



**DGK.**

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: [presse@dgk.org](mailto:presse@dgk.org)  
Web: [www.dgk.org](http://www.dgk.org)

## **Metabolische Reifung und Charakterisierung von humanen künstlichen Herzmuskeln**

**Paul Josef Conrad Beck und Dr. Mario Schubert, Dresden**

### **Hintergrund**

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die führende Todesursache in westlichen Ländern dar. Der enge Zusammenhang zwischen metabolischen Krankheiten und der Entstehung von Herzinsuffizienz wird anhand der hohen Prävalenz (~30-40%) von Diabetes oder einer gestörten Glukosetoleranz bei Herzinsuffizienzpatient:innen deutlich<sup>1</sup>. Trotz intensiver Forschung ist das Wissen der zugrundeliegenden molekularen Pathomechanismen immer noch unvollständig, was die Entwicklung neuer Therapiekonzepte erschwert. Ein Grund für diese Lücke ist der Mangel an geeigneten humanen Modellsystemen, die in der Lage sind, die Prozesse in der Entstehung von diversen Herzkrankheiten zu rekapitulieren.

Kardiomyozyten, die aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen differenziert wurden (iPS-KM), bilden eine wichtige Basis, um die Pathophysiologie von Herzerkrankungen in einem menschlichen Modellsystem zu untersuchen. Die Verwendung von iPS-KMs ist jedoch durch ihren unreifen Phänotyp, im Vergleich zu adulten ventrikulären Kardiomyozyten, eingeschränkt. In unserer Forschungsgruppe haben wir in vorangegangenen Studien ein Maturierungsmedium (MM) entwickelt, dass die metabolische und funktionale Reifung von iPS-KMs in 2D-Kulturen stark verbessert und nun für 3D-Modelle eingesetzt wird.

### **Ziel**

Wir untersuchen in dieser Studie, ob das MM, im Vergleich zum üblicherweise genutzten Standardmedium (SM), die Reifung von humanen künstlichen Herzmuskeln (EHTs) verbessern kann, die aus iPS-KMs und Fibroblasten gebildet werden. Der Reifegrad der EHTs soll hierbei mittels funktioneller, struktureller und metabolischer Analyse bestimmt werden. Durch unsere Arbeiten wollen wir die Vergleichbarkeit von iPS-KMs zu adulten ventrikulären Kardiomyozyten erhöhen, um so einen adäquaten Ausgangspunkt für fortführende Modellsysteme zu erlangen.

### **Methoden**

EHTs werden aus humanen iPS-KM und kardialen Fibroblasten mittels Kollagenstrukturen hergestellt und in dem Lipid-angereicherten MM kultiviert. Dadurch wird eine metabolische Umstellung der Zellen, von einer Glukose-basierten Energiegewinnung, hin zum erhöhten Umsatz von Fettsäuren, angeregt. Dieser Prozess führt zur Ausprägung eines, dem von adulten Kardiomyozyten-ähnlichen Stoffwechselverhaltens und fördert zudem die strukturelle und funktionelle Reifung der iPS-KM. Zur Charakterisierung des Reifestatus der EHT sowie zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Wachstumsfaktoren, hypertropher Stimuli und erhöhter Glukosekonzentrationen auf die Funktionalität der EHTs, werden Messungen der Kontraktionskraft durchgeführt und die Expression verschiedener metabolischer und struktureller Markergene mittels Real-Time PCR bestimmt. In unseren Studien untersuchen wir weiterhin die Ablagerung von Lipiden sowie die Expression verschiedener Fibrose- und Hypertrophiemarker.



**DGK.**

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: presse@dgk.org  
Web: www.dgk.org

## Ergebnisse

Mittels Kontraktionsmessungen konnten wir wichtige physiologische Merkmale unserer EHTs demonstrieren, wie das positive Kraft-Längenverhältnis (Frank-Starling-Mechanismus), eine kalziumkonzentrationsabhängige Kraftentwicklung sowie eine positiv-inotrope und -chronotrope Signalantwort nach Stimulation mit dem adrenergen Agonisten Isoprenalin. Dabei wiesen EHTs, die in MM kultiviert wurden, verglichen mit EHTs in SM, eine gesteigerte Kontraktionskraft auf. Die strukturelle Reifung der EHTs in MM konnte weiterhin anhand der prädominanten Expression der ventrikulären Form der leichten Myosinkette (MYL2/MYL7) sowie des kardialen Troponins (TNNI3/TNNI1) gezeigt werden. Neben diesen positiven Effekten des MM auf die Funktion der EHTs zeigen unsere Studien ebenso den kritischen Einfluss zusätzlicher Wachstumsfaktoren (IGF, FGF2, VEGF). Diese führten zur Ausprägung verschiedener Charakteristika, die auf erhöhten Stress der Zellen hindeuten, wie einer drastisch gesteigerten und irregulären Schlagfrequenz sowie gesteigerter Expression des Hypertrophiemarkers NPPB. Inwiefern eine intrazelluläre Lipidanhäufung und die daraus folgende Lipotoxizität<sup>2</sup> diesem Verhalten zugrunde liegt, ist Gegenstand unserer aktuellen Studien.

## Schlussfolgerung/Fazit

In unsere Arbeiten konnten wir mithilfe eines Lipid-angereicherten Kulturmediums humane Herzmuskelmodelle mit einem erhöhten Reifestatus etablieren. Diese EHTs zeigen eine gesteigerte kontraktile Aktivität sowie eine erhöhte Expression verschiedener struktureller sowie metabolischer Marker. Aktuelle Studien zielen darauf ab, ein Modellsystem zur Modellierung von Stoffwechselerkrankungen (zum Beispiel diabetische Kardiomyopathie) zu etablieren, indem das MM so modifiziert wird, dass die Bedingungen, welche bei diabetischen Patient:innen auftreten, simuliert werden.

Humane iPS-Kardiomyozyten    *Engineered Heart Tissues (EHTs)*

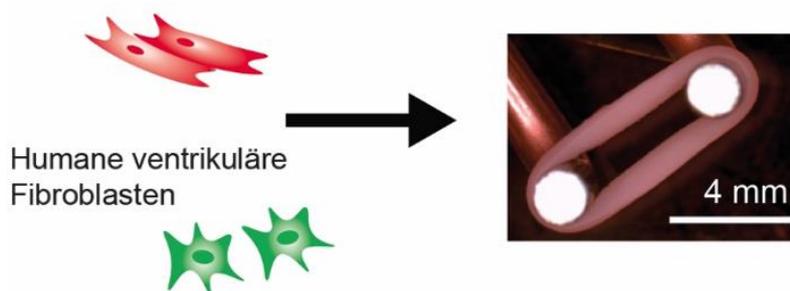


Abb. 1: *Engineered Heart Tissues (EHTs)* werden aus humanen iPS-Kardiomyozyten und kardialen Fibroblasten geformt, in Reifungsmedium über einen Zeitraum von 3-4 Wochen in spezifischen Reifemedien kultiviert.

## Referenzen

1. Schubert, M., Hansen, S., Leefmann, J. & Guan, K (2020). Repurposing Antidiabetic Drugs for Cardiovascular Disease. *Front Physiol* 11, 568632.
2. Jia, G., Hill, M. A. & Sowers, J. R. (2018) Diabetic Cardiomyopathy. *Circulation Research* 122, 624–638.



**DGK.**

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100  
40237 Düsseldorf  
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150  
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10  
E-Mail: [presse@dgk.org](mailto:presse@dgk.org)  
Web: [www.dgk.org](http://www.dgk.org)

---

*Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 12.000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen, die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter [www.herzmedizin.de](http://www.herzmedizin.de)*