



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2014

Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie

UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR HERZ- UND THORAXCHIRURGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 14100, Fax +49 (0)391 67 14126
ingo.kutschka@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. Ingo Kutschka (geschäftsführender Leiter)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Ingo Kutschka

3. Forschungsprofil

- Herstellung von Patienten-eigenen / krankheitsspezifischen induziert pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen)
- "Footprint-less" Genome Editing zur Korrektur von krankheitsassoziierten Mutationen und Einbringung von Reporter-, bzw. Selektionskassetten
- Physiologische und molekulare Charakterisierung von myokardialen Gewebekonstrukten aus iPS-Zellen
- Transplantation von iPS-Zell-abgeleiteten myokardialen Gewebekonstrukten zur Regeneration von Herzinfarkten im Kleintiermodell

4. Methoden und Ausrüstung

- Kultur von murinen und humanen induziert pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen)
- 3D Gewebekultur
- Bioreaktor zur Stimulation und physiologischen Charakterisierung von myokardialen 3D Gewebekonstrukten
- Genome Editing mittels Designer-Nukleasen

5. Kooperationen

- Prof. Dr. M. Zenker, Institut für Humangenetik, Uniklinik Magdeburg
- Prof. Dr. R. Bähr, Institut für Fertigungstechnik und Qualitätssicherung, Universität Magdeburg
- Prof. Dr. R. Braun-Dullaeus, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Uniklinik Magdeburg

6. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Ingo Kutschka

Projektbearbeiter: Dr. G. Kensah, Dr. H. Baraki, Dr. S. Saito, Dr. J. Dahlmann

Kooperationen: Prof. Dr. R. Braun-Dullaeus, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

Förderer: Haushalt; 01.10.2013 - 30.09.2015

Entwicklung und Charakterisierung von künstlichem Herzmuskel auf der Grundlage von pluripotenten Stammzellen

Der anhaltende Mangel an Spenderorgane für Transplantationszwecke erfordert die Entwicklung alternativer Strategien der Herzmuskelregeneration. Ziel des geplanten Forschungsvorhabens ist es, künstliches biologisches Herzmuskelgewebe aus pluripotenten Stammzellen (iPSC) herzustellen, zu charakterisieren und Transplantationsstrategien im chronisch infarzierten Kleintiermodell zu entwickeln. Wir wollen nachweisen, dass im Vergleich zur Einzelzell-Injektion, intramyokardial transplantierte iPSC-basierte Herzmuskelgewebe strukturell besser adaptieren, an umliegendes Empfängermyokard elektrisch koppeln und verlorengegangene linksventrikuläre Pumpleistung wiederherstellen. Immunologische und chirurgisch-technische Determinanten der funktionellen Integration sollen an diesem Modell identifiziert und optimiert werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Ingo Kutschka

Projektbearbeiter: Dr. G. Kensah, Dr. H. Baraki, Dr. S. Saito, Dr. J. Dahlmann

Kooperationen: Dr. J. Hundrieser, MHH, Hannover; PD Dr. D. Wedekind, MHH, Hannover; Prof. Dr. R. Braun-Dullaeus, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie; Prof. Dr. U. Martin, MHH, Hannover

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2015

Intramyokardiale Transplantation von bioartifiziellen iPSC-Myocard-Splints zur Restauration von ischämischem Myokard im Rattenmodell. In vivo Evaluation von Transplantatüberleben und linksventrikulärer Funktion.

Jüngste Erkenntnisse zeigen, dass die intramyokardiale Injektion von Stammzell(derivat)en aufgrund ungünstiger Biodistribution der Zelltransplantate und limitiertem Zellüberleben keine nennenswerte Myokardrestauration ermöglicht. Durch Transplantation von solidem bioartifiziellem Myokardgewebe (bioartificial cardiac tissue, BCT) lassen sich bessere Resultate erzielen. Allerdings erscheint für die klinische Anwendung die Herstellung von ausreichend großen BCTs mit bioartifizieller Gefäßversorgung noch in weiter Ferne. Als klinisch mittelfristig anwendbares Alternativkonzept favorisieren wir deshalb die multiple intramyokardiale Platzierung von kleinen BCT-Splints (Größe ca. 6 mm x 1 mm²), welche nach Transplantation über Neoangiogenese Anschluss an das Gefäßsystem des Empfängers finden, und das Potential zu einer funktionellen Kopplung an das Empfängermyokard aufweisen. Die neue intramyokardiale Implantationstechnik soll primär anhand syngener BCT-Splints basierend auf neonatalen Kardiomyozyten etabliert und histologisch sowie funktionell mit der derzeit üblichen epikardialen Transplantationstechnik verglichen werden. Die gewonnenen Erkenntnisse werden auf miPS-BCTs, generiert aus murinen induzierten pluripotenten Stammzellen (miPS), übertragen. Hierzu werden die miPS-BCT-Splints in chronisch infarziertes Myokard der Nacktratte implantiert. Die transgenen BCTs ermöglichen hier eine longitudinale Survivalanalyse mittels Luciferase Bioimaging über einen Zeitraum von 28 Tagen. Funktionelle Analysen werden mittels Echokardiographie, MRT und Conductance Katheter durchgeführt. Ziel des Projektes ist der Nachweis, dass intramyokardial eingebrachte BCT-Splints strukturell adaptieren, funktionell an umliegendes intaktes Empfängermyokard koppeln und verlorengegangene linksventrikuläre Pumpleistung wiederherstellen. In Verbindung mit den derzeitigen Fortschritten der Stammzellforschung würden sich damit erstmals klinische Perspektiven für die iPSC-basierte Restauration infarktgeschädigter Herzen eröffnen.

7. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

1. Magdeburger Herzforum; 14.05.2014; Herrenkrug, Magdeburg

8. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Kempf, Henning; Olmer, Ruth; Kropp, Christina; Rückert, Michael; Jara-Avaca, Monica; Robles-Diaz, Diana; Franke, Annika; Elliott, David A.; Wojciechowski, Daniel; Fischer, Martin; Lara, Angelica Roa; Kensah, George; Gruh, Ina; Haverich, Axel; Martin, Ulrich; Zweigerdt, Robert

Controlling expansion and cardiomyogenic differentiation of human pluripotent stem cells in scalable suspension culture

In: Stem cell reports. - Maryland Heights, MO: Cell Press, Bd. 3.2014, insges. 15 S.;

Zardo, Patrick; Zhang, Ruoyu; Freermann, Stefan; Fischer, Stefan

Properties of novel composite meshes in chest wall reconstruction - A comparative animal study

In: Annals of thoracic medicine. - Mumbai: Medknow Publications, Bd. 9.2014, 3, S. 158-161;

[Imp.fact.: 1,338]