

Regenerative Therapie des Herzens durch
Aktivierung endogener Stammzellen
(Mending broken hearts)

MolMed2016 VO

2. 5. 2016

Ao. Univ. Prof. Dr. **Georg Weitzer**
Department für Medizinische Biochemie,
Medizinische Universität Wien

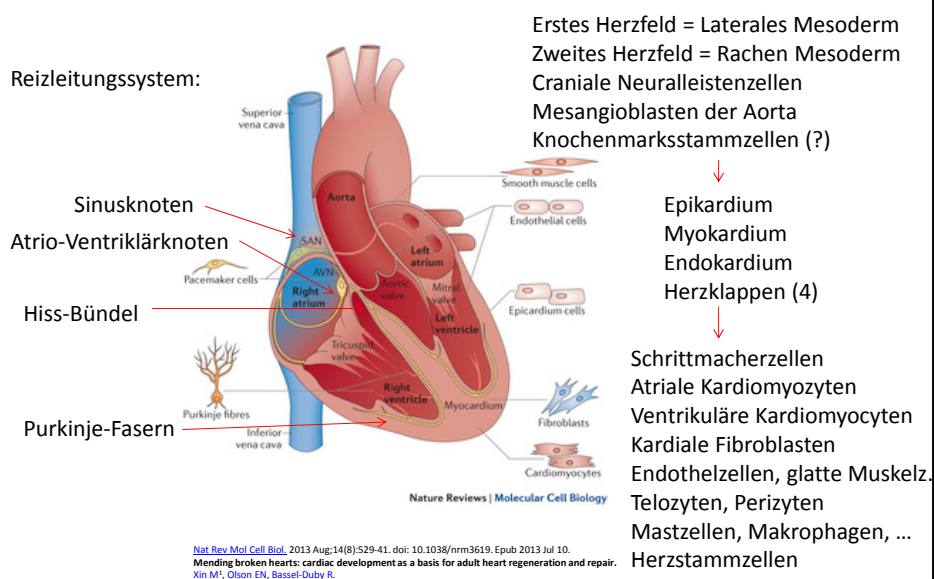
Inhalt

- Herzaufbau und Entstehung
- Herzzellen und Herzmuskelzellen (CMCs)
- Herzstammzellen (CSCs)
- Molekulare Regulation der Eigenschaften von CSCs.
- Isolierung von CSCs.
- Therapieversuche
 - Mit Stammzellen und Herzmuskelzellen
 - Durch Aktivierung von endogenen Stammzellen.

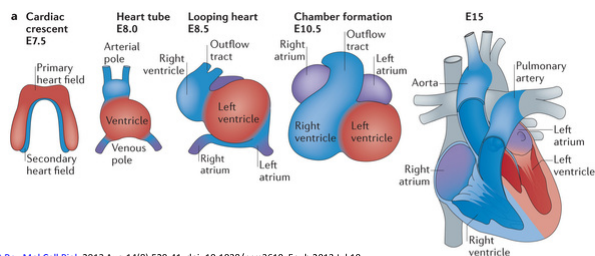
Das Herz

- kann sich, nach Verletzungen nicht spontan regenerieren. Es kommt zur Vernarbung.
- wird bei Überbelastung hypertroph. Dies führt zu irreversiblen Schäden. = cardiac remodeling
- und besitzt doch Herzstammzellen.

Aufbau des Säugetierherzens und die darin vorkommenden wichtigsten Zelltypen



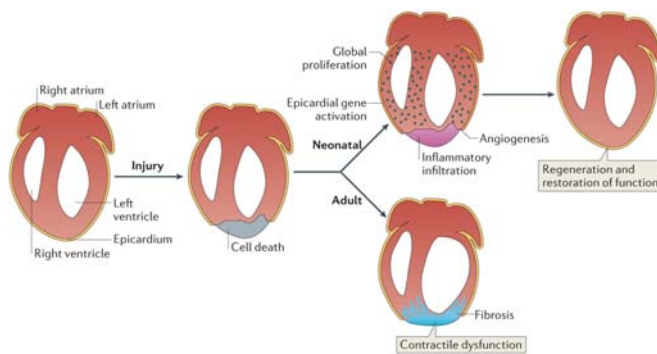
Entwicklung des Herzens während der Embryogenese



[Nat Rev Mol Cell Biol.](#) 2013 Aug;14(8):529-41. doi: 10.1038/nrm3619. Epub 2013 Jul 10.
Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair.
[Xin M¹](#), [Olson EN](#), [Bassel-Duby R](#).

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

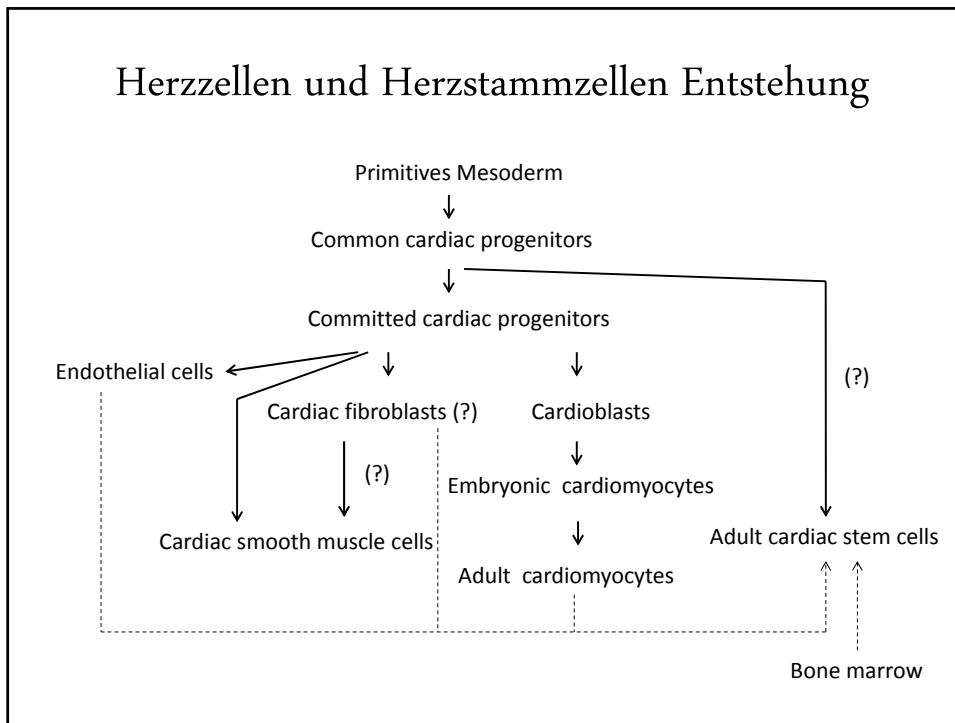
Während der frühen Embryonalentwicklung und in „primitiven“ Spezies kann das Herz sich noch mit Hilfe von Stamm- oder Vorläuferzellen regenerieren.



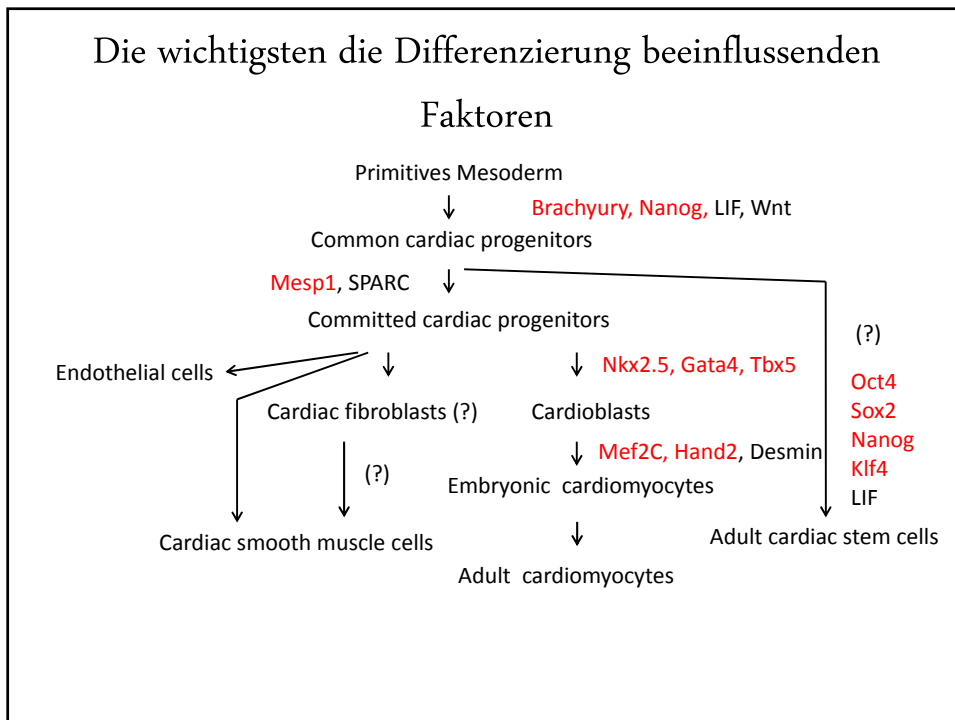
[Nat Rev Mol Cell Biol.](#) 2013 Aug;14(8):529-41. doi: 10.1038/nrm3619. Epub 2013 Jul 10.
Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair.
[Xin M¹](#), [Olson EN](#), [Bassel-Duby R](#).

Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Herzzellen und Herzstammzellen Entstehung



Die wichtigsten die Differenzierung beeinflussenden Faktoren



Isolierung und Charakterisierung von Herzstammzellen

- Mittels Zelloberflächen Proteine → FACS
- Mittels der Expression von Transgenen (Isl1, Mesp1) die GFP exprimieren → FACS
- Mittels Selektion von schnell wachsenden Zellen unter Zuhilfenahme von embryonalen Stammzellen.

Herzstammzellen-Marker; zur Isolierung verwendet

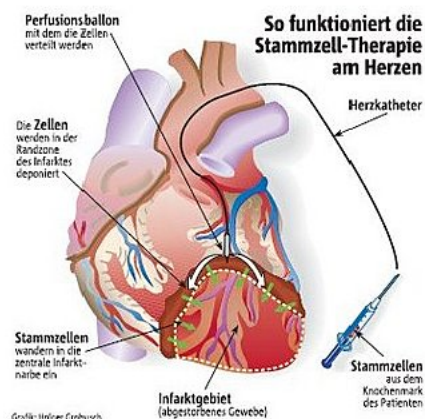
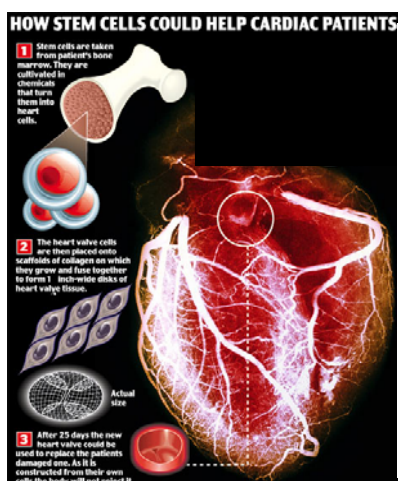
- Sca-1 = Stem cell antigene 1; Funktion =?
- c-Kit = Tyrosinkinase-rezeptor; *CD117, Stammzellfaktor-Rezeptor; bindet Stem cell factor, SCF, Kit-Ligand oder Steel factor*
- Flk-1 = vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), Fetal Liver Kinase 1, CD309; eine receptor tyrosine kinase
- Isl-1 = Islet 1, Insulin gene enhancer protein; LIM/homeodomain Transkriptionsfaktor
- Mesp1 = Mesoderm Posterior 1
- Side population cells (SP), Höchst ausscheidend, wahrscheinlich MDR1 positive (MDR = multiple drug resistance), *ABCB1* Gen.

Therapieversuche nach Herzinfarkt

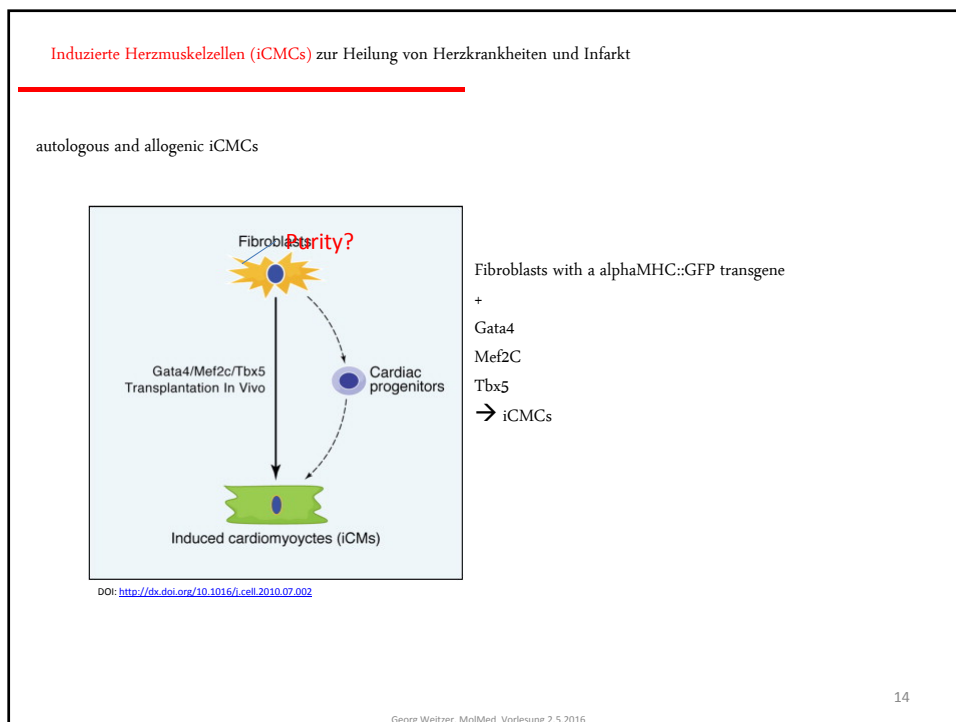
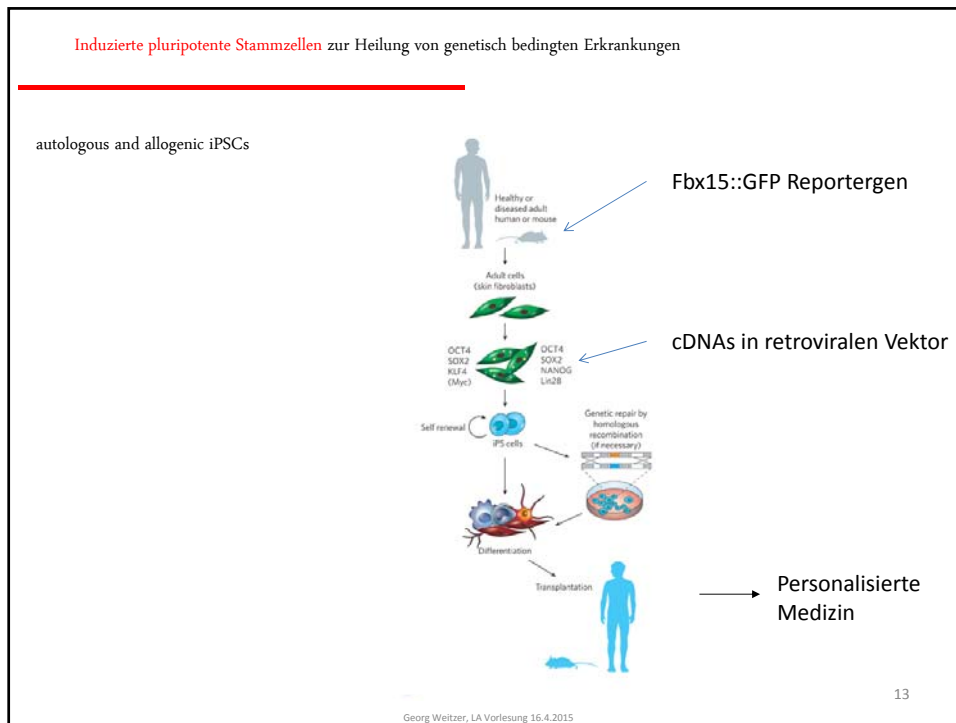
- Maus:
 - Mit transgenen ESC-CMCs
 - Mit transgenen iPSC-CMCs
 - Mit FACS- isolierten CSCs
 - Mit iCMCs
 - Mit iCSCs
- Affe:
 - Mit transgenen iPSC-CMCs
- Mensch:
 - Mit hämatopoetischen Stammzellpopulationen

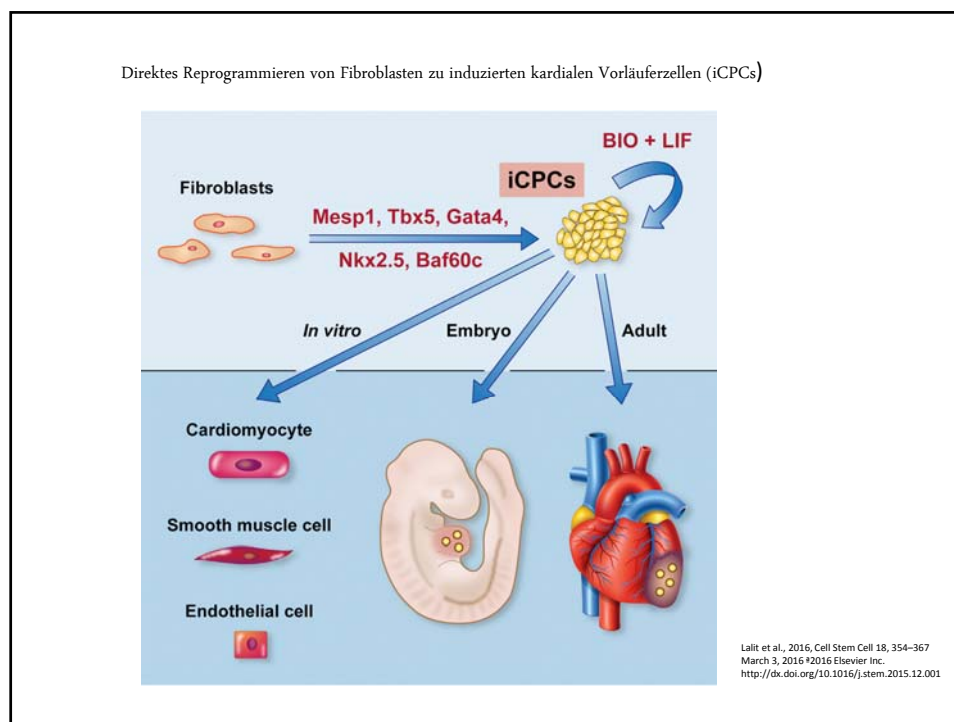
Heilung von Krankheiten?

Heilungsversuche von Herzkrankheiten mittels **Knochenmark**-Stammzellen.



Nach 16 Jahre noch immer kein Erfolg!



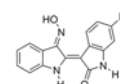


Gene, die wenn transient exprimiert, Fibroblasten in iCPCs umwandeln.

- Mesp1 = Mesoderm Posterior 1, Basic Helix-Loop-Helix Transcription Factor (TF)
- Tbx5 = T-box TF
- Gata4 = GATA-binding TF; a Zink-finger TF
- Nkx2.5 = Homeobox-containing TF
- Baf60C = SMARCD3 Bestandteil des SWI/SNF Chromatinregulationskomplexes

Erhalt der Selbsterneuerung und des Differenzierungs-potenziales durch

- LIF = Leucemia inhibitory factor; ein Zytokin der Interleukin (IL)-6 Gruppe → pSTAT3
- BIO = ein Inhibitor der Glycogensynthasekinase 3α ; ersetzt aktives Wnt Signaling
→ aktiviert β -Catenin



Aktivierung (Anlocken) endogener HSCs

Zaruba et al. 2009 in Cell Stem Cells

SDF-1alphaStromal Cell Derived Factor 1 (CXCL12) ← Von Herzzellen

↕ binden aneinander

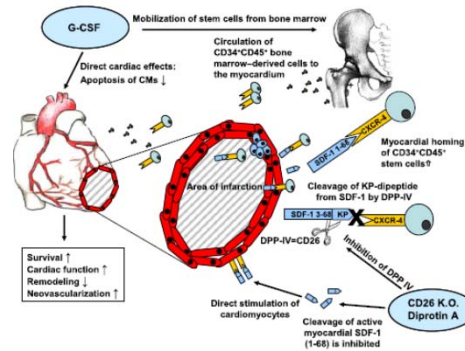
CXCR4 ...CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CD184) ← Auf HSCs

↑ spaltet und inaktiviert

DDP-IV ... Dipeptidylpeptidase IV (CD26)

⊥ inaktiviert

Diprotin A (ILE-PRO-ILE)



Aktivierung endogener CSCs

Publiziert am 22.2.2016 Zhang et al. Cell Transplantation

- 13 aa peptide Apelin-13
- Bindet an orphan G protein-coupled receptor
- Steigert die Expression von
 - c-Kit
 - Sca1
 - Flk1
- im post-myocardial infarction (MI) Rattenherz.

Aktivierung endogener CSCs

Publiziert Sanada et al. 2014 Circulation Research

- CSCs sind c-Kit positiv (← c-Kit-pos. Zellen sind keine CSCs; 2015)
 - Es gibt hypoxische und normoxische CSC Nischen.
 - Im alternden Herzen dominieren die hypoxischen quieszenten CSCs.
 - Stem cell factor (SCF) aktiviert selektiv die Selbsterneuerung in normoxischen CSCs.
- Dies führt zu einer Linderung der Hypertrophy des alternden Herzens durch gesteigerte Hyperplasie.

aber: alles nur in der Maus oder Ratte bisher beobachtet!

Sie finden die Vorlesung auf meiner Homepage unter dem URL

<http://homepage.univie.ac.at/georg.weitzer/>