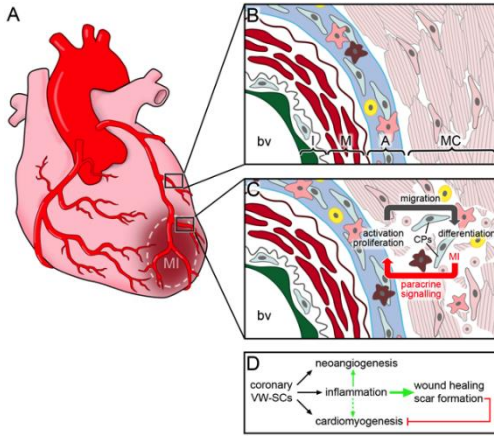


Generation of Cardiomyocytes From Vascular Adventitia-Resident Stem Cells

Subba Rao Mekala, Philipp Wörsdörfer, (...), Süleyman Ergün

Circulation Research

August 2018



Institut für Anatomie und Zellbiologie

Julius-Maximilians Universität Würzburg

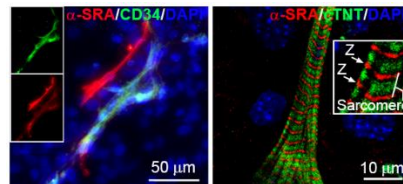
Generation of Cardiomyocytes From Vascular Adventitia-Resident Stem Cells

Von Subba Rao Mekala, Philipp Wörsdörfer, (...), Süleyman Ergün
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

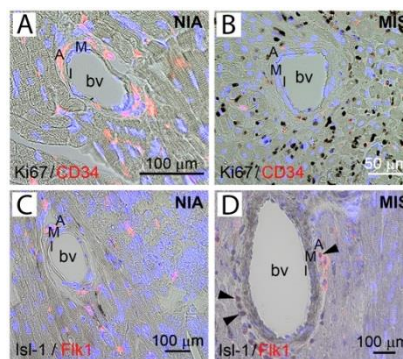
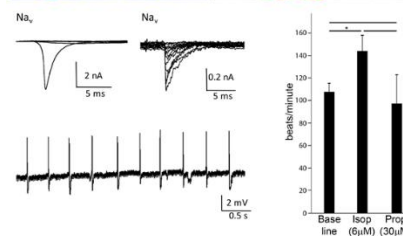
Bei einem Herzinfarkt stirbt immer auch ein Teil des Herzmuskelgewebes ab – einhergehend mit mehr oder minder stark ausgeprägten Narbenbildung. Versuche, das untergegangene Gewebe durch Transplantation von exogenen Stammzellen zu ersetzen, haben bisher keinen Erfolg gezeigt. Daher stellt das Aufspüren endogener Stammzellquellen sowie die Entwicklung von Strategien zu deren Aktivierung ein wichtiges Forschungsziel dar. Die vaskuläre Adventitia wurde bereits eingehend als Reservoir für Stammzellen (Vascular Wall-resident Stem Cells = VW-SCs) beschrieben. Diese besitzen das Potenzial nicht nur vaskuläre Zelltypen zu bilden, sondern auch in hämatopoetische Zelltypen, wie Makrophagen zu differenzieren.

Wir sind der Frage nachgegangen, ob VW-SCs unter geeigneten Kulturbedingungen auch in Kardiomyozyten differenzieren können. Wir konnten zeigen, dass unter bestimmten Kulturbedingungen VW-SCs Zellcluster bilden, innerhalb derer tatsächlich spontan schlagende Zellen entstehen. Diese exprimieren sarkomeres Aktinin, kardiales Troponin T und Connexin43. In elektronenmikroskopischen Aufnahmen weisen sie deutliche Sarkomerstrukturen auf. Des Weiteren zeigen sie Kardiomyozyten-typische Natrium- und Kaliumströme sowie spontane Aktionspotentiale. Die Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen zeigen sich darüberhinaus sensitiv gegenüber β -adrenerger Stimulation bzw. Inhibition. Studien mit Reporter-mäusen legen nahe, dass sich die Kardiomyozyten-ähnlichen Zellen von einer $CD34^+Flk1^+Sca1^-$ Subpopulation von VW-SCs ableiten und während ihrer Differenzierung ein $Isl1^+$ Vorläuferstadium durchlaufen. Dieser Prozess scheint maßgeblich durch Makrophagen gesteuert zu werden. Interessanterweise finden sich $CD34^+$ Stammzellen ebenfalls in der Adventitia der Koronargefäße des Herzens bei Mäusen und Menschen. Wir konnten zeigen, dass diese Zellen bei Myokardinfarkten aktiviert werden und mobilisiert werden und sich teilweise in $Isl1^+$ Vorläuferzellen differenzieren. Ein nennenswerter Beitrag zur Regeneration des Herzmuskelgewebes scheint in diesem Stadium jedoch nicht stattzufinden.

Genau diese Tatsache wird uns in Zukunft weiterbeschäftigen. Denn das Herz scheint mit der vaskulären Stammzellnische eine endogene Quelle für die Regeneration des Myokards zu besitzen. Diese bleibt aber, wahrscheinlich aufgrund komplexer und bisher nicht ausreichend verstandener Prozesse von Inflammation und Narbenbildung ungenutzt. Eine Modulation dieser Prozesse könnte es möglich machen, das endogen schlummernde regenerative Potential des Herzens zum Wohle von Infarktpatienten nutzbar zu machen.



Adventitia-abgeleitete Kardiomyozyten.
 $CD34^+$ adventitielle Vorläuferzellen differenzieren in α -SRA positive schlagende Kardiomyozyten. Sie exprimieren den kardialen Marker cTNT und zeigen Sarkomerstrukturen. Darüberhinaus zeigen sie Kardiomyozyten-typische elektrophysiologische Eigenschaften und sind sensitiv gegenüber β -adrenerger Stimulation.



Stammzellaktivierung nach Myokardinfarkt.
 (A-B) $CD34^+$ Stammzellen in der Wand der Koronargefäße im Infarkt-nahen Bereich (MIS) werden aktiviert, nicht aber solche in nicht betroffenen Herzarealen (NIA). (C-D) Die aktivierten Zellen werden für $Flk1$ positiv und exprimieren den kardialen Vorläufermarker $Isl1$.

Weitere Informationen

Prof. Dr. med. Süleyman Ergün
 Institut für Anatomie und Zellbiologie
 Julius-Maximilians-Universität Würzburg
 Köllikerstr. 6, 97070 Würzburg
sueleyman.erguen@uni-wuerzburg.de