

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Reprogrammierte Zellen: Zukunft
der psychiatrischen Forschung? //**
**Reprogrammed cells: future of
psychiatric research?**

Sauerzopf U, Weidenauer A

Praschak-Rieder N, Kasper S

Sitte H, Willeit M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2018; 19 (2), 60-64

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



die lebendige Kraft

spüren

erleben

bewegen

意拳

YIQUAN

Meditation & Gesundheitstraining
lebendige Kraft für Körper und Geist

YIQUAN 意拳

(„I Tschuan“) lehrt uns in die Stille zu gehen, um frische Energie zu tanken.

Yiquan stärkt unsere Aufmerksamkeit und Willenskraft.
Ganz in Kontakt mit uns Selbst lernen wir innere Kraft aufzubauen.
Das Training umfasst stilles und bewegtes Qi Gong.
Durch harmonische Bewegungen schulen wir unsere Wahrnehmung
und legen wichtige Grundlagen für einen klaren, kraftvollen Zustand.
Tauche jetzt ein in dieses belebende Training aus China.

Genieße die Ruhe und finde den Weg Deiner inneren Kraft.

www.einfach-stehen.at

YIQUAN 意拳 Training: Donnerstag 17:30 - 18:30

Ort: KWAN UM Zen-Schule, Kolingasse 11/4, 1090 Wien

Kosten: 1x € 13.- | 3er Block € 36.- | 10er Block € 110.-

Einzeltraining: € 42.- Ort & Zeit nach Vereinbarung

1x GRATIS PROBETRAINING
...mach Dir gleich jetzt einen Termin aus!

jetzt anmelden:

Mag^a Anna Teichgräber

| 0650 / 921 91 92

| info@einfach-stehen.at

| www.einfach-stehen.at

Reprogrammierte Zellen: Zukunft der psychiatrischen Forschung?

U. Sauerzopf¹, A. Weidenauer¹, N. Prashak-Rieder¹, S. Kasper¹, H. Sitte², M. Willeit¹

Kurzfassung: Differenzierte somatische Zellen des Menschen können zu pluripotenten Stammzellen reprogrammiert werden. Diese induzierten pluripotenten Stammzellen können dann wieder zu verschiedenen Geweben ausdifferenziert werden, so auch zu verschiedenen Typen von Neuronen. Reprogrammierte neuronale Zellen erlauben es der neurowissenschaftlichen Forschung erstmals, lebende menschliche Neuronen *in vitro* zu untersuchen. Mit dieser Methode können nicht nur komplexe Interaktionen von Genen und ihren jeweiligen Polymorphismen (Epistase-Phänomene) abgebildet werden, sondern es können auch spezifische Neuronen mit der exakten genetischen Ausstattung eines Menschen beobachtet werden. Im Folgenden sollen Potentiale und Limi-

tationen dieser neuen Technik für die neuropsychiatrische Forschung dargestellt werden. Im Speziellen werden auch einige Befunde zur Wirkung von Psychopharmaka im Zellkulturmodell vorgestellt.

Schlüsselwörter: induzierte Neuronen, induzierte pluripotente Stammzelle, Krankheitsmodelle, Medikamentenentwicklung

Abstract: Reprogrammed cells: future of psychiatric research? Reprogrammed neuronal cells allow for the first time thorough investigation of live human neurons *in vitro*. Those cells are derived from differentiated somatic cells that can be reprogrammed to pluripo-

tent stem cells or directly to a cell population of choice, such as various neuronal sub types. This method does not only allow for the study of complex epistatic effects, but the examination of neurons representing the specific genetic constitution of a donor. This article will outline the potential as well as inherent limitations of this technique in the field of neuropsychiatric research as well as present some recent findings on the action of pharmaceutical compounds on phenotypes of reprogrammed cells. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (2): 60–4.**

Keywords: induced neurons, induced pluripotent stem cell, disease modelling, drug screening

■ Einleitung

Wissenschaftliche Forschung wird oft von der Entwicklung neuer Methoden angetrieben. Im Bereich der neuropsychiatrischen Forschung ist dieser Impuls besonders in den letzten Jahrzehnten spürbar. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahr 2003 wurde von großen Erwartungen begleitet. Obwohl genetische Faktoren bei vielen psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielen, konnte die psychiatrische Genetik ihre Versprechen einer treffsicheren Diagnostik und Therapie bisher nicht einlösen. Psychiatrische Erkrankungen sind polyätiologische, komplexe Erkrankungen. Es existieren einige wenige monogene Erkrankungen. Für polygenetische psychiatrische Erkrankungen kennt man einige wenige Hochrisikogene, dafür aber eine Vielzahl von Polymorphismen mit nur marginalem Beitrag zur Krankheitsentstehung.

Mittlerweile konnten in großen genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) viele dieser Polymorphismen mit geringem Effekt auf den Phänotyp beschrieben werden; die Anzahl ist weiter steigend [1]. Für die meisten dieser genetischen Varianten ist kein Pathomechanismus bekannt, andere wiederum werden bei einer Vielzahl von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen beschrieben, so dass ein spezifischer Mechanismus, welcher zur Entstehung einer Erkrankung führt, weiter unklar bleibt.

Die vielleicht größte Hürde der neuropsychiatrischen Forschung liegt vielleicht darin, klinische Phänotypen, Phänomene der Bildgebung, Merkmale auf zellulärer Ebene und den Genotyp zu integrieren und so zu neuen Krankheitskonzepten und davon abgeleitet zu innovativen Therapien zu gelangen.

Um Krankheitsprozesse zu verstehen und neue Methoden der Diagnostik und Therapie zu entwickeln, ist es notwendig, physiologische und pathologische Prozesse zu beobachten. Die neuropsychiatrische Forschung ist insofern ein Sonderfall, als es unmöglich bzw. ethisch nicht vertretbar ist, zu Forschungszwecken Gewebeprobe aus dem lebenden Gehirn zu entnehmen. Um Einblick in Pathomechanismen psychiatrischer Erkrankungen zu gewinnen, stehen eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, die uns jeweils nur einen Ausschnitt aus der Komplexität der Biologie dieser Erkrankungen zeigen können. Tierversuche erlauben zwar die Gewinnung von neuronalem Gewebe und die Untersuchung und Beeinflussung von hirneigenen Prozessen, bilden die Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen des Menschen allerdings nur unzureichend ab [2]. Im Fall einiger Erkrankungen können robuste Verhaltensparameter definiert werden, die sich im Modellorganismus in einer Weise präsentieren, die auf Veränderungen analog zu psychiatrischen Erkrankungen des Menschen schließen lassen.

Man könnte argumentieren, dass verminderte Präferenz für Zuckerlösung gegenüber Wasser in der Tat eine Analogie zur Anhedonie des depressiven Menschen darstellt. Zu erheben, ob ein Nagetier formal denkgestört ist, halluziniert oder ein Gefühl innerer Leere erlebt, stellt sich schwieriger dar. Die Unsicherheit, ob die beobachteten Veränderungen wirklich einer psychiatrischen Erkrankung des Menschen entsprechen, wird auf absehbare Zeit trotz immer eleganter werdender Modelle und Paradigmen nicht entfallen.

Diese Unsicherheit bezüglich der Verallgemeinerbarkeit des beobachteten Krankheitsprozesses besteht bei der Untersuchung von Post mortem-Gewebeprobe nicht. Häufig steht die Krankengeschichte des Patienten zur Verfügung und das Vorliegen psychopathologischer Charakteristika ist gut dokumentiert. Post mortem-Beobachtungen erlauben allerdings nur die Beschreibung von Veränderungen im Hirngewebe, das bereits durch ein Leben mit psychischer Erkrankung, einschließlich aller Behandlungseffekte und Lebensstilfaktoren, beeinflusst wurden.

Eingelangt am 10.04.2017, angenommen nach Review am 28.06.2017, Pre-Publishing Online am 31.07.2017

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und dem ²Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Ulrich Sauerzopf, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klin. Abteilung für Biologische Psychiatrie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: ulrich.sauerzopf@meduniwien.ac.at

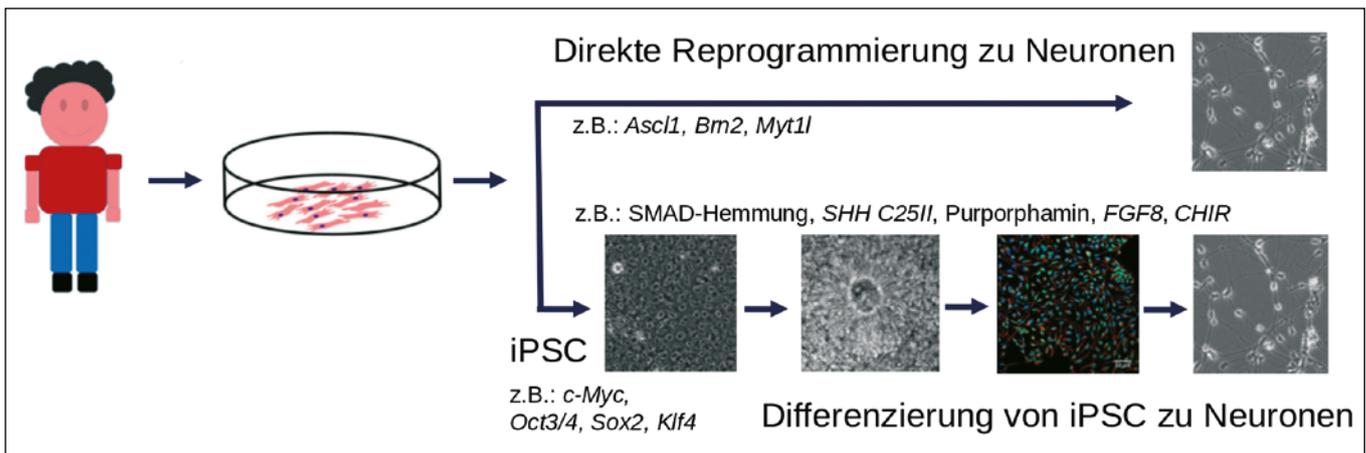


Abbildung 1: Nach Gewinnung von Fibroblasten besteht die Möglichkeit zur direkten Reprogrammierung zum gewünschten Zelltyp (oben) oder zur Reprogrammierung zur pluripotenten Stammzelle (iPSC), die dann entweder direkt untersucht oder in den gewünschten Zelltyp ausdifferenziert werden kann. Die beschriebenen Methoden sind geeignet, dopaminerge Neuronen zu generieren.

Reprogrammierte Zellen hingegen sind ein Werkzeug, welches es uns erlaubt, das komplette Erbgut eines Patienten mit bekanntem Phänotyp nicht Gen für Gen, sondern in der Bildung einer funktionellen Einheit, eines Neurons, unter Laborbedingungen zu untersuchen und Veränderungen von Morphe und Funktion zu beschreiben.

■ Reprogrammierte Zellen

Reprogrammierte Zellen sind somatische, differenzierte Zellen, die ihre bisherige Identität und Funktion verloren haben und in einen anderen Zelltyp transformiert worden sind. Das heißt, die Zellen verfügen über die genetische Ausstattung des Spenders und sind daher auch in der Lage, komplexe epistatische Effekte abzubilden.

Um reprogrammierte Zellen zu gewinnen, stehen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung. Somatische ausdifferenzierte Zellen können in einen undifferenzierten Zustand zu pluripotenten Stammzellen (iPSC) transformiert und dann zu einer anderen Zellpopulation ausdifferenziert werden [3, 4]. Dies gelang erstmals mit Hilfe der so genannten Yamanaka-Faktoren (*c-Myc*, *Klf4*, *Oct4* und *Sox2*) im Jahr 2006. Die iPSCs können sich grundsätzlich in Zellen aller drei Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Entoderm) differenzieren. Durch angepasste Protokolle können auch spezifische neuronale Subpopulationen und Gliazellen gewonnen werden.

Eine alternative Möglichkeit besteht darin, die pluripotente Stammzelle durch Einbringung von Transkriptionsfaktoren (z. B. *Ascl1*, *Brn2*, *Myt11*) direkt in eine andere Zellpopulation zu transformieren [5]. Auf diesem direkten Weg geht weniger epigenetische Information verloren als bei der Ausdifferenzierung von iPSC, die Zellen machen allerdings möglicherweise pathogenetisch relevante Entwicklungsschritte nicht durch, die bei der Ausdifferenzierung von Stammzellen beobachtet werden könnten.

Es stehen heute eine Reihe anderer Methoden zur Reprogrammierung zur Verfügung, die sich unter anderem in der Effizienz der Reprogrammierung, ihrem Potential Mutationen auszulösen, sowie dem zeitlichen Verlauf der Überexpression von Fremdprotein unterscheiden [6]. In der Regel werden

virale Vektoren eingesetzt, um Gen-Sequenzen, welche für Transkriptionsfaktoren kodieren, in die Zielzelle einzuschleusen, wo diese dann exprimiert werden (Abb. 1).

Die Methoden, Zellen umzuprogrammieren, werden immer mehr verfeinert. Die Protokolle werden weiterentwickelt, so dass die Generierung von immer mehr Zelltypen, sowie eine präzisere räumliche und zeitliche Zuordnung der gewonnenen Zellen zu einem im menschlichen Gehirn vorkommenden Zelltyp erreichbar sein werden. Mittlerweile stehen neben den integrierenden Vektoren (z. B. lentivirale Vektoren) noch eine Vielzahl von nicht ins Genom integrierenden Vektoren (wie Plasmid-Vektoren oder Sendaivirus-Vektoren) zur Verfügung [6]. Für die psychiatrische Forschung ist derzeit die onkogenetische Wirkung mancher Vektoren, sowie ihre Eigenschaft, Immunreaktionen gegen den Vektor und zum Teil die reprogrammierte Zelle auszulösen, von geringerer Relevanz. Im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen, allen voran der Parkinson-Erkrankung, wird die Zell-Ersatztherapie mittels reprogrammierter Zellen bereits im Tiermodell erprobt [7, 8]. Für künftige klinische Anwendungen am Menschen sind sichere, verträgliche und stabile Systeme unumgänglich.

Theoretisch eignet sich jede kernhaltige Zelle zur Reprogrammierung. Da in der Vergangenheit ein Großteil der Pionierarbeit mit Fibroblasten erfolgt ist, sind diese bis heute die am häufigsten genutzte Zellart [9]. Da die Gewinnung von Fibroblasten mittels Stanzbiopsie relativ invasiv ist, gewinnen andere Zellen, wie zum Beispiel mononukleäre Blutzellen, Haarfollikelkeratinozyten oder squamöse Zellen aus Urin, zunehmend an Bedeutung.

Bei der Reprogrammierung zu induzierten pluripotenten Stammzellen geht ein großer Teil der epigenetischen Prägung verloren. Es gibt allerdings Hinweise, dass reprogrammierte Stammzellen einen Teil der epigenetischen Eigenschaften des Ursprungsgewebes beibehalten, was sich darin äußert, dass sie präferentiell in Zelltypen dieses Keimblatts ausdifferenzieren [10–12]. In einer neueren Studie kamen die Autoren allerdings zu dem Schluss, dass sich die intra-individuellen Unterschiede in Genetik und Epigenetik des Spenders deutlicher als das Ursprungsgewebe der Zellen auf ihre weitere Differenzierung auswirken [13].

Interessant sind neueste Hinweise, dass auch nicht-genetische Faktoren, die *in vivo* zur Krankheitsentstehung beitragen, in reprogrammierten Zellen abgebildet werden können. In einer Arbeit wurden reprogrammierte dopaminerge Mittelhirnzellen eines eineiigen Zwillingspaars mit einer für Parkinson disponierenden Mutation der Glukozerebrosidase untersucht. Einer der Zwillinge litt an der Parkinson-Erkrankung, der andere nicht. Die Autoren konnten in den Zellen des erkrankten Zwillinges eine signifikante Reduktion der Verfügbarkeit von Dopamin sowie deutliche Steigerung der Aktivität des Dopamin-abbauenden Enzyms Monoaminoxidase B beobachten [14]. Alpha-Synuclein war, obwohl quantitativ nicht verschieden, beim erkrankten Zwilling verstärkt in den Neuriten zu finden. Die Autoren spekulieren, dass epigenetische Modifikationen von Genen des Zytoskeletts den Alpha-Synuclein-Transport in diesem Modell beeinflussen könnten.

Die Interpretation von publizierten Resultaten aus reprogrammierten Zellen ist sehr komplex und bisher gibt es, aufgrund der Neuheit der Methode, kaum replizierte Ergebnisse. Um Daten in einem sich methodisch rasant entwickelnden Feld vergleichbar zu halten, ist die präzise Beschreibung der reprogrammierten Zellen notwendig. Um zum Beispiel eine dopaminerge Zelle zu charakterisieren, ist mehr notwendig als der Nachweis von Tyrosin-Hydroxylase oder des Dopamintransporters. Neben der morphologischen Beschreibung ist eine detaillierte Analyse der exprimierten Gene sowie ihrer elektrophysiologischen Charakteristika erforderlich, um die verschiedenen Populationen von dopaminergen Zellen trennen zu können [15, 16]. Insbesondere aus Stammzellen differenzierte Neuronen gelten als relativ unreif. Dies mag ein Vorteil sein, wenn man davon ausgeht, dass pathologische Prozesse bereits genetisch angelegt sind oder sich in der frühen Entwicklung manifestieren.

Die Mehrzahl der psychiatrischen Erkrankungen manifestiert sich allerdings erst im späten Jugend- und frühen Erwachsenenalter. Im Fall der Schizophrenie sind jedoch eine Anzahl intrauteriner Risikofaktoren sowie diskreter psychologischer Auffälligkeiten bereits lange vor Ausbruch der Erkrankung, im Kindes- und Jugendalter, beschrieben [17]. Die Möglichkeit, reprogrammierte Zellen mit Progerin zu behandeln und schneller reifen und altern zu lassen, wurde bereits in Hinblick auf Modelle der Parkinson-Erkrankung beschrieben [18]. Ob dies analog zur physiologischen Reifung stattfindet und die Modelle eher der In-vivo-Situation zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation entsprechen, ist offen.

■ Krankheitsmodelle

Die Möglichkeit, lebende neuronale Zellen von Patienten *in vitro* untersuchen zu können, hat in der wissenschaftlichen Gemeinschaft große Resonanz gefunden. Da die Erzeugung von reprogrammierten Zellen mit erheblichem finanziellen und personellen Aufwand verbunden ist, hat man versucht, möglichst geeignete Patienten mit hohem genetischen Beitrag zum Krankheitsbild zu untersuchen. Hierbei sticht die – vergleichsweise kleine – Gruppe der monogenen psychiatrischen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Rett-Syndrom [19] hervor, ebenso wie Fälle komplexer polyätiologischer Erkrankungen mit hohem genetischen Beitrag, wie zum Beispiel psycho-

tische Patienten mit „disrupted in schizophrenia 1“ (DISC1-) Mutation [20], familiär gehäufte Fälle von Schizophrenie und schizophrene Patienten mit Beginn der Erkrankung in der frühen Kindheit. Es gibt publizierte Krankheitsmodelle zur Schizophrenie und Bipolaren Störung (Review siehe [21]), Sucht [22] und Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis (Review siehe [23]).

■ Potential für neue Therapien?

Neben der Suche nach neuen Zielstrukturen zu Beginn der Entwicklung neuer Medikamente liegt das wohl größte Potential reprogrammierter Neuronen in der Möglichkeit der präklinischen Testung von Arzneimitteln. Reprogrammierte Neuronen sind elektrisch und metabolisch aktiv; ihre Oberflächenproteine entsprechen weitgehend denen natürlich vorkommender Neurone inklusive ihrer intrazellulären Signalwege.

2016 wurden von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen Methoden zur Generierung von serotonergen Neuronen mit einem Genexpressionsmuster ähnlich dem der Zellen der Raphekerne veröffentlicht [24, 25]. Beide Gruppen beschreiben signifikante Erhöhung der Serotoninkonzentration im Medium nach Zugabe des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Escitalopram. Lu und Kollegen beobachteten einen Zeit- und Konzentrations-abhängigen Effekt auf die Serotoninkonzentration im Medium bei dem die Serotonin-Wiederaufnahme hemmenden und Serotonin freisetzenden Analgetikum Tramadol sowie mit Escitalopram [25]. Die Autoren schlagen vor, dieses Modell in Zukunft zur In-vitro-Testung serotonerg wirksamer Medikamente heranzuziehen. Diese Modelle sind die bisher ersten erfolgreichen Abbildungen serotonerger Neurotransmission *in vitro* [26] und können in Zukunft nicht nur zur Beurteilung neuer Substanzen mit Beeinflussung des Serotoninsystems, sondern auch zur Aufklärung molekularer Mechanismen psychiatrischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Depression, beitragen.

Für die Identifikation neuer therapeutischer Zielstrukturen und Wirkmechanismen mit Hilfe reprogrammierter Zellen ist die Beschreibung eines pathologischen Phänotyps auf der Ebene einzelner Zellen oder Netzwerke unabdinglich. In Studien zu reprogrammierten Zellen von Patienten mit Schizophrenie wurden erste Unterschiede zu Gesunden identifiziert, welche sich durch Zugabe von Medikamenten normalisieren ließen.

In zwei dieser Studien wurde Verminderung des „post-synaptic density proteins“ PSD-95 [27, 28] beschrieben. In der Arbeit von Brennand und Kollegen fiel außerdem eine deutliche Verminderung der Zell-Zell-Kontakte in den reprogrammierten Zellen der Patienten auf [27]. Dies wurde durch die verminderte Ausbreitung eines farbmarkierten, abgeschwächten Tollwutvirus innerhalb der Zellkultur nachgewiesen. Die Verminderung der Zell-Zell-Kontakte, ebenso wie Veränderungen der Expression von Neuregulin 1 sowie einiger Glutamatrezeptoren (GRIK1, GRM7 und GRIN2A) und einiger weiterer Gene wurde durch Behandlung mit Loxapin normalisiert. Kurioserweise gelang dies nicht in analoger Weise durch Zugabe anderer Antipsychotika, so dass die Relevanz dieser Befunde *in vivo* anzuzweifeln ist.

Die Vermehrung von reaktiven Sauerstoffspezies wurde in reprogrammierten Zellen [29, 30] und nicht reprogrammierten Zellen [28] von Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen. Die Menge der Sauerstoffradikale konnte in neuronalen Vorläuferzellen durch Zugabe von Valproat signifikant reduziert werden und war in der Folge nicht mehr signifikant verschieden von unbehandelten Zellen gesunder Probanden [30]. Die Behandlung mit Valproat konnte zudem erhöhte Konzentration von Kalium und Zink in neuronalen Vorläuferzellen normalisieren [31]. Die Bedeutung dieser Befunde ist nicht abschließend geklärt.

Der bisher vermutlich eindrucksvollste Versuch, die Wirkung beziehungsweise Nicht-Wirkung eines Medikaments im Zellkulturmodell darzustellen, wurde von Mertens und Kollegen unternommen [32]. Hierfür wurden sechs Patienten unter Lithium-Monotherapie prospektiv untersucht. Die reprogrammierten neuronalen Zellen der Patienten, ihrer Genexpression nach ähnlich zu Gyrus-dentatus-Neuronen des Hippocampus, zeigten im Unterschied zu jenen gesunder Probanden deutlich größere elektrische Erregbarkeit. In Zellen, welche von Patienten gewonnen wurden, die klinisch von einer Lithiumgabe profitiert hatten, konnte eine Normalisierung dieser Übererregbarkeit festgestellt werden, nicht jedoch in Zellen der Patienten, die auch klinisch kein Ansprechen auf Lithiumtherapie gezeigt hatten.

Zusammenfassung

Die Techniken zur Gewinnung von reprogrammierten Zellen sind komplex und werden schnell weiterentwickelt. Bisher konnte kein allgemein akzeptiertes „In-vitro-Krankheitsmodell“ entwickelt werden, das neue Tore für Forschung und Entwicklung in der Psychiatrie aufstößt oder zumindest erlaubt, Pharmaka zuverlässig zu testen. Nichtsdestotrotz sind die Möglichkeiten, erstmals patientenspezifisch In-vitro-Untersuchungen zu psychiatrischen Krankheiten anzustellen, enorm. Es wird in der Zukunft notwendig sein, die Validität

der Zellkulturmodelle sowohl klinisch, als auch mit Hilfe der bildgebenden Verfahren zu überprüfen. Hierfür ist ein Phänotyp, der sowohl *in vivo*, als auch *in vitro* beobachtet werden kann, essentiell. Bisher ist nicht bekannt, ob beobachtete Veränderungen so auch im lebenden Menschen vorkommen und wenn ja, ob diese auch eine Rolle für die Entstehung oder Aufrechterhaltung der psychiatrischen Symptomatik spielen.

Relevanz für die Praxis

Derzeit existiert keine klinische Anwendung für reprogrammierte Zellen. Einsatzgebiete von reprogrammierten Zellen, insbesondere im Sinne einer Zellersatztherapie bei neurodegenerativen Erkrankungen oder beim Schlaganfall, werden derzeit befohrt. Diese therapeutischen Ansätze sind allerdings im Moment in der Routinebehandlung noch nicht anwendbar. Derzeit existieren keine Konzepte für zellbasierte Therapien in der Psychiatrie. Nichtsdestotrotz haben reprogrammierte Zellen das Potential, im Bereich der Erforschung von Pathomechanismen und in der Medikamentenentwicklung neue Impulse zu setzen.

Dr. med. univ. Ulrich Sauerzopf



Oktober 2008 bis Juli 2015 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. Diplomarbeit „Untersuchung zum Wachstum zu *P. falciparum* in neonatalem Blut.“ 2012 bis 2013 Forschungsaufenthalt in Lambaréné, Gabun. Seit 2015 wissenschaftliche Arbeit in der Arbeitsgruppe von Matthias Willeit an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Untersucht derzeit das Dopaminsystem bei Schizophrenie und Suchterkrankungen mit Hilfe von Positronenemissionstomographie. Arbeitet im Rahmen einer Dissertation derzeit an der Etablierung und Validierung eines Zellkulturmodells für prä-synaptische Funktionsstörungen des Dopaminsystems bei Schizophrenie.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Psychiatric Genetics Consortium SWG. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421–7.
2. Jones C, Watson D, Fone K. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacology* 2011; 164: 1162–94.
3. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861–72.
4. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663–76.
5. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Südhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature* 2010; 463: 1035–41.
6. Hu K. Vectorology and factor delivery in induced pluripotent stem cell reprogramming. *Stem Cells Develop* 2014; 23: 1301–15.
7. Kriks S, Shim J-W, Piao J, Ganat YM, et al. Dopamine neurons derived from human ES cells efficiently engraft in animal models of Parkinson's disease. *Nature* 2011; 480: 547–51.
8. Hallett PJ, Deleidi M, Astradsson A, Smith GA, et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell* 2015; 16: 269–74.
9. Raab S, Klingenstein M, Liebau S, Linta L. A comparative view on human somatic cell sources for ipsc generation. *Stem Cells Int* 2014; 2014.
10. Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2010; 467: 285–90.
11. Kim K, Zhao R, Doi A, Ng K, et al. Donor cell type can influence the epigenome and differentiation potential of human induced pluripotent stem cells. *Nature Biotechnol* 2011; 29: 1117–9.
12. Vaskova E, Stekleneva A, Medvedev S, Zakian S. Epigenetic „memory“ phenomenon in induced pluripotent stem cells. *Acta Natur* 2013; 5: 19.
13. Kytälä A, Moraghebi R, Valensisi C, Kettunen J, et al. Genetic Variability overrides the impact of parental cell type and determines iPSC differentiation potential. *Stem Cell Rep* 2016; 6: 200–12.
14. Woodard CM, Campos BA, Kuo S-H, Nirenberg MJ, et al. iPSC-derived dopamine neurons reveal differences between monozygotic twins discordant for Parkinson's disease. *Cell Rep* 2014; 9: 1173–82.
15. Hartley B, Tran N, Ladran I, Reggio K, Brennand K. Dopaminergic differentiation of schizophrenia hiPSCs. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 549–50.
16. Srikanth P, Young-Pearse TL. Stem cells on the brain: modeling neurodevelopmental and neurodegenerative diseases using human induced pluripotent stem cells. *J Neurogen* 2014; 28: 5–29.
17. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, „just the facts“: What we know in 2008: Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res* 2008; 106: 89–107.
18. Miller JD, Ganat YM, Kishinevsky S, Bowman RL, et al. Human iPSC-based modeling of late-onset disease via progenitor-induced aging. *Cell Stem Cell* 2013; 13: 691–705.
19. Marchetto MC, Carromeu C, Acab A, Yu D, et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010; 143: 527–39.
20. Chiang C, Su Y, Wen Z, Yoritomo N, et al. Integration-free induced pluripotent stem cells derived from schizophrenia patients with a DISC1 mutation. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 358.
21. Sauerzopf U, Sacco R, Novarino G, Niello M, et al. Are reprogrammed cells a useful tool for studying dopamine dysfunction in psychotic disorders? A review of the current evidence. *Eur J Neurosci* 2017; 45: 45–57.
22. Sheng Y, Filichia E, Shick E, Preston KL, et al. Using iPSC-derived human DA neurons from opioid-dependent subjects to study dopamine dynamics. *Brain Behav* 2016; 6: e00491.
23. Beltrão-Braga PC, Muotri AR. Modeling autism spectrum disorders with human neurons. *Brain Res* 2016; 49–54.
24. Vadodaria K, Mertens J, Paquola A, Bardy C, et al. Generation of functional human serotonergic neurons from fibroblasts. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 49–61.
25. Lu J, Zhong X, Liu H, Hao L, Huang CT-L, et al. Generation of serotonin neurons from human pluripotent stem cells. *Nature Biotechnol* 2016; 34: 89–94.
26. Soliman M, Aboharb F, Zeltner N, Studer L. Pluripotent stem cells in neu-

ropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 1241–9.

27. Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhardt C, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 473: 221–5.

28. Robicsek O, Karry R, Petit I, Salman-Kesner N, et al. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in

hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 1067–76.

29. Brennand K, Savas JN, Kim Y, Tran N, et al. Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 361–8.

30. Paulsen B da S, Maciel R de M, Galina A, Silveira MS da, et al. Altered oxygen

metabolism associated to neurogenesis of induced pluripotent stem cells derived from a schizophrenic patient. *CellTranspl* 2012; 21: 1547–59.

31. Paulsen B da S, Cardoso SC, Stelling MP, Cadilhe DV, Rehen SK. Valproate reverts zinc and potassium imbalance in schizophrenia-derived reprogrammed cells. *Schizophr Res* 2014; 154: 30–5.

32. Mertens J, Wang QW, Kim Y, Yu DX, et al., Pharmacogenomics of Bipolar Disorder Study. Differential responses to lithium in hyperexcitable neurons from patients with bipolar disorder. *Nature* 2015; 527: 95–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)