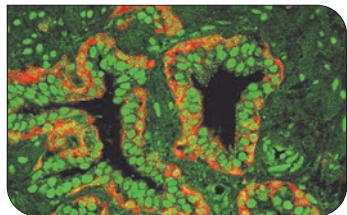


Grundlagenforschung
in Österreich:

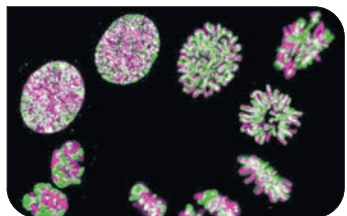
Beispiele für FWF-
geförderte Spitzen-
forschung

Neue Therapien im Fokus



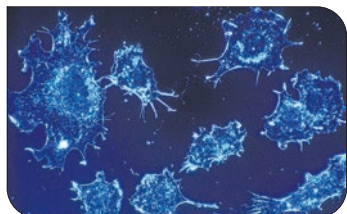
Mit seiner Forschungsarbeit zielt der Humanmediziner Lukas Kenner darauf ab, Prostatakarzinome mit schlechter Prognose molekular zu charakterisieren und neue therapeutische Methoden zu entwickeln.

Krankheiten verstehen



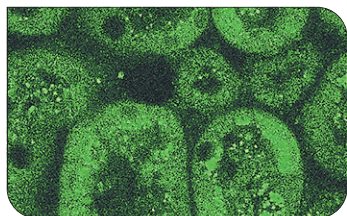
Wittenstein-Preisträger Jan-Michael Peters erforscht die Vorgänge bei der Zellteilung und geht der Frage nach, wie Tochterzellen eine idente Kopie der Chromosomen erhalten. Das hilft, das Entstehen von Krankheiten zu verstehen.

Den Schwachstellen von Tumoren auf der Spur



Mit einem Erwin-Schrödinger-Stipendium erforschte Anna Obenaus in New York die Auswirkungen von Therapien auf Tumore und wie diese Metastasierung und Resistenzentwicklung beeinflussen.

Die Wirkungen des Knochenhormons FGF23



Reinhold Erben und sein Team erforschen die Wirkungen des Knochenhormons FGF23. Die gewonnenen Erkenntnisse tragen dazu bei, das neue Gebiet der Kardio-Osteologie weiter zu entwickeln.

Homöostase von Herzstammzellen



Georg Weitzer und sein Team untersuchen den Einfluss des Desmin-SPARC-Nkx2.5-Netzwerkes auf die Homöostase in Herzstammzellen. Ihre Ergebnisse helfen, Herzerkrankungen frühzeitig zu erkennen.

Stammzellen eröffnen ungeahnten Möglichkeiten

Stammzellforschung. Seit man Stammzellen aus reifen Körperzellen herstellen kann, erlebt die Forschung einen ungeheuren Boom. Die Hoffnungen auf neue Therapien sind sehr groß.

Jede Zelle unseres Körpers enthält dieselbe Erbinformation. Allerdings kommen in unserem Körper mehr als 200 spezialisierte Zellarten vor, die sich in ihrer Form und Funktion stark voneinander unterscheiden und perfekt an ihre jeweiligen Aufgaben im Körper angepasst sind – etwa als Nerven-, Muskel- oder Leberzellen. Alle diese Zellspezialisten stammen von einer einzigen Zelle ab: einer embryonalen Stammzelle (ES), der „Mutter aller Zellen“, die sich teilt und aus der sich im Lauf der Entwicklung eines Organismus alle möglichen Körperzellen entwickeln.

Es ist ein alter Traum der Medizin, nicht nur die Symptome einer Krankheit zu behandeln, sondern die ursächlichen Defekte beheben zu können – etwa indem man schadhafte Gewebe durch neues ersetzt. Dieser Traum rückte durch die Entdeckung der universellen Eigenschaften von ES-Zellen erstmals in die Nähe der Realität. Allerdings erwies sich dies aus mehreren Gründen als schwierig: Zum einen gibt es immensen technische Hürden (etwa Abstoßungsreaktionen oder eine Neigung zur Krebsentstehung), und zum anderen tauchten schon bald schwere ethische Bedenken auf – denn gewinnen lassen sich ES-Zellen nur aus befruchteten Eizellen, die dabei zerstört werden.

Die Forschung gab aber freilich nicht auf. Basierend auf einer Entdeckung des britischen Biologen John Gurdon, der seit den 1970er Jahren bei Fröschen der Art *Xenopus laevis* grundlegende Mechanismen

der Zellbiologie ergründete, entwickelte der japanische Forscher Shinya Yamanaka im Jahr 2006 eine Methode, um Bindegewebszellen zurück zu Stammzellen zu entwickeln (zu „reprogrammieren“) – zu sogenannten „induzierten pluripotenten Stammzellen“ (iPSC), aus denen sich wieder alle anderen Körperzellen entwickeln können. Das hatte man bis dahin nicht für möglich gehalten. Man dachte, dass die Zelldifferenzierung eine Einbahnstraße ist: Eine einmal ausdifferenzierte spezialisierte Zelle könne sich demnach nicht mehr in einen anderen Zelltyp entwickeln. Yamanakas Entdeckung veränderte diese Meinung grundlegend.

Wenn Beine nachwachsen

Für die Wissenschaft war das ein riesiger Fortschritt – und zwar vorerst für die Grundlagenforschung. Diese bekam mit den iPSC ein mächtiges Instrument in die Hand, wie Jürgen Knoblich, Stammzellforscher und interimistischer wissenschaftlicher Leiter am Institut für

Molekulare Biotechnologie (IMBA) der Akademie der Wissenschaften (ÖAW), betont: „Wir stehen vor einer kompletten Revolution in der biomedizinischen Forschung.“

Die Forschung wurde und wird vor allem an Tiermodellen vorangetrieben. Eines davon ist der Axolotl, ein Froschlurch aus Mexiko, der eine faszinierende Eigenschaft besitzt: Er kann Körperteile, die abhanden gekommen sind, einfach wieder nachwachsen lassen. „Wenn er ein Bein verliert, so wächst dies in ein oder zwei Mona-



Axolotl haben die wundersame Eigenschaft, dass ihnen Gliedmaßen, die sie verlieren, innerhalb kürzester Zeit einfach wieder nachwachsen.

ten wieder nach“, erläutert Knoblich. In gewisser Weise verfügt also auch ein erwachsener Axolotl über Fähigkeiten, die ansonsten nur sehr junge Tiere besitzen. Die Frage ist: Wieso? Dem geht seit vielen Jahren Elly Tanaka am IMP nach. Sie hat z. B. kürzlich mit ForscherkollegInnen das komplette Genom des Axolotl entschlüsselt – dieses ist zehn Mal so groß wie das des Menschen. Gefunden wurden bereits Unterschiede im Genom zu anderen Tieren, die nicht so regenerationsfähig sind. „Der Axolotl hat gewisse Entwicklungsprogramme, die bei uns abgeschaltet sind und bei ihm eben nicht“, fasst Knoblich zusammen. Das Nach-

wachsen von Gliedmaßen wird durch bestimmte Vorläuferzellen möglich – eine Art spezialisierte „Organ-Stammzellen“. Durch deren Studium will man mehr über die Reprogrammierung von Zellen erfahren – um sie vielleicht irgendwann medizinisch beim Menschen anwenden zu können.

Asymmetrische Zellteilung

Ein weiteres wichtiges „Haustier“ der Gen- und Zellforscher ist die Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*), an der schon seit mehr als 100 Jahren geforscht wird. Ihre vielen genetischen Merkmale sowie die rasche Generationsfolge machen die Fliegen be-

sonders wertvoll für die Forschung. An der *Drosophila* wurde zum Beispiel ein grundlegendes Konzept der Stammzellforschung entdeckt: die sogenannte „asymmetrische Zellteilung“. „Eine Stammzelle teilt sich in zwei unterschiedliche Zellen: in eine spezialisierte Zelle und in eine weitere Stammzelle“, erläutert Knoblich. Ihm ist es im Zuge seines Wittenstein-Preis-Projekts gelungen, diesen Vorgang komplett aufzuklären und die dafür entscheidenden Gene aufzuspüren.

Eine weitere zentrale Erkenntnis aus dem Studium von Tiermodellen ist, dass Stammzellen niemals für sich alleine vorkommen,

sondern sich stets in sogenannten „Stammzell-Nischen“ befinden. „Stammzellen haben andere Zellen um sich, die eine spezielle Umgebung schaffen und sie im Stammzell-Modus halten“, so Knoblich. Wie bedeutsam das in der Praxis ist, erforscht beispielsweise Dirk Strunk, Vorstand des Instituts für Experimentelle und Klinische Zelltherapie an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität in Salzburg. Durch Stress oder andere Signale können Stammzellen demnach aus ihrer jeweiligen Nische mobilisiert werden: Sie besitzen bestimmte Oberflächenmoleküle, die es ihnen erlauben, entweder bei Bedarf in ein Wundgebiet oder

wieder zurück an ihren Ursprungsort zu wandern. Untersucht wird derzeit etwa, ob dabei eine Rolle spielt, dass ruhende Stammzellen offenbar in einer Umgebung mit reduziertem Sauerstoff-Angebot („Hypoxie“) verweilen.

Ausgerüstet mit solchen Erkenntnissen gingen Forscher vor einigen Jahren daran, aus Stammzellen sogenannte „Organoide“ zu konstruieren. Dabei bilden sich aus den Stammzellen die unterschiedlichen Körperzell-Typen eines Organs, die sich selbstständig zu Zellverbänden organisieren. Das ist beispielsweise bereits bei Herz, Darm, Blutgefäßen oder der Leber gelungen. Diese Zellverbände spiegeln die Entwicklung und Funktion eines Organes recht genau wieder. „Man kann an Organoiden also wesentliche Funktionen erforschen, die Entstehung von Krankheiten ergründen oder Medikamente testen“, erläutert Knoblich.

Gehirn-Organoid

Seiner Arbeitsgruppe ist es vor einigen Jahren gelungen, aus menschlichen Stammzellen dreidimensionale Gehirn-Organoid zu fabrizieren. Diese sind rund vier Millimeter groß und ähneln im Querschnitt dem Großhirn von drei Monate alten Embryonen. „Das Organoid ist gleich organisiert, die Nervenzellen sind aktiv und kommunizieren miteinander“, so Knoblich. „Das erlaubt erstmals die Erforschung molekularer Prozesse in menschlichen lebendigen Gehirnstrukturen. Spannend daran ist nun, dass wir die Organoiden auch von Patienten kultivieren können, die unter Erkrankungen leiden. Damit können wir jetzt die Ursache dieser Krankheiten untersuchen, ohne auf Tierversuche zurückzugreifen.“

Ängste von Kritikern, dass die Forscher im Labor menschliche Gehirne nachbauen, kann er entkräften. Denn zum einen seien die Organoiden sehr viel kleiner als ein menschliches Gehirn: Sie umfassen nur rund eine Million Zellen, während ein menschliches Hirn aus rund 87 Milliarden Zellen besteht. Zum anderen seien zwar alle wichtigen Teile vorhanden, aller-

dings in einer völlig anderen, rein zufälligen Anordnung. Knoblich vergleicht das mit einem Auto, bei dem die Räder am Dach und der Kofferraum auf der anderen Seite des Fahrzeugs ist: Bei diesem „dekonstruierten Auto“ seien zwar alle zur Funktion wichtigen Teile vorhanden, das Auto sei aber trotzdem nicht fahrtüchtig. An den einzelnen Teilen kann man aber bestimmte Vorgänge sehr gut untersuchen.

Weiter Weg zu Therapien

Der jüngste Coup von Knoblichs Arbeitsgruppe ist, dass in einem Hirn-Organoid eine bestimmte Krebs-Art, das gefürchtete Glioblastom, nachgestellt wurde. Dabei wurden in die Stammzellen, aus denen sich das Organoid entwickelt, typische Mutationen von Patienten eingebracht. Mit diesem Modell können die Forscher im wahrsten Sinn des Wortes dabei zusehen, wie sich ein Tumor entwickelt – sie sind beispielsweise in der Lage, zwischen krebsauslösenden und weniger gravierenden Mutationen zu unterscheiden. Wenn genetische Änderungen gefunden werden, die dazu führen, dass der Tumor vielleicht sogar schrumpft oder verschwindet, könnte diese Mutation ein guter Kandidat für eine zukünftige Therapie sein.

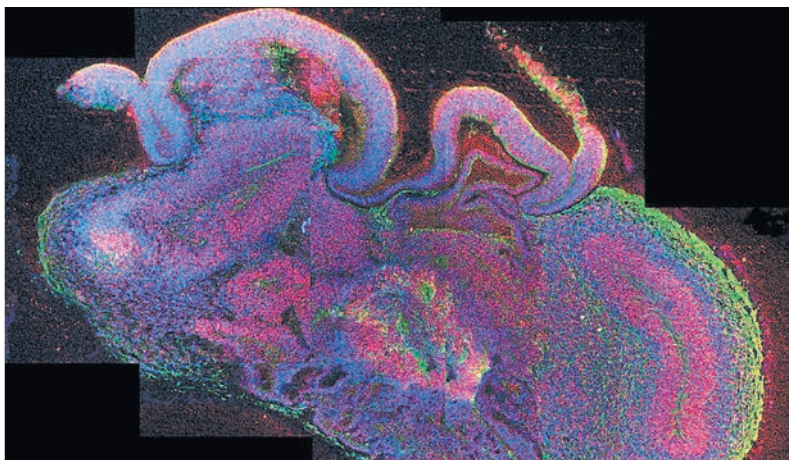
Wie weit ist man in der Praxis schon mit der medizinischen Anwendung von Stammzellen? Viele denkbare Therapien sind derzeit

klinisch noch nicht am Menschen untersucht worden und stellen demnach unseriöse Heilsversprechen dar, macht Knoblich klar. „Gerade im Bereich der Stammzellforschung müssen die Hoffnungen realistisch gehalten werden. Stammzellen könnten im Prinzip viele Krankheiten heilen, bei denen ein bestimmtes Gewebe im Körper geschädigt ist. Doch der Weg von der Grundlagenforschung bis zum Patienten ist ein sehr weiter“, betont der Forscher.

Einige Therapien haben aber bereits Eingang in den klinischen Alltag gefunden und im Bereich der Regenerationsmedizin neue Möglichkeiten erschlossen. Dazu zählen vor allem Methoden der Knochenmarkstransplantation, bei der blutbildende Stammzellen gezielt übertragen werden, sowie Verfahren zur Nachzüchtung von geschädigter Haut. Ein spektakuläres Beispiel dafür ist die kürzlich geglättete Behandlung eines Kindes, das an Schmetterlingskrankheit litt (siehe Artikel links unten).

Klinische Studien

Einige wenige mögliche Therapien befinden sich derzeit im Stadium von klinischen Studien – sie sind aber noch nicht im Routine-Einsatz. Dazu zählen eine revolutionäre Behandlungsmethode von Parkinson, einer derzeit unheilbaren neurodegenerativen Krankheit, sowie von Makuladegeneration, einer der Hauptursachen von Erblindung.



Gehirn-Organoid ermöglichen tiefe Einblicke.

[IMBA/Madeline A. Lancaster]

Hilfe für „Schmetterlingskinder“

Gentherapie. Bei einer schweren genetisch bedingten Hauterkrankung ist kürzlich eine Heilung durch den Ersatz eines defekten Gens durch eine intakte Variante gelungen.

Epidermolysis bullosa (EB) ist eine genetisch bedingte Hauterkrankung. Betroffene werden als „Schmetterlingskinder“ bezeichnet, weil ihre Haut so verletzlich ist wie die Flügel eines Schmetterlings. Die Erkrankung wird durch Mutationen in Genen verursacht, die für die Herstellung von Strukturproteinen in der Haut verantwortlich sind. Ist eines dieser Proteine fehlerhaft oder nicht vorhanden, so ist der Zusammenhalt der Hautschichten gestört und es kommt schon bei geringsten mechanischen Belastungen zur Blasenbildung. Neben der Haut sind häufig auch Schleimhäute, etwa im Mund oder im Verdauungstrakt, betroffen. Ein Leben mit dieser Krankheit ist eine große Herausforderung und immense Belastung für Patienten und Angehörige. In Österreich sind rund 500 Menschen betroffen.

Abhängig davon, in welchem Gen eine Mutation vorhanden bzw. welches Protein betroffen ist, kommt es in unterschiedlichen Ebenen der Haut zur Spaltbildung. In der Praxis unterscheidet man

vier Typen mit unterschiedlichem Schweregrad. Die jahrelange Forschung an der bislang unheilbaren Krankheit, die von der Patientenorganisation DEBRA Austria seit mehr als 20 Jahren angetrieben wird, macht sich nun immer mehr bezahlt: Ende des Vorjahrs ging die Nachricht um die Welt, dass einem Patienten erstmals mit einer Gentherapie entscheidend geholfen werden konnte: Bei einem heute zehnjährigen Buben aus Deutschland wurden 80 Prozent seiner Körperoberfläche im EB-Haus Austria durch eine im Labor gezüchtete Haut ersetzt, in der das schadhafte Gen LAMB3 ausgetauscht war. In enger Zusammenarbeit zwischen italienischen und Salzburger Forschern war dem Kind 2015 eine Hautbiopsie entnommen worden, aus der Stammzellen isoliert wurden. Wissenschaftler in Modena brachten dann eine gesunde Variante des Gens ein. Aus diesen korrigierten

Stammzellen wurden Hauttransplantate herangezüchtet, die dem Buben schließlich verpflanzt wurden – und mittlerweile komplett eingeeilt sind.

Diese Art der Gentherapie wird in der Fachwelt als „Meilenstein“ bei der Behandlung von Schmetterlingskindern gefeiert. Wobei

eingeschränkt wird, dass das Verfahren derzeit nur für einige wenige EB-Betroffene mit einem bestimmten Subtyp der Krankheit (junktionale EB) anwendbar ist. Für den betreffenden Patienten, der zusätzlich auch an einer bakteriellen Hautentzündung litt und dadurch 60 Prozent seiner Oberhaut verloren hatte, war die Therapie aber lebensrettend. „Für spezielle Patientenkonstellationen sind wir in der Lage, eine dauerhafte Korrektur des genetischen Defekts herbeizuführen. Es wird nicht für alle passen, aber es ist einmal ein Anfang“, erläutert Johann Bauer, Vorstand

Aus korrigierten Stammzellen wurden Hauttransplantate herangezüchtet, die dann verpflanzt wurden.

der Salzburger Universitätsklinik für Dermatologie an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität (PMU) und Medizinischen Geschäftsführer des EB-Hauses Austria in Salzburg. Auch der Tastsinn des Buben würde sich langsam regenerieren, ergänzt Bauer, der seit mehr als 20 Jahren an EB forschet.

Altbekannter Wirkstoff

Der Fokus in der weiteren Forschung liegt nun zum einen darin, diese Technologie auch für andere EB-Formen anwendbar zu machen. Zum anderen wird unverändert an anderen Ansätzen für eine lokale Heilung von EB gearbeitet. So berichtete Bauer erst kürzlich, dass ein altbekanntes Medikament gegen Entzündungen – das aus einem Inhaltsstoff der Rhabarberwurzel abgeleitete Diacerein – bei einer bestimmten Form von EB (simplex) eine wichtige Rolle spielt: Als Salbe aufgebracht, bewirkte die Substanz, dass der Körper ein fehlendes Protein wieder produziert. Dieses Medikament soll nun gemeinsam mit Partnern zur Marktreife entwickelt werden.

Die heimische Stammzellforschung formiert sich

Kooperation. In der neu gegründeten Austrian Society for Stem Cell Research bündelt die Forschungs-Community ihre Kräfte. Dadurch sollen auch Synergien zwischen Grundlagenforschung, angewandter und klinischer Forschung gehoben werden.

In Österreich hat sich in den vergangenen Jahren eine schlagkräftige Szene in der Stammzellforschung herausgebildet. Neben einzelnen Arbeitsgruppen an der Medizin-Universität Wien (etwa um Peter Valent oder Markus Hengstschläger), der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg (Johann Bauer, Dirk Strunk), der Universität Innsbruck (Frank Edenhofer, Georg Dechant) und der Medizin-Universität Graz (Kurt Zatloukal) hat sich das Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) in Wien als Hot-Spot der Stammzellforschung (Jürgen Knoblich) etabliert.

Die Forschungsschwerpunkte an den verschiedenen Stammzellforschungs-Standorten sind sehr unterschiedlich: Neben Grundlagenforschung findet auch angewandte und klinische Forschung statt. All diese Bereiche sind nun in der im Frühling gegründeten „Austrian Society for Stem Cell Research“ (ASSCR) gebündelt. „Das war eine ganz bewusste Entscheidung“, sagt einer der Initiatoren, Jürgen Knoblich: „Für die Grundla-



Jürgen A. Knoblich

Pavillon kuratiert von Pavilion curated by

Jürgen A. Knoblich ist Mitbegründer und wissenschaftlicher Leiter des Instituts für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Seit 2016 ist er Professor am Zentrum für Hirnforschung an der Medizi-



Österreich noch in den Kinderschuhen, während sie in anderen Ländern bereits stark ausgebaut ist. Hier spielen unter anderem auch Ängste mit. „Ich sehe es als meine Verantwortung als Wissenschaftler, diese Ängste ernstzunehmen“, so Knoblich. Und weiter: „Etwaige Bedenken lassen sich durch gezielte Informationen – was in den Labors tatsächlich geschieht und warum die Grundlagenforschung wichtig ist – relativ leicht entkräften.“

Wesentlich ernster sind Sorgen zu nehmen, dass die Stammzellfor-

nischen Universität Wien. 2009 wurde er vom Wissenschaftsfonds (FWF) mit dem Wittenstein-Preis ausgezeichnet. In 2010 und 2016 erhielt er die vom Europäischen Forschungsrat finanzierten ERC Advanced Grants.

Mit Beiträgen von With contributions from

