

## **Aufbau einer Stammzell-basierten ex vivo Gentherapie für die Behandlung des Glaukoms**

Das Glaukom (auch „Grüner Star“ genannt) ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung der inneren Netzhaut und gilt weltweit als eine der häufigsten Ursachen für eine Erblindung. Die Erkrankung ist durch eine Degeneration der retinalen Ganglienzellen charakterisiert, die die visuelle Information von der Netzhaut zum Gehirn leiten. Die fortschreitende Degeneration dieser Nervenzellen und ihrer Fortsätze führt bei den betroffenen Patienten zu einer typischen Aushöhlung des Sehnervenkopfes, und in Folge zu diskreten Gesichtsfeldausfällen und unter Umständen zu einer irreversiblen Erblindung. Nach Schätzungen sind weltweit ca. 70 Millionen Menschen von dieser Erkrankung betroffen, von denen wiederum mehr als 10% vollständig erblinden. In Deutschland geht man davon aus, dass etwa eine Million Menschen an einem Glaukom erkrankt sind. Ein erhöhter Augeninnendruck gilt als wichtigster Risikofaktor, der genaue Entstehungsmechanismus dieser Erkrankung ist allerdings noch nicht vollständig geklärt. Als weitere krankheitsrelevante Faktoren werden beispielsweise oxidativer Stress, mitochondriale Fehlfunktionen, vaskuläre Ursachen und ererbte Anlagen diskutiert. Eine Senkung des Augeninnendrucks stellt die bislang einzige klinisch erfolgreiche Methode dar, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen oder aufzuhalten. Allerdings ist eine solche Behandlung bei einigen Patienten wirkungslos. Zudem können auch Patienten mit einem normalen Augeninnendruck ein Glaukom - das sogenannte Normaldruckglaukom - entwickeln.

Basierend auf der Hypothese, dass ein Mangel an neurotrophen Faktoren (Eiweiße, die das Überleben und die Differenzierung von Nervenzellen regulieren) eine wesentliche Ursache für die Degeneration retinaler Ganglienzellen darstellt, wird intensiv an neuroprotektiven Therapieansätzen mit dem Ziel gearbeitet, über eine Applikation von neurotrophen Faktoren die Degeneration der retinalen Ganglienzellen aufzuhalten. Für diesen Therapieansatz ist es notwendig, neurotrophe Faktoren lokal begrenzt, kontinuierlich und über lange Zeiträume über die Blut-Netzhaut-Schranke in die Netzhaut einzuschleusen. Um dieses Ziel zu erreichen, soll ein Stammzell-basiertes intraokuläres Applikationssystem für therapeutisch relevante neurotrophe Faktoren etabliert werden. Dazu werden neurale oder mesenchymale Stammzellen mit neu entwickelten lentiviralen Vektoren genetisch so modifiziert, dass sie verschiedene auf retinale Ganglienzellen neurotroph wirkende Faktoren jeweils in Kombination mit einem Fluoreszenzprotein exprimieren. Durch den Einsatz geeigneter lentiviraler Vektoren sollen zudem mehrere verschiedene neurotrophe Faktoren in diesen Stammzellen gleichzeitig exprimiert werden, um so möglicherweise den therapeutischen Effekt zu verstärken. Um das therapeutische Potential der genetisch modifizierten Stammzellen zu untersuchen, werden die Zellen in die Augen von Mausmodellen transplantiert, bei denen eine Degeneration retinaler Ganglienzellen akut induziert wurde. Aufgrund der Expression der Fluoreszenzproteine können die transplantierten Zellen identifiziert und so ihre Überlebenszeit, Wanderung und Differenzierung in den Empfängeräugen analysiert werden. Der neuroprotektive Effekt der verschiedenen von den transplantierten Stammzellen exprimierten neurotrophen Faktoren und Faktor-Kombinationen wird in den Tiermodellen über histologische Untersuchungen quantitativ bestimmt. Wir erhoffen uns von diesen Experimenten Aufschluss über das therapeutische Potential einer Stammzell-basierten ex vivo Gentherapie für die Behandlung des Glaukoms. Perspektivisch könnte dieses Stammzell-basierte intraokuläre Applikationssystem zudem von Nutzen sein, um in geeigneten Tiermodellen das therapeutische Potential weiterer therapeutisch relevanter Faktoren für die Behandlung anderer klinisch bedeutsamer Augenerkrankungen - wie beispielsweise von retinalen oder choroidalen Neovaskularisationen oder degenerativen Erkrankungen der äußeren Netzhaut - zu untersuchen.