

Best Practice – Innovationsfeld Gesundheit

Neurale Stammzellforschung an der Universitätsmedizin Bonn



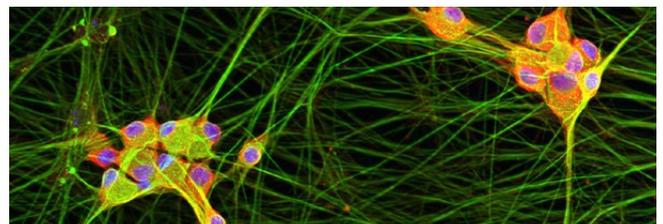
Universitätsklinikum Bonn | UKB
Anstalt des öffentlichen Rechts
 Venusberg-Campus 1
 D-53127 Bonn

Die StemCellFactory: Eine modulare Plattform zur automatisierten Generierung, Editierung und Expansion von humanen iPS-Zellen

Durch die kontinuierlich steigende Lebenserwartung nimmt auch die Inzidenz von altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen stetig zu. Zumeist sind diese assoziiert mit fortschreitenden, irreversiblen Gewebeschädigungen. Verfügbare Therapieoptionen beschränken sich meist auf die Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. Stammzellbasierte Technologien bieten hier das Potenzial für neue Therapien, die den Degenerationsprozess stoppen und Gewebeschäden reparieren können. Daher hat sich in Nordrhein-Westfalen (NRW) die Universitätsmedizin Bonn, eine Kooperation zwischen dem Universitätsklinikum und der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn, bereits früh auf die Nutzung von Stammzellen ausgerichtet. Insbesondere in den Neurowissenschaften versprechen sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Bonn aus dem Einsatz von Stammzellen, den Entwicklungsprozess von Krankheiten modellieren, Testsysteme für neue Wirkstoffe entwickeln und teilweise auch geschädigtes Gewebe im Gehirn rekonstruieren zu können. Durch die Kombination von Förderprogrammen wie dem Europäischen Fonds für Regionale Entwicklung (NRW-EFRE-Mittel) und den Rahmenprogrammen der EU konnte die Umsetzung dieser Visionen maßgebend vorangetrieben werden. So werden zum Beispiel unter Leitung von Professor Oliver Brüstle, dem Direktor des Instituts für Rekonstruktive Neurobiologie, mithilfe humaner Stammzellen Modelle verschiedener neurologischer Erkrankungen im Labor entwickelt und so grundlegende neue Erkenntnisse zu deren Entstehung gewonnen. Der große Vorteil: Blutzellen von Patienten können mithilfe der Zellprogrammierung direkt in Gehirnzellen umgewandelt werden – und dies in nahezu unbegrenzter Menge. Diese künstlich gewonnenen neuronalen Zellen dienen nicht nur der Entschlüsselung von Krankheitsmechanismen, sondern ermöglichen auch die Testung von Medikamenten direkt an den von der jeweiligen Erkrankung betroffenen menschlichen Zellen. Da diese Zellen nach Transplantation ins Gehirn überleben und sich verschalten, haben sie auch großes Potenzial für den Zellersatz. Auch der Einsatz von Stammzellen am Auge ist keine reine

Theorie mehr. So ist es Professor Volker Busskamp, dem Leiter der Abteilung für degenerative Netzhauterkrankungen, und seinem Team gelungen, sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) zu Photorezeptoren, spezialisierte Sinneszellen des Auges, umzuprogrammieren. Nun arbeiten sie im Rahmen einer Proof-of-Concept-Förderung durch den Europäischen Forschungsrat an einem standardisierten Verfahren zum Einsatz von Photorezeptoren zur Behandlung der altersbedingten Netzhautdegeneration, der häufigsten Ursache für Erblindung im fortgeschrittenen Alter.

Essentiell für die schnelle und zielgerichtete Nutzung der Stammzellforschung ist der standortübergreifende Austausch. Hierfür spielt das Stammzellnetzwerk.NRW eine wichtige Rolle, das mit Förderung des Ministeriums für Kultur und Wissenschaft des Landes NRW seit über 20 Jahren verschiedenste Disziplinen mit Berührungspunkten zur Stammzellforschung landesweit vernetzt sowie über Nachwuchsförderung und einen regen Austausch neue Kooperationen anstößt. So ist aus dem Projekt „StemCellFactory“ eine intensive Kooperation zwischen Stammzellforschenden und dem Fraunhofer Institut für Produktionstechnologie in Aachen gewachsen. Weitere Förderprogramme wie der NRW-EFRE oder Horizont Europa ermöglichen es, komplementäre Expertisen zusammenzuführen und so synergistische Kooperationen im europäischen Raum aufzubauen.



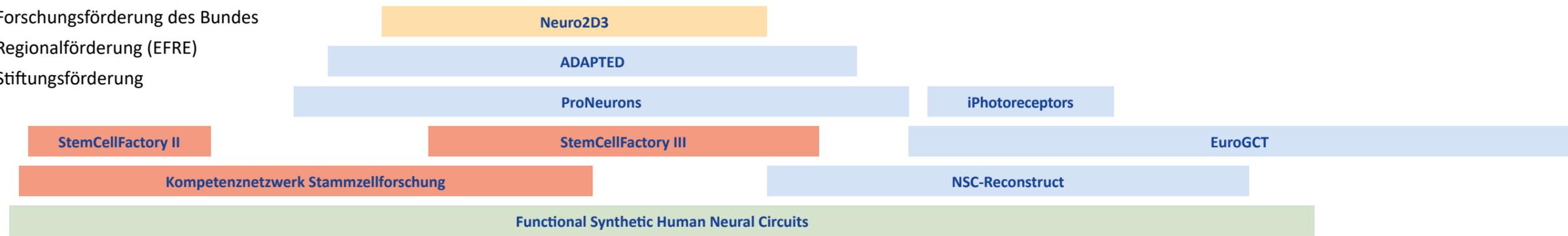
Humane von iPS-Zellen abgeleitete sensorische Neurone

www.synergien-nrw.de

Bildrechte: © Pascal Röderer & Yannik Breitkreuz/UKB

Forschungs- und Innovationsprojekte der Universitätsmedizin Bonn

- Forschungsförderung der EU
- Forschungsförderung des Bundes
- Regionalförderung (EFRE)
- Stiftungsförderung



2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026

Functional Synthetic Human Neural Circuits (03/14–03/24) – Volkswagenstiftung

Projektinhalt: Synthetische Bildung funktioneller menschlicher neuronaler Schaltkreise durch die Kombination von Neurowissenschaften mit Stammzellforschung und Bioengineering.

Projektziel: Die Erzeugung von elektrisch aktiven Neuronen aus adulten humanen Stammzellen sowie kontrollierte und reproduzierbare Verbindung dieser Zellen zu funktionellen neuronalen Schaltkreisen in vitro.

Patientennutzen: Ein besseres Verständnis von Erkrankungen durch deren Simulation sowie die Identifikation von potenziellen Therapieansätzen.

Fördersumme = 1.5 Mio. €*

ProNeurons (03/16–02/21) – Horizont 2020
iPhotoreceptors (04/21–09/22) – Horizont 2020

Projektinhalt: Nutzung von Transkriptionsfaktoren als Differenzierungskontrollknöpfe in menschlichen iPS-Zellen.

Projektziel: Gezielte Programmierung von menschlichen iPS-Zellen zu Neuronen, insbesondere Photorezeptoren.

Patientennutzen: Grundlage für die Entwicklung menschlicher Photorezeptoren für Zelltransplantationen bei Netzhautdegenerationskrankheiten.

Fördersumme = 1.6 Mio. € (teilw. in Dresden)

StemCellFactory III (07/17–06/20) – EFRE.NRW

Projektinhalt: Entwicklung von zellulären Testsystemen für Wirkstofftestung und die personalisierte Pharmakotherapie.

Projektziel: Erarbeitung eines Verfahrens zur Herstellung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS) aus Blutzellen und deren Kombination zu zellulären Systemen für die Modellierung neuropsychiatrischer Erkrankungen.

Patientennutzen: Möglichkeit zur Durchführung von Wirkstoffuntersuchungen direkt an von der jeweiligen Erkrankung betroffenen menschlichen Zellen.

Fördersumme = 520 Tsd. €*

Kompetenznetzwerk Stammzellforschung (04/14–12/18) – Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes NRW

Projektinhalt: Vernetzung der Stammzellforschung in NRW. Inzwischen umbenannt in Stammzellnetzwerk.NRW.

Projektziel: Förderung von kooperativen biomedizinischen Arbeiten in der Region.

Patientennutzen: Schaffung von regionalen Stammzelltherapiezentren und Vertrauensbildung für die Disziplin.

Fördersumme = 649 Tsd. €*

ADAPTED (10/16–09/20) – Horizont 2020

Projektinhalt: Initiative zur Erforschung der zellulären Ursachen für Alzheimer-Erkrankungen durch den Einsatz von iPS-Zellen.

Projektziel: Ein besseres Verständnis der Funktion des APOE-Gens (Apolipoprotein). Bestimmte Mutationsformen des Gens werden induziert und deren Auswirkungen in neuronalen Co-Kulturen untersucht.

Patientennutzen: Ermittlung neuer Behandlungsansätze und Techniken zur blutbasierten Alzheimer-Diagnostik, von den frühesten Stadien der Risikoerkennung bis hin zur ausgeprägten Krankheit.

Fördersumme = 430 Tsd. €*

NSC-Reconstruct (01/20–12/23) – Horizont 2020

Projektinhalt: Erarbeitung neuer regenerativer Ansätze zur Bekämpfung von Hirnschäden, die durch Neurodegeneration oder Verletzungen verursacht werden.

Projektziel: Wiederherstellung von geschädigtem neuronalen Gewebe und Schaltkreisen im Gehirn mithilfe von aus Stammzellen gewonnenen Neuronen.

Patientennutzen: Entwicklung neuer stammzellbasierter Therapieansätze zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. Parkinson).

Fördersumme = 680 Tsd. €*

StemCellFactory II (07/14–12/15) – Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes NRW

Projektinhalt: Automatisierte Produktionsplattform für humane induzierte pluripotente Stammzellen (iPS Zellen).

Projektziel: Standardisierte Herstellung von Zellprodukten für die Wirkstoffentwicklung.

Patientennutzen: Grundlage für die Anwendung von iPS-Zellen als Modell zur Wirkstoffforschung und zum Einsatz bei Stammzelltherapien.

Fördersumme = 192 Tsd. €*

Neuro2D3-Konsortium (02/17–01/20) – Bundesministerium für Bildung- und Forschung

Projektinhalt: Standardisierte Systeme zur Modellierung spät einsetzender neurologischer Erkrankungen und Wirkstoffscreening in 2D- und 3D-Kulturen.

Projektziel: Nutzung der Kulturen zur Untersuchung bioaktiver Substanzen auf ihre krankheitsmodulierende Wirkung.

Patientennutzen: Identifikation potenzieller Substanzen für die Therapie von neurologischen Erkrankungen; Etablierung der Modelle als zuverlässiges pharmazeutisches Testsystem.

Fördersumme = 548 Tsd. €*

EuroGCT (02/21–01/26) – Horizont 2020

Projektinhalt: Vereinigung von 49 Partnerorganisationen in ganz Europa, darunter die wichtigsten europäischen Fachgesellschaften für neuartige Therapien.

Projektziel: Schnelle Kommunikation zwischen den europäischen Akteuren über Entwicklungen in der Zell- und Gentherapien und Förderung von internationalen Kooperationen.

Patientennutzen: Bereitstellung von verlässlichen und einfach zugänglichen Informationsangeboten zu den Möglichkeiten der Stammzelltherapie für Patientinnen und Patienten sowie Behörden.

keine direkte Förderung

*Fördermittel, die der Universitätsmedizin Bonn zugewiesen wurden

Die Universitätsmedizin Bonn zählt zu den erfolgreichsten Einrichtungen in NRW bei der Akquise von Fördermitteln der EU in Höhe von 20,3 Millionen Euro mit 39 Beteiligungen im 8. Forschungsrahmenprogramm Horizont 2020 (2014–2020).

Darüber hinaus hat die Universitätsmedizin Bonn in den Jahren 2014 bis 2021 über 70,5 Millionen Euro an Fördermitteln des Bundes und fast 38 Millionen Euro Forschungsförderung des Landes NRW eingeworben.

Auch beim NRW-EFRE (2014–2020) war die Universitätsmedizin Bonn mit zwei Projekten in Höhe von 860 Tsd. Euro erfolgreich beteiligt.



Prof. Dr. Oliver Brüstle ist Direktor des Instituts für Rekonstruktive Neurobiologie am Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. Volker Busskamp leitet die Abteilung für degenerative Netzhauterkrankungen am Universitätsklinikum Bonn

„Im Moment treffen an der Universitätsmedizin Bonn mehrere medizinische Spitzentechnologien im Bereich der Stammzellforschung zusammen und schaffen so ein ungeheures Synergiepotenzial. Das reicht von der Zellprogrammierung über die Genschere, mit der sich Erbgut präzise verändern lässt, bis hin zur Herstellung von Gewebestücken aus Stammzellen in Form sogenannter Organoid.“

Prof. Oliver Brüstle

Die Universitätsmedizin Bonn hat sich im Bereich der Stammzellforschung einen Namen gemacht. Wo liegt derzeit ein besonderes Potenzial bei der Stammzelltechnologie?

Brüstle: Ein großes Potenzial liegt in der Nutzung von iPSC-Zellen für Krankheitsforschung und Therapie. Mithilfe der sogenannten Zellreprogrammierung können diese Alleskönner heute einfach aus Haut- oder Blutzellen von Patienten oder gesunden Spendern gewonnen werden. Im Labor lassen sie sich in Zellen verschiedenster Organe ausreifen. iPSC-Zellen können mithilfe der sogenannten Genschere sehr gezielt verändert und zum Beispiel Mutationen entfernt werden. Eine weitere Dimension zeichnet sich heute experimentell bereits ab: Die gezielte Umprogrammierung von Zellen im lebenden Organismus – um so beispielsweise auf direktem Wege quasi vor Ort neue Nervenzellen zu erzeugen.

Wie bewerten Sie die Rolle der Stammzellforschung für das Gesundheitssystem?

Brüstle: Die Rolle der Stammzellforschung und deren Nutzen gewinnt mit dem demografischen Wandel immer mehr an Bedeutung. Neurodegenerative Erkrankungen, Herzleiden und Diabetes betreffen Organe, aus denen sich beim Erwachsenen keine Stammzellen mehr gewinnen lassen. iPSC-Zellen hingegen erlauben es, solche Zelltypen künstlich im Labor herzustellen, etwa für die Entwicklung von Transplantationsansätzen, die Krankheitsforschung und um Medikamente direkt an Patientenzellen des betroffenen Organs zu testen.

Was sind die Vorteile bei der Nutzung von Organoiden und 3D-Modellen?

Busskamp: Die vereinfachte Darstellung eines künstlichen Gewebes durch Organoiden macht die einfache Rekonstruktion einer Großhirnrinde in einem 3D-Modell möglich. Der Prozess

hilft bei der Untersuchung von bestimmten Krankheiten wie Alzheimer. Im Organoid können wir zudem erproben, wie verschiedene Zelltypen aufeinander reagieren. Ähnlich verhält es sich auch mit den sogenannten „Netzhautorganoiden“, die wir hervorragend als menschliches Modell für die biomedizinische Forschung einsetzen können. Diese menschlichen Systeme können komplementär zu Tierversuchen früh in die Entwicklung von Therapien eingebunden werden.

Welche Bedeutung haben dabei regionale und internationale Stammzellnetzwerke?

Brüstle: Die Netzwerke dienen vor allem dazu, junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit der Thematik vertraut zu machen. Einen großen Mehrwert bringt zudem der projektübergreifende und transdisziplinäre Austausch zwischen verschiedenen Fachdisziplinen. Netzwerke bieten auch die Chance, Kooperationspartner in Verbundprojekten im Rahmen von Horizont Europa oder EFRE-Projekten sowie zur Industrie zu identifizieren. Erwähnen möchte ich in diesem Zusammenhang auch das „Stammzellnetzwerk.NRW“, an dem fast 80 Einrichtungen verschiedenster Disziplinen aus Nordrhein-Westfalen beteiligt sind. Das Netzwerk war und ist der Grundstein für viele erfolgreiche Kooperationsvorhaben in verschiedenen Förderprogrammen.

Zur Forschungsfinanzierung nutzen Sie Förderprogramme des Landes NRW, des Bundes und der EU. Welche Kriterien legen Sie bei der Auswahl an?

Brüstle: Wir prüfen die thematische Passgenauigkeit zu ausgeschriebenem Förderlinien in wöchentlichen Screenings. Interessante Förderaufrufe werden intern vorgestellt, diskutiert und die Voraussetzungen geprüft. Ein wichtiges Kriterium ist neben einem relevanten Thema auch, ob wir Partnereinrichtungen in Deutschland und international mit komplementären Expertisen für die gemeinsame Antragstellung gewinnen können oder ob uns der Brückenschlag in die Anwendung durch die Beteiligung von geeigneten Industriepartnern gelingen kann.

Wo liegen aktuell die größten Herausforderungen in der Stammzellforschung?

Busskamp: In der Stammzellforschung braucht es einen langen Atem und zugleich die Akzeptanz und die Unterstützung von Öffentlichkeit und Politik. Denn von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Anwendung vergehen nicht selten viele Jahre. Hier würden wir uns mehr Kontinuität bei den vorhandenen Förderprogrammen wünschen, damit wir unsere Forschung auch über einen längeren Zeithorizont fortführen können. Hervorzuheben sind hier die stetigen Förderungen des Europäischen Forschungsrats (ERC) und der Volkswagenstiftung. Durch die komplementäre Nutzung verschiedener Förderprogramme des Landes NRW, des Bundes, der EU und privater Stiftungen ist es uns gemeinsam mit unseren Kooperationspartnern bisher gut gelungen, diese notwendige Kontinuität sicherzustellen.

Stand: August 2022

Projektleitung: Anne Müngersdorff | ZENIT GmbH
kontakt@synergien-nrw.de

Verfasser: Daniel Wollmann | DLR Projektträger
Heinrich-Konen-Straße 1 | 53227 Bonn
Telefon: 0228 3821-1546 | E-Mail: daniel.wollmann@dlr.de

Auftraggeber: Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes Nordrhein-Westfalen

Dr. Petra Witsch
Völklinger Straße 49 | 40221 Düsseldorf
Telefon: 0211 896-4463 | E-Mail: petra.witsch@mkw.nrw.de