

## 1. Teil: (Zusammenfassung der 2. DSt.)

### Herzstammzellen und die Therapie von Herzerkrankungen

1. Grundlagen der Stammzellbiologie
  - 1.1. Was ist eine Stammzelle?
  - 1.2. Was ist eine adulte Stammzelle?
2. Was ist eine Herzstammzelle?
3. Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?
4. Wie entsteht das Herz in Säugetieren?
5. Wie entstand das Herz im Laufe der Evolution?
6. Kann man Stammzellen für die Therapie von Herzerkrankungen einsetzen?

## 4. Wie entsteht das Säugetierherz?

Der Entwicklungsprozess, ausgehend von der Zygote, resultiert in der Ausbildung des **Epiblasten (EB)** und des **Hypoblasten (HB)**, die beide vom **Trophektoderm** und später dann von der Uterusschleimhaut umgeben sind.

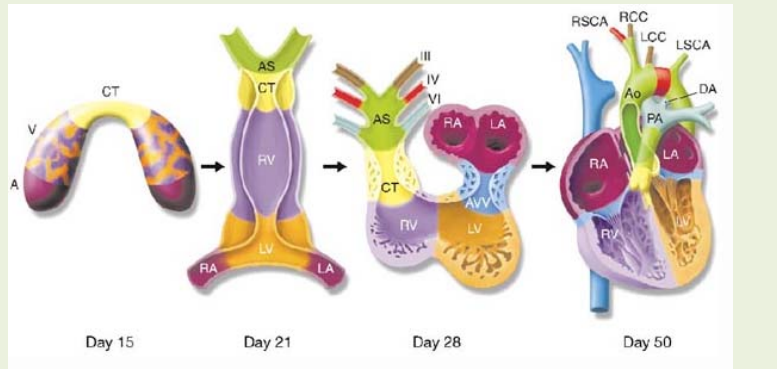
Durch die **Gastrulation**, das ist, das Einwandern von Zellen des primitiven Ektoderms durch den Primitivstreifen kommt es zur Ausbildung der drei Keimblätter **Ektoderm, Mesoderm** und **Endoderm**.

Bereits im primitiven Ektoderm und dann bei dem Einwandern und der Verteilung der mesodermalen Zellen entlang der drei Achsen des embryonalen Körpers kommt es zur **Spezifizierung der Herzvorläuferzellen**.

Herzvorläuferzellen und somatische Herzzellen entstehen kontinuierlich zwischen E5 und E18 in der Maus und wahrscheinlich zwischen E7 und E63 im menschlichen Embryo.

### 4. Wie entsteht das Säugetierherz?

- Primitives Mesoderm → {Kardiales Mesoderm (splanchnic mesoderm = 1. Herzfeld)
- + Rachenmesoderm (Pharyngeal mesoderm<sup>1</sup> = 2. Herzfeld)
- + Kraniale Neuralleistenzellen (cranial neural crest cells<sup>2</sup>) [Ektodermales Gewebe!]
- + Proepikardiales Organ<sup>3</sup> → Kardiale Vorläuferzellen und Stammzellen →
- Cardioblasten (transient amplifying cells) → Kardiale Zellen (ca. 20 verschiedene Zelltypen!).



Georg Weitzer

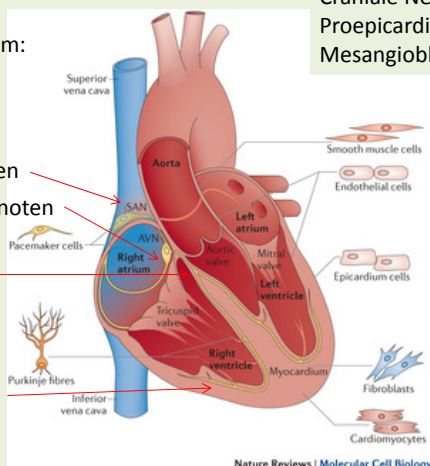


3

### Aufbau des Säugetierherzens und wichtigste Zelltypen

Reizleitungssystem:

- Sinusknoten
- Atrio-Ventrikulärknoten
- Hiss-Bündel
- Purkinje-Fasern



- Erstes Herzfeld = Laterales Mesoderm
- Zweites Herzfeld = Rachen Mesoderm
- Craniale Neuralleistenzellen
- Proepikardiales Organ
- Mesangioblasten der Aorta

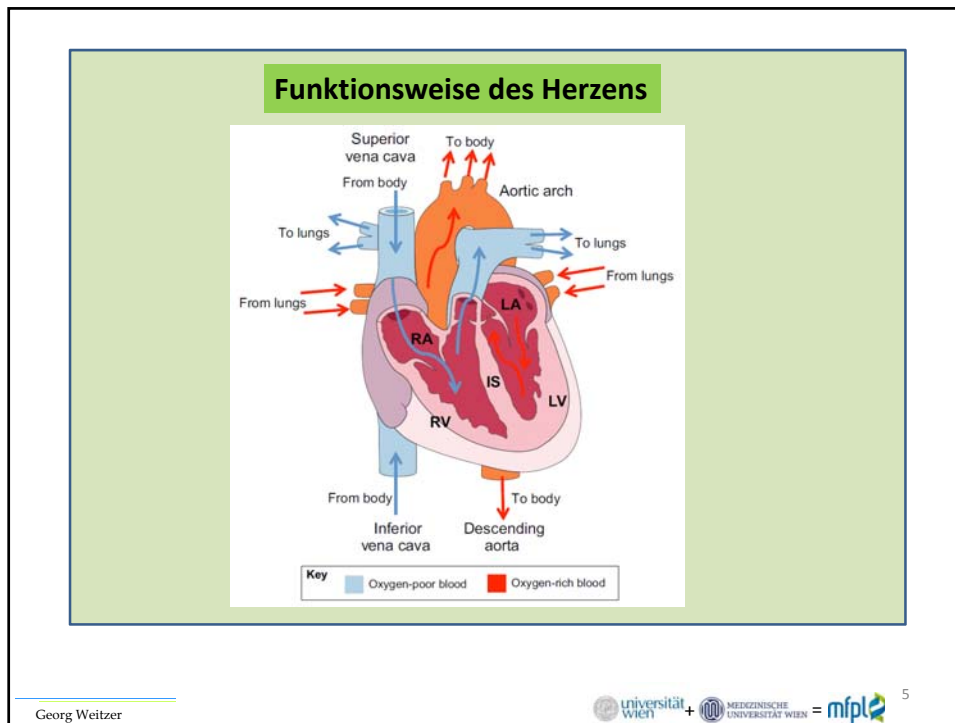
- Epikardium
- Myokardium
- Endokardium
- Herzklappen (4)

- Schrittmacherzellen
- Atriale Kardiomyozyten
- Ventrikuläre Kardiomyocyten
- Kardiale Fibroblasten
- Endothelzellen, glatte Muskelz.
- Telozyten, Perizyten
- Mastzellen, Makrophagen, ...
- Herzstammzellen

Georg Weitzer



4



Detailliertere Beschreibung der Gastrulation:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959437X10000973>

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477397001238>

<http://www.nature.com/nrg/journal/v8/n5/full/nrg2084.html>

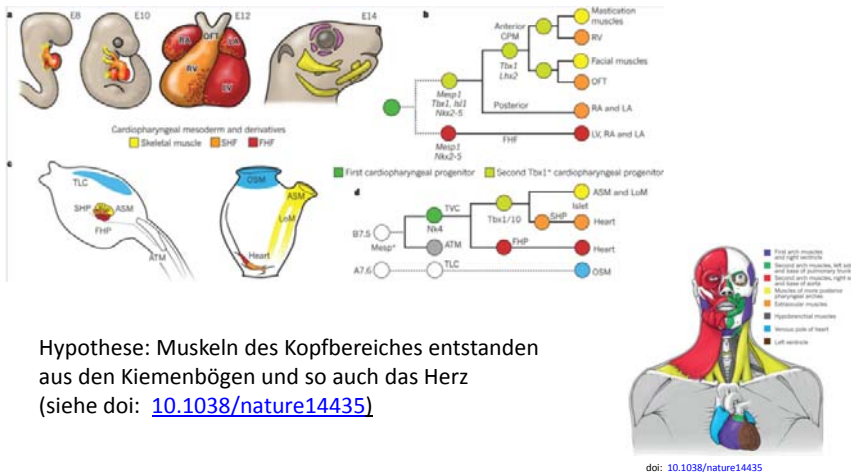
Sehr gute Bilder zur Herzentstehung:

<http://circres.ahajournals.org/content/111/10/1323.long>



## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

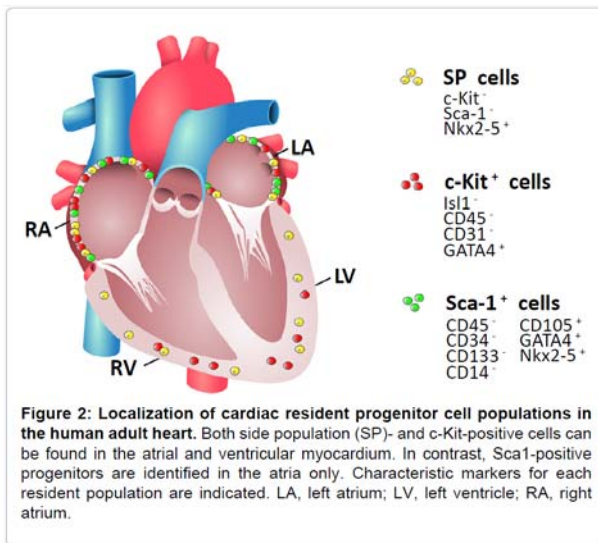
Gemeinsame Abstammung einiger Herzregionen und Gesichtsmuskeln von den Kiemenbögen:



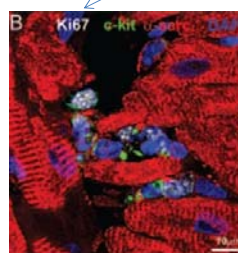
Hypothese: Muskeln des Kopfbereiches entstanden aus den Kiemenbögen und so auch das Herz  
 (siehe doi: [10.1038/nature14435](https://doi.org/10.1038/nature14435))

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 3. Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?



Markergene ! ?



## 1. Teil:

### Herzstammzellen und die Therapie von Herzerkrankungen

1. Grundlagen der Stammzellbiologie
  - 1.1. Was ist eine Stammzelle?
  - 1.2. Was ist eine adulte Stammzelle?
- 2. Was ist eine Herzstammzelle?**
- 3. Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen? →**
4. Wie entsteht das Herz in Säugetieren?
5. Wie entstand das Herz im Laufe der Evolution?
6. Kann man Stammzellen für die Therapie von Herzerkrankungen einsetzen?

### 3. Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?

#### 3.1. Wie kommen die Stammzellen in das Herz?

- 3.1.1. Entstehen während der Gastrulation und verbleiben als cardiac progenitor cell im Organ. FHF, SHF, PECO, CNCCs (*bevorzugt SHF nach Häufigkeit*)
- 3.1.2. Entstehen im extra-embryonalen Gewebe und wandern nach der Gastrulation in die Organe ein. (siehe primordial germ cells (PGCs\* und HSCs ?) \*Siehe <http://www.embryology.ch/anglais/cgametogen/keimbahn01.html>)
- 3.1.3. Entstehen „neu“ aus somatischen Zellen im adulten Organ durch De-differenzierung. Z.B.: aus „stromal (interstitial) fibroblasts“ des Herzens oder durch EMT in Epithelien, wie bei der Gastrulation entlang des Primitivstreifens. Die Quelle ist das Soma, genauer alle Epithelien. zB. Subventrikulärzone im Hirn.
- 3.1.4. Circulating endothelial progenitor cells (EPCs) oder Stammzellen im Blut, oder aus Mesenchymal stem cells (MSCs) des Knochenmarks
- 3.1.5. Einige oder alle der genannten Quellen zusammen, weil doch das Herz das wichtigste Organ ist.

3. Wo befinden sich die Herzstammzelle im adulten Herzen?

Cardiac stem cells in the „interstitial“ space (human)

Georg Weitzer

universität wien + MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN = mfp 13

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 2.1. CSC sind selbsterneuernd.

- in vivo: Herzstammzellen sind Ki67<sup>positive</sup> und verlieren BrdU markierte DNA in der "chase periode" von pulse and chase Experimenten relative rasch wieder -> Sie teilen sich!
- Aber nicht alle SC machen das: "immortal DNA strand hypothesis" -> non-random chromatid segregation führt in CSCs zur Erhaltung der alten (BrdU-labeled) Chromatide in einer der beiden Tochterzellen.
- Weiters: Bergmann et al. 2009 zeigten, dass der C<sup>14</sup> Gehalt im Herzen, bei nach 1963 geborenen zu nieder ist und bei vor 1955 geborenen zu hoch ist, um Zellteilung (eigentlich DNA Verdoppelung) auszuschließen zu können.
- In vitro: CVPC lines sind in Gegenwart von LIF und feeder cells mehr als 149 Passagen geno- und phenotypisch stabil. CSC teilen sich unter diesen Bedingungen ca. alle 20 Stunden. Ebenso bei c-Kit+ CSCs siehe auch [doi:10.1038/nprot.2014.113](https://doi.org/10.1038/nprot.2014.113)
- In vivo und in vitro: CSCs exprimieren Stammzellmarker und TFs, die von den übrigen Herzzellen nicht exprimiert werden. Z.B.: Oct4 (←→Hans Schöller), Sox2, Nanog, Mdr1, ...

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 2.2. CSCs sind klonal.

- In vitro FACS isolierte und stabile Maus CVPC Linien lassen sich durch „limiting dilution“ (Grenzverdünnungsklonen) vermehren und eben klonieren.

### 2.3. CSC haben ein definiertes und eingeschränktes Entwicklungspotenzial.

- In vitro: CSCs entwickeln sich nur zu ETCs, CMCs und SMCs (eventuell noch zu cFBs).
- CSC exprimieren neben den „stemness“ Faktoren Oct4, Sox2, Nanog, auch simultan (pro-) myokardial TFs, wie T, Mesp1, Nkx2.5, GATA4, Isl1, Tbx5, etc.
- In vivo: CSC tragen zu einer geringen Erneuerung der somatischen Zellen des Herzens bei. Circa 0.5 % der Zellen des Herzens entstehen neu pro Jahr. ABER: Diese Zellen könnten auch von de-differenzierenden CMCs stammen.
- Aber: Das Selbsterneuerungs- und Entwicklungspotenzial der CSCs reicht nicht aus, um Defekte am Herzen zu reparieren.

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 2.4. CSCs benötigen Nischen (nur indirekte Evidenz)

- In vivo: CSCs sind nicht „überall“, sie befinden sich im „interstitial space“ des Herzmuskels in allen Bereichen des Herzens, am wenigsten noch in den Ventrikeln.
- Nischen sind noch nicht definiert könnten aber die CMCs and cFBs sein.
- In vitro: FACS isolierte Zellen sterben nach ein paar Wochen in Kultur, weil die Nischenkonditionen, wie sie im Herzen herrschen nicht nachgestellt werden können.

### 2.5. CSCs können ruhen.

- In vivo: Einige CSC behalten BrdU markierte DNA lange Zeit (Monate) (←→“immortal DNA strand hypothesis“).
- Indirekte Schlussfolgerung aus der Tatsache, dass sich im Herzen keine Tumore bilden.



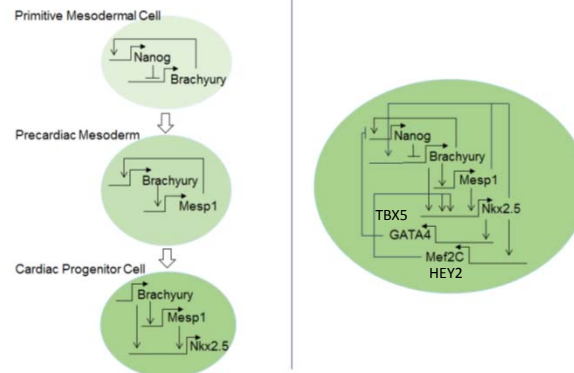
## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

**2.6. Molekulare Signatur der Herzstammzellen**

(Zelluläre Stadien im Laufe der Kardiogenese und die sie unterscheidenden molekulare Aspekte. – noch kaum bekannt)

Zentrales regulatorisches Netzwerk in CVPCs während der Embryogenese (und in adulten Herzstammzellen).

Transkriptionelle Regulation in Vorläufer und Stammzellen während der Embryogenese und in adulten Herzstammzellen



17

Georg Weitzer

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

**2.6. Molekulare Signatur der Herzstammzellen**

Brachyury (T)	T-box transcription factor (Tf) T
Mesp1	Mesoderm Posterior 1, ein bHLH Tf
Nkx2.5	Nk2 homeobox 5 ein Homeobox Tf
GATA4	GATA binding transcription factor 4
Mef2C	Myocyte enhancer factor 2C
Isl1	Insulin gene enhancer protein 1, Islet1, ein LIM/homeodomain Tf
Tbx5	T-box transcription factor 5
HEY2	Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 2

Mit diesen Proteinen könnte man nun die Herzstammzellen im Herzen auffinden.

Tatsächlich wurden aber seit der Entdeckung der Herzstammzellen 1998 ganz andere Marker, nämlich Zellmembranproteine zur Isolierung verwendet, weil nur so lebende Zellpopulationen isoliert werden können.

18

Georg Weitzer

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 2.7. Isolierung und Charakterisierung von Herzstammzellen mittels Zelloberflächenmarker:

1. **c-Kit**, Tyrosinkinase KIT (= *CD117* oder *Stammzellfaktor-Rezeptor*), *limiting SR*
2. **Sca1**, *Stem cell antigen-1* (= Ly6A/E), a glycosyl phosphatidylinositol-anchored *cell surface protein* (GPI-AP); 18 gene
3. **Fkl1**, Transmembrane receptor tyrosine kinase, KDR, all cCFU-Fbs = MSCs
4. **MDR1** = ABCB1 (SP cells) Multiple drug resistant 1, ATP-binding cassette (ABC) Transporter transmembrane protein (Subpopulation aller Stammzellen) - „Side population cells“ (SP cells) kommen in sehr vielen Organen vor und haben die Eigenschaft den Farbstoff Hoechst 33342 und Hoechst Red-A mittels der ABC Transporter auszuscheiden. Verapamil inhibiert die ABC Pumpe und kann so zur Auffindung der Zellen verwendet werden.
5. **PDGFR alpha** = Platelet-derived growth factor receptor, alpha, Transmembrane receptor tyrosine kinase (Mesenchymal stem cells (MSCs))
6. **Isl1** bzw **Mesp1** Reportergene enthaltenden Zellen (Mäuse)
7. **Gli1**, a Zink-finger Tf (Mesenchymal stem cells (MSCs), perivascular stem cells)

Alle diese Zellpopulationen sind „lineage negative“ ( $lin^-$ ), d.h., sie stammen sehr wahrscheinlich **nicht** aus dem Knochenmark.  $lin^+$  wäre z.B.:  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $B220^+$ ,  $IL-7R^+$ ,  $Ter119^+$ ,  $Gr-1^+$ , und  $Mac1^+$ .  
oder auch  
 $CD45^+$ ,  $glycophorin-A^+$ ,  $CD38^+$ ,  $CD7^+$ ,  $CD33^+$ ,  $CD56^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD3^+$ , und  $CD2^+$ .  
 $lin^+$  sind alles Markers für differenzierende Blutzellen. - Aber: Diese phenotypischen Marker sind auch in vielen anderen Zellen exprimiert.

19

Georg Weitzer



## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

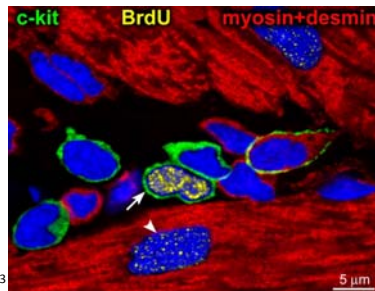
Resumé:

**Es gibt zumindest 7 Populationen von Herzstammzellen im Herzen**

→ Gibt es so viel verschiedenen Stammzelltypen im Herzen?

Oder vielmehr-

Sehen wir nur sehr eingeschränkte Aspekte ein und derselben Population, weil wir nicht wissen, wie wir CSC zu betrachten und zu suchen haben?



→ Real oder geschönt?

<http://circres.ahajournals.org/content/110/11/1403>

20

Georg Weitzer



## 2.8. Wie kann man CSCs ohne FACS isolieren?

### Alternative Methoden zur Anreicherung oder Isolierung von Herzstammzellen

1. Cardiospheren: Re-aggregation von dissoziierten Herzzellenpopulationen.

Zellaggregate machen ihre eignen Stammzellnischen

2. Isolation von sich schnell teilenden Zellen (= CVPCs / CSCs) aus dem Herzen.

Stammzellnische wird experimentell hinzugefügt

## 2.8. Wie kann man CSCs ohne FACS isolieren?

### Mimicry of the cardiac stem cell niche

Requirements:

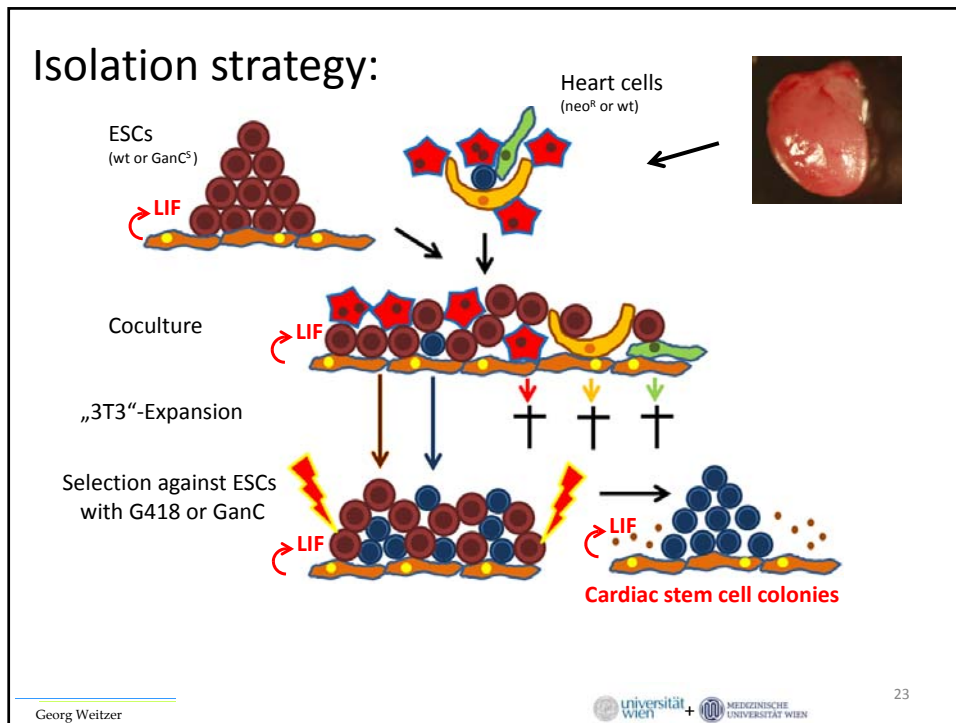
Isolation procedure for extremely rare cells.
Culture conditions maintaining the phenotype during isolation and continuous culture. (*self-renewal and differentiation potential)

Known Facts:

<ul style="list-style-type: none"> <li>Isolated somatic stem cells succumb to <b>anoikis</b>.</li> <li><b>ESCs</b> in colonies <b>support</b> each other to survive stress.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Interstitial cardiac fibroblasts</b> are most likely part of the cardiac stem cell niche.</li> <li><b>Leukemia inhibitory factor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>supports proliferation of ESCs and NSCs.</li> <li>is expressed in fetal and neonatal hearts.</li> </ul> </li> </ul>

In Vitro Niche Conditions:

<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Temporal presence of ESCs</b> at the beginning of the isolation procedure.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Continuous presence of</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Fibroblasts</b>, mimicing a cardiac stem cell niche.</li> <li><b>Leukemia inhibitory factor</b> supporting proliferation of cardiac stem cells.</li> </ul> </li> </ul>



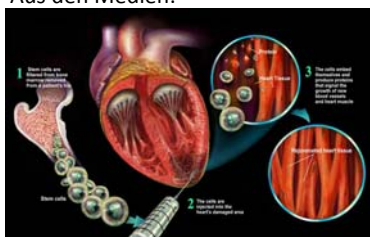
## 6. Kann man Stammzellen für die Therapie von Herzerkrankungen einsetzen?

Stem cell therapy of acute myocardial infarction (AMI) - Hypothetical resources:

- Embryonic stem cells ESCs → too risky because of tumor formation, ethical issues
- Induced pluripotent cells iPSC → too risky because of tumor formation
- Induced cardiomyocytes iCMCs → one pre-clinical study; too early for evaluation
- Cardiac stem cells CSCs → not available in sufficiently large quantities
- Induced cardiac stem cells iCSCs → -"-
- Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ADSCs → seems not to differentiate properly but may provide growth factors
- Bone marrow stem cells BMCSs / HSCs → safe, but are they suitable for cardiac therapy?

## „How stem cell therapy works“:

Aus den Medien:



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

Meta-analysis of stem cell therapy after AMI:

International Journal of Cardiology 177 (2014) 764–770



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<sup>a,b</sup>, Chong-Yang Duan<sup>a</sup>, Cheng-Feng Luo<sup>a</sup>, Cai-Wen Ou<sup>b</sup>, Kan Sun<sup>a</sup>, Zhi-Ye Wu<sup>a</sup>, He Huang<sup>a</sup>, Chuan-Fang Cheng<sup>a</sup>, Yun-Peng Li<sup>a</sup>, Min-Sheng Chen<sup>a,b,c</sup>

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 Drexhiser, Anna Maria Dorothea Vogt, Samir Jothana Jansen of Lohseisen, Gertraud P.J. van Heut, Dorian L. Curran, Binay K. Saha, Norbert Drexhiser, Jan Willem Buijsse, Wim-Josef Grootens, Monique R. Meuwald, Peter A. Steendijk, Steven A.J. Chamone and Jeroen P.G. Sluijter

10.1161/01.RES.115.307676

Published: April 15, 2016

Bone marrow cell therapy of myocardial infarction in humans

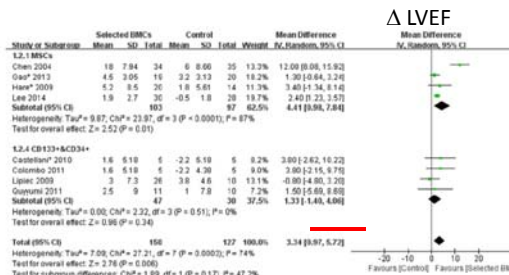
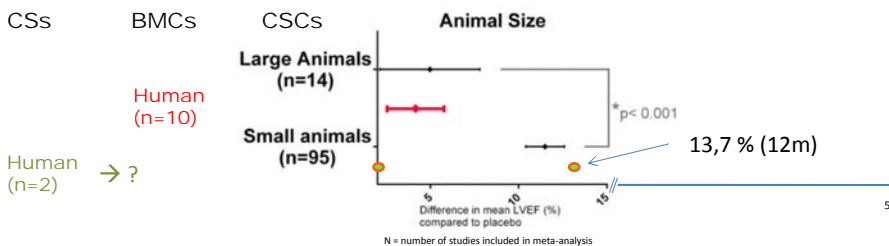


Fig. 6. Forest plot of mean difference (MD) with 95% confidence interval (CI) in left ventricular ejection fraction (LVEF) comparing different cell types in the included trials. Subgroups were divided into (A) BMSCs and (B) CD34+ combined with CD133+.

Cardiac stem cell therapy of myocardial infarction in animals



Georg Weitzer

Literatur zur AMI-BMSCs und CSC Therapie

Chugh, A.R., Beache, G.M., Loughran, J.H., Mewton, N., Elmore, J.B., Kajstura, J., Pappas, P., Tatooles, A., Stoddard, M.F., Lima, J.A., et al. (2012). Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation* 126, S54-S64.

Makkar, R.R., Smith, R.R., Cheng, K., Malliaras, K., Thomson, L.E., Berman, D., Czer, L.S., Marban, L., Mendizabal, A., Johnston, P.V., et al. (2012). Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 379, 895-904.

Malliaras, K., Makkar, R.R., Smith, R.R., Cheng, K., Wu, E., Bonow, R.O., Marban, L., Mendizabal, A., Cingolani, E., Johnston, P.V., et al. (2014). Intracoronary cardiosphere-derived cells after myocardial infarction: evidence of therapeutic regeneration in the final 1-year results of the CADUCEUS trial (Cardiosphere-Derived aUtologous stem CElls to reverse ventricUlar dySfunction). *J Am Coll Cardiol* 63, 110-122.

Sun, L., Zhang, T., Lan, X., and Du, G. (2010). Effects of stem cell therapy on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 33, 296-302.

Zwetsloot, P.P., Vegh, A.M., Jansen of Lorkeers, S.J., van Hout, G.P., Currie, G.L., Sena, E.S., Gremmels, H., Buikema, J.W., Goumans, M.J., Macleod, M.R., et al. (2016). Cardiac Stem Cell Treatment in Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Circulation research* 118, 1223-1232.

Georg Weitzer

### Mesenchymal stem cell therapy for heart failure: a meta-analysis

H Fu<sup>1</sup>, Q Chen<sup>2</sup> Herz. 2020 Sep;45(6):557-563.

DOI: [10.1007/s00059-018-4762-7](https://doi.org/10.1007/s00059-018-4762-7)

#### Abstract

**Background:** Mesenchymal stem cell (MSC) treatment has emerged as an important adjunct therapy for heart failure. However, the use of MSC to treat heart failure has not been well established. We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of MSC treatment for heart failure.

**Methods:** PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched. Randomized controlled trials (RCTs) assessing the influence of MSC treatment on cardiac function in heart failure were included in this analysis. Two investigators independently searched the articles, extracted data, and assessed the quality of the included studies. Meta-analysis was performed using the fixed-effect model or random-effect model when appropriate.

**Results:** Six RCTs involving 625 patients were included in the meta-analysis. Compared with control interventions in heart failure patients, MSC treatment had no significant influence on cardiovascular death (RR = 0.76; 95% CI = 0.38-1.52; p = 0.43); however, it was associated with significantly increased left ventricular ejection fraction (LVEF; mean = 9.64; 95% CI = 7.56-11.71; p < 0.00001) and reduced rehospitalization rate (RR = 0.41; 95% CI = 0.23-0.73; p = 0.003). In addition, no significant difference between the two groups was observed for the incidence of myocardial infarction (RR = 0.72; 95% CI = 0.10-5.02; p = 0.74), the recurrence of heart failure (RR = 0.88; 95% CI = 0.28-2.81; p = 0.83), and total death (RR = 0.68; 95% CI = 0.37-1.25; p = 0.21).

**Conclusion:** Although **MSC treatment** can significantly improve LVEF and reduce rehospitalization rates, it **does not have a significant influence on cardiovascular death, myocardial infarction, heart failure, and total death.**

### An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy

Ronald J Vagnozzi<sup>1</sup>, Marjorie Maillet<sup>1</sup>, Michelle A Sargent<sup>1</sup>, Hadi Khalil<sup>1</sup>, Anne Katrine Z Johansen<sup>1</sup>, Jennifer A Schwaneckamp<sup>2</sup>, Allen J York<sup>1</sup>, Vincent Huang<sup>1</sup>, Matthias Nahrendorf<sup>3</sup>, Sakthivel Sadayappan<sup>2</sup>, Jeffery D Molkentin<sup>4,5</sup> Nature Actions. 2020 Jan;577(7790):405-409. DOI: [10.1038/s41586-019-1802-2](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1802-2)

#### Abstract

Clinical trials using adult stem cells to regenerate damaged heart tissue continue to this day<sup>1,2</sup>, despite ongoing questions of efficacy and a lack of mechanistic understanding of the underlying biological effect<sup>3</sup>. The rationale for these cell therapy trials is derived from animal studies that show a modest but reproducible improvement in cardiac function in models of cardiac ischaemic injury<sup>4,5</sup>. Here we examine the mechanistic basis for cell therapy in mice after ischaemia-reperfusion injury, and find that—although heart function is enhanced—it is not associated with the production of new cardiomyocytes. Cell therapy improved heart function through an acute sterile immune response characterized by the temporal and regional induction of CCR2<sup>+</sup> and CX3CR1<sup>+</sup> macrophages. Intracardiac injection of two distinct types of adult stem cells, **cells killed by freezing and thawing** or a chemical inducer of the innate immune response all induced a similar regional accumulation of CCR2<sup>+</sup> and CX3CR1<sup>+</sup> macrophages, and provided functional rejuvenation to the heart after ischaemia-reperfusion injury. This selective macrophage response altered the activity of cardiac fibroblasts, reduced the extracellular matrix content in the border zone and enhanced the mechanical properties of the injured area. **The functional benefit of cardiac cell therapy is thus due to an acute inflammatory-based wound-healing response that rejuvenates the infarcted area of the heart.**

## Conclusion

- 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  $\sim +3.3\%$  LVEF
- Animal experiments with different populations of cardiac stem cells
- resulted in  $\sim +4.7\%$  LVEF (+12% in small animals)
- So far CSCs do not replenish the muscle tissue of the diseased heart.

Georg Weitzer

## Take home message:

- Currently CSCs are not superior to BMCs in large animals (and humans).
- Both cell types cannot increase the quality of life after acute myocardial infarction.
- → Alternative strategies should be evaluated

Siehe auch: Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation der ISSCR

Guidelines:  
<https://www.isscr.org/policy/guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation>

**ENDE TEIL 1**

Georg Weitzer