

Gianluca Sistori
Dr. med.

Konditioniertes Medium mesenchymaler Stammzellen zum Schutz von Gefäßtransplantaten Typ-1-diabetischer Ratten vor Schäden durch kalte Ischämie und warme Reperfusion *in vitro*

Fach/Einrichtung: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó, PhD

Diabetes mellitus (DM) gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit. Unter den Strategien zur Revaskularisierung stellt die aortokoronare Bypassoperation (ACBC) für eine große Zahl diabetischer Patienten die erfolgversprechendste Therapieoption dar. In der ACBC führen Schäden durch Ischämie und Reperfusion (IR), die bei der Lagerung der Gefäßtransplantate entstehen, zu einer endothelialen Dysfunktion. Durch DM vorgeschädigte Gefäße könnten für diesen IR-Schaden in besonderer Weise empfindlich sein. Die Entwicklung neuer Konservierungslösungen zum Schutz von Geweben vor IR-Schaden ist daher von großem Interesse. Konditioniertes Medium (CM) aus mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks hat positive Effekte gegen IR-Schaden gezeigt. In dieser Studie wurde untersucht, ob physiologische Natriumchloridlösung angereichert mit CM die Gefäßtransplantate von Typ-1-diabetischen Ratten vor IR-Schaden schützen kann. Im durch die Forschungsgruppe der experimentellen Herzchirurgie Heidelberg isolierten CM wurden 23 Faktoren identifiziert, die an Entzündungsprozessen, oxidativem Stress und Apoptose beteiligt sind. Acht Wochen vor Versuchsstart wurde ein DM durch eine Einzeldosis Streptozotocin induziert. Aortenringe der diabetischen Ratten wurden entnommen und sofort in einem Gefäßbad untersucht (DM-Gruppe) oder zuvor für 24 Stunden bei 4°C entweder in Trägerlösung (DM-IR-Gruppe) oder in Trägerlösung angereichert mit CM (DM-IR+CM) gelagert. Altersgleiche, nicht diabetische Ratten dienten als Kontrollgruppe. Es konnte gezeigt werden, dass die im Vergleich zur DM-Gruppe durch IR verminderte endothelabhängige Vasorelaxation durch Acetylcholin in der DM-IR-Gruppe durch die Zugabe von CM signifikant verbessert wurde (DM-Gruppe $86,7 \pm 0,1\%$ vs. DM-IR-Gruppe $42,5 \pm 2,5\%$ vs. DM-IR+CM-Gruppe $61,9 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$). Außerdem wurde die im Vergleich zur DM-Gruppe durch IR gesteigerte Immunoreaktivität für Caspase-3, -8, -9 und -12 in der DM-IR-Gruppe durch die Zugabe von CM signifikant vermindert. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Lagerung von Gefäßtransplantaten in CM die endotheliale Dysfunktion nach IR-Schaden in diabetischen

Ratten verbessert. Dieser Effekt scheint zumindest teilweise auf einer Hemmung von apoptotischen Signalwegen durch CM zu beruhen. Der „Cocktail“ an im CM enthaltenen Faktoren bietet somit ein großes Potential in der Entwicklung neuer Konservierungslösungen.