



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

Generierung von Kardiomyozyten aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen und Untersuchungen zur angeborenen Immunantwort

Autor: Gökhan Yücel
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Borggreffe

Die septische Kardiomyopathie stellt eine schwerwiegende Komplikation der Sepsis dar. Die Pathomechanismen dieser Myopathie sind nicht abschließend geklärt. Die Beschreibung der Expression des Pattern Recognition Receptor TLR4 auf Kardiomyozyten ergab einen neuen Diskussionsansatz in diesem Kontext. Gemutmaßt wurde eine immunmodulatorische Befähigung von Herzmuskelzellen, welche eventuell eine lokale überschießende Inflammation zur Folge haben könnte. Die zellexperimentellen Ansätze zur weiteren Erforschung dieses Krankheitsbildes sind durch die erschwerte in-vitro Kultivierbarkeit und Zellmaterialgewinnung von adulten Herzmuskelzellen deutlich eingeschränkt. In diesem Zusammenhang bietet daher die Generierung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen sowie im Verlauf die Differenzierung dieser Zellen zu funktionalen Kardiomyozyten einen neuen potentiellen Ansatz zur Erforschung der septischen Kardiomyopathie. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Differenzierung ausführlich beschrieben. Im Verlauf wurden umfassende Studien mit dem Endotoxin LPS durchgeführt. Es konnte eine zeit- und konzentrationsabhängige, spezifisch pro- oder antiinflammatorische Antwort in den Kardiomyozyten beschrieben werden. Ferner zeigten sich umfassende Einflüsse von LPS auf die Expressionsraten von Ionenkanälen und kardialen Strukturproteinen in Kardiomyozyten. Eine LPS-abhängige Änderung der Beschaffenheit mit Adhäsionsmolekülen und IL-6 Rezeptor-Proteinen in Kardiomyozyten konnte ebenfalls belegt werden. Als Hypothese-generierende Studie hat diese Arbeit erfolgreich die Befähigung von humanen induzierten, pluripotenten Stammzell-generierten Kardiomyozyten zur Erforschung der septischen Kardiomyopathie aufzeigen können und somit Ansatzpunkte zu weiterführenden Studien zu diesem Krankheitsbild geschaffen.