

Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen



➤ Dank neuartigen künstlich erzeugten Stammzellen greifen Forscher des Verbunds CARPuD eine alte Idee wieder neu auf: Die Therapie seltener Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose durch die Zellersatztherapie.

Genetisch bedingte Lungenerkrankungen sind selten und oft kaum zu therapieren. Zwar lässt sich ihr Verlauf durch Medikamente verzögern, bei fortschreitender Erkrankung aber kann Patienten häufig nur noch durch eine Lungentransplantation geholfen werden – mit all ihren Komplikationen und Hürden.

Eine Alternative sahen Wissenschaftler lange Zeit in der Zelltherapie. Doch ethische Bedenken sprechen gegen die Verwendung von embryonalen Stammzellen (ES-Zellen). Adulte Stammzellen lassen sich nicht ausreichend vermehren oder zu spezialisierten Lungenzellen umwandeln. Krankmachende Gendefekte erfolgreich über Zelltherapien zu korrigieren war daher bisher nicht möglich. Die Zellersatztherapie steckte in einer Sackgasse.

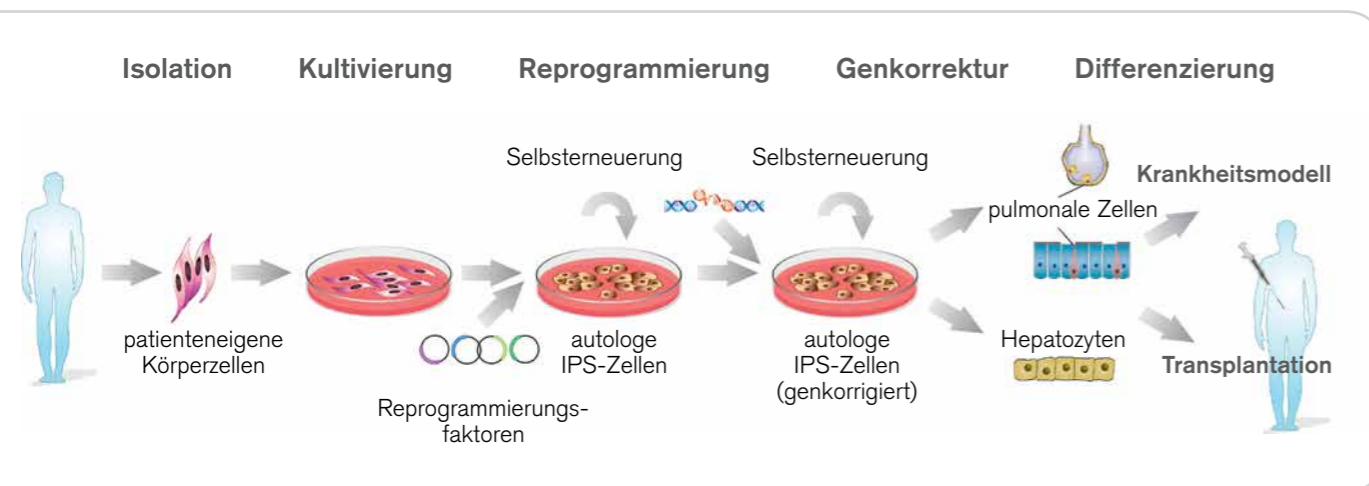
Ein möglicher Ausweg wurde vom japanischen Stammzellforscher Shinya Yamanaka aufgewiesen. Ihm ist es im Jahr 2006 gelungen, ausdifferenzierte Körperzellen in pluripotente Stammzellen, vergleichbar den Alleskönnern ES-Zellen, umzuwandeln.

Dank Yamanakas Forschungen erscheint die Zellersatztherapie heute in einem neuen Licht: Die induzierten, also künstlich erzeugten pluripotenten Stammzellen (kurz: iPS-Zellen) lassen sich nicht nur aus patienteneigenen Körperzellen gewinnen, sie lassen sich auch beliebig vermehren, genetisch korrigieren und wieder in Körperzellen umwandeln.

Tatsächlich sind iPS-Zellen nicht nur eine große Hoffnung für zukünftige Zelltherapien, sondern außerdem ein hervorragendes Werkzeug, um Details einer genetischen Erkrankung im Labor zu untersuchen, da sie das gesamte genetische Material eines Patienten einschließlich der krankmachenden Mutationen enthalten. Der Forschungsverbund CARPuD (Cellular Approaches for Rare Pulmonary Diseases), koordiniert von Prof. Ulrich Martin von der Medizinischen Hochschule Hannover, befasst sich mit iPS-Zellen und der Erforschung seltener Lungenerkrankungen. Das bundesweite Konsortium wird seit 2009 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Förderprogramms Seltene Erkrankungen gefördert und vereint die Expertise von Wissenschaftlern aus drei deutschen Forschungsinstituten.

Gemeinsames Ziel der CARPuD-Wissenschaftler ist es, mithilfe der iPSC-Technologie eines Tages seltene Lungenerkrankungen, allen voran die vergleichsweise häufige Mukoviszidose sowie die selteneren Erkrankungen Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz und Surfactant-Defizienzen zelltherapeutisch behandeln zu können.

Gemeinsames Ziel der CARPuD-Wissenschaftler ist es, mithilfe der iPSC-Technologie eines Tages seltene Lungenerkrankungen, allen voran die vergleichsweise häufige Mukoviszidose sowie die selteneren Erkrankungen Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz und Surfactant-Defizienzen zelltherapeutisch behandeln zu können.



Personalisierte Zellersatztherapie für genetisch bedingte Lungenerkrankungen: Herstellung patientenspezifischer induzierter pluripotenter Stammzellen und Transplantation des gewünschten Zelltyps nach erfolgter Genkorrektur

Das Prinzip, das die Wissenschaftler dabei anwenden wollen, ist stets das Gleiche: Körperzellen von Patienten mit genetischen Lungenerkrankungen, zum Beispiel Fibroblasten des Bindegewebes, werden auf das Niveau von Stammzellen zurückgestuft.

Die so gewonnenen iPS-Zellen enthalten das gesamte Genom des Patienten. Gendefekte, die für die Erkrankung des Patienten verantwortlich sind, werden korrigiert. Erst dann werden die Zellen im Labor zu genau den Zellen ausdifferenziert, die beim Patienten geschädigt sind. Auf diese Weise entstehen korrigierte patienteneigene Lungenzellen, die im letzten Schritt der Zellersatztherapie reimplantiert werden und Zellen des kranken Gewebes ersetzen.

Die Projekte unter dem Dach von CARPuD sind klinisch hochrelevant und die Fortschritte der iPS-Technologie sind enorm, dennoch ist vor einer therapeutischen Anwendung am Patienten noch viel Arbeit nötig.

So haben die CARPuD-Forscher in der ersten Förderrunde zunächst Transplantations- und Differenzierungsverfahren vor allem an Zellen der Maus verbessert und die neue Technologie in Kleintiermodellen getestet, um ihre Erkenntnisse nun nach und nach auf humane Zellen zu übertragen. In der derzeit zweiten Förderphase wollen die Wissenschaftler nun vor allem patienteneigene menschliche iPS-Zellen gewinnen, diese zu den gewünschten krankheitsrelevanten Zelltypen umwandeln und Zelltherapien entwickeln. Ob sie diese bereits in den kommenden Jahren klinisch erproben können, wagen die Forscher nicht vorherzusagen. Dazu müssen sie z.B. noch lernen, iPS-Zellen effizienter in Lungenzellen umzuwandeln und Verfahren zu entwickeln, die krankhaften Zellen im Patienten gegen genkorrigierte Zellen auszutauschen.

Auch ist es notwendig, mehr Zell- und Gewebematerial von betroffenen Patienten zu sammeln.

Ein wichtiger Schritt hin zur Zellersatztherapie bei erblichen Lungenerkrankungen ist deshalb der Aufbau einer Patienten-Datenbank. Dort werden seit 2013 zum Beispiel Gewebeprobe gelagert, die während chirurgischer Eingriffe in die Lunge gewonnen wurden. Im Wesentlichen aber soll die Biobank eine Patienten-Fibroblasten-Bank werden. Die leicht zugänglichen Bindegewebszellen eignen sich gut, um aus ihnen iPS-Zellen für zukünftige Forschungsprojekte zu generieren.

Nach eigens für die Biobank entwickelten Standards werden die Proben aufgearbeitet und tiefgefroren. CARPuD-Forschern und anderen Wissenschaftlern dienen sie als Basis für iPS-Zellen, mit denen nicht nur Zellersatztherapien entwickelt werden sollen.

Die künstlich hergestellten Zellen sind außerdem hervorragende Miniatur-Labore, in denen die Mechanismen der seltenen Lungenerkrankungen außerhalb des menschlichen Körpers erforscht werden können. Und nicht zuletzt kann mithilfe der iPS-Zellen zukünftig auch nach neuen Wirkstoffen gesucht und die Wirkung dieser umfassend geprüft werden.

Die neue Form der Stammzellforschung bietet daher vielfältige Möglichkeiten, den Mechanismen seltener Erkrankungen auf die Spur zu kommen und Therapien zu ihrer Behandlung zu entwickeln. Die CARPuD-Wissenschaftler konzentrieren sich zurzeit auf die Entwicklung von Zellersatztherapien. Ihre Erkenntnisse und ihre Biobank kommen jedoch auch der Suche nach den Krankheitsmechanismen und Ursachen zugute.

TEILPROJEKTE:

- Zentralprojekt A: iPS-Plattform (PD Dr. T. Cantz und Prof. U. Martin, Hannover)
- Zentralprojekt B: Koordination (Prof. U. Martin, Hannover)
- Forschungsprojekte 1: Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (AATD)**
- *In vivo* Phänotypisierung von AATD (Prof. R. Bals, Homburg)
- Zelluläre Verfahren für die Therapie von AATD (Prof. M. Ott, PD Dr. T. Cantz und Prof. A. Schambach, PhD, Hannover)

Forschungsprojekt 2: Cystische Fibrose

- Funktionelle Analyse von hiPSC-abgeleiteten Atemwegsepithelzellen (Prof. M. Mall, Heidelberg)
- Differenzierung von hiPSCs in Atemwegsepithelzellen (Prof. U. Martin, Hannover)

Forschungsprojekt 3: Surfactant-Defizienzen

- Funktionelle Analyse von hiPSC-abgeleiteten AT2-Zellen (Prof. G. Hansen, Hannover)
- Differenzierung von hiPSCs in AT2-Zellen (Prof. U. Martin, Hannover)

Biomaterial Bank (Prof. T. Welte)

KOORDINATION:

Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Martin
Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)
Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG)
REBIRTH – Center for Regenerative Medicine
Phone: +49 (511) 532-8820 (-8821)
E-mail: martin.ulrich@mh-hannover.de



PD Dr. med Tobias Cantz
REBIRTH Center for Regenerative Medicine

Phone: +49 (0)511 532-5251
E-mail: cantz.tobias@mh-hannover.de