

Jungbrunnen für Blutgefässe

Gefässalterung ist die häufigste Ursache für tödlich endende Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Lassen sich Blutgefässe mit Hilfe von Fettzellen verjüngen? Der Kardiologe Soheil Saeedi entwickelt dafür eine neue Methode.

Text: Stéphanie Hegelbach
Bild: Jos Schmid

Seit Urzeiten ist der Mensch auf der Suche nach dem Jungbrunnen – einer Quelle, deren Wasser verjüngend wirkt. «Wir sind dem Traum näher als je zuvor», sagt Soheil Saeedi vom UZH Center for Molecular Cardiology. In Zusammenarbeit mit der ETH Zürich und der Harvard University forscht er an einer Anti-Aging-Strategie für Blutgefässe. Jedes Jahr sterben weltweit rund 17,9 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Hauptanteil davon ist die Folge von altersbedingten Gefässerkrankungen wie Atherosklerose: Ausgelöst durch eine Störung des Endothels, der innersten Zellschicht der Blutgefässe, bilden sich Ablagerungen, die das Gefäss verengen und zu Infarkten führen können. «Das Problem ist, dass sich das menschliche Endothel – insbesondere im Alter – schlecht regenerieren kann», erklärt Saeedi. Deshalb hat der Iraner ein ambitioniertes Forschungsprojekt gestartet mit dem Ziel, eine Quelle von intakten Endothelzellen zu finden: Er möchte Fettzellen in Stammzellen zurückverwandeln und aus diesen dann junge Endothelzellen zur Reparatur der beschädigten Gefässe züch-



Soheil Saeedi will aus Fettzellen Stammzellen machen und diese dann züchten,

ten. Ist das Projekt erfolgreich, würden in Zukunft fünf Gramm Fettgewebe eines Patienten ausreichen, um dessen Blutgefässe zu verjüngen.

Die Zeit zurückdrehen

Die Methode, ausgereifte Körperzellen wie Fettzellen in induzierte, pluripotente Stammzellen (iPSC) umzuprogrammieren, wurde 2006 vom japanischen Forscher Shin'ya Yamanaka entwickelt. Pluripotenz bezeichnet die Fähigkeit der Stamm-



«Die Tumorbildung ist die grösste Hürde, um diese Stammzellentherapie nutzbar zu machen.»

Soheil Saeedi, Kardiologe

wieder in eine unspezialisierte Stammzelle. Die biologische Zeit wird zurückgedreht. Im Prinzip funktioniert Yamanakas Radiergummi. Doch, sagt der promovierte Pharmakologe Saeedi: «Wir müssen noch viel investieren, um den komplexen Vorgang besser zu verstehen und zu verbessern.»

Entwicklung von Krebs blockieren

Die revolutionäre Entdeckung ist ambivalent, denn einer der verjüngenden Yamanaka-Faktoren ist zugleich eines der stärksten krebserregenden Gene, die in der Biologie bekannt sind. Die Eigenschaften der Stammzellen zur Selbsterneuerung und schnellen Vermehrung sind auch charakteristisch für Tumorzellen. Deshalb ist das Streben nach ewiger Jugend riskant. «Die Tumorbildung ist die grösste Hürde, die wir überwinden müssen, um diese Art der Stammzellentherapie für den Menschen nutzbar zu machen», sagt Saeedi. Forschungsteams auf der ganzen Welt versuchen derzeit die Methode zur Reprogrammierung von Zellen zu optimieren und gleichzeitig die Entwicklung von Krebs zu blockieren.

Ein mögliches Hilfsmittel zur Verbesserung der Zellreprogrammierung mit Yamanaka-Faktoren

Nachwuchsförderung FAN

Brillante Köpfe unterstützen

Der Fonds zur Förderung des akademischen Nachwuchses (FAN) von UZH Alumni finanziert gezielt Projekte von jungen, brillanten Nachwuchsforschenden. In 24 Jahren hat der FAN rund 200 Forschende mit insgesamt 13 Millionen Franken unterstützt. Damit stärkt der FAN die UZH im Wettbewerb um die klügsten Köpfe aus aller Welt und investiert gemeinsam mit der UZH in die Wissenschaft von morgen.

www.fan4talents.uzh.ch

um damit beschädigte Blutgefässe zu reparieren.

zelle, sich in jeden beliebigen Zelltyp wie beispielsweise eine Muskel- oder Hautzelle zu entwickeln. Bei dieser Spezialisierung werden gewisse Gene der Zelle durch an die DNA angehängte Moleküle, sogenannte epigenetische Marker, ein- oder ausgeschaltet. Yamanaka entdeckte vier Gene – die Yamanaka-Faktoren –, die Proteine codieren, welche wie ein molekularer Radiergummi wirken: Sie können die epigenetischen Marker der Zelle löschen. Wenn dies geschieht, verwandelt sich die Zelle

Wie viele Fridays hat unsere Future noch?



Finden wirs raus.

Tages  **Anzeiger**

1 Jahr Tagi
digital lesen
für nur
CHF 159.-!



ta.media/uzhm

hat Saeedi von seinem vorherigen Arbeitsplatz, der Harvard Medical School, mitgebracht: ein Enzym namens D-Aminosäureoxidase (DAAO). Verpackt in ein Virus kann Saeedi dieses «chemogenetische Tool» – wie er es nennt – gezielt in ein ausgewähltes Organell der Zelle einschleusen. Dort funktioniert das Enzym als Ein- und Ausschalter für die Verwandlung der Zelle. «Geben wir die Aminosäure D-Alanin hinzu, wandelt das Enzym diese in Wasserstoffperoxid um. Dieses regt die Reprogrammierung an und erhöht die Ausbeute an Stammzellen», erklärt Saeedi.

In der Endphase des Verjüngungsprozesses fügt er die Aminosäure D-Cystein zu, die das Enzym zu Schwefelwasserstoff verarbeitet. «Schwefelwasserstoff ist ein kleines Molekül, das in der Biologie als Jungbrunnen gilt», schmunzelt der Forscher. Die Methode funktioniert: Nach einem Jahr Forschung konnte Saeedi erfolgreich pluripotente Stammzellen aus weissem Fettgewebe von Mäusen herstellen. Wie gross deren Risiko zur Tumorbildung ist, wird derzeit untersucht.

Nun bereitet er den nächsten Schritt des zweistufigen Verfahrens vor: Die pluripotenten Stammzellen sollen sich zu funktionierenden Endothelzellen spezialisieren. Man nennt diesen biologischen Prozess Redifferenzierung. «Dazu brauchen wir einen ausgeklügelten Cocktail aus Wachstumsfaktoren und Chemikalien sowie wiederum das chemogenetische Tool, um den Prozess zu steuern», erklärt Saeedi. Es ist das erste Mal, dass das chemogenetische Tool D-Aminosäureoxidase (DAAO) für eine Therapieform eingesetzt wird. Der Vorteil dieser Art der personalisierten Therapie mit induzierten Stammzellen: Der Empfänger kann zugleich der Spender sein. «Dem Patienten würden fünf Gramm Fett entnommen, daraus junge Endothelzellen gezüchtet und derselben Person wieder transplantiert», führt der Wissenschaftler aus.

Freier forschen

Welches Fettgewebe sich dazu am besten eignet, ist eine der Fragen, die Saeedis Forschung beantworten soll. Zudem wird er drei verschiedene Möglichkeiten testen, wie die frischen Endothelzellen zur beschädigten Gefässwand gelangen: Er injiziert die jungen Zellen in den Blutkreislauf der Maus oder direkt in die betroffene Stelle. Als dritte Möglichkeit wird er untersuchen, ob sich die Heilungschancen verbessern, wenn er die Zellen in einem chirurgischen Eingriff transplantiert. «Die Zellen zu injizieren, wäre die einfachste Variante für die zukünftige Behandlung von Menschen», ist der Forscher überzeugt.

Das ambitionierte Projekt des Wissenschaftlers wurde vom Fonds zur Förderung des akade-

mischen Nachwuchses (FAN) sowie von der Gebauer Stiftung unterstützt. «Als Wissenschaftler ist es herzerwärmend, wenn dein Projekt gefördert wird. Es zeigt, dass die Leute deine Ideen schätzen, dich unterstützen und dich sehen», sagt das Nachwuchstalent, das die Freude an der Wissenschaft antreibt. Gesehen zu werden, sei besonders für junge Forschende sehr wichtig. «Die Stellen für Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler sind begehrt. Förderbeiträge für die eigene Forschung von Stiftungen wie dem FAN sind deshalb eine grosse Chance.» Saeedi hat schliesslich genau das gefunden, was er sich nach seiner Postdoc-Stelle erträumt hat: mehr Freiheit in der Wissenschaft.

KONTAKT:

Soheil Saeedi, soheil.saeedi@uzh.ch

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC)

Das künftige Lebenselixier?

2012 erhielt der japanische Forscher Shin'ya Yamanaka den Nobelpreis für die Entdeckung der Yamanaka-Faktoren: Mit diesen vier Genen lassen sich die epigenetischen Markierungen einer Zelle ausradieren. Die Zelle, in Yamanakas Fall eine Hautzelle, verwandelt sich in eine induzierte pluripotente Stammzelle (iPSC) zurück, aus der sich jeder beliebige Zelltyp entwickeln lässt. Yamanakas Entdeckung sorgte für einen Aufschwung in der Stammzellenforschung: Nun konnte man Stammzellen aus beliebigen Körperzellen gewinnen, ohne dafür Embryos opfern zu müssen, was mit grossen ethischen Bedenken verknüpft ist. Ein weiterer Vorteil der neuen Stammzellenquelle: Der Empfänger der Stammzellentherapie kann zugleich der Spender sein – das Risiko der Transplantatabstossung entfällt.

Die medizinischen Anwendungen von iPSC sind vielfältig, doch das Fachgebiet hat noch zahlreiche Hürden zu überwinden. Denn eine Überdosis des Lebenselixiers hat schwere Nebenwirkungen: Die Zellen kippen in unaufhörliches Wachstum und bilden Tumore.