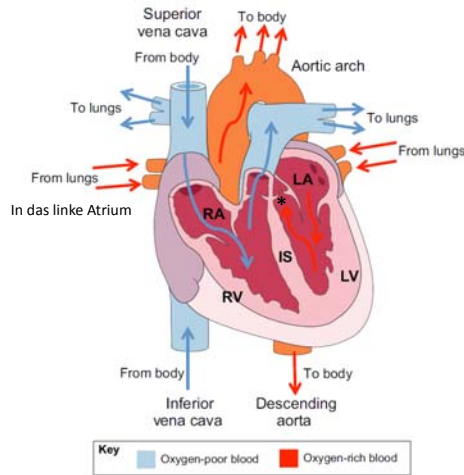


Fig. 1. The adult mammalian heart. The adult mammalian heart is made up of four chambers: the right and left ventricles (RV and LV) and right and left atria (RA and LA). The ventricles are separated by the interventricular septum (IS). The vena cava and the aorta carry the flow of blood to and from the heart, respectively. Blood low in oxygen (blue arrows) from the different tissues is collected into the right atrium via the superior and inferior vena cava and flows to the lungs through the right ventricle. Oxygenated blood (red arrows) from the lungs flows into the left atrium and is pumped into the aorta by the left ventricle. This system allows oxygenated and non-oxygenated blood to be completely separate.

\* Hinter Lungenarterie vorbeigehend

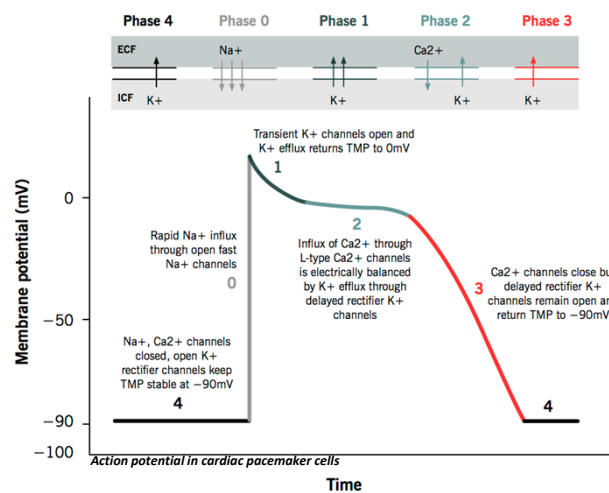
Abbildung aus :<http://dev.biologists.org/content/143/8/1242>

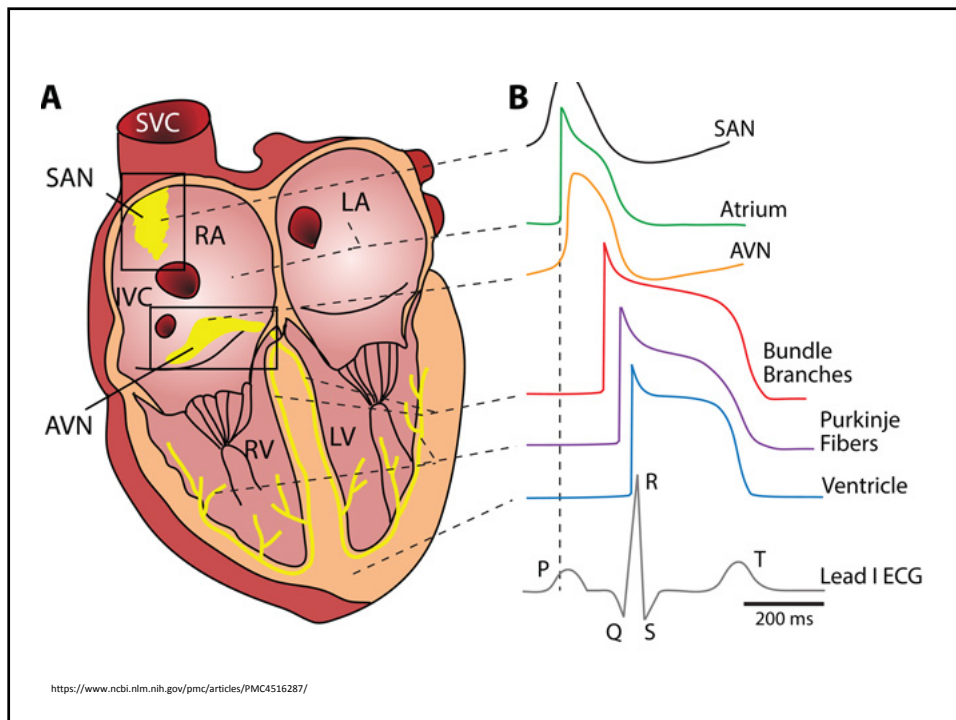
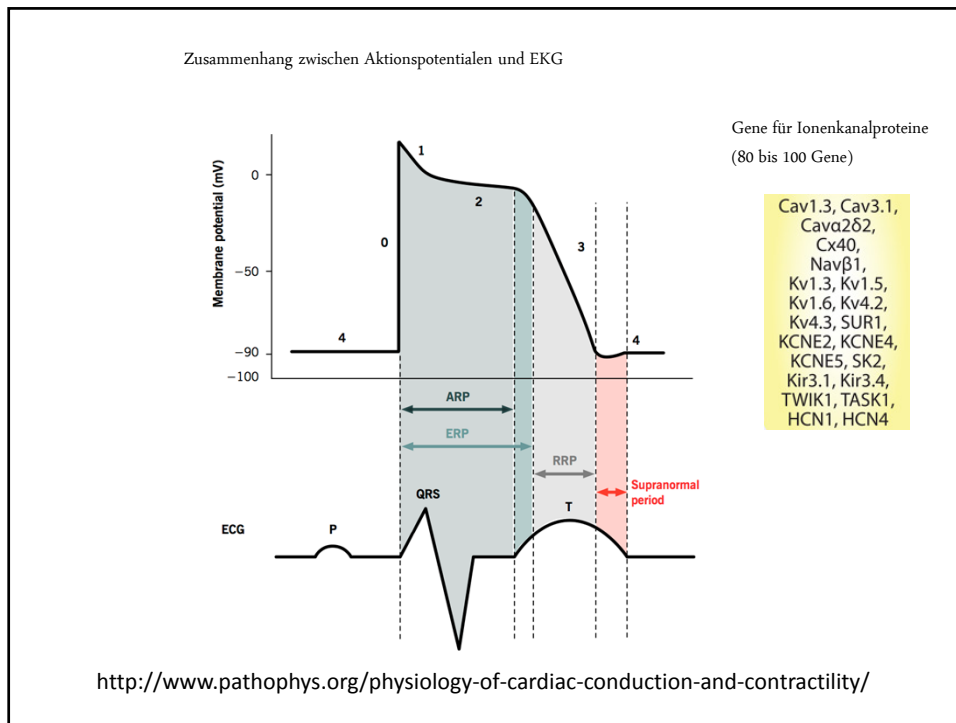
Link to Youtube lecture: <https://www.khanacademy.org/science/health-and-medicine/circulatory-system/circulatory-system-introduction/v/flow-through-the-heart>

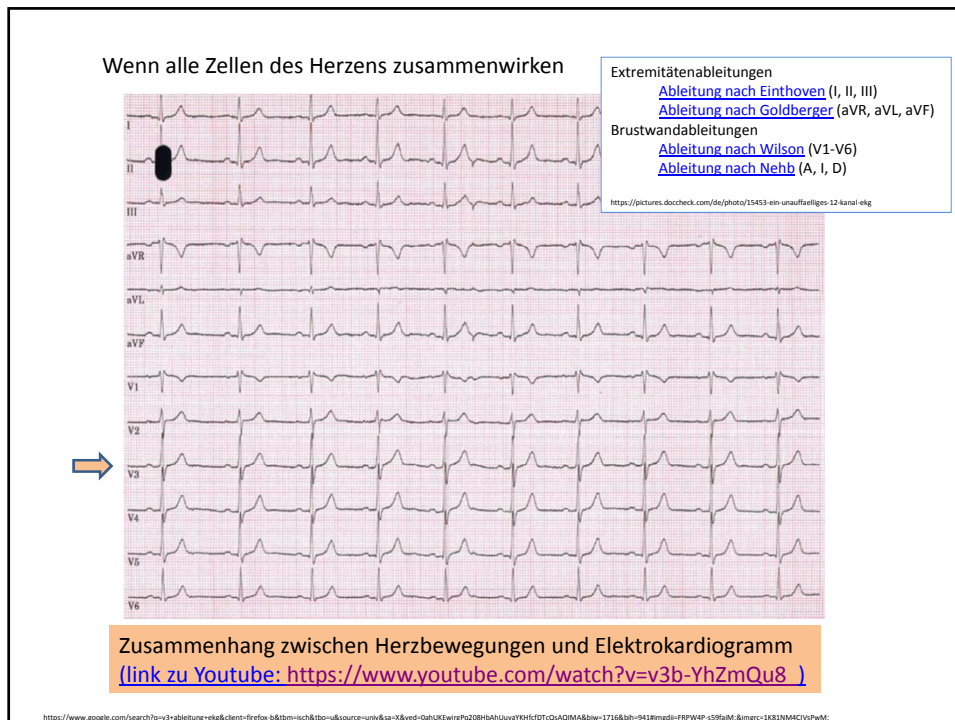
### Die Herzmuskelkontraktion in einer einzelnen Zelle betrachtet:

#### Action potential of cardiac muscles

Grigoriy Ikonnikov and Eric Wong





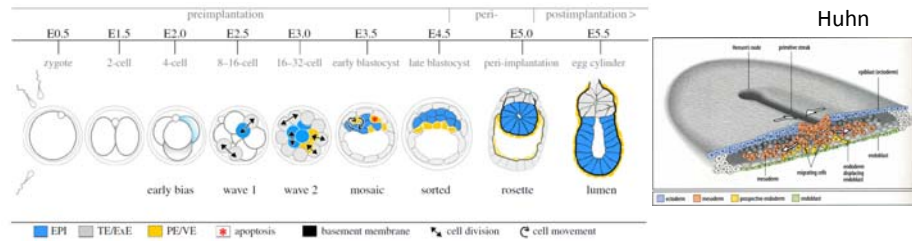


## Entstehung, Anatomie und Funktionsweise des Herzens

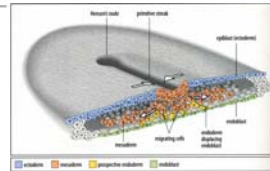
- Aufbau des Herzens
- Funktionsweise des Herzens
- **Entstehung des Herzens**
- Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase

## Wie entsteht das Herz während der Embryogenese?

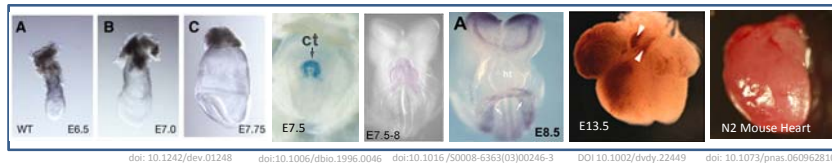
### Frühe Embryogenese bei der Maus



### Huhn



### Kardiogenese bei der Maus



15

## Wo entstehen die ersten Herzzellen?

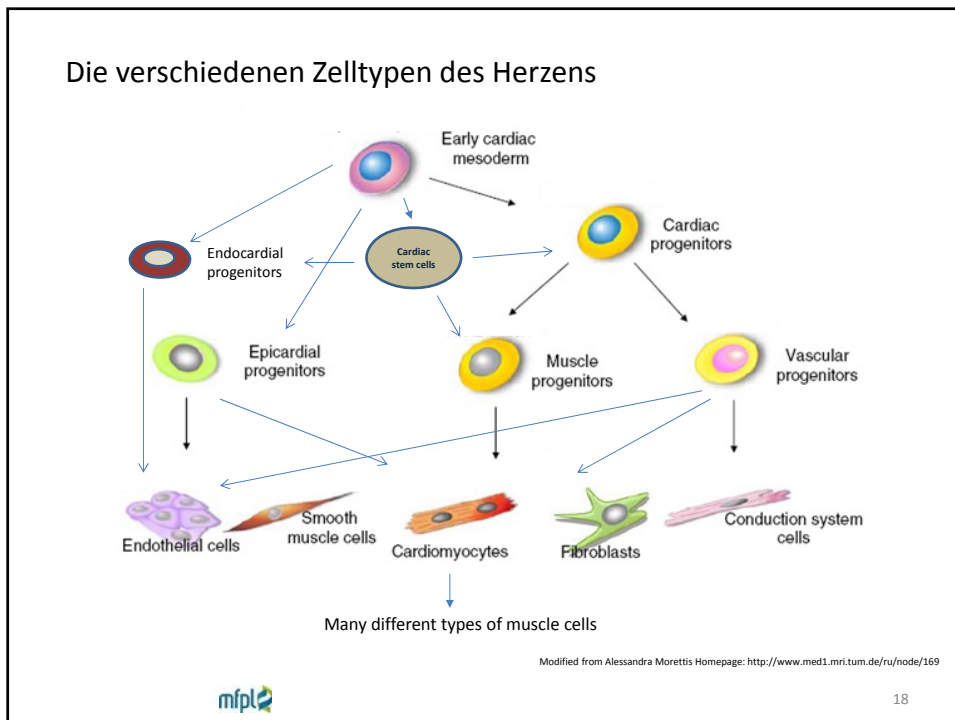
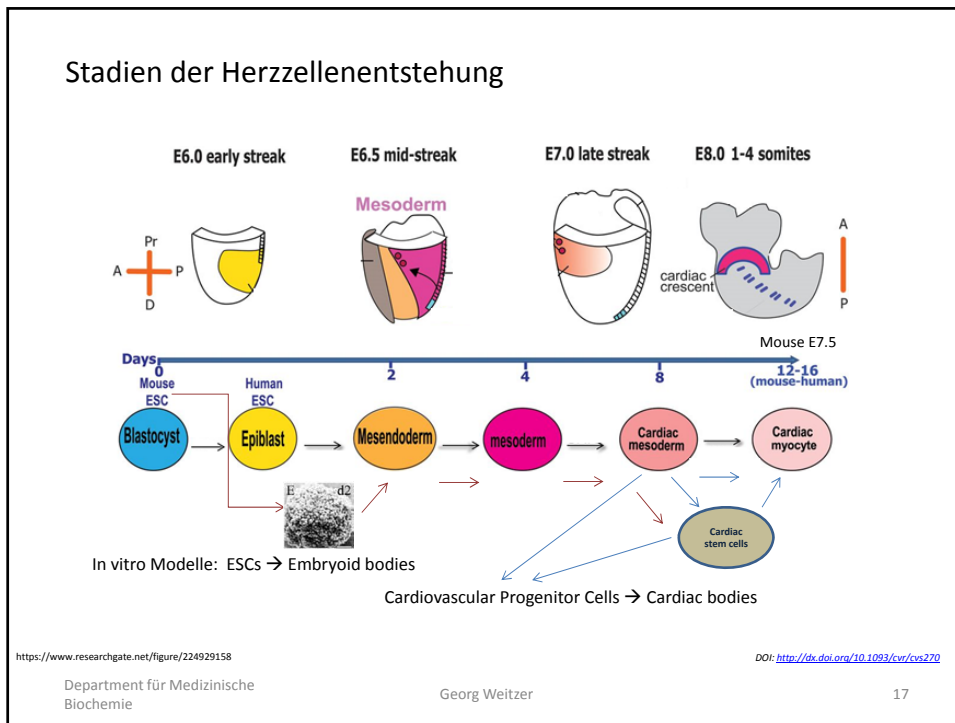


(cross section through the headfold stage at E7.5)



16





## Die zelluläre Zusammensetzung des Herzens

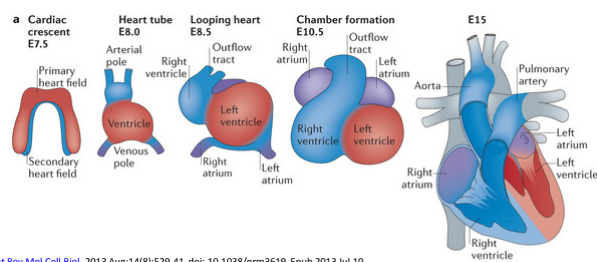
- Das Herz besteht aus ca. 20 verschiedenen Zelltypen
- ~ 20% davon sind Kardiomyozyten; diese nehmen 70 -80%des Raumes ein
- > 50% sind Fibroblasten, diese nehmen nur ~ 20% des Raumes ein
- ~30% andere Zelltypen
- Häufigkeit der Herzstammzellen: 1:30.000 -1:500.000

Modified from Alessandra Moretti's Homepage: <http://www.med1.mri.tum.de/ru/node/169>



19

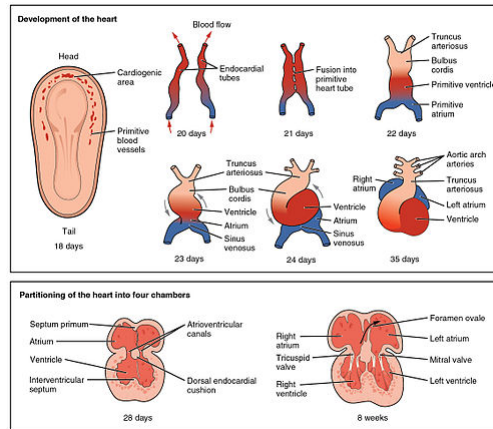
## Entwicklung des Herzens während der Embryogenese bei der Maus



[Nat Rev Mol Cell Biol.](#) 2013 Aug;14(8):529-41. doi: 10.1038/nrm3619. Epub 2013 Jul 10.  
**Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair.**  
[Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R.](#)

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

## Entwicklung des Herzens während der Embryogenese beim Menschen



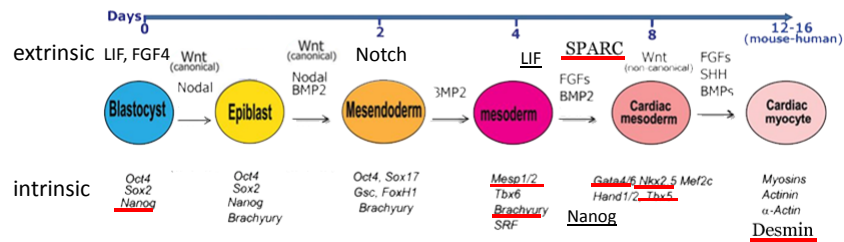
[https://en.wikipedia.org/wiki/Heart\\_development](https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_development)

## Entstehung, Anatomie und Funktionsweise des Herzens

- Aufbau des Herzens
- Funktionsweise des Herzens
- Entstehung des Herzens
- **Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase**

### Extrinsische und intrinsische Regulation der Kardiomyogenese?

(Mehr als 400 involvierte Gene bis jetzt gefunden)



Modified from DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cv>

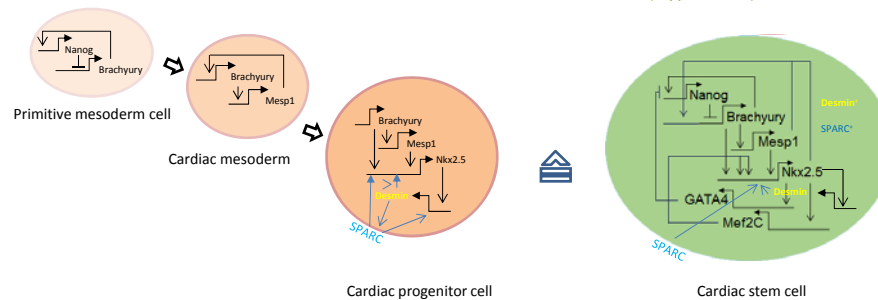


### Hirachische Abfolge während der Kardiomyogenese und Netzwurkbildung in adulten Stammzellen

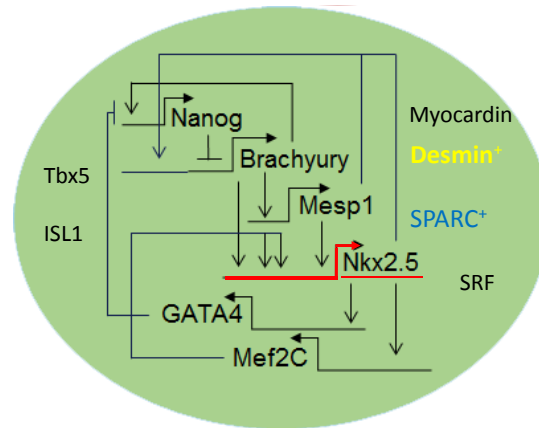
(ein kleiner Ausschnitt des tatsächlichen Geschehens!)

Während der Embryogenese

In Cardiac Stem cells im adulten Herzen  
 (Hypothesis)



## Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase



## Inhalt

- Entstehung, Anatomie und Funktionsweise des Herzens
  - Aufbau des Herzens
  - Funktionsweise des Herzens
  - Entstehung des Herzens
  - Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase
- **Erkrankungen des Herzens**
- Genetische (und epigenetische) Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

## Erkrankungen (des Herzens)

- Homöostasis (Gesundheit)
- Stress
- Stress Antwort in optimaler Umwelt\*
- Wiederherstellung der Homöostasis
- Homöostasis (Gesundheit)
- Stress (Krankheitsauslöser)
- Falsche Stress Antwort in ungünstiger Umwelt
- Pathologische Prozesse
- Krankheit
- Heilung, Linderung oder Tod

\* Änderung der molekularen Regulation der Herzzellenfunktionen

## Erkrankungen des Herzens

- Kindliche:
  - Geburtsfehler, „angeboren“, genetische Defekte (häufigster Ursache: Herzfehler)
- Adulte:
  - Kardiovaskuläre Erkrankungen (Arteriosklerose, Angina Pectoris, Herzinfarkt); genetisch und erworben
  - Degenerative dilatative Herzerkrankungen (bis hin zum Herzversagen), Herzrhythmusstörungen; genetisch und erworben
- Quelle: OMIM Datenbank am National Center for Biotechnology Information  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

**Herzerkrankungen (Kardiomyopathien) = Herzinsuffizienz = beeinträchtigte Herzfunktion**

...sind die häufigste Ursache von verfrühtem Tod (WHO, 2016, 31% der Todesursachen, weltweit)

**Ursachen:**

Koronare Herzkrankheit z.B.: chronische Atherosklerose der Herzkranzarterien oder akuter Herzinfarkt

Abnormer Bluthochdruck = Hypertonie

Genetisch bedingte (angeborene) Herzfehler (1%)

Anatomische Anomalien (Stenosen, Herzklappenfehler, Scheidewandlöcher) z.B. Holt-Oram Syndrom

Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien)

**Weitere Risikofaktoren sind:**

Übergewicht z.B. hohe Cholesterinwerte                      Chronischer Bluthochdruck (Hypertonie)

Unbehandelte Zuckerkrankheit (Diabetes melitus)      Übermäßiges Rauchen

Infektiöse Endokarditis (bakteriell, viral)              Rheumatische Herzerkrankungen (Autoimmunerkrankungen)

**Konsequenz:**

Herzversagen wegen fortschreitender, die Herzanatomie betreffende Umbauprozesse = „Remodeling“.

**Therapie:**

Medikamentös bei leichten Ausformungen → mechanische Kreislaufunterstützung (Pumpen) → Herztransplantation oder künstliches Herz oder zukünftig, alternativ „Stammzelltherapie“.

## Inhalt

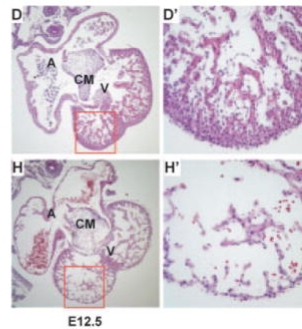
- Entstehung, Anatomie und Funktionsweise des Herzens
  - Aufbau des Herzens
  - Funktionsweise des Herzens
  - Entstehung des Herzens
  - Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase
- Erkrankungen des Herzens
- **Genetische (und epigenetische) Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen**

## Genetische (und epigenetische) Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

### Embryonal tödlich:

- Nanog and Brachyury (T) KO: no heart at all
- Mesp1 KO: lethal before E9.5, malformation of the heart
- Smad4 heart-specific KO: lethal between E11.5 – E13.5, less cardiomyocytes

Wildtyp Mäuseherz



Smad4 KO Herz

doi: [10.1161/CIRCRESAHA.107.155630](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.155630)

## Genetische Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

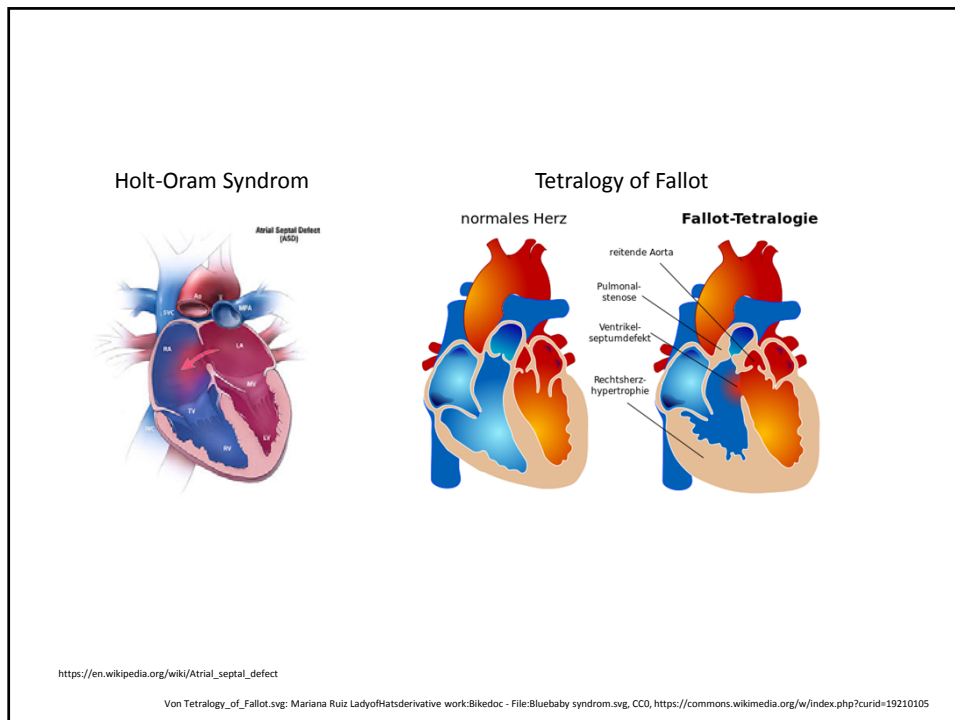
### Fötal bis Juvenil, lebensverkürzend: Tbx5, Nkx2.5, GATA4

- **Tetralogy of Fallot (TOF)** can be caused by heterozygous mutation in the **NKX2.5** gene on chromosome 5q35, the **GATA4** gene on chromosome 8p23, or the **JAG1** gene on chromosome 20p12 ( Jagged-1 is a ligand of the Notch receptor), TOF is also a well-recognized feature of many syndromes, including the 22q11 microdeletion syndrome and trisomy 21, and has been found to be caused by mutations in several genes, including **ZFPM2** (Friend of GATA “(FOG) is a zinc finger protein that interacts with GATA2 and modulates its transcriptional activity ), **TBX1** (also DiGeorge syndrome), and **GATA6**.
- **Holt-Oram syndrome (HOS)** is caused by heterozygous mutation in the **TBX5** gene on chromosome 12q24. Holt-Oram syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by abnormalities of the upper limbs and shoulder girdle, associated with a congenital heart lesion. The typical combination is considered to be a triphalangeal thumb with a secundum **atrial septal defect (ASD)**, but there is a great range in the severity of both the heart and skeletal lesions.



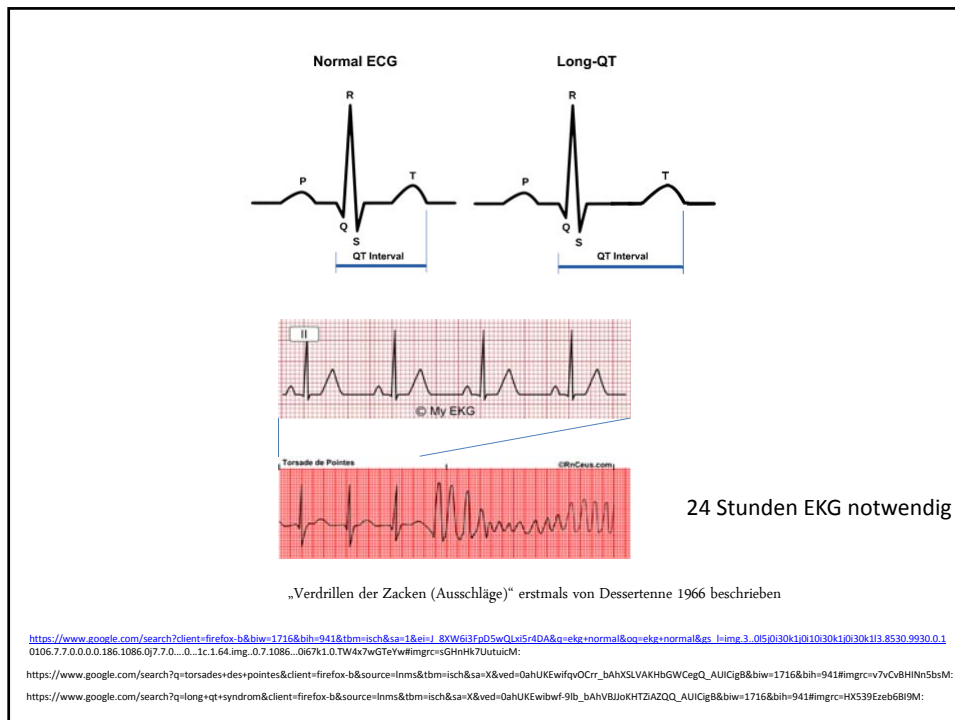
<https://www.google.com/search?q=triphalangalthumb+and+holt+oram&client=firefox-b&btnv=ich&btnv=us&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwJw-2N8b0A1W8Z2oX7m-4A0Q:ADLQ8baw-171568bhw-9418imgcr-v1A4NgjLmzH24M>





## Genetische Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

- Adult, lebensverkürzend bis akut tödlich:
- **Long QT syndrome-1 (LQT1)** is caused by heterozygous mutation in the KQT-like **voltage-gated potassium channel-1** gene (**KCNQ1**) on chromosome 11p15. KVLQT1 (= KCNQ1) and minK protein products co-assemble to form the cardiac I(Ks) channel. LQT1 is also caused by **Ankyrin B** mutations. Congenital long QT syndrome is electrocardiographically characterized by a prolonged QT interval and polymorphic ventricular arrhythmias (torsade de pointes). These cardiac arrhythmias may result in recurrent syncope, seizure, or sudden death.
- **Long QT syndrome-3 (LQT3)** is caused by heterozygous mutation in the gene encoding the alpha polypeptide of **voltage-gated sodium channel** type V (**SCN5A**) on chromosome 3p22.
- **Long QT syndrome-5 (LQT5)** is caused by heterozygous mutation in the **KCNE1**, a **voltage-gated potassium channel** gene on chromosome 21q22.
- **Short QT syndrome-1 (SQT1)** is caused by heterozygous mutation in the **KCNH2** gene on chromosome 7q36. KCNH2 encodes the pore-forming subunit of a rapidly activating-delayed **rectifier potassium channel** that plays an essential role in the final repolarization of the ventricular action potential. SQT1 is a cardiac channelopathy associated with a predisposition to atrial fibrillation and sudden cardiac death. Patients have a structurally normal heart, but electrocardiography (ECG) exhibits abbreviated QT intervals of less than 360 ms.



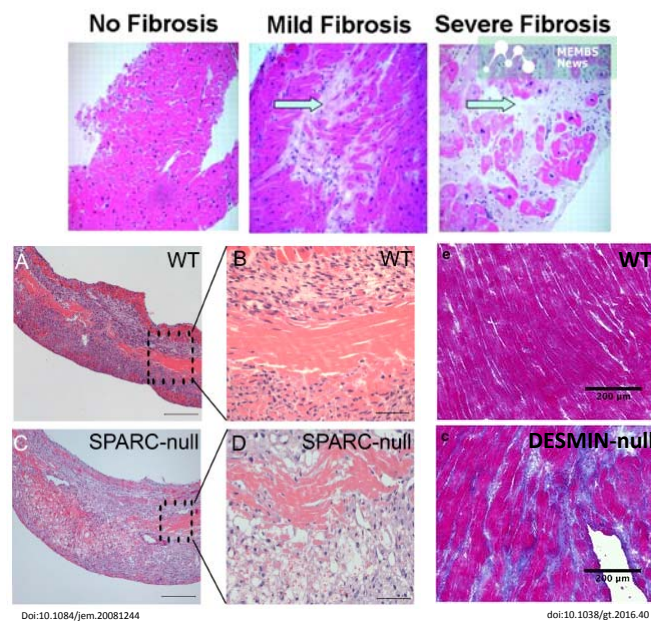
(Einzige bis jetzt beschriebene)  
Epigenetische Veränderungen die zu Erkrankungen des  
Herzens führen

- Adult bis Seneszent (alternd)
- **Coagulation Factor II Receptor-like 3 (F2RL3, PAR4)** located on chromosome 19 p13.11 is a member of the Protease-activated receptors 1-4 family, a unique G protein-coupled receptor family. E.g. PAR1 is important for activation of human platelets by thrombin. Hypo-methylation of this locus is associated with increased risk of CVDs mortality (2016).

## Genetische Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

- Adult bis Seneszent (alternd)
- **Desminopathy** or cardiac myofibrillar myopathy-1 (MFM1) is caused by heterozygous, homozygous, or compound heterozygous mutation in the desmin gene (**DES**) on chromosome 2q35. Fibrosis and scar formation due to protein aggregation, causing dilatative cardiomyopathies.
- SPARC (Secreted protein acidic and rich in cysteine) is located on chromosome 5q33.1 (**SPARC**). SPARC is a matrix-associated protein that elicits changes in cell shape, inhibits cell-cycle progression, and influences the synthesis of extracellular matrix (ECM). CVD so far only described in *Drosophila* and mouse); Causes fibrosis and scar formation. (Dosage effects seem to dominate pathologies.)

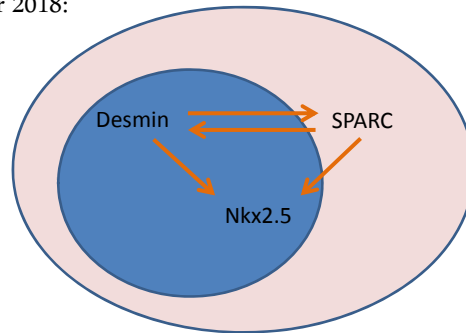
### Myokardium des Ventrikels bei Abwesenheit von Desmin bzw. SPARC



Masterarbeitsthema zu Vergeben:

„The interaction of desmin, sparc and nkx2.5 in cardiac stem cells“

Ab Oktober 2018:



### Ad Regenerationsvermögen des Herzens:

(oder Warum ich keine Herzstammzelltherapie Vorlesungen mehr abhalte.)

Herzen haben Herzstammzellen.

Herzzellen können sich auch weiter teilen (ca. 1% pro Jahr).

Herzzellen sind nicht in der Lage durch Teilung Defekte zu reparieren.

Therapeutisch eingebrachte Stammzellen zeigten bis heute keinen, die Qualität des Lebens verbessernden Effekt.

„Herz-Stammzelltherapie“ ist seit 20 Jahren erfolglos.

### Klassifikationen der Herzerkrankungen

Klassifikation der [New York Heart Association](#) (NYHA) [I - IV] und der [American Heart Association](#) (AHA) [A - D]

#### *NYHA I*

Keine körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

*Stadium A:* Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Risikofaktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, zuvor noch nie Herzinsuffizienzsymptome.

#### *NYHA II*

Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe aber Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.

*Stadium B:* Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome.

#### *NYHA III*

Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.

*Stadium C:* Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung.

#### *NYHA IV*

Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Immobilität.

*Stadium D:* Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. Herztransplantation, oder Kunstherz oder eben regenerative Stammzelltherapie).

## Anhang:

### Weiterführende Literatur:

(links)

Genetics of Human Cardiovascular Disease

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867412002887?via%3Dihub>

Ion Channels in the Heart

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140724>

The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: A systematic review

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527316304788?via%3Dihub>