

1. Zwischenbericht – Österreichischer Herzfonds

Jänner 2019

Projekttitle: *Exosomal small non-coding RNA as a predictor of treatment outcome of allogeneic adipose-derived Stem Cell therapy in Ischemic non-treatable Cardiac disease and heart failure*

Projektleitung: Dr. med. univ. Denise Traxler-Weidenauer
Prof. Dr. Mariann Pavone-Gyöngyösi (Stv.)

Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien

Interimsbericht

Die Überlebenschancen nach akutem Myokardinfarkt sind in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen. In Folge steigt jedoch die Zahl der Patienten und Patientinnen, welche an ischämischer Kardiomyopathie mit teils erheblicher Symptomatik leiden, jedoch nicht suffizient auf etablierte Therapieoptionen ansprechen. Eine mögliche Therapie stellt die kardiale Regenerationstherapie mit Stammzellen dar. In der SCIENCE Studie (EU, Horizon 2020) wird die Therapie mit intramyokardial verabreichten allogenen Stammzellen aus dem Fettgewebe bei Patienten und Patientinnen welche an ischämischer Kardiomyopathie leiden und trotz optimaler (medikamentöser) Therapie Beschwerden haben, geprüft. Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass einerseits ein Teil der Zellen in den systemischen Kreislauf gelangt und dort Effekte zeigt, andererseits nicht alle Patienten auf die Therapie ansprechen.

Das Ziel dieses Projekts ist mittels small non coding RNAs aus Plasmaexosomen ein mögliches Therapieansprechen von intramyokardial applizierten allogenen Stammzellen aus dem Fettgewebe (ASCs) bei ischämischen Kardiomyopathie Patienten zu erforschen (SCIENCE Studie).

Aufgrund der schwierigen Rekrutierung der geplanten Patientenzahl wurde seitens des Sponsors der Rekrutierungszeitraum bis Juni 2019 verlängert. An unserem Zentrum wurden bis Juni 2019 14 Patienten in die Studie inkludiert. Bisher wurde der vorgesehene 12 Monats Kontrollzeitpunkt von sieben Patienten erreicht und weitere sieben Patienten befinden sich momentan noch in der aktiven Studienphase, welche im Juni 2020 abgeschlossen sein wird. Die Entblindung der Therapiegruppenzuordnung wird somit ebenfalls frühestens Ende 2020 stattfinden.

Bis dato wurden von den eingeschlossenen Patienten Blutproben gesammelt und für die finale Exosomenisolierung aufbereitet. Das Protokoll für die Nanopartikel Tracking Messungen und Proteinmessungen wurde optimiert. Des Weiteren wird das Protokoll für die Western Blot Analysen exosomaler Marker und nicht exosomaler Kontrollmarker optimiert,

da die Sensitivität des Protokolls aufgrund der geringen Proteinmenge in den gewonnenen Plasmaexosomenproben zu gering ist. In Zusammenarbeit mit der Core Facility Flow Cytometry wird in den nächsten Wochen das Antikörperpanel für die Durchflusszytometrie etabliert.

Es ist geplant in den nächsten Wochen mit der Isolierung von Exosomen aus dem Plasma zu beginnen. In Folge werden die isolierten Exosomen charakterisiert (Partikelgröße, Partikelmenge, Proteinkonzentration, Expression von exosomalen und nicht exosomalen Markern im Western Blot und der Durchflusszytometrie). Die Transmissionselektronenmikroskopie (Core Facility Elektronenmikroskopie des Vienna BioCenter) wird repräsentativ von 2-3 Proben durchgeführt, um den Anforderungen der Isolierung von Exosomen der *International Society of Extracellular Vesicles* zu erfüllen.

Die Isolierung von small non coding RNAs aus Exosomen der Patienten wird begonnen sobald die Proben aller Patienten isoliert wurden. Next Generation Sequencing (NGS) wird an der Core Facility NGS des Vienna BioCenter durchgeführt. Nach Identifizierung regulierter small non coding RNAs durch bioinformatische Analysen werden diese mittels qPCR validiert. Die Ergebnisse in Folge statistisch aufgearbeitet und in einem peer-reviewed Journal publiziert.