

Defective Desmosomal Adhesion Causes Arrhythmogenic Cardiomyopathy by Involving an Integrin- α V β 6/TGF- β Signaling Cascade

Camilla Schinner, Lifen Xu, Henriette Franz, Aude Zimmermann, Marie-Therès Wanuske, Maitreyi Rathod, Pauline Hanns, Florian Geier, Pawel Pelczar, Yan Liang, Vera Lorenz, Chiara Stüdle, Piotr I. Maly, Silke Kauferstein, Britt M. Beckmann, Farah Sheikh, Gabriela M. Kuster and Volker Spindler



Circulation

November 2022

Department of Biomedicine, Anatomie

Universität Basel

Gestörte desmosomale Haftung verursacht Arrhythmogene Kardiomyopathie durch Aktivierung einer Integrin- α V β 6/TGF- β -Signalkaskade

von Camilla Schinner
 editiert von xxx

Arrhythmogene Kardiomyopathie

Arrhythmogene Kardiomyopathie (engl. Arrhythmogenic Cardiomyopathy; ACM) ist eine genetische Erkrankung, die durch das Auftreten von schweren, lebensbedrohlichen Arrhythmien, einer Vernarbung des Herzgewebes und einer eingeschränkten Herzfunktion gekennzeichnet ist. Häufig sind besonders junge, sportlich aktive Menschen betroffen. Da die Pathomechanismen der Erkrankung nicht ausreichend geklärt sind, stehen bis jetzt ausschließlich symptomatische Therapieansätze zur Verfügung.

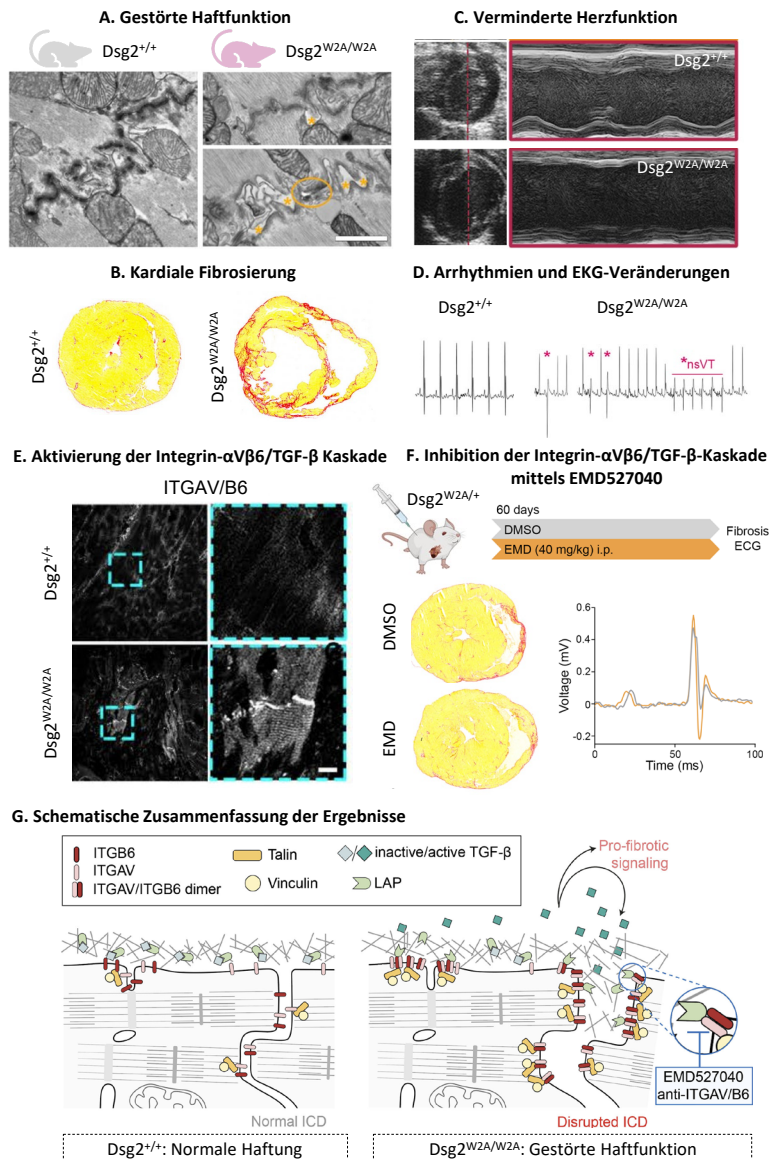
Gestörte Zell-Zellhaftung führt zu ACM

Da meist Mutationen in Komponenten des desmosomalen Zell-Zell-Haftkomplexes vorliegen, untersuchten wir in dieser Studie die Rolle einer gestörten Haftfunktion für die Krankheitsentwicklung und identifizierten dadurch einen neuen Mechanismus wie kardiale Vernarbung entsteht.

Wir generierten mit Hilfe der Genscher CRISPR/Cas9 ein transgenes Mausmodell, in welchem der molekulare Haftmechanismus mittels einer Punktmutation im desmosomalen Adhäsionsmolekül Desmoglein-2 gezielt gestört wurde (Dsg2-W2A Mutation). Dies führte zum Vollbild der ACM mit denselben Merkmalen wie sie auch bei Patient:innen zu finden sind. Das zeigt zum einen, dass eine desmosomale Funktionsstörung entscheidend für die Entstehung der Erkrankung ist. Zum anderen konnten wir mittels Transkriptom- und Proteinanalysen eine Stabilisierung von Integrin- α V β 6 als Mechanismus der Vernarbung in erkrankten Mäusen herausarbeiten. Eine direkte Blockade dieses Signalweges durch das Molekül EMD527040 (EMD) führte zu einer verringerten Fibrosierung und verbesserten Erregungsausbreitung im Mausmodell und stellt so einen möglichen neuen Therapieansatz bei ACM dar.

Weitere Informationen

Department of Biomedicine, Abteilung Anatomie, Universität Basel
 Prof. Dr. Volker Spindler
 Celladhesionlab.com
 Volker.spindler@unibas.ch



Titelabbildung
 Makroskopische Aufnahme von Herzen isoliert aus der Dsg2-W2A Maus (Dsg2^{W2A/W2A}) und einem entsprechendem Kontrolltier (Dsg2^{+/+}).