

Gewebestammzellen und Entwicklungsbiologie

Die Quellen der Regeneration

Gewebestammzellen sind die treibenden Kräfte für Wachstum und Regeneration. Sie sorgen bei Verschleiß und Verletzungen für Nachschub an neuen Zellen. Traditionell ist Deutschland eine Hochburg für Entwicklungsbiologen und Biomediziner, die sich auf die Erforschung von Gewebestammzellen spezialisiert haben. An Modellorganismen ergründen sie die molekularen und zellulären Abläufe, die deren bemerkenswerte Selbstheilungsfähigkeiten ausmachen. Aber auch mit der komplexen Natur der Blutstammzellen beschäftigt sich eine große Zahl von Fachleuten. Die Expertise soll in der GSCN-Fachgruppe weiter zusammenwachsen.

Adulte Stammzellen sind die unerlässliche Regenerationsreserve für Gewebe und Organe. Deshalb stehen sie naturgemäß im Fokus von Entwicklungsbiologen. Traditionell gilt Deutschland in dieser Fachdisziplin als Hochburg: Mit Hans Spemann und Christiane Nüsslein-Vollhard sind gleich zwei deutsche Entwicklungsbiologen mit dem Nobelpreis für ihre Pionierleistungen ausgezeichnet worden. An den Forschungsorganisationen wie der Max-Planck-Gesellschaft, Helmholtz-Gemeinschaft, Leibniz-Gemeinschaft und Fraunhofer-Gesellschaft und zahlreichen Universitäten ist das Feld institutionell stark verankert. Kein Wunder also, dass wesentliche Impulse zum Verständnis von Regenerationsprozessen und zur Biologie von Gewebestammzellen aus deutschen Laboren kommen. Das belegt auch die erste Jahreskonferenz des German Stem Cell Network (GSCN), bei der Wissenschaftler zu diesem Forschungsfeld die meisten Beiträge präsentiert hatten. Auch aufgrund der Gesetzeslage, welche die Arbeit mit humanen embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) nur mit

importierten Zellen erlaubt, haben sich viele Forscher auf die Arbeit mit Gewebestammzellen konzentriert.

Modellorganismen mit faszinierenden Fähigkeiten

Um den Grundlagen der Regeneration auf die Spur zu kommen, ist es wichtig, ihre natürlichen Abläufe im Detail zu verstehen. Für solche Fragestellungen haben sich Forscher einige Tierarten mit erstaunlichen Regenerationsfähigkeiten ausgesucht: Plattwürmer, Taufiegen, Fische, Amphibien oder Mäuse stehen Entwicklungsbiologen hierzulande Modell. Im Fall von Elly Tanaka ist es der mexikanische Salamander Axolotl, der berühmt ist, weil bei ihm verlorene Gliedmaßen wieder völlig intakt nachwachsen. Tanaka arbeitet am DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) und ist eine der Initiatoren der GSCN-Fachgruppe „Gewebestammzellen und Entwicklungsbiologie“. Mit ihrem Team ist Tanaka bereits einigen Geheimnissen der Axolotl-Regeneration auf die Spur gekommen. Eine Erkenntnis: An Amputationsstellen entsteht nicht wie lange gedacht ein Zellklumpen aus pluripotenten Stammzellen, sondern ein Gemisch von Vorläuferzellen, die sich teilen können, aber bereits eingeschränkt in ihrem Entwicklungspotenzial sind. „Sowohl Stammzellaktivierung als auch Dedifferenzierung spielen beim Nachwachsen der Körperteile eine Rolle“, sagt Tanaka. Wie werden bei Verletzungen die Stammzellen im Gewebe aktiviert, wie spezialisierte Zellen zu Vorläuferzellen zurückgestuft? Dazu sucht Tanaka mit ihren Mitarbeitern nach Schlüssel molekülen, die den Startschuss für den Regenerationsprozess geben. Aber auch andere Mechanismen untersuchen die Dresdner Entwicklungsbiologen im Detail. So wollen sie auch

Sonderforschungsbereich 873

Aufrechterhaltung und Differenzierung von Stammzellen

Der Sonderforschungsbereich SFB873 „Aufrechterhaltung und Differenzierung von Stammzellen“ an der Universität Heidelberg zielt darauf ab, die regulatorischen Prinzipien aufzuklären, die der Balance zwischen Aufrechterhaltung, Proliferation und Differenzierung von Stammzellen zugrunde liegen.

Die 21 Arbeitsgruppen des SFB873 untersuchen ein weites Spektrum von Modellsystemen von Pflanzen bis hin zum Menschen. So sollen die Eigenschaften individueller Stammzellsysteme analysiert und ein universeller molekularer „Stammzellcode“ identifiziert werden. Unser

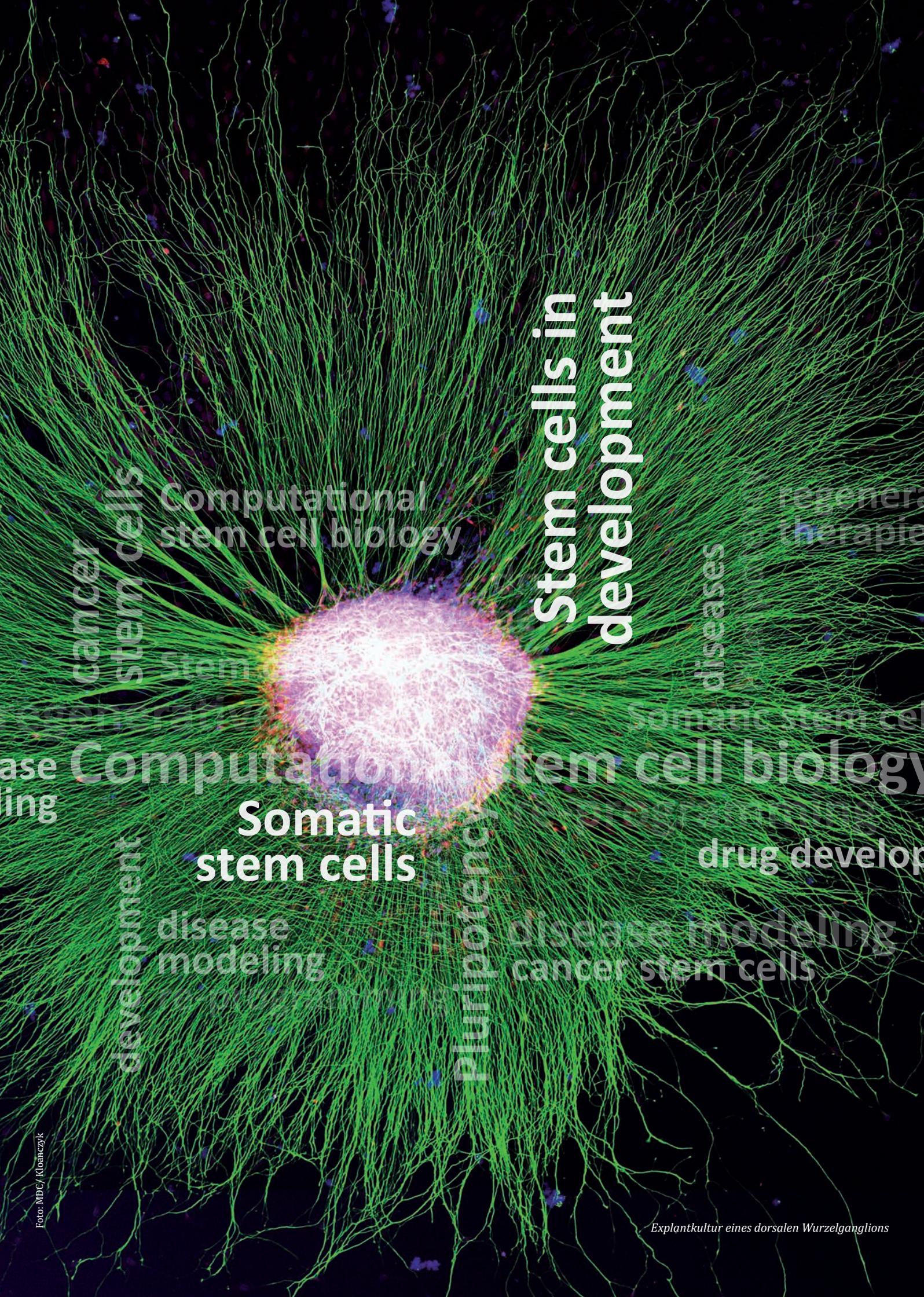
Konsortium weist daher eine breite, international ausgewiesene Expertise von Entwicklungsbiologie bis hin zur mathematischen Modellierung auf. Mit unseren Ergebnissen hoffen wir maßgeblich zu einem besseren Verständnis grundlegender Stammzellbiologie beizutragen und so das Fundament für anwendungsorientierte Forschung zu legen.

Centre for Organismal Studies (COS)

Im Neuenheimer Feld 230
69120 Heidelberg
www.sfb873.de

SFB873





cancer stem cells

Computational stem cell biology

Stem cells in development

regenerative therapies

diseases

aging

Computational stem cell biology

Somatic stem cells

Somatic stem cells

drug development

development

disease modeling

Pluripotency

disease modeling cancer stem cells

klären, durch welche Kommandos Vorläuferzellen dazu übergehen, einen spezialisierten Zelltyp zu formen.

Muskelstammzellen im Visier

Letztlich wollen die Grundlagenforscher so verstehen, wie man Regenerationsvorgänge auslösen, begünstigen und steuern kann. Motiviert werden die Experimente von der Hoffnung, dass beteiligten Moleküle auch beim Menschen noch vorhanden sind und durch bestimmte Methoden vielleicht wieder aktiviert werden können. Dieses Ziel verfolgt Thomas Braun, Direktor am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung im hessischen Bad Nauheim. Braun, Co-Initiator der GSCN-Fachgruppe, ist adulten Stammzellen im Skelettmuskelgewebe auf der Spur, den sogenannten Satellitenzellen. „Wir haben wichtige Regulatoren gefunden, die die Selbsterneuerung dieser Stammzellen kontrollieren und aktivieren“, sagt Braun. Dabei richten die Max-Planck-Forscher ein Augenmerk auch auf einen Muskel, der eigentlich für seine geringen Regenerationsfähigkeiten bekannt ist: Das Herz. Bei Mäusen hat Brauns Team eine Gruppe von Stammzellen identifiziert, die zur Erneuerung von Herzmuskelzellen beitragen kann. Etliche Hinweise deuten darauf hin, dass neue Herzmuskelzellen in Stresssituationen ihr Entwicklungsprogramm „zurückspulen“ können und dadurch wieder teilungsfähig werden. Solche „dedifferenzierten“ Herzmuskelzellen ähneln in verschiedener Hinsicht Gewebestammzellen. Den Max-Planck-Forschern ist es gelungen, die für diesen Prozess notwendigen Gene zu identifizieren. „Das Säugerherz ist prinzipiell dazu in der Lage, Regenerationsprozesse anzustoßen“, resümiert Braun, „unter normalen Umständen reichen diese aber nicht aus, um Herzschädigungen zu heilen.“ Ziel sei es nun Wege zu finden, durch die die Bildung neuer Herzmuskelzellen aus den Herzstammzellen angekurbelt werden könne.

Forschungslandschaft in Deutschland

Nahezu für alle Gewebearten in Tieren und Menschen und selbst in Pflanzen sind Forscher in Deutschland dabei, die Biologie von Stammzellen zu erforschen. Die

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt spezielle Verbundprojekte für die grundlegende Erforschung von Stammzellen, etwa im Rahmen von Sonderforschungsbereichen wie dem SFB 655 in Dresden oder dem SFB 873 in Heidelberg. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) wiederum fördert insbesondere anwendungsorientierte Forschung. Auch auf europäischer Ebene sind deutsche Stammzellforscher in Verbänden organisiert, die von der europäischen Kommission finanziell unterstützt werden. Die Projekte sind schon heute Ausweis für die Dynamik und bestehende Expertise zur Stammzellforschung in Deutschland. Der folgende Überblick beleuchtet nur einige der Kernfelder, die deutsche Gewebestammzellforscher untersuchen.

Stammzellen im Blut

Dem Blut als reichhaltige Quelle für Gewebestammzellen gilt traditionell die besondere Aufmerksamkeit vieler Forscher. Hier beschäftigen sich etliche Arbeitsgruppen bundesweit mit mesenchymalen Stammzellen (MSCs) und hämatopoetischen Stammzellen (HSCs), was auch mit dem hohen Potenzial dieser Zellen für klinische Anwendungen zu tun hat (siehe auch „Stammzellen in Regenerativen Therapien“). Forscherteams um Anthony Ho und Andreas Trumpp in Heidelberg und Albrecht Müller von der Universität Würzburg studieren das genetische und epigenetische Profil von MSCs, ihre Bedeutung für die Stammzellnischen und loten ihre besonderen Eigenschaften für regenerative Therapien aus. Unterschiedliche Klassen von Blutstammzellen und die Bedeutung der DNA Reparatur in HSCs wurden von Claudia Waskow vom Dresdener CRTD, Andreas Trumpp und Michael Milsom in Heidelberg aufgedeckt. Forscher um Gerd Klein vom Tübinger Universitätsklinikum und Cornelia Lee-Thedieck vom Karlsruher Institut für Technologie sind den Geheimnissen der hämatopoetischen Stammzellnische auf der Spur.



Foto: Wikimedia CC, Axolotl in der biologischen Lehrsammlung der Universität Konstanz, Faldrian

Fraunhofer EMB

Lebende Zellen optimal transportieren

Wissenschaftler müssen Zellkulturen häufig mit Kollegen in anderen Instituten, mit Industriepartnern oder anderen Anwendern austauschen. Häufig werden die Zellen in eingefrorenem Zustand transportiert. Allerdings kann beim Einfrieren – das mehrere Stunden dauert – den Zellen ein irreparabler Schaden zugefügt werden. Auch beim späteren Auftauen besteht die Gefahr, dass die Zellen absterben. Dann muss eine neue Zellkultur angefordert und wieder transportiert werden, bevor die Forscher gut ein bis zwei Wochen später die geplanten Experimente und Analysen beginnen können. Damit lebende Zellen optimal transportiert werden können



mit dem sich lebende Zellen schonend bei ihren optimalen Kulturbedingungen, zum Beispiel bei 37 Grad Celsius und einem Kohlendioxidgehalt (CO₂) von 5 Prozent, bis zu 48 Stunden lang transportieren lassen. Der zum Patent angemeldete Mini-Inkubator ist leicht und nicht größer als eine Paketschachtel. Ein interner Lithium-Ferrum-Akku betreibt die elektronisch geregelte Heizung oder Kühlung und die CO₂-Versorgung.

wurde an der Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie (EMB) in Lübeck ein transportabler Zellinkubator konstruiert,

Integrierte Sensoren überwachen und speichern diese Parameter, die zudem variabel einstellbar sind. Die eingebaute CO₂-Kartusche lässt sich von außen wieder befüllen. Nun ist die Prototypentwicklung durch die Ingenieure zusammen mit den Wissenschaftlern abgeschlossen; die Zelltransportbox ist jetzt reif für die Serienproduktion.

Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB
Paul-Ehrlich-Straße 1-3, 23562 Lübeck, Germany

www.emb.fraunhofer.de

Kontakt: hans-peter.spengler@emb.fraunhofer.de
sandra.schumann@emb.fraunhofer.de





Diese Nische untersucht auch eine eigene DFG-Forschergruppe (FOR 2033), die von Forschern in München koordiniert wird. Als alternative Quelle für HSCs ist zudem Nabelschnurblut sehr interessant. In einem BMBF-Verbundprojekt tüfteln Forscher der RWTH Aachen, der Universität Würzburg und der MHH Hannover an Rezepten, um diese vielseitigen Zellen besser im Labor vermehren zu können. Auch am Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Essen hat sich unter der Leitung von Peter Horn ein schlagkräftiges Team aus Forschergruppen zusammengefunden. Hier arbeiten auch Forscher um Hannes Klump und Bernd Giebel an den molekularen Grundlagen von HSCs und weiteren Stammzellpopulationen.

Regeneration in Organen

Das Team um Heiko Lickert vom Helmholtz-Zentrum München hingegen konzentriert sich auf Regulatoren, die für die Bildung von β -Zellen der Bauchspeicheldrüse eine Schlüsselrolle spielen – solche Faktoren sind wesentlich für die Gewinnung von Insulin-produzierenden Zellen, und damit Grundlage für eine künftige Zellersatztherapie bei Diabetikern. Auf solche Regulatoren hat es auch Francesca Spagnoli am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin-Buch abgesehen. Sie untersucht, wie sich Leberzellen zu β -Zellen umprogrammieren lassen. Auf die Entwicklungsbiologie von Haut- und Muskelstammzellen spezialisiert haben sich unter anderem Walter und Carmen Birchmeier vom Berliner MDC.

Eine ganze Reihe von Neurobiologen aus Deutschland ist adulten Stammzellen im Gehirn auf der Spur. Sie haben in den vergangenen Jahren maßgebliche Beiträge geleistet, das Bild vom plastischen Gehirn zu zeichnen, in dem fortwährend neue Nervenzellen entstehen. So studiert Magdalena Götz vom Helmholtz-Zentrum München neuronale Stammzellen im Vorderhirn, die bei der sogenannten adulten Neurogenese eine Rolle spielen. Auch Ana

Martin-Villalba beschäftigt sich am Heidelberger DKFZ mit neuronalen Stammzellen im Gehirn und wie sie nach einem Verletzungsimpuls vor Ort wieder aktiviert werden. Wie die adulte Neurogenese durch Verhaltensmuster beeinflusst und ausgelöst wird, ist ein Forschungsfokus von Gerd Kempermann vom CRTD in Dresden.

Wie Stammzellen altern

Auch Stammzellen altern, daher schwindet mit zunehmenden Jahren die Fähigkeit eines Gewebes, sich zu regenerieren. Das Phänomen der Stammzell-Alterung nehmen mehrere Forschergruppen in Deutschland ins Visier: Das Team von Karl Lenhard Rudolph vom Leibniz-Institut für Alternsforschung in Jena untersucht genetische Defekte, die Stammzellen im blutbildenden System altern lassen. Molekulare Mechanismen der Stammzellalterung scheinen darüber hinaus die Entstehung von Tumorerkrankungen zu begünstigen. Auch das Team von Hartmut Geiger vom Universitätsklinikum Ulm ergründet die Signalwege und molekulare Mechanismen, die Blutstammzellen altern lassen. Gelänge es, die Stammzellen zu verjüngen, ließe sich damit die Regeneration womöglich wieder ankurbeln.

Ideen für Verbundforschungsprojekte

Die Forschungsaktivitäten zu Gewebestammzellen in Deutschland sind vielfältig. Die GSCN-Fachgruppe hat sich mit dem Ziel formiert, gemeinsame Interessen zu definieren und sich zwecks Informationsaustausch enger zu vernetzen. „Schon jetzt haben sich Leute aus der Fachgruppe zusammengefunden, die einen Antrag für ein neues Verbundforschungsprojekt auf den Weg bringen wollen“, sagt Entwicklungsbiologe Thomas Braun. Auch wenn die Forscher in erster Linie an grundlegenden Mechanismen der Stammzellbiologie interessiert sind, so ist klar: Durch ihre Erkenntnisse wird auch das Know-how im Umgang mit Zellen im Labor verbessert. Wenn sich die Rezepte für gezielte Entwicklung von Zelltypen in der Kulturschale optimieren lassen, liefert das entscheidende Impulse für die Zellersatztherapien von morgen.

Text: Philipp Graf

Lehrstuhl Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM)

Artifizielle von Blutgefäßen durchzogene Gewebe

Durch Methoden des Tissue Engineering werden Implantate aus körpereigenen Zellen hergestellt, die Abstoßungsreaktionen des Körpers minimieren. Die dabei aktivierten Selbstheilungskräfte führen zur Regeneration von Gewebe (Regenerative Medizin).

Wir entwickeln humanisierte Gewebemodelle als Alternative zum Tierversuch. Die zellspezifische Integrität und Funktionalität wird dabei durch gewebespezifische Bioreaktoren gewährleistet, worin Kulturbedingungen ähnlich der natürlichen Mikroumgebung der Zelle im Körper geschaffen werden. Zur Erzeugung von vaskularisierten

Geweben in vitro wird eine von Blutgefäßen durchzogene Trägerstruktur genutzt: Die BioVaSc (Biological Vascularized Scaffold). Damit wurden erfolgreich Gewebemodelle und Modelle für Krebs oder (Infektions-) Krankheiten aufgebaut.

Lehrstuhl Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM)
Universitätsklinikum Würzburg
 Röntgenring 11
 97070 Würzburg
www.term.ukw.de

Universitätsklinikum Würzburg UK
 Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin



Gewebespezifische Bioreaktoren und Inkubatoren