

## **Abschlussbericht Teil I: Kurzbericht**

### Individualisierte Herzmuskulatur für die Behandlung bei Herzinsuffizienz (IndiHeart)

Zuwendungsempfänger:	Universitätsmedizin Göttingen	
Projektleiter:	AP 1 und 2:	Prof. Wolfram-Hubertus Zimmermann
	AP 3:	Prof. Rabea Hinkel
	AP 4:	Prof. Eberhard Bodenschatz
	AP 5:	Prof. Dr.-Ing. Thomas Seel
Projekttitel:	Individualisierte Herzmuskulatur für die Behandlung bei Herzinsuffizienz (IndiHeart)	
Projektkategorie:	Rahmenprogramm	Gesundheitsforschung
	Organersatz aus dem Labor	
Förderkennzeichen:	<b>161L0250A-D</b>	
Laufzeit:	2021-2025	
Berichtszeitraum:	<b>2021-2025</b>	

---

## **1 Zusammenfassung**

Ziel des IndiHEART-Projektes war die Entwicklung eines Ansatzes zur Herstellung hypoimmunogener und durch 3D Druck individualisierter Herzmuskelgewebe (hiEHM) für eine personalisierte Anwendung in Patienten mit Herzmuskelschwäche. Das Projektziel wurde durch eine Kooperation der Antragsteller mit komplementären Expertisen im Bereich Tissue Engineering (UMG: Zimmermann), der späten präklinischen Testung im Großtiermodell (DPZ: Hinkel), der Simulation biologischer Prozesse (MPI: Bodenschatz) und der Prozessautomatisierung (IMES: Seel) erreicht.

## **2 Vorarbeiten**

Die Arbeitsgruppe Zimmermann entwickelt seit 20+ Jahren Herzmuskelgewebe (EHM) über innovative Tissue Engineering Prozesse(1). Nach umfassender Prüfung in Tiermodellen (Ratte: (2); Maus: (3); Rhesusaffe(4): wurden 2021 die ersten Patienten in der BioVAT-HF-DZHK20 Studie behandelt (EU CT No: 2024-515708-38-01). Die prä-klinischen Versuche wurden in enger Zusammenarbeit mit dem Primatenzentrum (DPZ) und Beratung durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) durchgeführt. Dafür wurden pluripotente Stammzellen des Rhesusaffens sowie Differenzierungsprotokolle entwickelt (4), die allogene Trans-plantationen analog zum angestrebten klinischen Versuch ermöglichen. Durch die Anwendung von Allografts ist es zwingend erforderlich, Immunsuppressiva zu verabreichen.

Dies schränkt die Patientenpopulation ein (z.B. keine Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) und kann zu Nebenwirkungen (z.B. Immunabwehrschwäche, Nierenfunktionsstörungen) führen. Durch den Einsatz hypoimmunogener Zellen kann möglicherweise die Immunsuppression auf ein Minimum reduziert oder darauf komplett verzichtet werden (AP1-3). Darüber hinaus soll durch Simulationen der Herzfunktion eine Vorhersage zur optimalen Positionierung von EHM möglich werden. Die Arbeitsgruppe von Prof. Bodenschatz (Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation) hat umfangreiche Erfahrung mit Simulationen der Herzfunktion (5). Durch Anwendung von Bilddaten aus Rhesusaffen und Menschen mit EHM-Implantation sollte es möglich werden, die mechanischen Wechselwirkungen von EHM und Herz systematisch zu untersuchen, um die wissenschaftliche Basis für eine Optimierung und gegebenenfalls patientenspezifische Individualisierung der EHM-Herstellung und Implantation zu legen (AP4). Basierend auf diesen

Informationen sollen patientenspezifische Herzpflaster mit definierter Faserstruktur über Bio-3D-Druckverfahren hergestellt werden (z.B. über Freeform Reversible Embedding of Suspended Hydrogels (FRESH),(6) oder Soft-Core-Hard-Shell extrusion (7)). Die Arbeitsgruppe von Prof. Seel verfügt aufgrund eigener und gemeinsamer Vorarbeiten mit der UMG im Bereich Robotik und Bio-3D Druck über die nötige Expertise, um dieses spezielle Verfahren technisch umzusetzen (AP5).

### 3 Ablauf des Vorhabens

In AP1 konnte die Arbeitsgruppe Zimmermann zeigen, dass das im Original beschriebene Verfahren nach Gornalusse (8) nicht zu einer Hypoimmunogenität (insbesondere nicht zu einem Schutz vor NK-Zell vermittelter Abstoßung) im iPSC-Herzmuskelzellmodell führt. Erst durch eine Modifikation der Expressionsstärke des von Gornalusse (8) beschriebenen B2M-HLA-E-Trimer Konstruktes bei zugleich Knock-Out des endogenen B2M konnte eine vollständige Hypoimmunogenität in iPSC-abgeleiteten Herzzellen in vitro erzielt werden.

Darüber hinaus zeigten EHM aus hypoimmunogenen Zellen vergleichbare kontraktile Eigenschaften wie Wildtyp-Zellen. Aufgrund des Mehraufwandes in AP1 sowie der Notwendigkeit einer Prüfung im relevanten Großtiermodell wurde auf eine Testung hypoimmunogener Xenograft EHM im Rattenmodell verzichtet (geplant als AP2) und unmittelbar mit der Testung der hiEHM Allografts im Rhesusaffenmodell analog zu Jebran et al. (44) mit der Arbeitsgruppe Hinkel begonnen (AP3). Diese Untersuchungen zeigten bisher kein eindeutigen Vorteil der hypoimmunogenen EHM im Vergleich zu den bereits im Wildtypmodell erhobenen Daten(4); die Untersuchungen werden nach Abschluss des IndiHeart Projektes weiter vertieft. Parallel zu den Arbeiten zur Herstellung hypoimmunogener EHM hat die Arbeitsgruppe Bodenschatz basierend auf bereits erhobenen MRT-Daten ein Modell zur quantitativen Simulation der Herzfunktion entwickelt (AP4), über das die zu erwartende Verbesserung der Auswurfleistung des Herzens bei EHM-Implantation vorhergesagt werden kann. Die Arbeitsgruppe Seel hat parallel eine automatisierte Steuerungssoftware für den robotischen 3D-Biodrucker entwickelt und verifiziert (AP5). Es wurden dabei in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen Bodenschatz und Zimmermann Parameter für den Bio-Druck sowie der dazu nötigen Druckersteuerung optimiert. Zusammenfassend wurden die Projektziele weitestgehend erreicht: (1) Hypoimmunogene EHM hergestellt (AP1) und (2) in vivo im Rhesusaffenmodell geprüft (AP3), (3) Herzsimulation abgeschlossen (AP4), (4) Steuerung der EHM Druckvorgangs entwickelt (AP5). Von einer Prüfung im Rattenmodell wurde abgesehen (AP2).

Göttingen, den 30.6.2025.



Göttingen, den 30.6.2025.

\_\_\_\_\_  
**Prof. Rabea Hinkel**

Göttingen, den 30.6.2025.

\_\_\_\_\_  
**Prof. Eberhard Bodenschatz**

Hannover, den 30.6.2025.

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr.-Ing. Thomas Seel**

#### 4 Referenzen

1. W. H. Zimmermann, T. Eschenhagen, Cardiac tissue engineering for replacement therapy. *Heart Fail Rev* **8**, 259–269 (2003).
2. W. H. Zimmermann, I. Melnychenko, G. Wasmeier, M. Didié, H. Naito, U. Nixdorff, A. Hess, L. Budinsky, K. Brune, B. Michaelis, S. Dhein, A. Schwoerer, H. Ehmke, T. Eschenhagen, Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nat Med* **12**, 452–458 (2006).
3. J. Riegler, M. Tiburcy, A. Ebert, E. Tzatzalos, U. Raaz, O. J. Abilez, Q. Shen, N. G. Kooreman, E. Neofytou, V. C. Chen, M. Wang, T. Meyer, P. S. Tsao, A. J. Connolly, L. A. Couture, J. D. Gold, W. H. Zimmermann, J. C. Wu, Human engineered heart muscles engraft and survive long term in a rodent myocardial infarction model. *Circ Res* **117**, 720–730 (2015).
4. A.-F. Jebran, T. Seidler, M. Tiburcy, M. Daskalaki, I. Kutschka, B. Fujita, S. Ensminger, F. Bremmer, A. Moussavi, H. Yang, X. Qin, S. Mißbach, C. Drummer, H. Baraki, S. Boretius, C. Hasenauer, T. Nette, J. Kowallick, C. O. Ritter, J. Lotz, M. Didié, M. Mietsch, T. Meyer, G. Kensah, D. Krüger, M. S. Sakib, L. Kaurani, A. Fischer, R. Dressel, I. Rodriguez-Polo, M. Stauske, S. Diecke, K. Maetz-Rensing, E. Gruber-Dujardin, M. Bleyer, B. Petersen, C. Roos, L. Zhang, L. Walter, S. Kaulfuß, G. Yigit, B. Wollnik, E. Levent, B. Roshani, C. Stahl-Henning, P. Ströbel, T. Legler, J. Riggert, K. Hellenkamp, J.-U. Voigt, G. Hasenfuß, R. Hinkel, J. C. Wu, R. Behr, W.-H. Zimmermann, Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. *Nature*, doi: 10.1038/s41586-024-08463-0 (2025).
5. R. Majumder, A. Nabizath, M. Nazer, A. V Panfilov, E. Bodenschatz, Y. Wang, "Electrophysiological characterization of human atria: the understated role of temperature."
6. D. J. Shiwarski, A. R. Hudson, J. W. Tashman, A. W. Feinberg, Emergence of FRESH 3D printing as a platform for advanced tissue biofabrication. American Institute of Physics Inc. [Preprint] (2021). <https://doi.org/10.1063/5.0032777>.
7. H. Onoe, T. Okitsu, A. Itou, M. Kato-Negishi, R. Gojo, D. Kiriya, K. Sato, S. Miura, S. Iwanaga, K. Kuribayashi-Shigetomi, Y. T. Matsunaga, Y. Shimoyama, S. Takeuchi, Metre-long cell-laden microfibrils exhibit tissue morphologies and functions. *Nat Mater* **12**, 584–590 (2013).
8. G. G. Gornalusse, R. K. Hirata, S. E. Funk, L. Riobos, V. S. Lopes, G. Manske, D. Prunkard, A. G. Colunga, L. A. Hanafi, D. O. Clegg, C. Turtle, D. W. Russell, HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. *Nature Biotechnology* **2017 35:8 35**, 765–772 (2017).
9. A.-F. Jebran, T. Seidler, M. Tiburcy, M. Daskalaki, I. Kutschka, B. Fujita, S. Ensminger, F. Bremmer, A. Moussavi, H. Yang, X. Qin, S. Mißbach, C. Drummer, H. Baraki, S. Boretius, C. Hasenauer, T. Nette, J. Kowallick, C. O. Ritter, J. Lotz, M. Didié, M. Mietsch, T. Meyer, G. Kensah, D. Krüger, M. S. Sakib, L. Kaurani, A. Fischer, R. Dressel, I. Rodriguez-Polo, M. Stauske, S. Diecke, K. Maetz-Rensing, E. Gruber-Dujardin, M. Bleyer, B. Petersen, C. Roos, L. Zhang, L. Walter, S. Kaulfuß, G. Yigit, B. Wollnik, E. Levent, B. Roshani, C. Stahl-Henning, P. Ströbel, T. Legler, J. Riggert, K. Hellenkamp, J.-U. Voigt, G. Hasenfuß, R. Hinkel, J. C. Wu, R. Behr, W. H. Zimmermann, Engineered heart muscle allografts for heart repair in primates and humans. *Nature* **2025 639:8054 639**, 503–511 (2025).