

Genetisch bedingte Erkrankungen des Herzens
/ Inherited Cardiovascular Diseases

Molekulare Medizin I, VO 2023

3. 5. 2023

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

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

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

Inhalt / Content

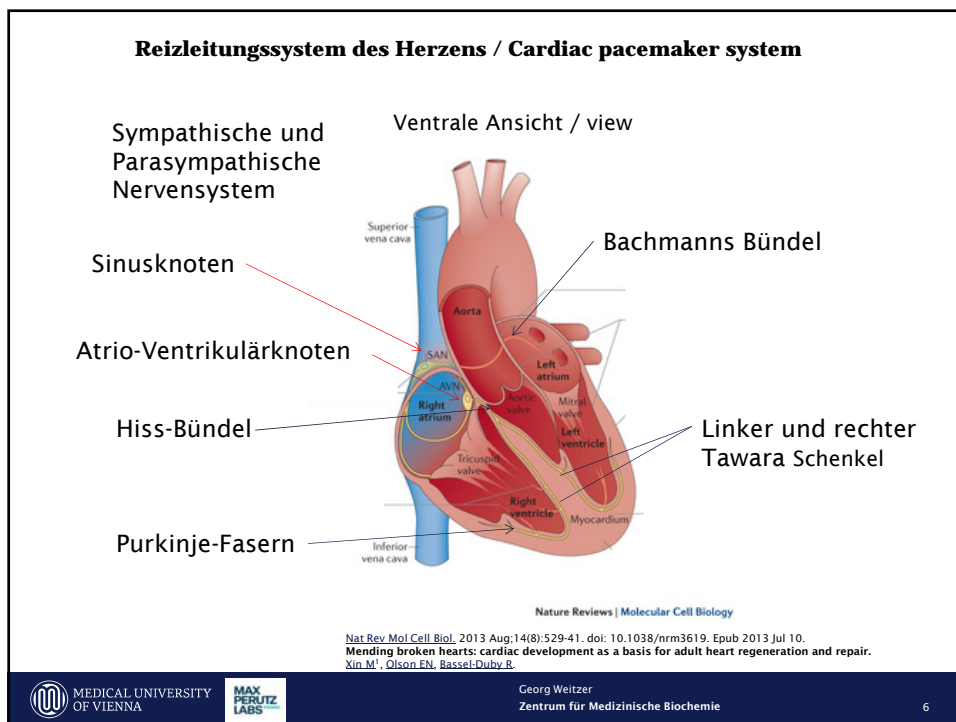
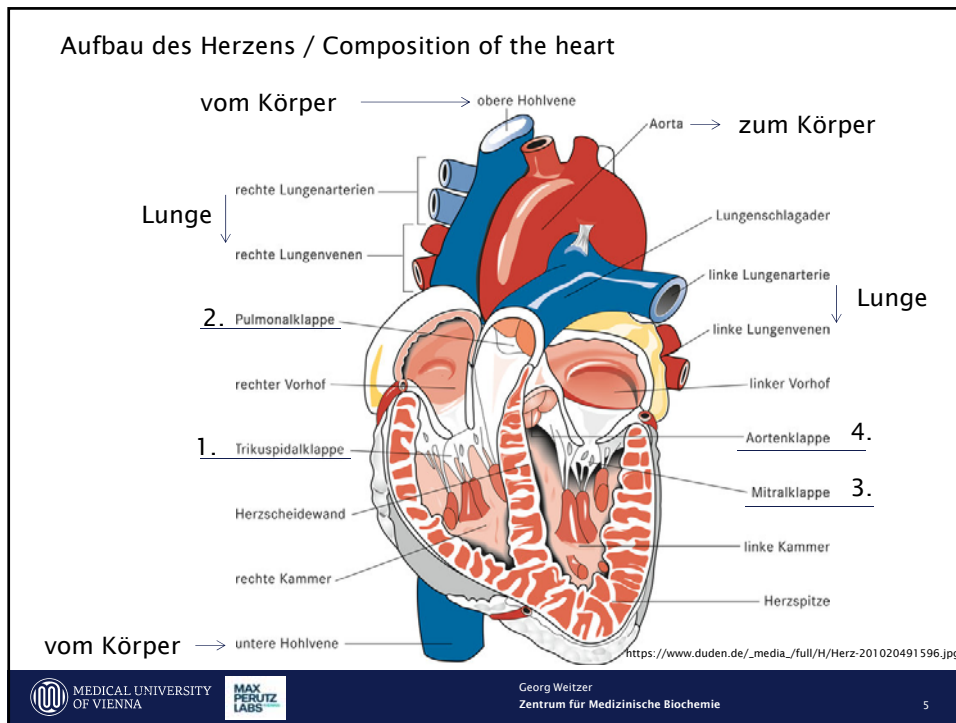
- Anatomie, Funktionsweise und Entstehung des Herzens
 - Aufbau des Herzens
 - Funktionsweise des Herzens
 - Entstehung des Herzens
 - Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase
- Erkrankungen des Herzens
- Genetische (und epigenetische) Veränderungen, die zu Erkrankungen des Herzens führen – Analyse mittels der „Transgenen Maus Technologie“
- Stammzelltherapie des Herzens?

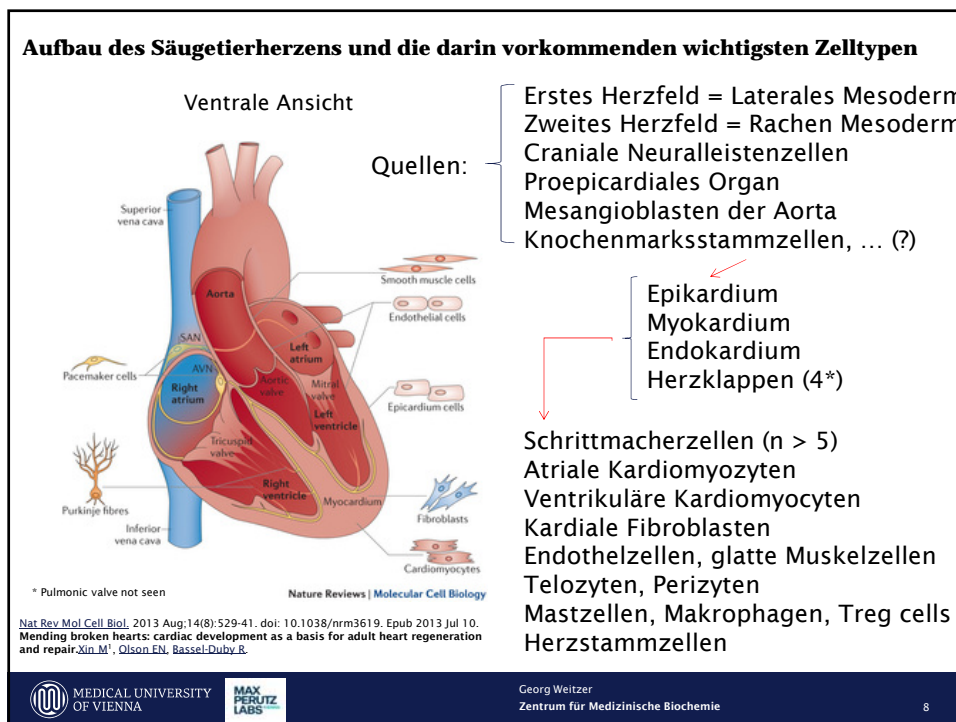
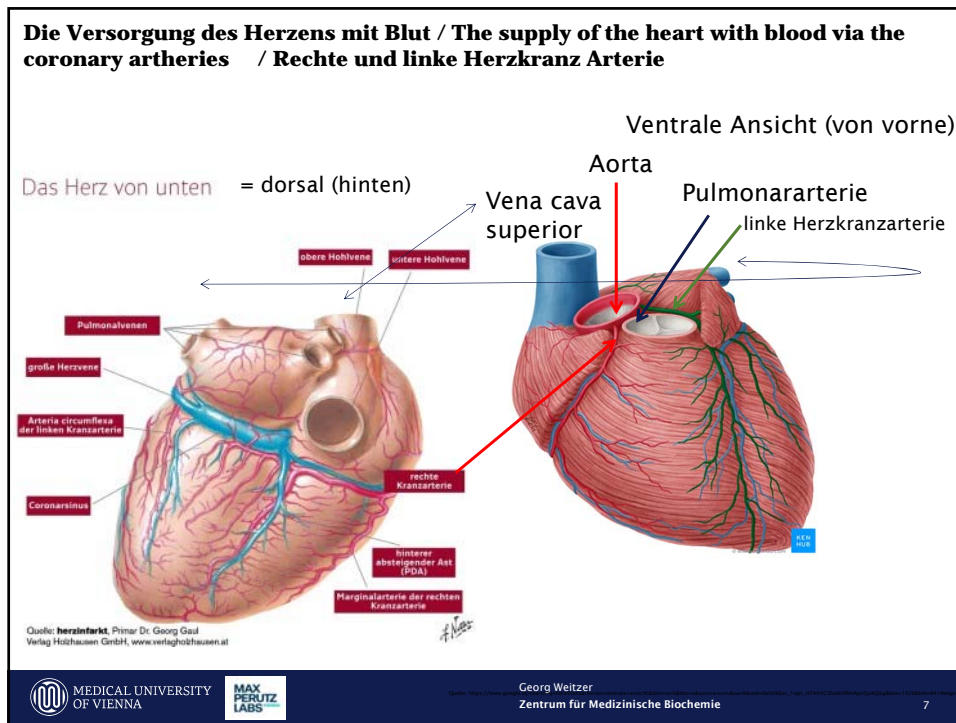
Anatomie, Funktionsweise und Entstehung des Herzens

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

Anatomie, Funktionsweise und Entstehung des Herzens

- **Aufbau des Herzens / Composition of the heart**
- Funktionsweise des Herzens
- Entstehung des Herzens
- Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase





Die zelluläre Zusammensetzung des Herzens / The cellular composition of the heart

- 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

1. take home message:

There are at least 20 different types of cells in the heart, and only 20% are cardiomyocytes.



Anatomie, Funktionsweise und Entstehung des Herzens

- Aufbau des Herzens
- **Funktionsweise des Herzens / Mode of operation**
- Entstehung des Herzens
- Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase

Funktionsweise des Herzens / Mode of operation

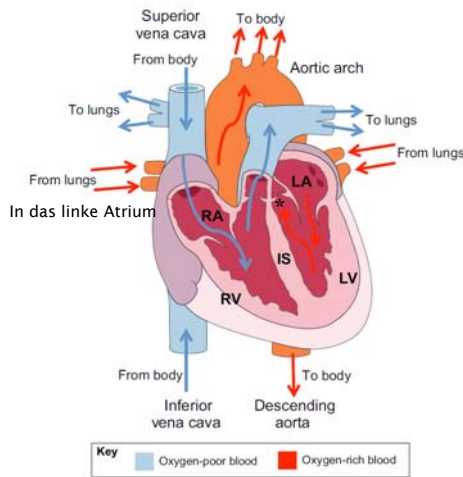


Fig. 1. The adult mammalian heart. The adult mammalian heart is made up of four chambers: the right and left ventricles (RV and LV) and right and left atria (RA and LA). The ventricles are separated by the interventricular septum (IS). The vena cava and the aorta carry the flow of blood to and from the 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-th>



MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Presentation title / topic OR Presenter's name
 Organisational unit

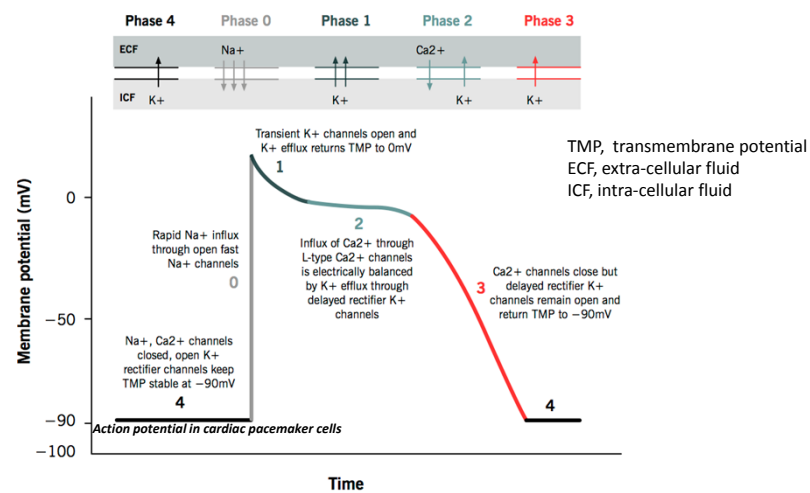
11

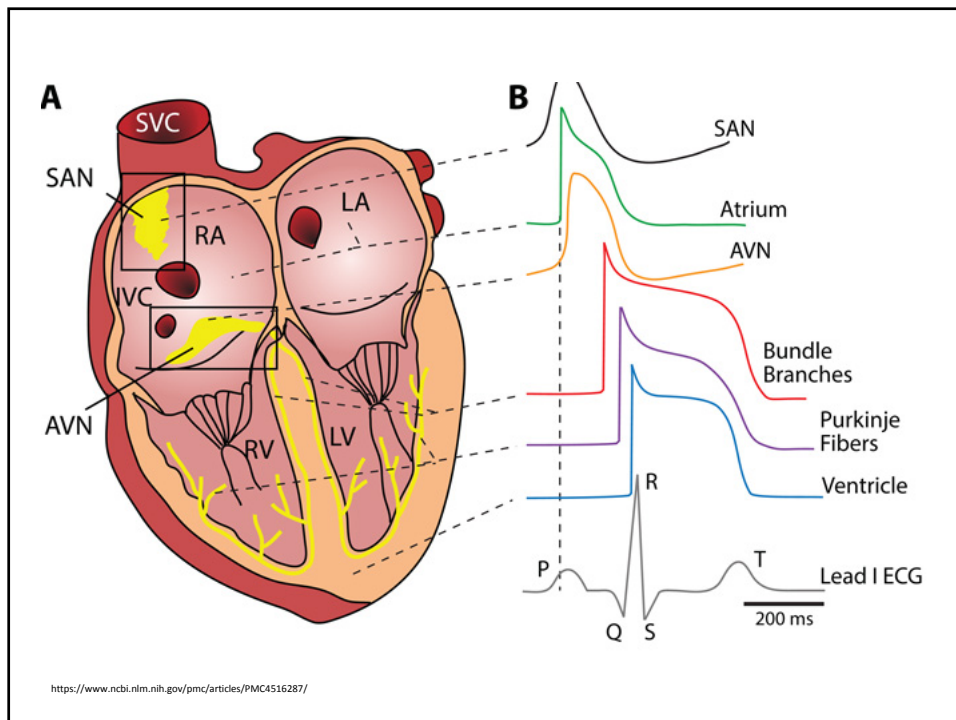
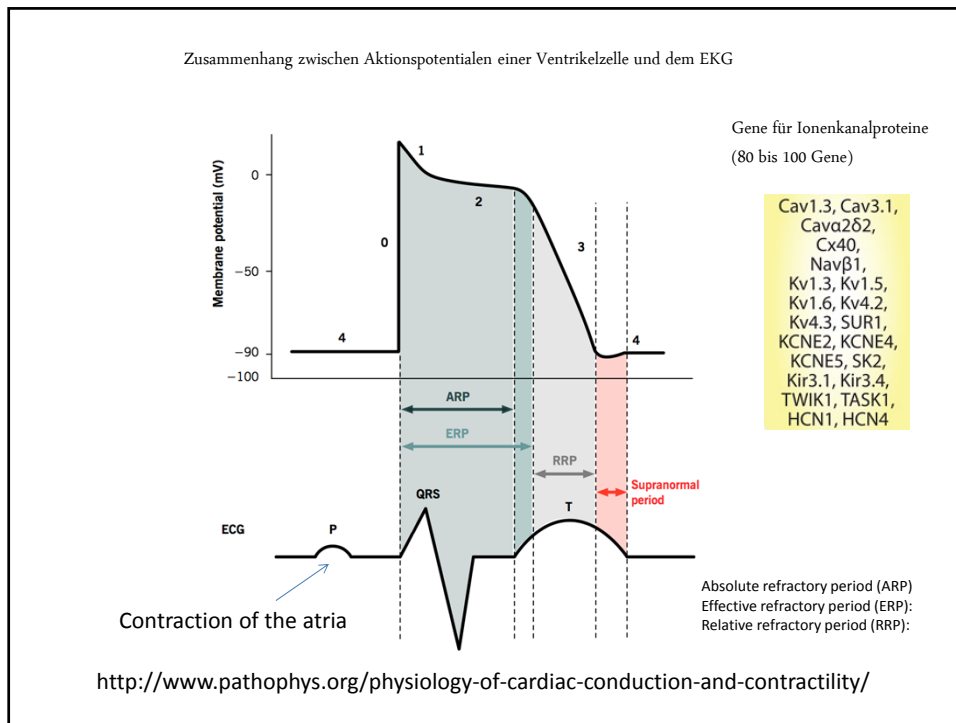
Wie kommt die Pumpleistung des Herzens zustande?

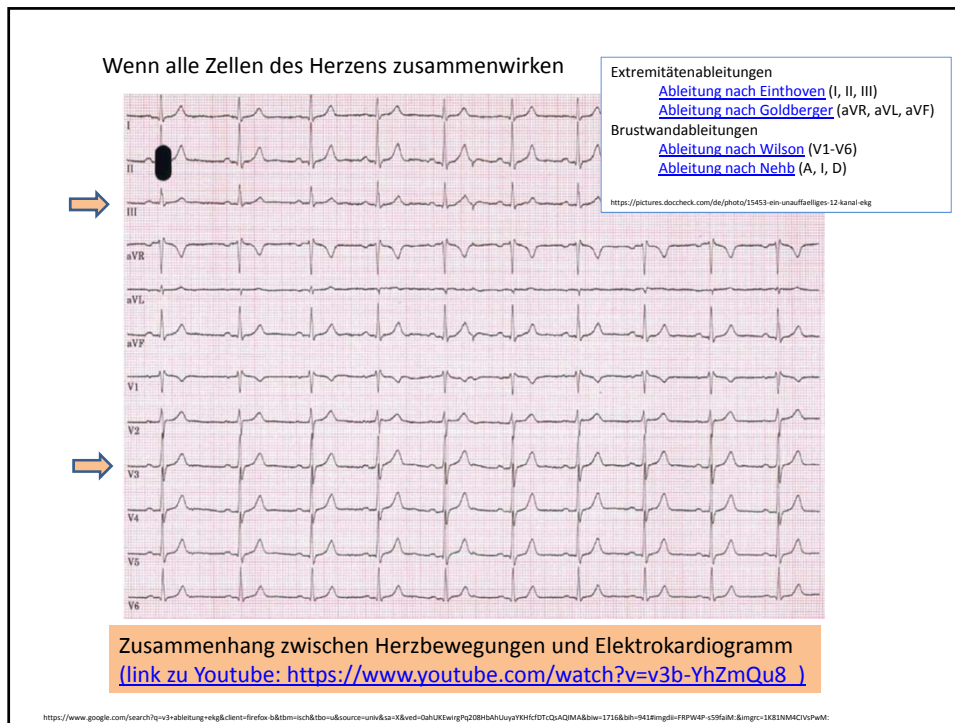
Die Herzmuskelkontraktion in einer einzelnen Zelle betrachtet (link):

Action potential of cardiac muscles

Grigoriy Ikonnikov and Eric Wong







2. take home message:

1. There are at least 80 different genes expressed in various cardiomyocytes which are responsible for the individual action potentials of the different types of cardiomyocytes.

2. The ECG is the sum of all individual action potentials of all contracting cells.

Anatomie, Funktionsweise und Entstehung des Herzens

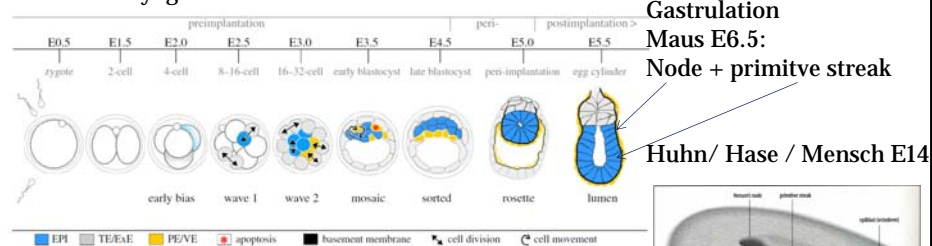
- Aufbau des Herzens
- Funktionsweise des Herzens
- **Entstehung des Herzens / Development of the heart**
- Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase

Central question:

From where do all the different cell types in the heart come from?

Wie entsteht das Herz während der Embryogenese?

Frühe Embryogenese bei der Maus

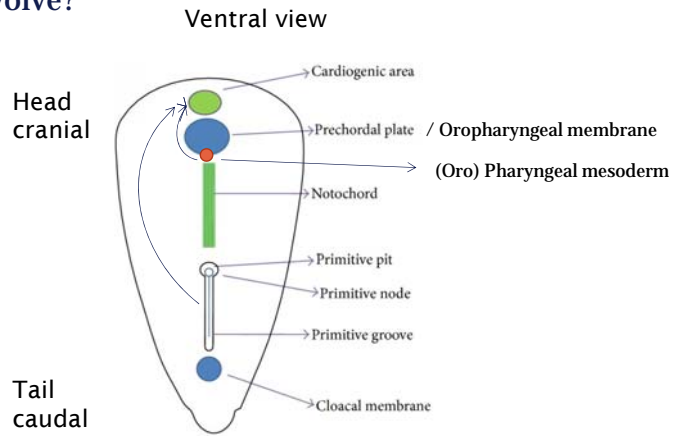


Kardiogenese bei der Maus



doi: 10.1242/dev.01248 doi:10.1006/dbio.1996.0066 10.1016/S0008-6363(03)00248-1 10.1002/dvdy.22449 doi: 10.1073/pnas.060962810

Wo entstehen die ersten Herzzellen? / Where does the heart evolve?



Schematic diagram: [http://dx.doi.org/10.1155/2014/636375\(1\)](http://dx.doi.org/10.1155/2014/636375(1))

See video: https://www.youtube.com/watch?v=Ouge_rVl2aA



MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

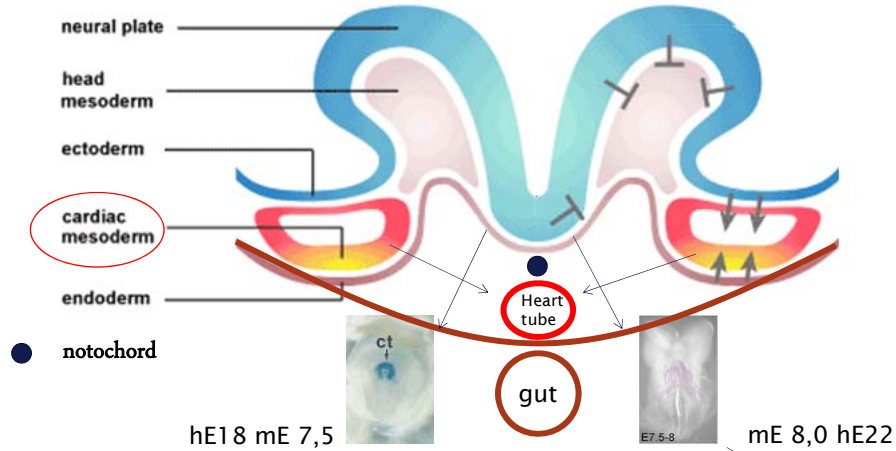
Presentation title / topic OR Presenter's name
 Organisational unit

19

Wo entstehen die ersten Herzzellen? / Where does the heart evolve?

Cranial part of the embryo; transversal view

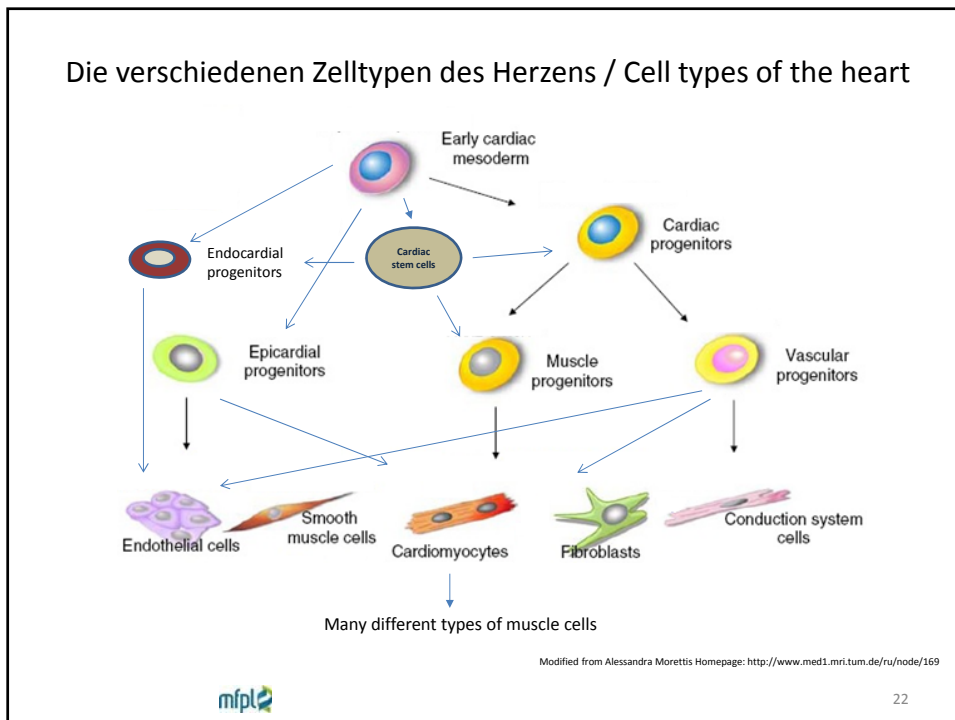
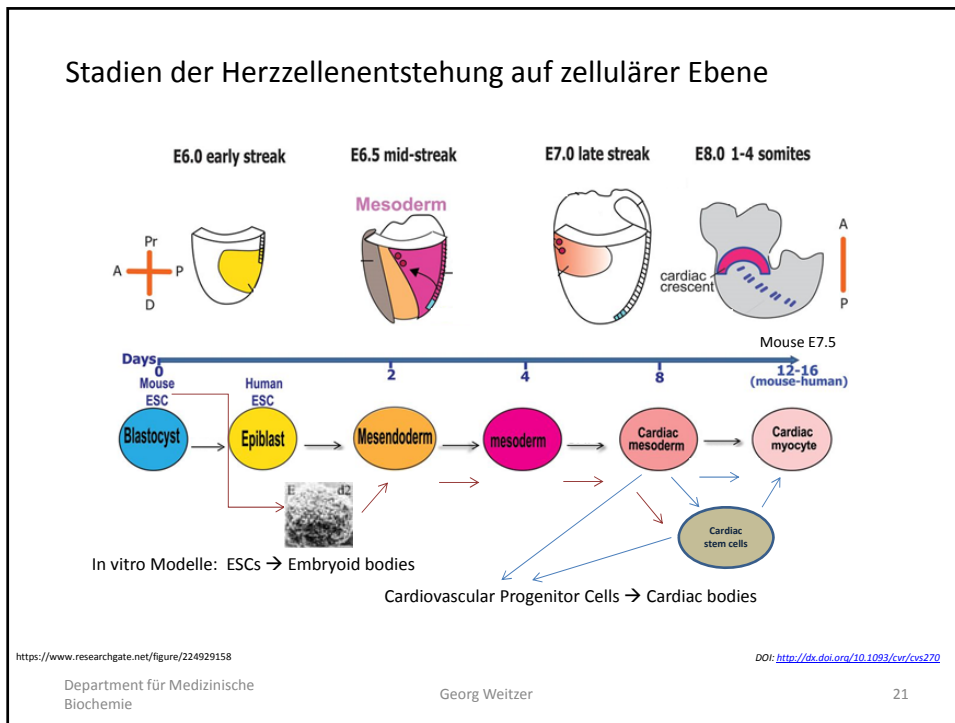
(cross section through the headfold stage at E7.5)

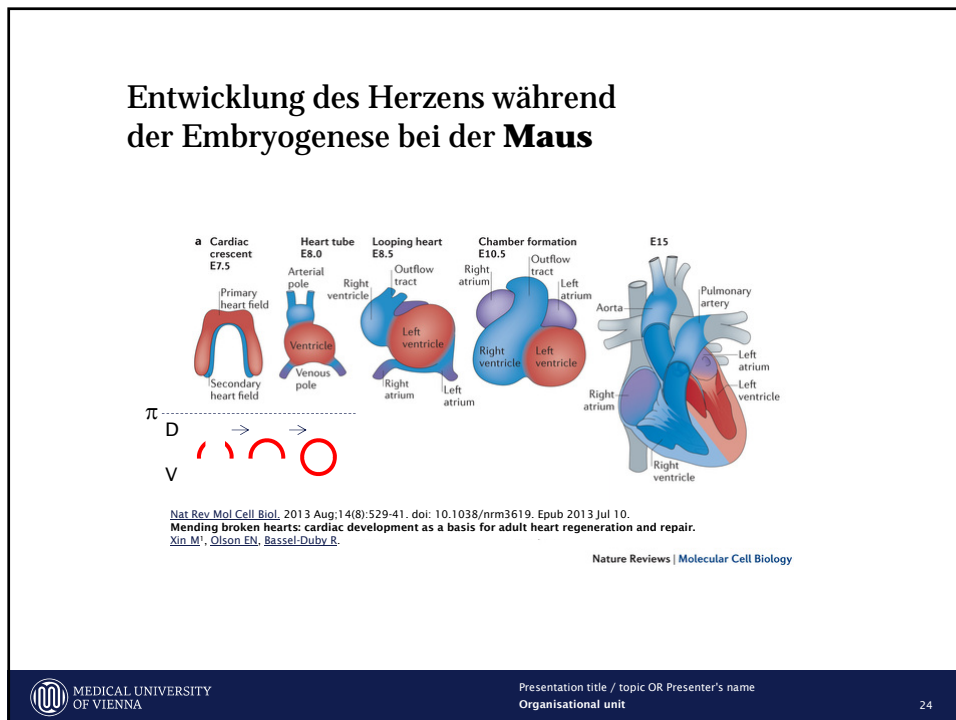
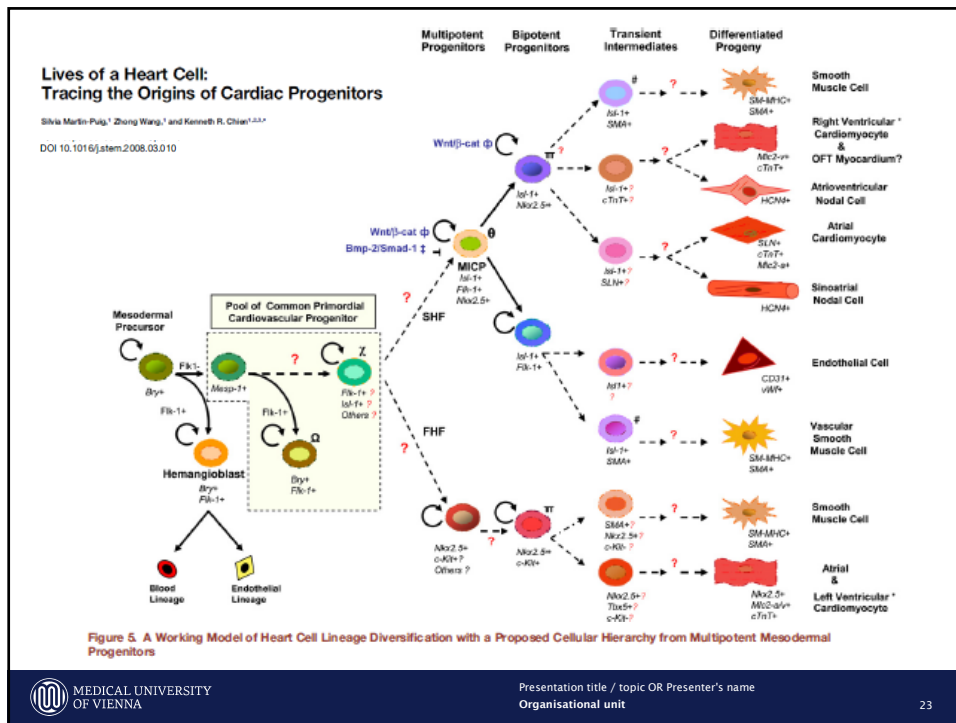


MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

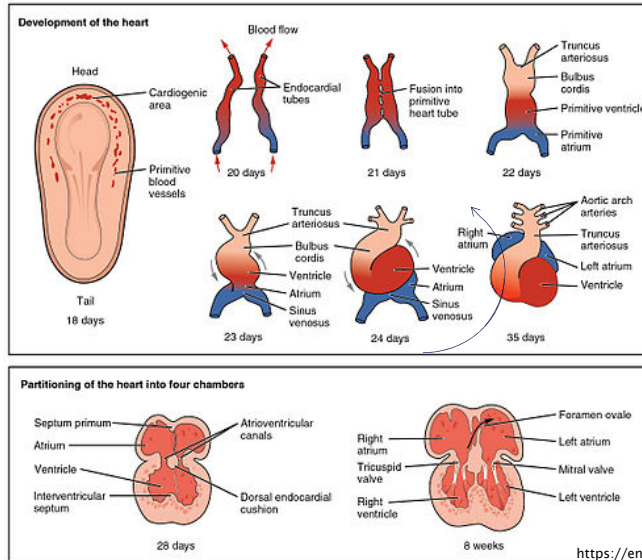
Presentation title / topic OR Presenter's name
 Organisational unit

20





Entwicklung des Herzens während der Embryogenese beim Menschen



For description of the cartoon see <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/development-of-the-heart/>

https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_development

3. take home message:

Evolutionary and developmental origin of heart cells

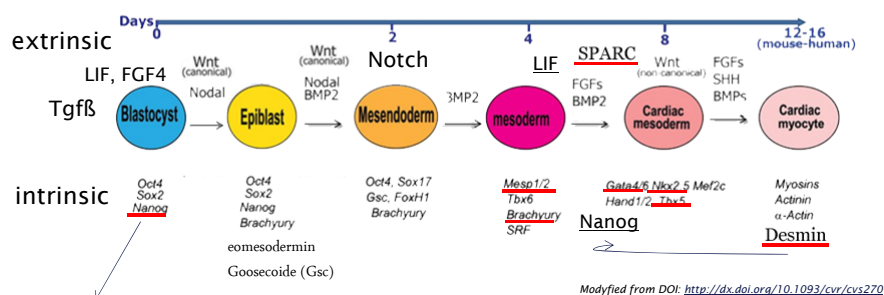
1. Splanchnic mesoderm → first heart field → heart tube
2. Pharyngeal mesoderm → second heart field → poles of the heart tube
3. Neural plate border → cardiac neural crest cells → outflow tract + valves + conduction system
4. Pronothros → epicardial organ → epicardium + coronary vessels.

Anatomie, Funktionsweise und Entstehung des Herzens

- Aufbau des Herzens
- Funktionsweise des Herzens
- Entstehung des Herzens
- **Molekulare Regulation der Herzentstehung und Homöostase**
 / **Molecular regulation of cardiac development and homeostasis**

Extrinsische und intrinsische Regulation der Kardiomyogenese? –aufgedeckt durch die “Transgene Maus Technologie”

(Mehr als **400** involvierte Gene bis jetzt gefunden)

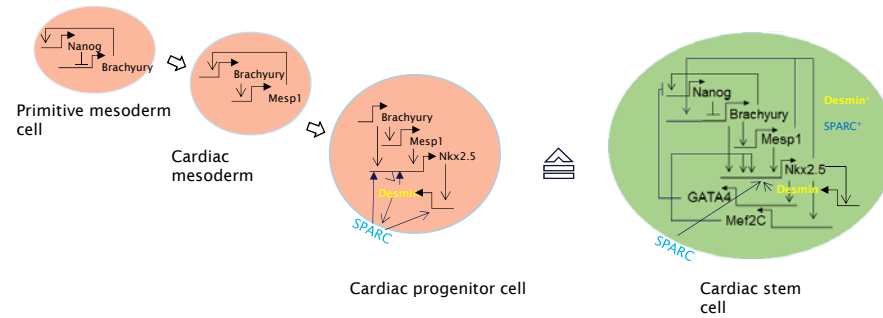


SON-network:
 Each TF activates together with the 2 other
 TFs all 3 genes. → guarantees self renewal.

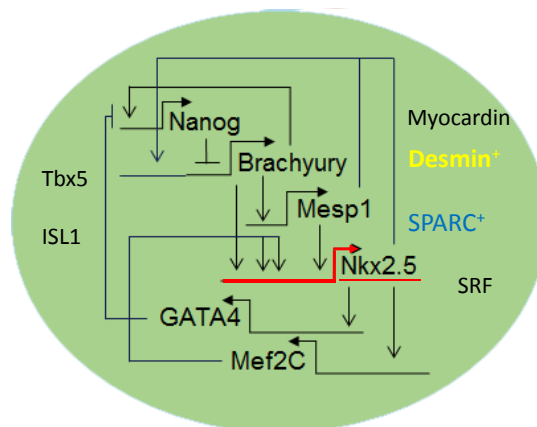
Intrinsic, cell autonomous regulation of cardiomyogenesis

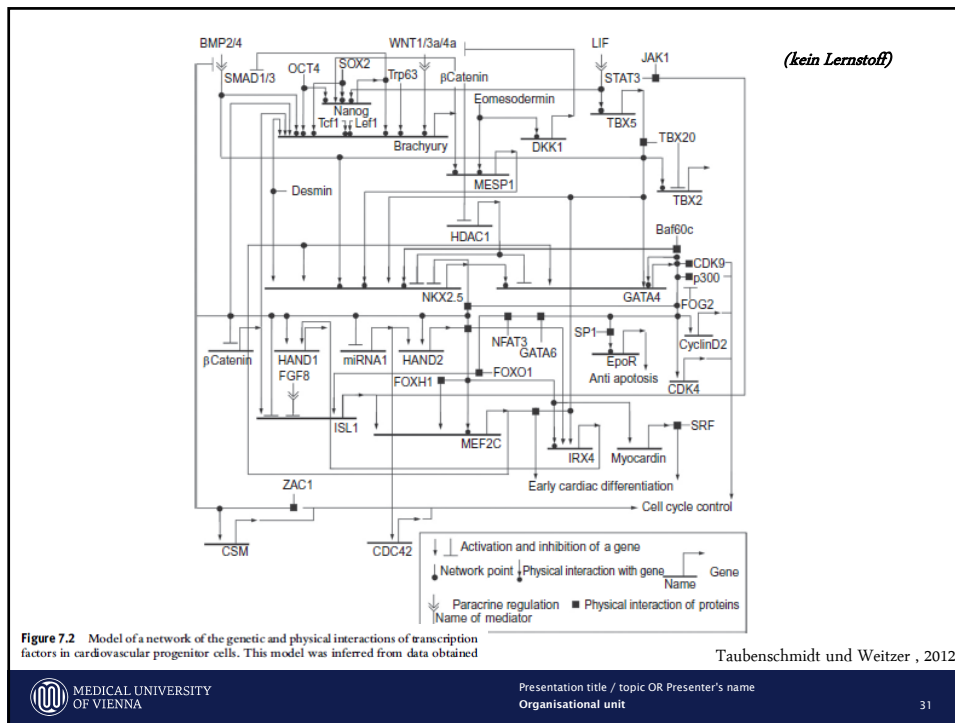
Hirachische Abfolge während der Kardiomyogenese und
 Netzbildung in adulten Stammzellen

(ein kleiner Ausschnitt des tatsächlichen Geschehens!)



Molekulare Regulation der Herzentstehung und
 Homöostase





4. take home message:

1. At least 400 genes are involved in the regulation of the heart cell development.
2. Nanog, Brachyury, Eomesodermin and Mesp1 are transiently important.
3. Nkx2.5, GATA4, Tbx5, and Mef2C seems to be at the core of the regulation of cardiac development and also during homeostasis in the adult and ageing heart.

Inhalt

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

Erkrankungen (des Herzens)

- | | |
|---------------------------------------|--|
| • Homöostasis (Gesundheit) | • Homöostasis (Gesundheit) |
| • Stress | • Stress (Krankheitsauslöser) |
| • Stress Antwort in optimaler Umwelt* | • Falsche Stress Antwort in ungünstiger Umwelt |
| • Wiederherstellung der Homöostasis | • Pathologische Prozesse |
| | • Krankheit |
| | • Heilung, Linderung, oder |
| | • Krankheits-Progression und 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 = beeinträchtigter Herzfunktion

...sind die häufigste Ursache von verfrühten Tod (WHO, 2016, 31% der Todesursachen, weltweit, 2022: 18 M Tote p.a.)

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 mellitus) 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“.

2. Klassifikationen der Herzerkrankungen (*kein Lernstoff*)

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).

6. take home message:

Die meisten Herzerkrankungen, wie dilatative* Kardiomyopathien oder der Herzinfarkt sind progredient. / Most heart diseases are progressive. – worsening never stops.

* Das Herzvolumen wird größer, die Herzmasse bleibt gleich oder wird sogar kleiner.

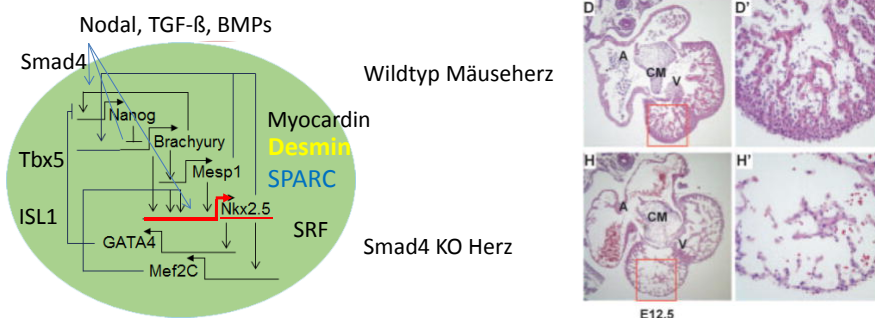
Inhalt

- Anatomie, Funktionsweise und Entstehung 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 und auf die Funktion der Stammzellen verweisen / Genetic defects leading to heart diseases and hinting at the function of cardiac stem cells
- Stammzelltherapie des Herzens

Genetische (und epigenetische) Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen
– Aufdeckung durch die Herstellung von transgenen bzw. Gen-Knock-Out Mäusen

Embryonal tödlich:

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



Genetische Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

(siehe OMIM Datenbank des NIH)

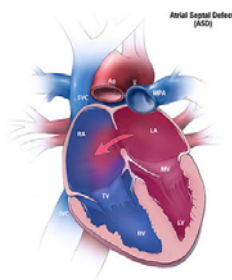
Fötal bis Juvenil, lebensverkürzend: *Tbx5*, *Nkx2.5*, *GATA4*

- **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.

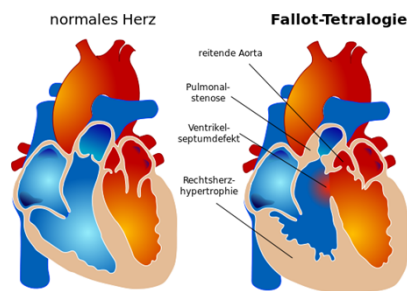


<https://www.google.com/search?q=triphalangal-thumb+and+holt-oram&client=firefox-b&tbm=isch&ibo=uk&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjw-2h8v6A8W8BZ0iHTmAA0QjAQLQ&biw=1715&bih=941&imggr=yYAAngUnzH24M>

Holt-Oram Syndrom



Tetralogy of Fallot



Foramen ovale nicht geschlossen

https://en.wikipedia.org/wiki/Atrial_septal_defect

Von Tetralogy_of_Fallot.svg: Mariana Ruiz LadyofHatsderivative work:Bikedoc - File:Bluebaby syndrom.svg, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=19210105>

5. take home message:

Mutations in Pre-Core Transcription factors such as Nanog, Brachyury and Mesp1 cause embryonal lethal phenotypes.

Core transcription factors such as Nkx2.5, GATA4 and Tbx5 are expressed in progenitor and stem cells, are essential for heart development, and for the maintenance of the function of the adult heart.

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.

Normal ECG Long-QT

Siehe Folie 13!

24 Stunden EKG notwendig

Herzstillstand

„Verdrillen der Zacken (Ausschläge)“ erstmals von Dessertenne 1966 beschrieben

https://www.google.com/search?client=firefox-b&biw=1716&bih=941&tbn=isch&sa=1&ei=J_8XW63FpD5wQLx5r4DA&q=ekg+normal&oeq=ekg+normal&gs_l=img_3_0i5j0i30k1j0i1030k1j0i30k1i3_8530_9930_0_10106_7_7_0_0_0_186_1086_0j7_7_0...0_1c_1.64.img_0.7_1086...067k1.0.TW4x7wGTeYw#imgcrs=GhHnHK7UutuicM:

https://www.google.com/search?q=torsades+des+pointes&client=firefox-b&source=inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwifqOCrr_bahXSLVAKHbGWCegQ_AUICig8&biw=1716&bih=941#imgcrs=7vCvBHIn5bsM:

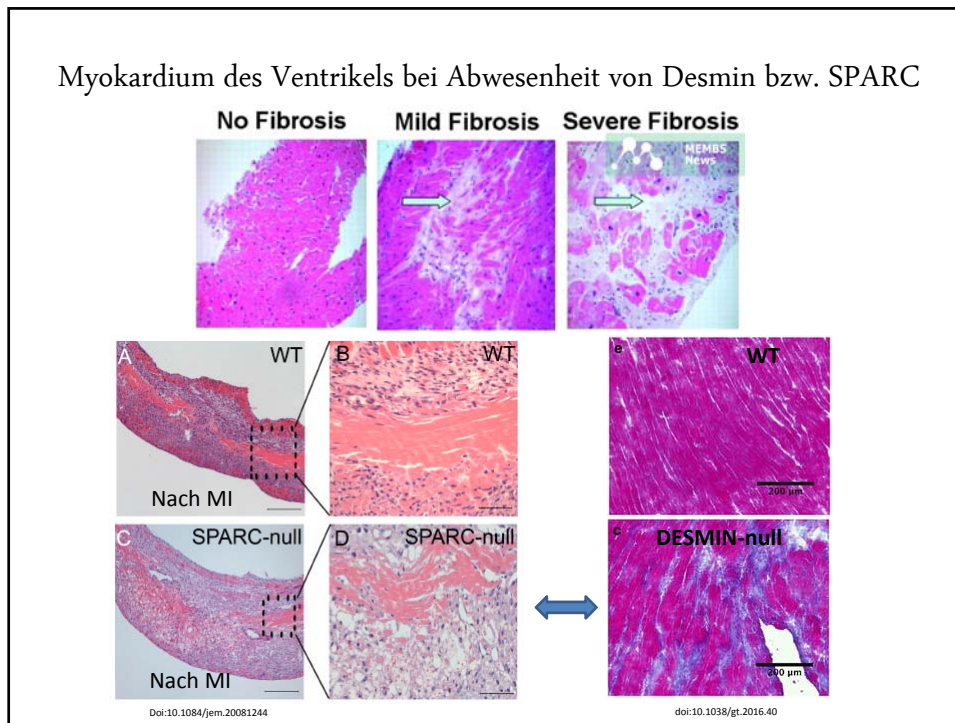
https://www.google.com/search?q=long+qt+syndrom&client=firefox-b&source=inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwibwf-9Ib_bAHVBJoKHTZiAZQQAUICig8&biw=1716&bih=941#imgcrs=HX539Eze668I9M:

Genetische Veränderungen die zu Erkrankungen des Herzens führen

Adult bis Seneszent (alternd)

Generell Mutationen in Strukturproteinen

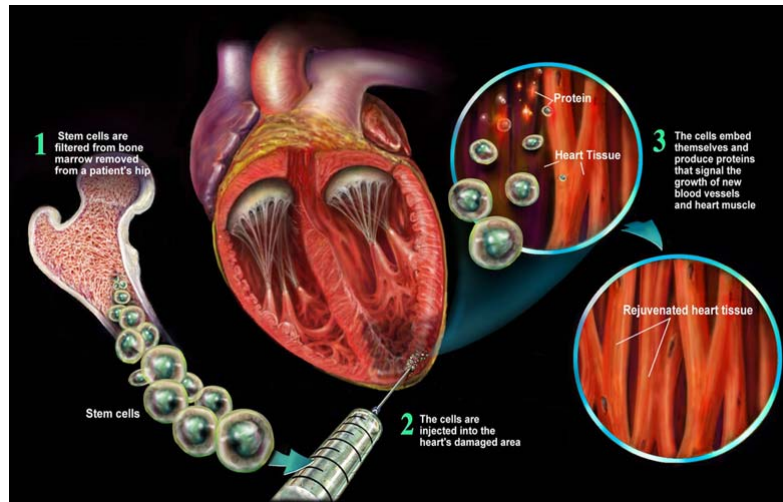
- **Desminopathy** or cardiac myofibrillar myopathy-1 (MFM1) is caused by heterozygous, homozygous, or compound heterozygous mutation in the desmin gene (**DES**) on chromosome 2q35. Fibrosis and scar formation due to protein aggregation, causing dilatative cardiomyopathies.
- **SPARC** (Secreted protein acidic and rich in cysteine) is located on chromosome 5q33.1. SPARC 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.) Pulmonary Hypertension- right Atrium Hypertrophy (Veit et al., *Circulation* 2022).



Inhalt

- Anatomie, Funktionsweise und Entstehung 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
- **Stammzelltherapie des Herzens / Stem cell therapy of the heart**

„How stem cell therapy works“ (2000-2023):



<http://adultstemcells.web.unc.edu/files/2013/12/heart.jpg>

Mending broken hearts: Sources of stem cells

Stem cell therapy of acute myocardial infarction (AMI)

- Embryonic stem cells **allogenic** → too risky because of tumor formation, ethical issues
- Induced pluripotent cells → too risky because of tumor formation, many publications
- Induced cardiomyocytes → one pre-clinical study; too early for evaluation
- Cardiac stem cells **allogenic** → not available in sufficiently large quantities
- Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells → seems not to differentiate properly but provide growth factors
- Bone marrow stem cells → safe, but not suitable for cardiac regeneration

Meta-analysis of stem cell therapy after AMI

International Journal of Cardiology 177 (2014) 764–770

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Review

Effectiveness and safety of selected **bone marrow stem cells** on left ventricular function in **patients** with acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized controlled trials

Bei Liu ^{a,b}, Chong-Yang Duan ^c, Cheng-Feng Luo ^d, Cai-Wen Ou ^b, Kan Sun ^e, Zhi-Ye Wu ^d, He Huang ^d, Chuan-Fang Cheng ^d, Yun-Peng Li ^d, Min-Sheng Chen ^{a,b,*}

Circulation Research

HOME ABOUT THIS JOURNAL ALL ISSUES SUBJECTS BROWSE FEATURES

INTEGRATIVE PHYSIOLOGY

Cardiac Stem Cell Treatment in Myocardial Infarction
 A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies

Peter Paul Zaveloff, Anna Maria Dorothea Vogl, Sabine Johanna Jansen de Louvoers, Gerardus P.J. van Hout, Gillian L. Currie, Emily S. Bana, Henrika Grammes, Jan Willem Buijsma, Marie-Josée Coumans, Massimo R. Mulcahy, Peter A. Dierckx, Steven A.J. Chamone and Joost P.G. Stuyler

http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307676
 Published April 15, 2016

Bone marrow cell therapy of myocardial infarction in humans

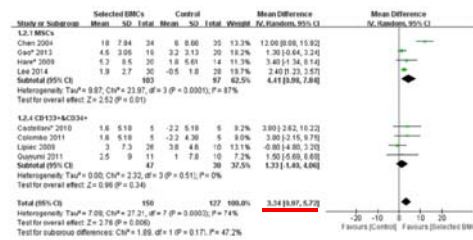
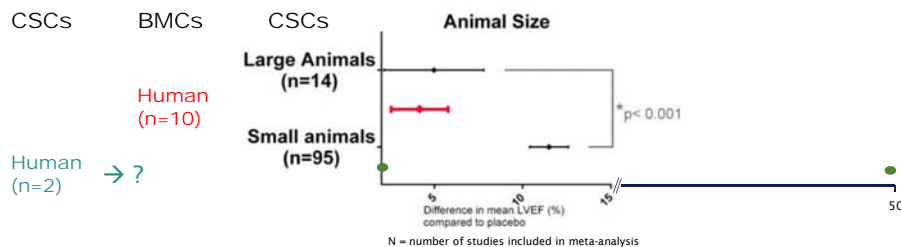


Fig. 6. Forest plot of mean difference (MD) with 95% confidence interval (CI) in left ventricular ejection fraction (LVEF) comparing different cell types in the included trials. Subgroups were divided into (A) BMCs and (B) CD133+ combined with CD133+.

Cardiac stem cell therapy of myocardial infarction in animals



Conclusion I

- LVEF is normally between 55 and 70% and life-threatening if below 35 to 40%.
- Acute myocardial infarction (AMI) causes a LVEF well below 35%.
- Clinical studies with different bone marrow-derived cell populations resulted in ~ + 3.3% LVEF .
- Animal experiments with different populations of cardiac stem cells resulted in ~ + 4.7% LVEF (+12% in small animals).

Georg Weitzer
Department für Medizinische Biochemie

Conclusion II

Ad Regenerationsvermögen des Herzens:

(oder Warum ich keine Herzstammzelltherapie Vorlesungen mehr abhalte. (2016)

Herzen haben Herzstammzellen.

Herzzellen können sich auch weiter teilen (ca. 0,5-1% 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-Stammzellentherapie“ ist seit 23 Jahren erfolglos.

Derzeitige Hypothese: „Stammzelltherapien“ könnten positive parakrine Effekte auslösen, und so zur Homöostase des Herzens beitragen.

Version 3/2022

Review
 Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism

Jessica C. Garbern^{1,2} and Richard T. Lee^{1,3,*}
 *Correspondence: richard_lee@harvard.edu
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.01.012>

Figure 1. Overview of heart-regeneration approaches
 Approaches to regenerate myocardium include renewal of pre-existing cardiomyocytes by stimulating de-differentiation and proliferation of existing, mature cardiomyocytes, transdifferentiation of noncardiomyocytes into cardiomyocytes such as with gene-therapy methods, and delivery of stem-cell-derived cardiomyocytes either as an injectable system or as a tissue-engineered patch.

MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA
 Georg Weitzer
 Department für Medizinische Biochemie
 55

Content of the review

Lesson 1:
 Mammalian adult cardiomyocytes can re-enter the cell cycle 0.5-1%
 see Bergmann et al., 2015, Cell 161, 1566-1575.

Lesson 2:
 Multiple models reveal mechanisms for successful heart regeneration Only for small animals
 Only a few

Lesson 3:
 Adult stem cells do not participate in cardiomyocyte regeneration Most likely, but no final proof exists.

Lesson 4:
 Multiple approaches can lead to new cardiomyocytes for failing hearts Wishful thinking

Lesson 5:
 Important barriers to human therapy are being addressed by fundamental research trivial
 A must

MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA
 Georg Weitzer
 Department für Medizinische Biochemie
 56

7. take home message

1. Currently CSCs are not superior to BMCs in large animals (and humans).
2. No cell type can increase the quality of life after acute myocardial infarction.
3. There is no cure for degenerative dilated cardiomyopathies.
4. Hence we continuously have to search for alternative therapeutic strategies .

Anhang: Weiterführende Literatur:

Development of the human heart

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.35896>

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>

Review: Heart regeneration: 20 years of progress and renewed optimism

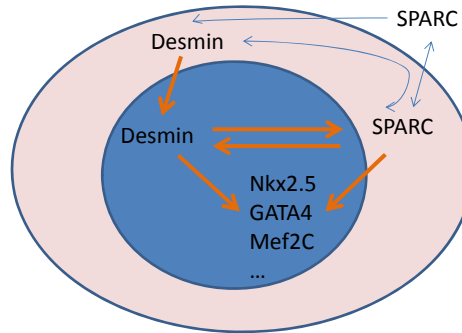
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.01.012>

Über die Proliferation von Herzzellen 2015

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26073943/>

Masterarbeitsthema zu vergeben:

„The role of desmin and SPARC in cardiac stem cell homeostasis“



Beginn: Ab Oktober 2023

Dauer: Zweimonatige Vertiefungsübungen plus 10 Monate Masterarbeit.

Voraussetzung: Absolvierung aller Lehrveranstaltungen des **Master Studiums Molekulare Biologie** der Universität Wien.

Weitere Informationen und Bewerbung: Jederzeit, aber bitte **NUR** persönlich, bei mir im Raum 2.118