

Zusammenfassung

Arlene Körner
Dr. med.

Einfluss verschiedener Wachstumsoberflächensteifigkeiten auf die strukturelle und funktionelle Reifung von aus induziert-pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Kardiomyozyten

Fach/Einrichtung: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Hecker

Zusammengefasst demonstrieren die Ergebnisse dieser Arbeit nicht-lineare zelluläre Adaptationen in von aus induziert-pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Kardiomyozyten (iPSC-CM) der Maus als Reaktion auf unterschiedliche Steifigkeiten der Kulturoberfläche. Der Nachweis modulierter Eigenschaften auf sowohl makroskopischer als auch molekularer Ebene in iPSC-CM auf unterschiedlich steifem Untergrund deutet auf eine Wahrnehmung der Umgebungssteifigkeit mit konsekutiver Aktivierung verschiedener Signalwege im Sinne einer Mechanochemotransduktion in diesen Zellen hin.

Im Einzelnen zeigten die durchgeführten Experimente, dass eine physiologisch weiche zelluläre Umgebung eine strukturelle Reifung der Kalziumionen (Ca^{2+})-induzierten Ca^{2+} -Freisetzung in iPSC-CM induziert. Dabei bewirkte die organisierte abwechselnde Anordnung der sarkolemmlen L-Typ Ca^{2+} -Kanäle (LTCC) und der Ryanodinrezeptoren (RYR2) des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) zueinander eine gesteigerte Effektivität der elektromechanischen Kopplung in iPSC-CM auf weicheren Oberflächen. Während der Ca^{2+} -Einstrom über LTCC und die Aktivität des Natrium-Kalzium-Austauschers ähnliche Werte für alle getesteten Konditionen zeigten, variierten die Kontraktionsdynamiken in iPSC-CM auf unterschiedlich steifen Oberflächen erheblich. Die maximale Verkürzungsamplitude, die Relaxationsdynamik und die Halbwertsdauer sowie die Zeit bis zum Maximum waren signifikant höher in iPSC-CM, die auf einer weichen Oberfläche kultiviert worden waren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Ca^{2+} -Sensitivität zu einer verbesserten Kontraktilität der iPSC-CM auf weichen Kulturoberflächen beiträgt.

Diese Arbeit bietet zudem den ersten experimentellen Beweis einer erhöhten Präsenz an funktionellen Gap Junctions durch eine verbesserte Expression des kanalbildenden Proteins Connexin 43, die zu einer gesteigerten interzellulären Kopplung mit verbesserter Synchronisation der kardialen Aktivität in iPSC-CM auf Oberflächen mit niedriger Steifigkeit führt.

Schlussfolgernd weist diese Arbeit auf eine für die strukturelle und funktionelle Reifung relevante Existenz der mechanochemischen Kopplung in iPSC-CM hin. Indem mehrere Angriffspunkte der mechanochemischen Kopplung in iPSC-CM aufgedeckt wurden, könnten die aufgeführten Ergebnisse weiterführende Untersuchungen der von der Umgebungssteifigkeit beeinflussten Signalwege veranlassen und so zur Entwicklung neuer Ansätze zur verbesserten Reifung von iPSC-CM sowie auch zur Behandlung kardialer Erkrankungen mit erhöhter Steifigkeit beitragen.