

Gewebe mit Funktionen des menschlichen Gehirns aus Stammzellen hergestellt

Erstmals ist es Wissenschaftler*innen der UMG und des Exzellenzclusters „Multiscale Bioimaging“ (MBExC) sowie des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) gelungen, aus humanen, induzierten pluripotenten Stammzellen neuronale Netzwerke mit Funktionen des menschlichen Gehirns herzustellen. Die als Bioengineered Neuronal Organoids (BENOs) bezeichneten Gewebe zeigen morphologische Eigenschaften des menschlichen Gehirns. Sie entwickeln zudem Funktionen, die für die Entwicklung von Lernen und Gedächtnisfunktionen bedeutend sind. Veröffentlicht in Nature Communications.

(*umg/MBExC*) Das Gehirn ist eines der komplexesten Organe des menschlichen Körpers. Für höhere Gehirnfunktionen müssen aktivierende und inaktivierende Nervenzellen in direkter Nachbarschaft zu sogenannten Gliazellen eng und zugleich dynamisch verschaltet sein. Veränderungen in der neuronalen Verschaltung im Gehirn werden mit Veränderungen von Lern- und Gedächtnisfunktionen in Verbindung gebracht. Störungen der neuronalen Verschaltungsfähigkeit gelten als mögliche Ursache für die klinische Symptome neurodegenerativer Erkrankungen.

Erstmals ist es nun Wissenschaftler*innen aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) in Zusammenarbeit mit Kollegen des Exzellenzclusters „Multiscale Bioimaging“ (MBExC) sowie des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) gelungen, aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen neuronale Netzwerke mit komplexen Funktionen des menschlichen Gehirns herzustellen. Diese so genannten Bioengineered Neuronal Organoids (BENOs), eignen sich somit zur genaueren Erforschung des Verlusts von Lernfähigkeit und Gedächtnis bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die Göttinger Wissenschaftler setzten gezielte pharmakologische und elektrische Stimulationen ein, um einerseits die Bildung von BENOs zu ermöglichen und andererseits Prozesse der neuronalen Plastizität als erste Hinweise auf eine Lernfähigkeit zu prüfen. BENOs weisen zudem Funktionen auf, die für die Ausbildung von Lernen und Gedächtnis von zentraler Bedeutung sind. Die Ergebnisse dieser Studie wurden kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift „Nature Communications“ veröffentlicht.

Originalpublikation: Zafeiriou MP, Bao G, Hudson J, Halder R, Blenkle A, Schreiber MK, Fischer A, Schild A, Zimmermann WH *Developmental* (2020) GABA polarity switch and neuronal plasticity in Bioengineered Neuronal Organoids, *Nat Commun*, 11, 3791. DOI: [10.1038/s41467-020-17521-w](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17521-w) or <https://rdcu.be/b5VTo>

> „Obgleich wir natürlich weit davon entfernt sind, das menschliche Gehirn in allen seinen Funktionen nachzubilden, sind wir von der Beobachtung zellulärer Prozesse, die für Lernen und Gedächtnisausbildung notwendig sind, in BENOs fasziniert“, sagt die Erstautorin der Publikation, Dr. Maria-Patapia Zafeiriou, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der UMG und Mitglied des Göttinger Exzellenzclusters “Multiscale Bioimaging”. Prof. Dr. Wolfram-Hubertus Zimmermann, Seniorautor der Publikation, Direktor des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der UMG sowie Projektleiter im Göttinger Exzellenzcluster “Multiscale Bioimaging”, sagt: „Erste Hinweise auf komplexe, physiologische Funktionen in den gezüchteten neuronalen Netzwerken machen uns Hoffnung, künftig degenerative Erkrankungen des

zentralen Nervensystems im Labor simulieren zu können. Aufbauend auf dem zu erwartenden Erkenntnisgewinn ließen sich künftig innovative Therapieverfahren für Erkrankungen wie Parkinson, Epilepsie, Schlaganfall und Demenz entwickeln”.

BENOs und erste Anwendungen

Erste Anwendungen finden BENOs bereits in der Simulation von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, zum Beispiel von Epilepsie Syndromen, und in der Testung von Arzneistoffen. Von besonderer Bedeutung ist zudem, dass sich BENOs durch die breite Verfügbarkeit von induzierten pluripotenten Stammzellen aus prinzipiell jedem Menschen, mit oder ohne Erkrankung, herstellen lassen. „Dadurch öffnet sich nicht nur die Tür für eine Entwicklung und präklinische Testung individualisierter Verfahren direkt am menschlichen Modell. Auch die Züchtung von Ersatzgewebe für die Behandlung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wird prinzipiell möglich“, sagt Prof. Dr. Zimmermann.

Da das gesunde und erkrankte menschliche Gehirn bisher noch unvollständig verstanden ist, sind die therapeutischen Möglichkeiten gerade bei degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems sehr eingeschränkt. Menschliche neuronale Netzwerke, im Sinne von „Mini-Gehirnen“ mit einer zellulären Zusammensetzung und Funktion in Anlehnung an das menschliche Gehirn, eröffnen vielversprechende Möglichkeiten: neben den Untersuchungen von Fragen zur normalen und fehlerhaften Entwicklung des menschlichen Gehirns gehört dazu auch die Testung neuartiger Therapieverfahren. Die Universitätsmedizin Göttingen (UMG) hat das Verfahren für die Herstellung von BENOs patentrechtlich schützen lassen und an die myriamed GmbH für die Anwendung im Bereich der Arzneimittelentwicklung auslizensiert.

*Das **Göttinger Exzellenzcluster 2067 Multiscale Bioimaging: Von molekularen Maschinen zu Netzwerken erregbarer Zellen (MBExC)** wird seit Januar 2019 im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder gefördert. Mit einem einzigartigen interdisziplinären Forschungsansatz untersucht MBExC die krankheitsrelevanten Funktionseinheiten elektrisch aktiver Herz- und Nervenzellen, von der molekularen bis hin zur Organebene mithilfe von innovativen bildgebenden Verfahren, wie optischer Nanoskopie, Röntgenbildgebung und Elektronentomographie. Hierfür vereint MBExC zahlreiche universitäre und außeruniversitäre Partner am Göttingen Campus. Das übergeordnete Ziel: den Zusammenhang von Herz- und Hirnerkrankungen zu verstehen, Grundlagen- und klinische Forschung zu verknüpfen, und damit neue Therapie- und Diagnostikansätze mit gesellschaftlicher Tragweite zu entwickeln.*

WEITERE INFORMATIONEN

Institut für Pharmakologie und Toxikologie: <http://www.pharmacology.med.uni-goettingen.de/>
Cluster of Excellence „Multiscale Bioimaging“: <https://mbexc.de/>