

## Stammzellen werden zu Betazellen: Neue Chancen für die Zellersatztherapie

**Der Verlust von insulinproduzierenden Betazellen durch Autoimmunzerstörung führt zu Typ-1-Diabetes. Klinische Inselzell-Transplantationen könnten Diabetes potentiell heilen. Dafür benötigte Bauchspeicheldrüsen sind jedoch rare Spenderorgane. In einer neuen Studie entwickelte ein Forschungsteam ein verbessertes In-vitro-Protokoll zur Differenzierung pluripotenter Stammzellen in Betazellen mit besserer Glukoseregulation und Insulinproduktion. Dies ist ein wichtiger Schritt in Richtung Betazellersatztherapie.**

Humane pluripotente Stammzellen (entweder embryonale Stammzellen oder induzierte pluripotente Stammzellen) können sich mit unbegrenzter Kapazität zu jedem Zelltyp des menschlichen Körpers differenzieren. Daher eignen sich pluripotente Stammzellen besonders gut dafür, um spezialisierte (also für eine bestimmte Funktion ausgebildete) Zelltypen für die Zellersatztherapie zu erzeugen – beispielsweise Betazellen für Diabetes-Erkrankte. Bisherige In-vitro-Protokolle zur Betazell-Differenzierung sind jedoch aufgrund der hohen Anzahl von Differenzierungsschritten sehr komplex. Der Prozess benötigt knapp 20 verschiedene Signalproteine und kleine Moleküle um das Wachstum und die Differenzierung der Zellen zu regulieren, und dauert länger als vier Wochen. Innerhalb dieses mehrstufigen Prozesses differenzieren nicht alle Zellen zu Betazellen, sondern schlagen auch andere Differenzierungspfade ein. Dies kann zu einer sehr heterogenen Zellpopulation mit nicht vollständig funktionsfähigen Betazellen führen. Eine Forschungsgruppe des Helmholtz Zentrums München, des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD), der Technischen Universität München (TUM) und Miltenyi Biotec versuchte daher, die Qualität der aus Stammzellen gewonnenen Betazellen zu verbessern.

### Qualitätskontrolle mit CD177

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entwickelten den Ansatz, Stammzellkulturen mit hochspezialisierten Pankreasvorläuferzellen anzureichern um eine gesteigerte Erfolgsquote bei der Differenzierung in Betazellen zu erzielen. „Aus der Entwicklungsbiologie wussten wir bereits, dass die Vorläuferzellen der Bauchspeicheldrüse bereits im Endodermstadium, dem ersten Schritt der Differenzierung, spezialisiert sind. Wir mussten herausfinden, ob dies auch für die Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen zutrifft“, erklärt Prof. Heiko Lickert, Direktor des Instituts für Diabetes und Regenerationsforschung des Helmholtz Zentrums München, Professor für Betazellbiologie an der TUM School of Medicine und Mitglied des Research Coordination Board des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD).

Dafür suchten die Forscherinnen und Forscher nach einer Möglichkeit, die Qualität des Endoderms und seine Differenzierung in spezialisierte Pankreasvorläuferzellen besser kontrollieren zu können. In einer Zusammenarbeit mit Sebastian Knöbels Gruppe von Miltenyi Biotec identifizierten sie einen monoklonalen Antikörper mit der Bezeichnung CD177, der kennzeichnend für eine Endoderm-Subpopulation ist, die effizient und homogen in spezialisierte Pankreasvorläuferzellen differenziert. CD177 kann somit als Qualitätskontrolle fungieren: „Mit CD177 können wir bereits in einem frühen Stadium sehen, ob die Zellen auf dem richtigen Differenzierungsweg sind. Somit können wir uns viel Zeit, Mühe und Geld sparen“, sagt Lickert. Die Anreicherung der Stammzellkultur mit CD177 exprimierenden Zellen im Endodermstadium erhöht die Bildung von spezialisierten Pankreasvorläuferzellen. Letztendlich führt dies zu besser ausgebildeten Betazellen, die eine

bessere Glukoseregulation und Insulinproduktion aufweisen.

## **Zellersatztherapie, Krankheitsmodelle und Wirkstofftests**

Bisher verfügbare Protokolle zur Differenzierung von Betazellen erzeugen sehr heterogene Zellpopulationen. Darin enthalten sind nicht nur Betazellen, sondern auch Pankreasvorläuferzellen oder Zelltypen aus anderen Abstammungslinien. Mit der „Bereinigung“ der Zellkultur durch CD177 verbessert sich sowohl die Homogenität und Qualität der erzeugten Betazellen als auch deren klinische Sicherheit, da pluripotente Stammzellen herausgefiltert wurden. Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist dies ein wichtiger Schritt auf dem Weg hin zur klinischen Umsetzung stammzellbasierter Betazellersatztherapien. Da Betazellen, die durch Anreicherung mit CD177 erzeugt wurden, den Betazellen im menschlichen Körper ähnlicher sind, wird das CD177-Protokoll zudem dazu beitragen, Krankheitsmodelle zu entwickeln, die die menschliche Bauchspeicheldrüse imitieren können. Darüber hinaus ist ein Differenzierungsprotokoll, das funktionelle Betazellen erzeugt, von höchstem Interesse für das Testen neuer Wirkstoffe.

## **Über diese Studie**

Diese Studie entstand in Zusammenarbeit des Helmholtz Zentrums München, des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD), der Technischen Universität München (TUM) und Miltenyi Biotec. Sie erhielt Förderung durch das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD), das EU-Konsortium HumEN (“Up-scaling human insulin-producing beta cell production by efficient differentiation and expansion of pancreatic endoderm progenitors” -HEALTH.2013.1.4-1. Controlling differentiation and proliferation in human stem cells intended for therapeutic use. FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1) sowie aus dem EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation Horizont 2020 im Rahmen des Fördervertrags Nr. 874839.

## **Patentanmeldung**

WO/2018/229179: Methods for purifying endoderm and pancreatic endoderm cells derived from human embryonic stem cells. Bewerber: Helmholtz Zentrum München and Miltenyi Biotec.

Das Helmholtz Zentrum München verfolgt als Forschungszentrum die Mission, personalisierte medizinische Lösungen zur Prävention und Therapie von umweltbedingten Krankheiten für eine gesündere Gesellschaft in einer sich schnell verändernden Welt zu entwickeln. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.500 Mitarbeitende und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der größten Wissenschaftsorganisation Deutschlands mit mehr als 40.000 Mitarbeitenden in 19 Forschungszentren.

Vorrangiges Ziel des Instituts für Diabetes- und Regenerationsforschung (IDR) am Helmholtz Zentrum München ist es, regenerative Therapieansätze zur Behandlung des Diabetes mellitus zu entwickeln - komplementär und alternativ zu den klassischen immunologischen und metabolischen Therapiestrategien. Daher sollen gegenwärtige Ansätze für die funktionelle Betazellproduktion in vitro verbessert werden, um letztendlich alternative Quellen für Betazellen für die Zellersatztherapie bei Diabetes bereitzustellen. Zusätzlich analysiert und charakterisiert das Institut die embryonalen und adulten Vorläuferzellen der Bauchspeicheldrüse, um die Entwicklung, Homöostase und Funktion der Betazellen für die In-vivo-Regeneration zu verstehen. Die Auslösung der endogenen Beta-Zellregeneration ist ein vielversprechender Ansatz zur Wiederherstellung der Betazellmasse und der Normglykämie bei Patienten mit Diabeteserkrankung.

## **Originalpublikation:**

Mahaddalkar, Scheibner et al., 2020: Generation of pancreatic  $\beta$  cells from CD177+ anterior definitive endoderm. Nature Biotechnology, DOI: 10.1038/s41587-020-0492-5