

Bayerischer Forschungsverbund: Humane induzierte pluripotente Stammzellen (ForIPS)

Sprecher

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler

Anschrift

Molekular-Neurologische Abteilung
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8534672
juergen.winkler@uk-erlangen.de
www.forips.med.fau.de

Aufgaben und Struktur

Der Bayerische Forschungsverbund ForIPS wurde vom Bayerisches Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst von 2013 – 2017 mit knapp vier Millionen Euro gefördert und hatte als zentrales und langfristiges Ziel, humane zelluläre Krankheitsmodelle und neue Interventionsstrategien für sporadisch auftretende und chronische Erkrankungen des Gehirns zu etablieren. Der Schwerpunkt lag auf dem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Im Zentrum von ForIPS stand das Zentralprojekt am UK Erlangen, das neben der Bereitstellung von humanen, induzierten pluripotenten Stammzellen (IPS) von Parkinson-Patienten und Kontrollpersonen sowie deren zellulären Derivaten als Hauptaufgabe komplementäre, nicht in das Genom integrierende Reprogrammierungsstrategien entwickelte. Die Reprogrammierung von ausgereiften Körperzellen zu IPS zählt zu den innovativsten biomedizinischen Entwicklungen der letzten Jahre (Nobelpreis für Medizin 2012). Dabei werden aus einer Hautprobe gewonnene Fibroblasten von Patienten zunächst zu Stammzellen reprogrammiert, d. h. in ein Stadium der Pluripotenz zurückgesetzt, und anschließend gezielt in organspezifische Zellen, in diesem Falle Nervenzellen, ausgereift. Mit dieser Technologie generierte der Forschungsverbund Nervenzellen von betroffenen Patienten. Diese Zellen dienen als Modell zur Analyse der Krankheitsursachen des Parkinson-Syndroms und der Entwicklung von neuen Behandlungsstrategien.

Forschung

ForIPS konzentrierte sich auf die 1817 erstmalig von James Parkinson beschriebene und derzeit häufigste Bewegungserkrankung der westlichen Welt, die Parkinson'sche Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch spezifische motorische Defizite, wie Bradykinese, Rigidität und Ruhetremor sowie bereits in einem Prodromalstadium der Erkrankung durch nicht-motorische Symp-

tome, wie Hyposmie, autonome Dysfunktion, gestörte Darmmotilität und kognitive Einschränkungen. Ziel des Verbundes war, anhand der von Parkinson-Patienten gewonnenen Zellen die molekularen und zellulären Mechanismen bei der Entstehung des Parkinson-Syndroms zu charakterisieren. Dazu wurden von dem Zentralprojekt Hautzellen reprogrammiert und den einzelnen Teilprojekten (TP) zur Verfügung gestellt.

TP, die von Prof. Dr. A. Reis (Humangenetisches Institut) sowie von Prof. Dr. M. J. Riemenschneider (UK Regensburg) geleitet wurden, untersuchten die genetische Stabilität und epigenetische Veränderungen der IPS und deren zelluläre Derivate. Die wissenschaftlichen Fragestellungen anderer TP erstreckten sich auf Funktionsstörungen in neuronalen Zellen und fokussierten auf die Untersuchung von neuronalen Kompartimenten, wie Neuriten und Synapsen (Prof. Dr. J.H. Brandstätter (Lehrstuhl für Tierphysiologie, Naturwissenschaftliche Fakultät), Prof. Dr. J. Winkler, Molekular-Neurologische Abteilung), auf intrazellulären Organellen, wie den Mitochondrien (Dr. D. Vogt-Weisenhorn, Prof. Dr. W. Wurst, TU München), auf Abbaumechanismen innerhalb von Neuronen, wie Autophagie (Prof. Dr. J. Klucken (Molekular-Neurologische Abteilung), Prof. Dr. D.C. Lie (Professur für Molekulare Medizin mit den Schwerpunkt Molekulare Bildgebung) sowie auf das für die Funktion der Neuriten wesentliche Protein TAU (Dr. S. Schwarz, Prof. Dr. G.U. Höglinger, TU München). Weitere Projekte untersuchten andere neuronale Zellen. So konzentrierte sich ein TP auf enterische Nervenzellen, die als erste Station bei der Krankheitsmanifestation beim sporadischen Parkinson-Syndrom aktuell diskutiert werden (Prof. Dr. M. Wegner, Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie), ein weiteres auf die Funktion von Astrozyten, die ebenfalls durch Parkinson assoziierte, neurodegenerative Prozesse mit betroffen sind (Prof. Dr. M. Götz, LMU München). Die inflammatorischen Signale zwischen neuronalen und glialen Zellen standen in dem TP von Dr. I. Prots und Prof. Dr. B. Winner, Stammzellbiologische Abteilung, im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Prof. Dr. F. Edenhofer (JMU Würzburg) untersuchte nicht in das Genom eingreifende Reprogrammierungsstrategien und analysierte altersabhängige Prozesse des Parkinson-Syndroms mit Hilfe dieser Zellmodelle. Ergänzt wurden diese Projekte durch einen Ansatz, der darauf abzielt, entweder durch Reprogrammierung von Perizyten oder durch Differenzierung von IPS striatale Interneurone zu generieren (Dr. M. Karow, LMU

München, Prof. Dr. B. Berninger, JGU Mainz). Durch die enge thematische Verknüpfung aller TP entstand ein hoher Vernetzungsgrad. Zusätzlich wurde am Standort Erlangen eine Biobank für die gewonnenen Zellerivate geschaffen. Neue Technologien in den Lebenswissenschaften, wie die der IPS, bewegen sich zunehmend in einem gesellschaftlichen und ethischen Spannungsfeld, das von zwei bioethischen Projekten in ForIPS beleuchtet wurde. Ein TP begleitete den Verbund in einem internen und öffentlichen Diskurs der verschiedenen ethischen Fragestellungen, das zweite bioethische TP thematisierte und bearbeitete schwerpunktmäßig Aspekte der Biopatentierung und Kommerzialisierung (PD Dr. A. Manzeschke, TTN München, Prof. Dr. P. Dabrock, Philosophische Fakultät und Fachbereich Theologie).

Lehre

Der Verbund von ForIPS unter der Koordination von Dr. R. Lederer (LMU München) zusammen mit der administrativen Unterstützung von J. Burczyk-Schuster (Molekular-Neurologische Abteilung) hatte bereits wesentliche Schwerpunkte im Bereich der Ausbildung und Nachwuchsförderung gesetzt. In Ausbildungsseminaren am UK Erlangen wurden die beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aller TP in die Technologie der humanen IPS eingewiesen, die dann an den anderen bayerischen Universitäten standardisiert und vergleichbar implementiert werden können. Zusätzlich wurden zwei Doktorandenseminare mit unterschiedlichen Themenschwerpunkten, ein internationales Symposium und eine Tagung durchgeführt.

