

Pulsierende Herzen in der Petrischale

Die erste Entwicklung von selbst-organisierenden Herz-Organoiden an der ÖAW setzt neue Maßstäbe für die Erforschung von Herzkreislauf- Erkrankungen, angeborenen Gendefekten und Entwicklungsstörungen des Herzens, wie das Fachmagazin Cell aktuell berichtet.

18 Millionen Menschen sterben jährlich in Folge einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, viele hundert Millionen Menschen sind von Herzschwäche betroffen, was nicht nur die Lebensqualität von Betroffenen senkt, sondern auch die staatliche Gesundheitssysteme belastet. Auch bei Kindern zählen angeborene Herzdefekte zu den häufigsten genetischen Erkrankungen – der Großteil aller Früh- oder Fehlgeburten scheint mit fehlerhafter Herzentwicklung in Zusammenhang zu stehen. Gleichzeitig ist der komplexe Prozess der Entwicklung des Herzens im heranwachsenden Menschen bislang nur unzureichend erforscht.

WIE EINEM BAUM BEIM WACHSEN ZUSEHEN

Das will eine neue Stammzell-Technologie, die am [IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften \(ÖAW\)](#) entwickelt wurde, nun ändern. Sie ermöglicht nie dagewesene Einblicke in die menschliche Herzentwicklung: Pulsierende, kleine Herzmodelle aus Stammzellen wachsen scheinbar spontan in der Petrischale heran und zeigen die Entwicklung des Herzens in der Embryonalphase. Aus wenigen Stammzellen bildet sich eine herzähnliche Struktur mit verschiedensten Zelltypen, Herzwand und Kammern.

Sasha Mendjan, Gruppenleiter am IMBA der ÖAW und Letztautor der Studie, verfolgt dabei einen Ansatz, der sich maßgeblich von sogenannten „Tissue Engineering Methoden“ unterscheidet. Bei diesen Methoden wird ein Gerüst aus Polymeren zusammengebaut und mit verschiedenen Herz-Zelltypen besiedelt. Als Krankheitsmodell eignet sich dies aber nur bedingt. Der ÖAW-Forscher setzt vielmehr auf die Selbstorganisation von Zellen: „Wenn man von „Tissue Engineering“ spricht, dann ist es so, als würde man einen Baum aus verschiedenen Teilen zusammenbauen. Mit unserer Methode versuchen wir, den Baum von selber wachsen zu lassen, so wie es der Natur entspricht. Gerade für die Entstehung von Krankheiten können wir enorm viel lernen, wenn es uns gelingt, das Zusammenspiel der Zellen während der Entwicklung zu verstehen“, so Mendjan.

ORGANOID-FORSCHUNG MIT HERZ

Um ein Herz-Organoid wachsen zu lassen, verwenden die Forscher/innen iP-Stammzellen, die ethisch unbedenklich aus Blut oder Hautproben gewonnen werden können. Im Nährmedium können sie sich zu drei Zellschichten, den Keimblättern, formieren. Für die Entwicklung von Herz-Organoiden ist die mittlere Keimschicht, auch Mesoderm genannt, relevant, aus der fast alle unterschiedlichen Zelltypen im Herzen hervorgehen. Das Zusammenspiel dieser Zellarten im heranwachsenden Herz ist einzigartig: Über verschiedene biochemische Signale „sprechen“ die Zellen miteinander. Diese Informationen sind für die Entwicklung des Herzens ganz wesentlich, damit die Zellen sich in einem bestimmten Zeitfenster so spezialisieren, dass sie schlussendlich die richtige Funktion am richtigen Ort im Herzen erfüllen können.

HERZFEHLER IN DER PETRISCHALE SIMULIEREN

Ein entscheidender Punkt für die Entwicklung des Herzens ist die Ausbildung der Herzkammern, deren Missbildungen zu angeborenen Herzfehlern führen. Das Team konnte nachweisen, dass Mutationen eines bestimmten Gens namens Hand1 zu Missbildungen der linken Herzkammer führen, einem der am häufigsten angeborenen Herzdefekte. „Wir konnten dank unserer Technologie ein Rätsel lösen, das Entwicklungsbiolog/innen seit über 50 Jahren beschäftigt, nämlich welche biochemischen Signale der verschiedenen Zellen die Herzentwicklung steuern. Da sich das Herz sehr schnell entwickelt, war es mit Tiermodellen bisher nicht möglich, in einem bestimmten Zeitfenster der Entwicklung ganz gezielt Mutationen herbeizuführen und deren Wirkung zu untersuchen. Die Herz-Organoiden spiegeln typisch menschliche genetische Eigenschaften wider und erlauben uns, Krankheitsentstehung am Herzen bereits während der Entwicklung zu untersuchen, was bisher nicht möglich war“, zeigt sich Sasha Mendjan begeistert über das Potenzial der Herz-Organoiden.

Die Forscher/innen untersuchten auch die Auswirkungen einer sogenannten Kryoverletzung auf die Herz-Organoiden (Verletzung durch Einfrieren), einer Technik, die einen Herzinfarkt imitiert. Zum ersten Mal fand das Team in einer Petrischale heraus, dass diese Verletzung eine *in-vivo*-ähnliche Anhäufung von extrazellulären Matrixproteinen in den Herz-Organoiden auslöst, ein frühes Kennzeichen sowohl der Regeneration als auch einer fibrotischen Herzerkrankung.

SCHRITT IN RICHTUNG PERSONALISIERTE MEDIZIN

Die möglichen medizinischen Anwendungen sind breit gefächert. Aktuell werden die Herz-Organoiden etwa dazu eingesetzt, zu erforschen, wie das Coronavirus das Herz infizieren und schädigen kann. Für das gezielte Testen von Medikamenten wären die Herz-Organoiden ein großer Schritt in Richtung personalisierte Medizin, da sie von den Stammzellen jedes beliebigen Patienten hergestellt werden können.

„Ein großes medizinisches Ziel ist es, einen Weg zu finden, Herzen nach einem Infarkt zu „heilen“. Eine derartige Selbstheilung des Herzens ist aus dem Tierreich bekannt und wurde sogar in Einzelfällen bei neugeborenen Babys medizinisch beschrieben. Jedoch scheint diese Regenerationsfähigkeit bei erwachsenen Menschen verloren gegangen zu sein. Unsere Herz-Organoiden könnten man einsetzen, um gezielt nach diesem Mechanismus zu suchen,“ äußert sich Mendjan über die vielfältigen klinischen Anwendungsgebiete und zukünftige Forschungsmissionen.

Publikation:

“Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis”, Hofbauer P, Jähnel SM, Papai N, et al., Cell, 2021.

DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.034