

Blutgefäße aus Stammzellen gegen Diabetes

Erstmals ist es Wissenschaftler/innen der ÖAW gelungen, menschliche Blutgefäße aus Stammzellen zu entwickeln. Die neue Technologie ermöglicht es, sämtliche Gefäßerkrankungen direkt am menschlichen Gewebe zu erforschen und birgt einen vielversprechenden Ansatz für die Therapie der Volkskrankheit Diabetes. Das berichten die Forscher/innen nun im Fachjournal „Nature“.

Jedes einzelne Organ unseres Körpers ist von einem dichten Netz aus Blutgefäßen durchzogen. Die feinsten dieser Blutgefäße, Kapillaren genannt, haben einen Durchmesser von nur wenigen Mikrometern und versorgen jede einzelne Zelle unseres Körpers mit lebenswichtigem Sauerstoff und Nährstoffen. Krankhafte Veränderungen der Blutgefäße, wie etwa bei Diabetes, nehmen weltweit stark zu. Mittlerweile hat sich die Anzahl an Diabetiker/innen auf weltweit 420 Millionen Betroffene verdoppelt. Die schwerwiegenden Folgeerkrankungen von Diabetes wie Nierenversagen, Erblindung, Herzinfarkt, Schlaganfall, nicht-heilende Wunden, oder Amputationen entstehen durch Schädigungen der Blutgefäße, was laut WHO mittlerweile 825 Milliarden Dollar Gesundheitskosten pro Jahr verursacht.

Neue Therapien für Diabetes werden dringend benötigt. Doch bisher war es Forscher/innen nur bedingt möglich, jenen molekularen Ursachen genauer nachzugehen, die zur Entstehung der Gefäßkrankheit bei Diabetiker/innen führen. Vor allem, da sich Erkenntnisse über diabetische Blutgefäßveränderungen aus Tierversuchen nicht immer auf den Menschen übertragen lassen. Die Stammzellforschung hat sich in den letzten Jahren zu einer wichtigen Triebfeder für die Grundlagenforschung entwickelt: Kleine organähnliche Strukturen, die man aus Stammzellen im Labor züchten kann, spiegeln Prozesse der Organentwicklung und der Krankheitsentstehung beim Menschen wider.

Blutgefäß-Organoid aus dem Labor

Erstmals schafften es nun ForscherInnen am IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW), ein solches Organoid-System für Blutgefäße zu entwickeln. Diese sogenannten vaskulären Organoiden werden im Labor aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) kultiviert und ahmen die Struktur und Funktion menschlicher Kapillaren nach. Dank des neuen Modellsystems können die Forscher/innen nun die Krankheitsentstehung in menschlichen Blutgefäßen, wie etwa bei Diabetes, erstmals im Labor „nachspielen“.

„Das Spannende an unserer Arbeit ist, dass es uns gelungen ist, echte menschliche Blutgefäße aus Stammzellen herzustellen. Unsere Organoiden sind den menschlichen Kapillaren unglaublich ähnlich und erlauben uns erstmals, Blutgefäßerkrankungen direkt am menschlichen Gewebe zu untersuchen“, sagt Reiner Wimmer, Postdoc am IMBA der ÖAW und Erstautor der aktuellen Publikation in „Nature“.

Jene Prozesse, die zu den schweren Folgen von Diabetes führen, finden oft in den kleinsten Zweigen des Gefäßsystems statt, den Kapillaren. Die Kapillaren werden von Endothelzellen ausgekleidet, die das Gefäßlumen formen, und von Pericyten unterstützt. Die äußere Wand der Kapillare wird dabei von der sogenannten Basalmembran ummantelt, die das Blutgefäß stützt. Bei diabetischen

Patient/innen ist diese Basalmembran massiv vergrößert, was die Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr im Gewebe stark einschränkt und schließlich zum Absterben des Blutgefäßes führen kann.

Um diesen Prozess erstmals in der Petrischale nachzuspielen, simulierten die ÖAW-Forscher/innen „diabetische Verhältnisse“ in dieser, indem sie dem Nährmedium eine Kombination aus hohem Zuckeranteil und Entzündungsstoffen hinzufügten. Dank einer Kollaboration mit Donscho Kerjaschki, Pathologe an der Meduni Wien, konnten die Forscher/innen die Schäden an den diabetischen Blutgefäß-Organoiden mit Biopsien von Blutgefäßen diabetischer Patient/innen vergleichen. „Überraschenderweise konnten wir die bei Diabetes typische Verdickung der Basalmembran in den zuckerkranken Organoiden beobachten. Diese ähnelt den Gefäßschäden, die wir bei Diabetiker/innen beobachten können“, erklärt Reiner Wimmer.

Blockade von Signalwegen als neuer Therapieansatz

In einem nächsten Schritt wurden verschiedene chemische Verbindungen an den im Labor gezüchteten „zuckerkranken“ Blutgefäßen getestet, um die typische Ausprägung der Krankheit zu verhindern. Die Forscher/innen überprüften aktuelle Medikamente sowie kleine Moleküle, die verschiedene Signalwege blockieren. Kein einziges der getesteten zugelassenen Medikamente gegen Diabetes hatte einen Effekt. Jedoch zeigten sich 2 Proteine eines Signalweges als besonders vielversprechend: Notch3 und Dll4 regulieren die Verdickung der Basalmembran maßgeblich. Auch in den Blutgefäßen von Diabetes-Patient/innen fanden die Forscher/innen eine erhöhte Aktivität von Notch3, genauso wie in den Organoiden. Blockiert man nun jenen Signalweg durch ein kleines Molekül, so wäre dies ein völlig neuer Ansatz für die Behandlung von Diabetes.

„Jedes einzelne Organ in unserem Körper ist mit dem Kreislaufsystem verbunden. Gleichzeitig spielen Blutgefäße aber auch beim Fortschreiten von Krebs oder Alzheimer eine maßgebliche Rolle“, sagt Josef Penninger, Gründungsdirektor des IMBA der ÖAW, der seit Dezember das Life Science Institut der University of British Columbia leitet und Letztautor der aktuellen Studie ist. „Mit der Entwicklung der Blutgefäß-Organoiden aus Stammzellen haben wir ein wichtiges Modellsystem für die Biomedizin geschaffen. Dies ermöglicht es uns nun, Ursachen eines breiten Spektrums von Gefäßkrankheiten wie Diabetes, Wundheilung, Schlaganfällen, seltenen Erkrankungen, bis hin zu Krebs, gezielt zu erforschen und hoffentlich neue Behandlungen zu entwickeln.“