

Volkskrankheit Diabetes: Heilung in Sicht?

Organoide sollen defekte Zellen ersetzen

von Désirée Boucsein

Diabetes Typ 1 zu heilen, ist das Ziel einer Gruppe von europäischen Forschern und Industriepartnern, die sich unter der Leitung der Goethe-Universität zusammengeschlossen haben. Bis 2020 sollen Inselzellen im Labor gezüchtet und in Menschen transplantiert werden können.

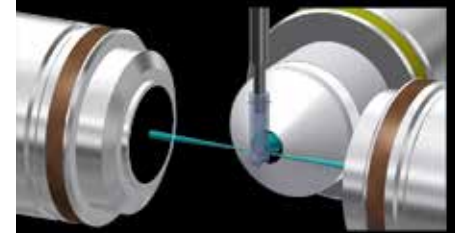
Erst vor Kurzem gelang es einer Forschergruppe in Utrecht, Inselzellen zu züchten. Dafür werden Zellen verwendet, die sich noch nicht in einen bestimmten Zelltyp differenziert haben, sogenannte adulte Stammzellen. Im Labor werden die Stammzellen vermehrt und dazu angeregt, sich zu Insulin-produzierenden Zellen zu entwickeln. »Unser Ziel ist es, die im Labor vervielfältigten Zellen zu dreidimensionalen kleinen Organen, Organoide genannt, heranwachsen zu lassen«, so Dr. Francesco Pampaloni aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ernst Stelzer vom Buchmann-Institut für Molekulare Lebenswissenschaften.

Ein Partner ist die Arbeitsgruppe um Dr. Meritxell Huch vom Gurdon-Institut in Cambridge, Großbritannien. Ihr ist es

bereits gelungen, Organoide in Mäuse zu transplantieren, und diese differenzierten sich zu Insulin-produzierenden Inselzellen. »Das endgültige Ziel ist es, diese Methode auch bei Menschen anwenden zu können und Diabetes zu heilen«, so Pampaloni. »Bis dahin ist es noch ein weiter Weg, aber es sollte möglich sein, unser Ziel bis 2020 erreichen zu können.« Damit die Organoide mit den Blutgefäßen in Verbindung stehen können, werden sie in dreidimensionale Gelgerüste eingebettet. Das ist wichtig, damit die Zellen über das Blut versorgt werden und auch das gebildete Insulin ins Blut abgeben können.

Herausforderungen an die Forscherteams und die Industrie

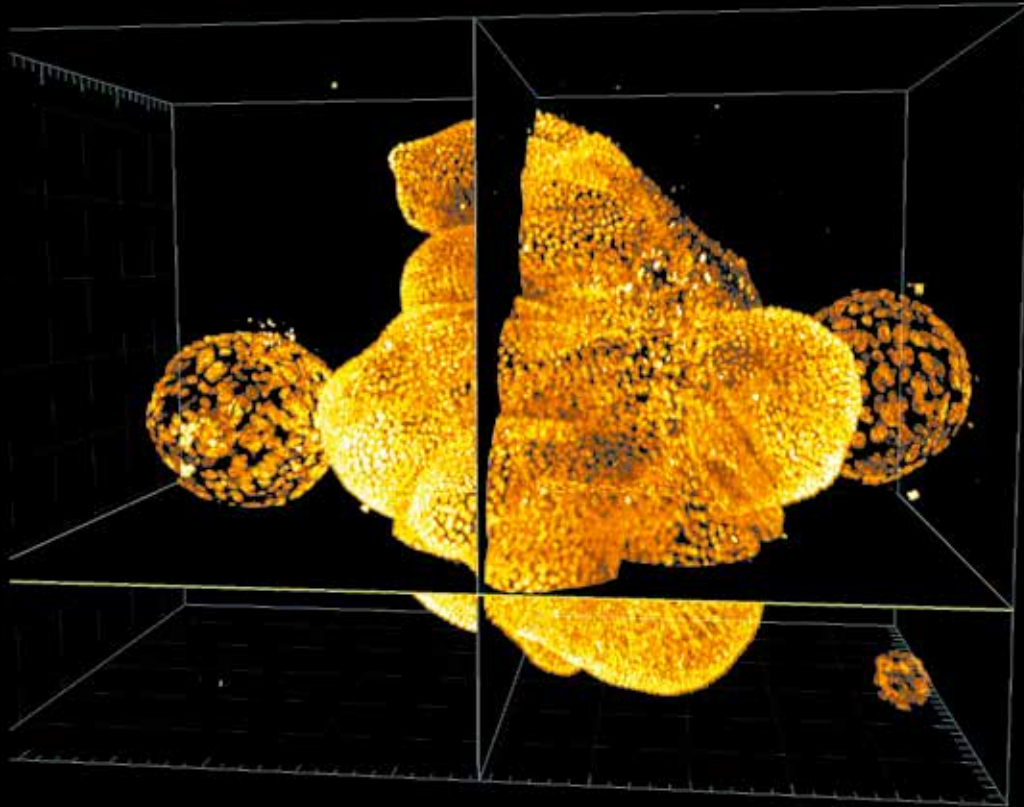
»Aktuell beschäftigen wir uns besonders mit dem Gelgerüst«, berichtet Dr. Pampaloni. Bis jetzt kann das genutzte Gel nur aus Mäusen gewonnen werden. Dieser Prozess ist sehr aufwendig und teuer. Es wird eine große Anzahl von Tieren benötigt und durch die Unterschiede zwischen den Mausindividuen



Schematische Darstellung des Aufnahmevorgangs mit einem Lichtscheibenmikroskop. Die Organoide (nicht sichtbar) befinden sich in der mittleren zylindrischen Probekammer. Die beiden Beleuchtungslinsen (seitlich) regen die Probe mit einem dünnen Lichtblatt an. Hinter der Probe befindet sich das Mikroskopobjektiv, welches die Fluoreszenzbilder aufnimmt.

ist die Reproduzierbarkeit eingeschränkt. In Kooperation mit der deutschen Firma Cellendes wird an einem komplett synthetischen Gel geforscht, welches das bisher genutzte Gel ersetzen soll.

Für die Zulassung von Arzneimitteln in der Europäischen Union müssen die Richtlinien der »Guten Herstellungspraxis« eingehalten werden. Diese Richtlinien erfordern eine gesicherte Qualitätskontrolle und eine hohe Reproduzierbarkeit zwischen den einzelnen Chargen des hergestellten Arzneimittels. Außerdem soll das synthetische Produkt günstiger sein als das aus Mäusen hergestellte. Die Aufgaben des Frankfurter Teams liegen zusätzlich darin, die Protokolle für die Qualitätssicherung zu erstellen sowie die Herstellung und Qualität der Organoide zu überwachen. Das geschieht mithilfe der Lichtscheibenbasierten Fluoreszenzmikroskopie (engl. »light sheet fluorescence microscopy«), einem Verfahren, das die Arbeitsgruppe von Prof. Stelzer zu Beginn der 2000er Jahre entwickelte. Dieses Mikroskopieverfahren erlaubt es, alle Schritte vom



Dreidimensionale Darstellung der Fluoreszenzaufnahme eines Organoids. Ein Bildstapel bestehend aus ungefähr 1 000 Einzelbildern wurde mit einem Lichtscheibenmikroskop aufgenommen und verarbeitet, um eine komplette dreidimensionale Rekonstruktion des Organoids durchzuführen. Die Zellkerne wurden mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert. Links: der typische innere Hohlraum des Organoids ist sichtbar. Rechts: sein voller dreidimensionale Umfang. Maß: 200 µm.

Zellwachstum bis zur Zelldifferenzierung dreidimensional zu überwachen. So können die Organoide schnell und ohne sie stark zu belasten kontrolliert werden, was für eine geplante Massenproduktion unabdingbar ist. Nach diesem Verfahren wurde das Projekt benannt: LSFM4Life. Das Forschungsprojekt wird von der Europäischen Union mit einem Etat von fünf Millionen Euro gefördert und soll vier Jahre dauern.

Zwei Forscherteams in Cambridge beschäftigen sich mit der Isolierung von Insulinzellen aus Spender-Organen und mit der Herstellung von Organoiden. Ein Partner aus Mailand forscht an der Entwicklung der Transplantationsmethode der Organoide. Des Weiteren sind Industriepartner aus Deutschland, Holland, Frankreich und der Schweiz beteiligt. Auch bei der Transplantation von Organoiden müssen Abstoßungsreaktionen des Immunsystems beachtet werden. Ziel der Forscher ist es, Zell-Banken aufzubauen, aus denen die für den Patienten passenden Zelltypen ausgewählt und transplantiert werden können. ●



ZUR PERSON

Dr. Francesco Pampaloni,

Jahrgang 1972, studierte Physikalische Chemie an der Universität Florenz. 2002 promovierte er an der Universität Regensburg. Es folgten Aufenthalte als Postdoktorand am Forschungszentrum Jülich und eine siebenjährige Tätigkeit am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg mit insgesamt mehr als zehn Jahren Erfahrung in (3D-)Zellbiologie und Mikroskopie. Seit 2010 ist er Staff Scientist in der Arbeitsgruppe von Prof. Ernst Stelzer am Buchmann-Institut für Molekulare Lebenswissenschaften der Goethe-Universität. Seine Forschungsschwerpunkte sind 3D-Zellbiologie und ein neu entwickeltes Verfahren zur Hochdurchsatz-Lichtscheibenmikroskopie.

francesco.pampaloni@physikalischebiologie.de

www.physikalischebiologie.de

<http://lsfm4life.eu>