

Patientenspezifische induzierte pluripotente Stammzellen als Modellsystem für kardiovaskuläre Erkrankungen

Mitarbeiter

Maya Fürstenau-Sharp, M.Sc.
Dr. oec. troph. Martina Zimmermann
Nico Jentsch, MTLA

Ziele

In den letzten Jahren haben wir mittels genomweiter Assoziationsstudien zahlreiche Genorte identifiziert, die zum Risiko für koronare Herzerkrankung und Herzinfarkt sowie für dilatative Kardiomyopathie beitragen. Jedoch sind die molekularen Wirkmechanismen vieler dieser genetischen Risikofaktoren bislang unklar. Unser Ziel ist es daher, die Verbindung der DNA-Varianten mit dem Pathomechanismus der Erkrankung herzustellen.

Projekt-Beschreibung

Von einigen dieser Herzinfarkt-Gene ist bekannt, dass sie beim Menschen in einem anderen Kontext stehen als in klassischen Tiermodellen (Maus/Ratte) bzw. beim Nagermodell komplett fehlen (z. B. *ANRIL* auf Chromosom 9p21.3, dem ersten Risikolokus aus genomweiten Assoziationsstudien für die koronare Herzerkrankung). In einem menschlichen *in vitro*-System können die Probleme des unterschiedlichen genetischen Hintergrundes umgangen werden. Allerdings war es bislang nahezu nicht möglich, die für kardiovaskuläre Erkrankungen notwendigen Zielzellen (z. B. ventrikuläre Kardiomyozyten und vaskuläre Endothel- und glatte Muskelzellen) **patientenspezifisch**, d. h. mit gegebenen genetischen Varianten, für funktionelle Analysen zu gewinnen.

Neue Methoden erlauben seit 2007, induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) aus Patientengewebe zu erzeugen und daraus die gewünschten Zielzellen zu differenzieren (Abbildung 1 und 2 zeigen Beispiele). Diese Methode wird seit 2011 in unserer Arbeitsgruppe für zwei Hauptprojekte eingesetzt:

1. Untersuchung der Auswirkungen von Risikoallelen für Herzmuskelerkrankungen an Kardiomyozyten.
2. Analyse des Einflusses genetischer Risikofaktoren an vaskulären Zellen auf die Atherosklerose-Entstehung.

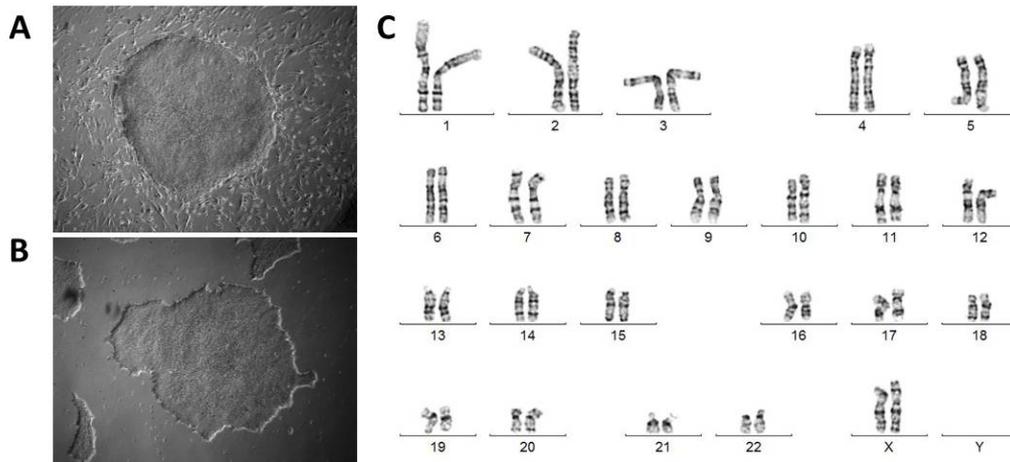


Abbildung 1. Beispielhafte Charakterisierung einer iPS-Zelllinie.

(A) typische Kolonimorphologie auf MEF-Feeder-Zellen;

(B) unter Feeder-freien Bedingungen (Matrigel);

(C) Bestätigung eines unauffälligen Karyotyps.

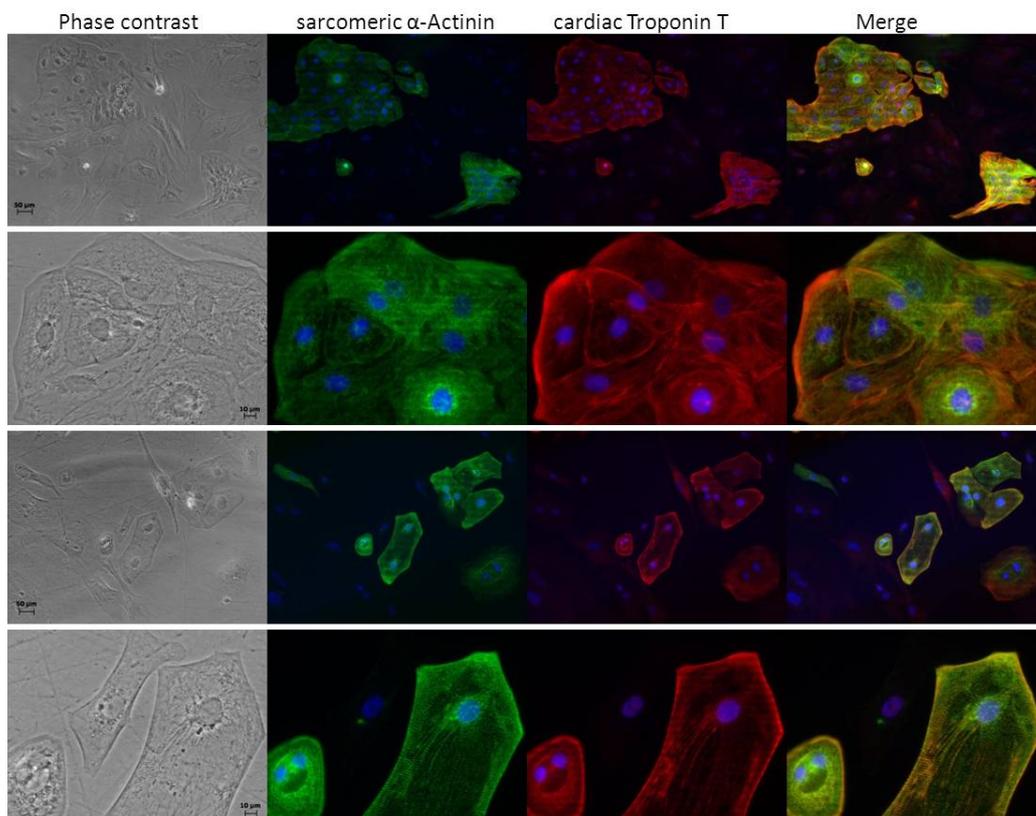


Abbildung 2. Beispielhafte Charakterisierung der zu Kardiomyozyten differenzierten iPS-Zelllinien mittels Immunocytochemie. Sarcomeric α -Actinin (grün), cardiac Troponin T (rot), DAPI (blau).