

## CURE-MI

Cardiac Modeling and Simulation of Cell-Based Regenerative Therapies for Myocardial Infarction in Heart Failure

<b>Programm / Ausschreibung</b>	FORPA, Forschungspartnerschaften NATS/Ö-Fonds, InDiss FZOE 2022	<b>Status</b>	laufend
<b>Projektstart</b>	01.04.2026	<b>Projektende</b>	31.03.2029
<b>Zeitraum</b>	2026 - 2029	<b>Projektlaufzeit</b>	36 Monate
<b>Keywords</b>	cell-based therapy, computational modeling, virtual heart technology		

### Projektbeschreibung

Der Myokardinfarkt (MI) stellt weltweit eine erhebliche Gesundheitsbelastung und die häufigste Todesursache dar. Durch die unzureichende Blutversorgung kommt es zu einer elektrophysiologischen Umgestaltung des betroffenen Herzgewebes, was eine Beeinträchtigung der Pumpfunktion und letztlich Herzinsuffizienz (HF) zur Folge hat. Trotz pharmakologischer und gerätebasierter Behandlungsoptionen, die Symptome lindern, bleibt die Ursache der HF bislang unbehandelt.

Regenerative Zelltherapien mit aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen abgeleiteten Kardiomyozyten (hPSC-CMs) bieten das Potenzial, die physiologische Funktion des geschädigten Myokards wiederherzustellen. Präklinische Studien zeigten eine Verbesserung der Ventrikelfunktion, jedoch traten häufig vorübergehende, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auf - sogenannte Engraftment-Arrhythmien (EAs) - deren Mechanismen bislang unzureichend verstanden sind. Tiermodelle liefern hierzu nur begrenzte Erkenntnisse, sind kostenintensiv, zeitaufwändig und ethisch problematisch.

Ziel des Projekts ist daher die Entwicklung eines innovativen in silico-Ansatzes auf Basis einer virtuellen Herzsimulationsplattform, die das schlagende menschliche Herz auf Gewebe- und Organebene abbildet. Diese soll eine quantitative Bewertung von hPSC-CM-basierten Therapien ermöglichen und Einblicke in die Mechanismen der EA-Entstehung sowie den Einfluss der Zellapplikation auf die Herzfunktion liefern. Zudem wird der Applikationsprozess simuliert, um die Verteilung des Transplantationsmaterials und deren Einfluss auf Arrhythmieentstehung und Kontraktilität zu untersuchen.

Langfristig soll die Plattform für regulatorische Anwendungen, insbesondere in silico clinical trials (ISCTs), eingesetzt werden. Diese simulationsgestützten Studien ermöglichen präzisere Therapievorhersagen, verkürzen Entwicklungszeiten und reduzieren den Bedarf an Tier- und Patientenstudien. Damit bietet der Ansatz einen skalierbaren, ethischen und wirtschaftlich attraktiven Weg, um die Entwicklung patientenspezifischer, simulationsoptimierter Therapien entscheidend voranzutreiben.

## Abstract

Myocardial infarction (MI) is a global health burden and the leading cause of death worldwide. During MI an insufficient supply with blood causes electrophysiological remodelling of underperfused myocardium leading to impaired pump function and, ultimately, to heart failure (HF), with a mortality rate of 20-30% within <1 year of diagnosis. Current therapies include pharmacological and device-based treatments to prevent arrhythmic deaths, resynchronization therapy to correct conduction disturbances and restore pump function, or assist devices for advanced refractory HF as a bridge-to-transplant therapy. These therapies mitigate symptoms, but are unable to cure the root cause of HF.

Regenerative cell therapies based on the delivery of human-induced pluripotent stem-cell derived cardiomyocytes (hPSC-CMs) may overcome fundamental limitations by restoring physiological function of the MI-affected substrate. Preclinical studies in large animal and non-human primate (NHP) models have shown promise that hPSC-CMs can limit adverse remodelling while also improving ventricular function. However, consistently the formation of transitory but serious cardiac arrhythmias, defined as engraftment arrhythmias (EAs), has been observed, impeding a translation of the therapy to humans. While experimental data suggest that EAs emerge from focal electrical activation of MI tissue, the underlying mechanisms underlying are not fully understood. Investigating these in NHP models is costly, time consuming, offers limited control over experimental conditions, raises ethical concerns and poses challenges to the human translation, as important physiological differences exist.

Thus, to translate hPSC-CM-based therapies of HF to human patients' alternative research approaches to animal-based in vivo models are sought after. Our aim is therefore to develop a novel unique in silico approach based on a virtual heart modelling platform that is capable of simulating a beating human heart at the tissue and organ scale, thus facilitating a comprehensive quantitative assessment of hPSC-CM delivery therapies in HF patients with MI. Using this simulation platform, we seek to gain quantitative insight into mechanisms governing the formation of EAs and the impact of hPSC-CM delivery upon mechanical performance. Further, the process of device-based delivery of engraftment material within MI substrates will be simulated to understand the distribution of material deposition and its impact upon EA propensity and contractile performance. Ultimately, we seek to further advance our simulation platform to support its use within regulatory applications such as in silico clinical trials (ISCTs). These are clinical trials augmented with simulations to predict therapy outcomes, to facilitate a reduction in duration and number of enrolled patients. ISCTs thus promise a scalable, ethical, and economically rewarding approach for accelerating hPSC-CM therapy development. Achieving accurate predictions of therapy outcomes in ISCTs will pave the way towards in silico optimized patient-specific therapy planning, by determining delivery strategies that reliably suppress the formation of EAs and optimize contractile performance. The envisioned platform is entirely unique and unparalleled in both academia and industry, poised to unlock significant economic value in the evolving ISCT and simulation-optimized therapy market.

## Projektpartner

- NumeriCor GmbH