

CLEANSIGHT: innovativer Schritt hin zu einem modernen Medikament

Eine neue Perspektive – auf der Suche nach einem passenden Wirkstoff

Von der Vision hin zum Medikament. Die Idee: Es geht um die Entwicklung einer neuen Therapie für Patienten mit Retinaerkrankungen, bei denen es durch Schädigung der Lichtsinneszellen – der Fotorezeptoren – zum Sehverlust kommt. Dazu werden Wirkstoffe identifiziert, welche durch Beeinflussung einer spezifischen physiologischen Zellfunktion, der Retinaerkrankung entgegenwirkt. Und die Wissenschaftler des CRTD würden gern noch einen Schritt weitergehen, um der Verschlechterung des Sehvermögens vorzubeugen.



„Nicht erst seit gestern fasziniert uns der Sehsinn – er versorgt uns mit Informationen wie kein anderer,“ sagt Mike O. Karl. Er und einige weitere Wissenschaftler vom CRTD / DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden sind beeindruckt vom Blick ins Auge, durch welches die Netzhaut als Teil unseres zentralen Nervensystems nahezu greifbar ist. Sie schauen schon lange dorthin, wo die Bilder entstehen, auf die Schnittstelle zwischen Objekt und Wahrnehmung, und das aus ganz unterschiedlichen Perspektiven. Bereits auf kleinste Veränderungen reagiert das Auge äußerst sensibel. Besonders die Netzhaut funktioniert nur in einem perfekten Zusammenspiel zwischen höchster Aktivität und Stabilität. „Geraten diese komplexen Mechanismen aus dem Gleichgewicht, dann sind oft gravierende Sehstörungen die Folge, die bislang irreversibel sind“, erklärt Professor Marius Ader. Die Innenseite des Augapfels ist zu 80 Prozent mit der Netzhaut bedeckt. Auf dieser circa ein fünfteil Millimeter dicken Nervenschicht sind die Fotorezeptoren angeordnet. Die menschliche Retina besteht aus etwa 120 Millionen Stäbchen und nahezu 6 Millionen Zapfen. Dazu kommen noch Millionen weiterverarbeitende Nervenzellen und eine gute Million retinale Ganglienzellen, die die in der Netzhaut entstandenen Signale zum Gehirn weiterleiten. Jeder Lichtreiz, der auf die Netzhaut trifft, wird dort in bioelektrische Signale umgewandelt und im Gehirn zu einem Bild zusammengesetzt. Im Inneren des Auges werden permanent Selbstreinigungseffekte angestoßen, dabei erneuern die Photorezeptornervenzellen täglich ihren lichtdektierenden Zellabschnitt. Das ist der Idealfall. In gesunden Augen übernehmen diese Aufgabe die sogenannten RPE Zellen, das retinale Pigmentepithel, also die Versorgungsschicht der Fotorezeptoren. Diese Zellen sind perfekte Entsorger, sie nehmen unermüdlich die Zellreste auf und recyceln das abgestoßene Gewebe oder transportieren es aus dem Auge ab. Insbesondere bei der häufigsten Erkrankung der Retina, der altersbedingten Makuladegeneration – kurz auch als AMD bezeichnet, gerät dieser für den ungetrübten Durchblick so wichtige Vorgang ins Stocken. Verbrauchtes Gewebe sammelt sich im Auge an, weil der Stoffwechsellüll nicht ad hoc vom RPE aufgenommen wird. Knapp zwei Millionen

Menschen leiden in Deutschland an solch einer AMD, bei der das RPE als auch die Fotorezeptoren mehr und mehr beschädigt werden. Bislang gibt es bei der häufigsten Form der altersbedingten Makuladegeneration, der trockenen AMD, noch keinen funktionierenden Therapieansatz oder gar ein Medikament, welches den Sehverlust verhindert oder zumindest verlangsamt.

Ein vielversprechender Ansatz: Die CLEANSIGHT-Therapie

Das RPE versorgt die Fotorezeptoren und ist damit essentiell für den Sehprozess. Die Entwicklung von Therapien, welche die RPE Zellen dazu veranlassen, ihre beste Leistung zu bringen beziehungsweise diese über das natürliche Maß hinaus einzusetzen, haben als neuer Therapieansatz bei Netzhauterkrankungen ein vielversprechendes Potenzial. „Mittels CLEANSIGHT-Therapie wollen wir den Selbstreinigungsprozess der Netzhaut durch das RPE in Gang setzen“, so Dr. Mike Karl, DZNE/CRTD. „Dazu suchen wir unter einer Vielzahl von Medikamenten genau den Wirkstoff, der dazu geeignet ist. Wir setzen dabei auf eine, wie wir es genannt haben, CLEANSIGHT-Hochdurchsatzanalyse, um Wirkstoffe zu identifizieren, die im Auge die Entsorgung wieder ankurbeln. Das Screening ermöglicht es, dass viele hunderttausend Moleküle biochemisch, genetisch oder pharmakologisch getestet werden können. Angedacht ist, dass in einem primären Schritt etwa 20.000 Wirkstoffe genauer unter die Lupe genommen werden. Die ersten Treffer werden dann im Tiermodell, aus Stammzellen – hergestellten menschlichen RPE Zellen, sowie Netzhäuten, sogenannten Netzhautorganoiden, in Zellkultur getestet und experimentell ausgewertet.“

Netzhautdegeneration: Langjährige Forschung trägt jetzt Früchte

Dabei können wir von nahezu zehn Jahren Forschungsarbeit, speziell zur Netzhautdegeneration, profitieren, mit der sich unsere Forschergruppen international etablieren konnten“, erklärt Dr. Mike Karl.

Der Ausgangspunkt für CLEANSIGHT war die Entwicklung eines Verfahrens durch die drei Forschergruppen Ader, Karl und Tanaka mit der Expertise in

den Bereichen Stammzell-, Retina- und Zelltransplantationsforschung. Das ist die Grundlage dafür, dass am CRTD der TU Dresden eine Technik entwickelt wurde, die es ermöglicht, Zellen des menschlichen retinalen Pigmentepithels effizient aus pluripotenten humanen Stammzellen herzustellen. Erst diese Voraussetzung eröffnet die Möglichkeit einer relevanten Hochdurchsatzanalyse und versetzt die Wissenschaftler in die Lage, dass sie einen therapeutisch aktiven Wirkstoff identifizieren können. Denn bislang gab es das Problem, dass gar nicht genügend Zellen verfügbar waren, die genau die Eigenschaften aufwiesen, die erforderlich sind, um eine passende Untersuchung anzustoßen. Doch die Arbeit der Forschungsgruppen hat jetzt einen soliden und vor allem für die weitere Forschung relevanten Stand erreicht, mit dem praktische Anwendungen in greifbare Nähe gerückt sind. Professor Elly Tanaka (CRTD) betont: „Jetzt sind wir in der Lage, auch außerhalb des Körpers genügend Zellen mit gleichbleibender exzellenter Qualität zu generieren, die für eine Hochdurchsatzanalyse erforderlich sind. Unsere Zellen weisen zuverlässig ihre Funktionen in Kulturen ex vivo als auch nach Transplantation in die Retina der Maus in vivo auf. Unsere humanen RPE-Zellen sind dabei zuverlässiger und weitaus zahlreicher verfügbar als das aus Spenderaugen verstorbener Patienten entnommene RPE.“ Die Resultate zeigen die Nutzbarkeit des humanen RPE zur Transplantation in Tiermodellen mit Zellverlust bei Netzhauterkrankung und zur Messung von RPE-Funktionen.

Patentierete Verfahren geben Hoffnung

Mit diesem Wissen und den damit verbundenen Erwartungen ist es durchaus möglich, dass in absehbarer Zeit Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffklassen gefunden werden, die die Entwicklung von Therapien bei Makuladegeneration ermöglichen. Die Kerntechnologie von CLEANSIGHT, die Screening-Plattform, ist somit hinreichend geschützt. Somit werden zwei Kernpatente bestehen, die entsprechend gezielter Recherchen eine Alleinstellung

gewährleisten werden. Im Rahmen des Wirkstoff-screens ist zu erwarten, dass eigene Wirkstoffkandidaten patentiert und das Schutzportfolio weiter ausgebaut werden kann. Mit einem neuen und innovativen Medikament verbinden viele tausend Patienten, die an einer Makuladegeneration erkrankt sind und bisher immer weiter fortschreitenden Sehverlust hinnehmen mussten, eine große Hoffnung. Leider ist es von der Idee aus der Grundlagenforschung bis hin zu einem passenden Wirkstoff in die Klinik meist ein langer Weg. Strategisch werden zuerst Wirkstoffe, die bereits verfügbar und in vielen Fällen eingehend untersucht sind, zum Screening verwendet. Das hält auch das Risiko unvorhergesehener Komplikationen in einem überschaubaren Rahmen. Nachdem ein Wirkstoff im Screening erfolgreich identifiziert wurde, folgen mehrere Entwicklungsstufen, die sogenannte Translation: Von der Optimierung des therapeutischen Wirkstoffs über präklinische Studien im Tiermodell hin zur ersten klinischen Studie am Patienten. Das CLEANSIGHT Team erwartet im Verlauf der Produktentwicklung weitere innovative Patentanmeldungen, insbesondere in Hinblick auf Weiterentwicklungen der Zellproduktion und der Wirkstoffidentifizierung und -testung. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung innovativer zellbasierter humaner Retinamodelle, der Retinaorganoiden. Die Hoffnung ist, mit diesen kompletten menschlichen Retinagewebe therapeutische Wirkstoffe in präklinischen Studien zu validieren und zu optimieren, um somit die erfolgreiche Translation in der Klinik für den Patienten zu verbessern und zu beschleunigen. Das patentierte Screeningverfahren ist somit erst der Startschuss des CLEANSIGHT Teams für weitere Forschungsarbeiten, mit dem therapeutische Wirkstoffe effizient gesucht und erfolgreich entwickelt werden können. ■

Stephan Wiegand



Dr. Seba Almedawar: Ein neues Verfahren erlaubt die hoch-effiziente Produktion retinaler Pigmentepitelzellen aus pluripotenten Stammzellen

Foto: Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus

Kontakt

Technische Universität Dresden
DFG-Forschungszentrum für
Regenerative Therapien Dresden
(CRTD) Exzellenzcluster

Dr. Andrea Meinhardt
Scientific Assistant to the Director

Tel.: +49 351 458-82014

andrea.meinhardt@crt-dresden.de