





# **Zukunftsausblick:**

Genreparatur und individuelle Stammzellmodelle - eine Chance auch für ARVC?

# **Brenda Gerull**

Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg

GEFÖRDERT VOM



# Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Brenda Gerull<sup>1,2,7</sup>, Arnd Heuser<sup>1,2,7</sup>, Thomas Wichter<sup>3</sup>, Matthias Paul<sup>3</sup>, Craig T Basson<sup>4</sup>, Deborah A McDermott<sup>4</sup>, Bruce B Lerman<sup>4</sup>, Steve M Markowitz<sup>4</sup>, Patrick T Ellinor<sup>5</sup>, Calum A MacRae<sup>5</sup>, Stefan Peters<sup>6</sup>, Katja S Grossmann<sup>1</sup>, Beate Michely<sup>1,2</sup>, Sabine Sasse-Klaassen<sup>1</sup>, Walter Birchmeier<sup>1</sup>, Rainer Dietz<sup>2</sup>, Günter Breithardt<sup>3</sup>, Eric Schulze-Bahr<sup>3</sup> & Ludwig Thierfelder<sup>1,2</sup>



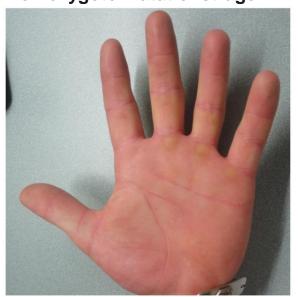


# Arrhythmogene Kardiomyopathie bei den Hutterern



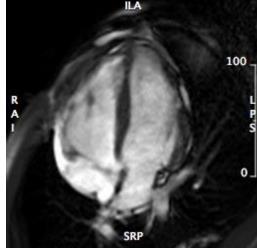
# Rezessive Form der A(R)VC

#### Homozygote Mutationsträger

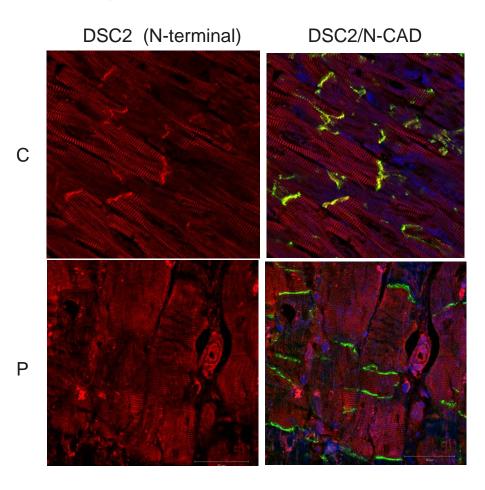








#### Vollständiger Verlust von Desmocollin 2 im Herzen:



Wong,... and Gerull, J Am Heart Assoc. 2014 Gerull, et al. Circ Cardiovasc Genet. 2013

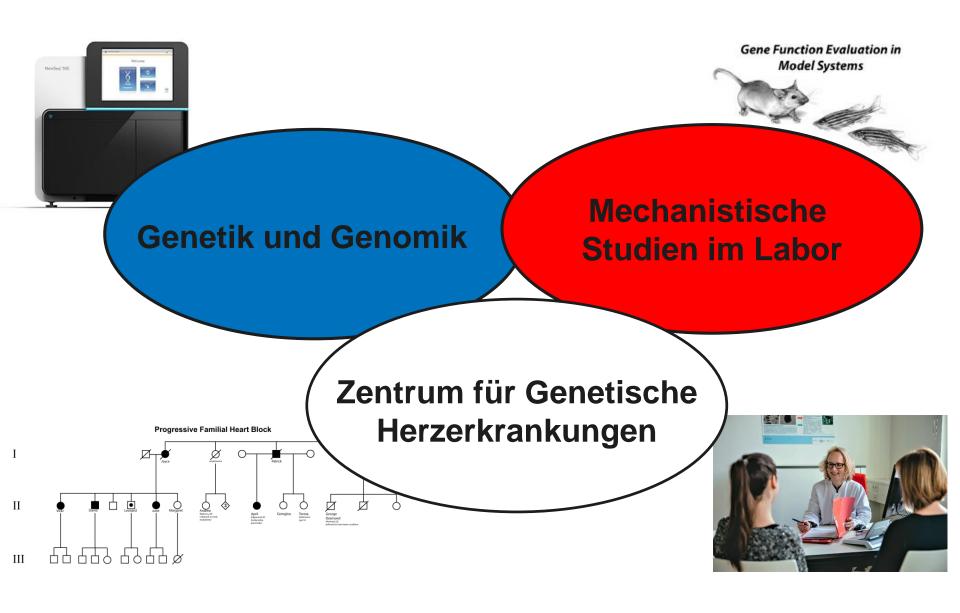
## Seit 2016: Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum

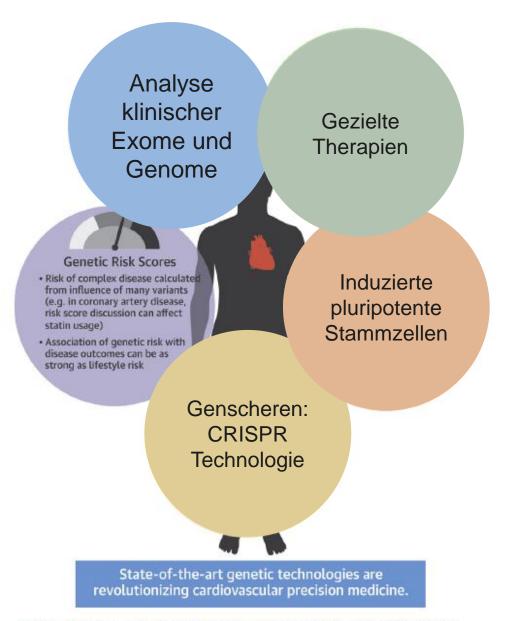


Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen

# "Bench to Bedside"



## "Precision" Medizin: Entwicklungen im kardiovaskulären Bereich



Dainis, A.M. et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2018;3(2):313-26.

# Exom Sequenzierung in der klinischen Routine – Mehrwert Genomsequenzierung?

Analyse Klinischer Exome und Genome

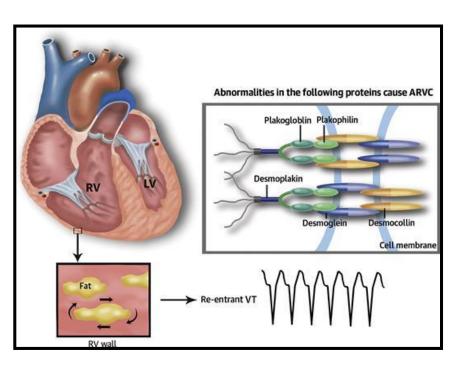
#### Exom

- 1.5% des Genoms, ca. 20.000
   Gene (50 Millionen bp)
- Etablierte, kostengünstige Technologie
- "Routine" in der genetischen Diagnostik auch im Rahmen der Patientenversorgung
- Detektionsrate bei ARVC:
   50% der Fälle

### Genom

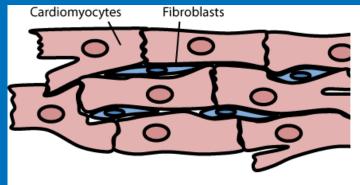
- 3 Milliarden bp
- umfasst kodierende und nicht kodierende (regulatorische) DNA
- kann mit anderen
   Analysemethoden (RNA;
   Epigenom) kombiniert
   werden
- besser vergleichbare
   Datensätze:
   "personalisiertes
   Genom" als einmaliger
   Datensatz
- Chance bei ARVC:
   Schließen der
   "genetischen Lücke"

# Wie führt ein verändertes Gen zur Erkrankung?

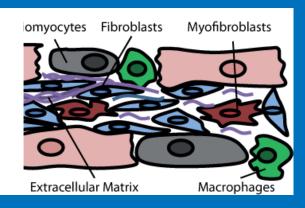


Die Erforschung von Krankheitsmechanismen erfordert Modellsysteme:

- Zellmodelle
- Gewebemodelle
- Modellorganismen



Degeneration
Entzündung
Transdifferenzierung
Metabolische
Veränderungen



# Patientenspezifische Modellsysteme

- Einzigartiges Modellsystem zur Untersuchung genetischer Erkrankungen
- Technik ermöglicht aus einer Hautzelle eine Herzmuskelzelle bei Beibehaltung der genetischen Information herzustellen
- Anwendungen in der Forschung:
  - Erforschung von Krankheitsmechanismen auf zellulärer Ebene
  - Test von Medikamenten im Hochdurchsatzverfahren
  - Test von individuellen Therapien



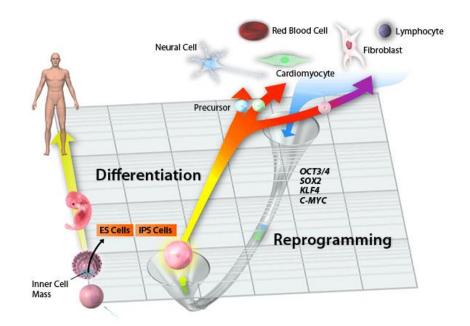
#### Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi1 and Shinya Yamanaka1,2,4

Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>2</sup> CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

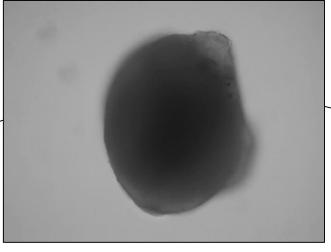
\*Contact: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024



Individuelle Herzmuskelzellen aus einer

**Hautbiopsie** 





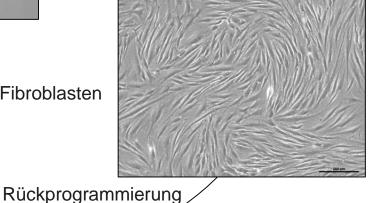




3D - "Miniherzen"

Schlagende Zellverbände

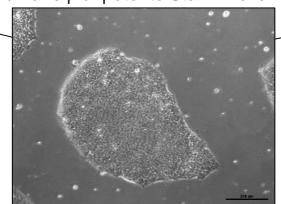
Fibroblasten

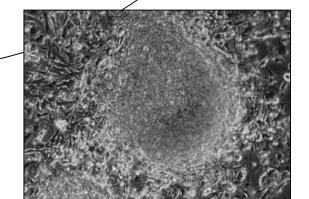


Herzmuskelzellen

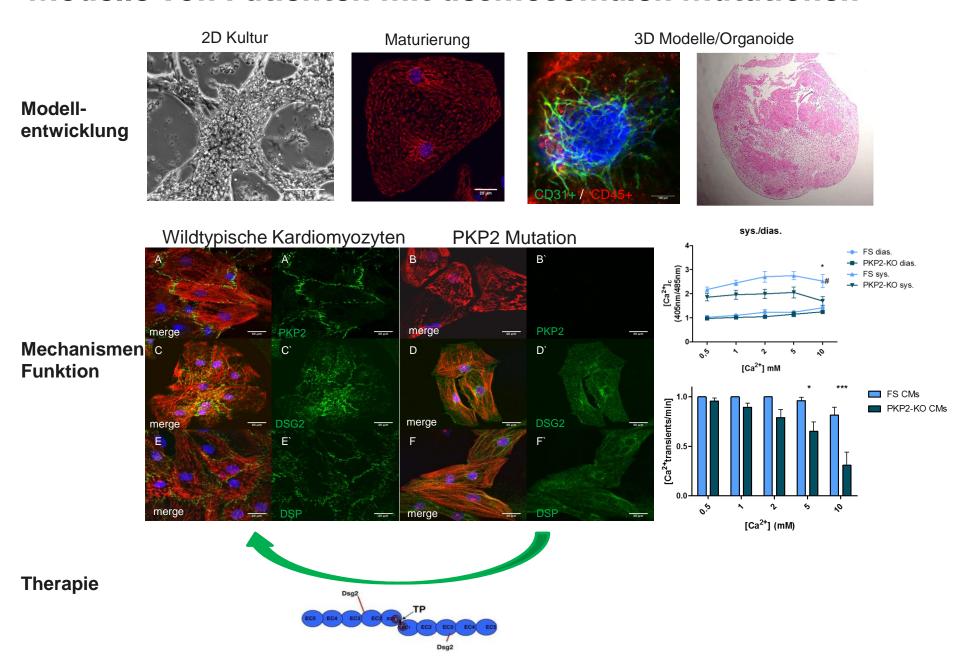


Humane pluripotente Stammzellen

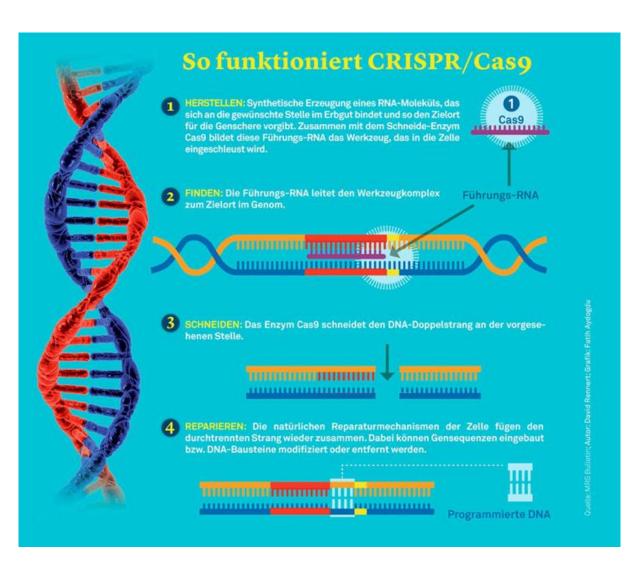




# Modelle von Patienten mit desmosomalen Mutationen



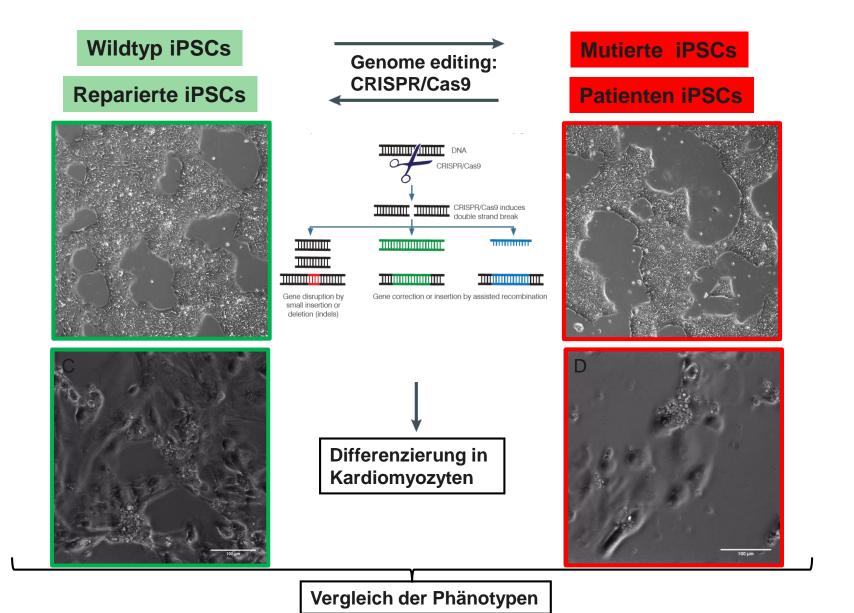
# CRISPR/Cas9 – Können wir Erbkrankheiten aus dem Körper schneiden?



Genscheren: CRISPR Technologie

- Methode erlaubt
   zielgenaue und
   fehlerfreie
   Veränderung des
   Erbguts
- Ermöglicht das
   Entfernen und
   Einfügen von DNA
   Bausteinen
- Schwieriger sind punktgenaue
   Mutationen einzubauen oder zu reparieren

# CRISPR/Cas9 in humanen iPS-Zellen



# ...klingt vielversprechend und nun?

- Prinzipiell "lösbare" Hürden
  - Zellen die sich nicht teilen (z.B. Herzmuskel, Nervenzellen), ineffektive Reparatur nur weniger Zellen
  - Unerwünschte Brüche an anderen Stellen im Erbgut ("off target")
  - Sichere und effektive Transportformen (z.B. Viren, Nanopartikel) mit Gewebespezifität
  - Immunabwehr gegen Cas9
- Anwendungen bei Duchenne Muskeldystrophie
  - X-chrom. führt in 98% zum vollständigen Funktionsverlust von Dystrophin
  - CRISPR/Cas9 Korrektur erfolgt über "exon skipping, base editing"
  - getestet in iPSCs, Patientenmuskelzelllinien, Mausmodellen und anderen Tiermodellen (*in vivo* durch AAV9-Viren appliziert)
  - Symptome konnten gemildert werden
  - Humanisiertes DMD Mausmodell: 83-86% Korrekturrate (modifiziertes Cas9 Enzym)

# Spezifische Therapien für ARVC am Horizont?

Gezielte Therapien

- Herausforderungen bei der Genreparatur
  - Kein einheitlicher Mechanismus ("Funktionsverlust")
  - Viele unterschiedliche "private" Mutationen
  - ?Möglichkeit des Ausgleichs von Funktionsverlust über die Regulierung anderer Isoformen/Wildtypallels
- Ansätze auf molekularen Mechanismen basierend
  - GSK3β inhibitor (SB216763) aktiviert Wnt Signalweg und erhöht Expression von DLG-1 welches die Lokalisation vom kardialen Natriumkanal Nav1.5 und Connexin an den Zell-Zellkontakten erhält (in verschiedenen Modellsystemen getestet)
  - Neue Therapien im Test unter Nutzung der iPS-Zellmodelle

#### Vielen Dank!



Zentrum für Genetische Herz- und Gefäßerkrankungen

Forschung und Behandlung im multiprofessionellen Netzwerk



#### Vernetzte Versorgung

Für die gezielte Früherkennung, Diagnostik und Therapie erblich bedingter Herzerkrankungen wie Kardiomyopathien und familiäre Arrhythmien sowie von bestimmten Gefäßerkrankungen steht den Patientinnen und Patienten eine Spezialambulanz zur Verfügung.

#### Hier bieten wir:

- Beratung, ob eine familiäre Erkrankung vorliegt
- fachspezifische genetische Beratung nach dem Gendiagnostikgesetz
- Auswahl der genetischen Diagnostik und molekulargenetischen Analysen
- ▶ Interpretation der Ergebnisse des genetischen Tests
- Beratung und Empfehlung für klinisches und genetisches Screening von Familienangehörigen
- Betreuung und regelmäßige kardiologische Screening-Untersuchungen der Betroffenen sowie deren Familienmitglieder, die befürchten oder bereits wissen, dass sie ebenfalls betroffen sind
- optimale und schnelle Lenkung der Erkrankten zur besten Spezialistin oder zum besten Spezialisten für die jeweilige Erkrankung innerhalb der beteiligten Einrichtungen und Ambulanzen
- Vermittlung von psychologischer Unterstützung sofern Bedarf besteht

#### Schwerpunkterkrankungen

#### Kardiomyopathien

- hypertrophe Kardiomyopathie
- arrhythmogene rechstventrikuläre Kardiomyopathie
- dilatative Kardiomyopathie (idiopathisch, familiär)
- ► linksventrikuläre Noncompaction-Kardiomyopathie
- syndromale Kardiomyopathieformen
- Herzbeteiligung im Rahmen von Muskelerkrankungen oder neurologischen Erkrankungen
- seltene andere Kardiornyopathien: restriktive Kardiornyopathie, Peripartum-Kardiornyopathie

#### Familiäre Arrhythmien

- klassische genetische Arrhythmiesyndrome: Langes-QT-Syndrom, Kurzes-QT-Syndrom, katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardien, Brugada-Syndrom
- idiopathisches Kammerflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung
- idiopathisches Vorhofflimmern (mindestens zwei Betroffene)
- idiopathische Sinusknotenerkrankung
- plötzlicher Herztod ohne strukturelle Herzerkrankung bei jüngeren Erwachsenen (SUDS)

#### Gefäßerkrankungen

▶ Aortopathien (Erkrankungen der Aorta)

#### Translationale Forschung

Parallel zur Diagnostik und Behandlung erforschen wir die Ursachen und Krankheitsmechanismen genetisch bedingter Herz- und Gefäßerkrankungen in einem translationalen Ansatz. Das heißt, dass Forschungsergebnisse möglichst schnell in die klinische Anwendung gebracht werden sollen – von der Laborbank zum Krankenbett und zurück. So wird zum Beispiel untersucht, auf welchen Wegen genetische Veränderungen zu einer Herzerkrankung führen, mit dem Ziel, spezifische Therapien zu entwickeln.

Wir führen auch wissenschaftliche und klinische Studien durch. Bitte sprechen Sie uns an!

