

– Zusammenfassung –

Yu-wen Chen

Dr. med

Tetralogy Of Fallot-associated Pressure Overload Can Trigger Cardiomyogenesis and Induce Adaptive Myocardial Remodeling During Early Human Infancy

Fach/Einrichtung: Herzchirurgie/Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Tsvetomir Loukanov

Ein angeborener Herzfehler ist eine genetisch heterogene Erkrankung, die bei 4~14/1,000 (1%) Lebendgeborenen auftritt, und die Fallot-Tetralogie ist der weitverbreitetste und häufigste komplexer Phänotyp mit einer Gesamtinzidenz von 0.35%. Kennzeichnend für Fallot sind chronisch fortschreitende rechtsventrikuläre Drucküberlastung und Shunt Hypoxämie. Fallot-assoziierte rechtsventrikuläre Drucküberlastung, rechtsseitige und chronische Herzinsuffizienz sind eine große Herausforderung in der klinischen Praxis. Die Herzinsuffizienz wird durch die geringe endogene Regenerationsfähigkeit des menschlichen Herzens und das Versagen ausgelöst, verlorenes Myokard durch neue kontraktile Kardiomyozyten zu ersetzen. mRNA-Sequenzierung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts von Fallot-Säuglingen wurde durchgeführt, um die Signalwege, die der chronischen Drucküberlastungspathogenese zugrunde liegen, aufzuklären und neue Biomarker für prognostische und therapeutische Zwecke zu identifizieren.

25 Fallot-Fälle mit Gauß-Verteilung wurden in 4 und 3 Untergruppen der Merkmale Druckgradient-bzw. Alter eingeteilt, basierend auf differentieller Genexpression. Kardiomyogenese und Angiogenese wurden nur gefunden, wenn der Druckgradient ≤ 60 mmHg, das Alter < 6 Monate und die Sauerstoffsättigung des Blutes $\leq 88\%$ waren. Darüber hinaus wurden hochregulierte Aktivitäten des aeroben Stoffwechsels, der Proteinbiosynthese und der Schadensreparatur entdeckt, wenn der Druckgradient ≤ 60 mmHg war. Im Gegensatz dazu wurden hochregulierte Aktivitäten der Kardiomyozytenreifung, der Herzkontraktion und des adaptiven Umbaus der extrazellulären Matrix festgestellt, wenn der Druckgradient > 60 mmHg war. In ähnlicher Weise wurden hochregulierte Aktivitäten des Zellzyklus entdeckt, wenn das Alter < 6 Monate alt war; hochregulierte Aktivitäten der Kardiomyozytenreifung, des adaptiven morphologischen Umbaus und des aeroben Stoffwechsels wurden festgestellt, wenn das Alter ≥ 6 Monate alt war. In Bezug auf die Sauerstoffsättigung des Blutes, hochregulierte Aktivitäten des Zellzyklus und adaptiver Umbau der extrazellulären Matrix wurden entdeckt, wenn die Blutsauerstoff

Sättigung $\leq 88\%$ war; hochregulierte Aktivitäten physiologischer Reaktionen und gebremste Pro-Apoptose der Kardiomyozyten wurden nachgewiesen, wenn die Sauerstoffsättigung des Blutes bei $\geq 95\%$ lag. Ein überzeugendes postnatales “higher proliferatives Fenster” öffnete sich für 3 Monate nach der Geburt. Regelung des IGF/AKT, TGF, FGF, WNT, NOTCH, ERK/MAPK, Hippo/YAP, PI3K/AKT, EMT, VEGF und Apoptose-Signale waren bei Fallot-Säuglingen moduliert. Genexpression von *FRMD1/4A* und *TEAD3/4* wurde in der vorliegenden Studie zum ersten Mal gefunden. Diese Erkenntnisse könnten einen wichtigen Einfluss auf die Verbesserung der Operationsstrategien bei Fallot-Kindern haben, die sich einer Herzoperation unterziehen, und zu einem effektiveren postoperativen Patientenmanagement führen.