



core facilities  
 genomics and proteomics  
 genome editing  
 iPS core units  
 model organisms  
 developmental biology  
 bioprinting  
 computational  
 stem cell biology  
 stem cell factories  
 core facilities  
 biobanking  
 stem cell biology  
 computational  
 stem cell biology  
 stem cell imaging  
 genomics and proteomics  
 bioprinting  
 iPS core units  
 biobanking  
 stem cell factories  
 genome editing  
 model organisms  
 developmental biology

Darstellung der Beweglichkeit von Zebrafischembryonen  
(rot: vorher; grün: nachher)

## Modellorganismen

# Von Regenerationskünstlern lernen

*Ob bei Menschen, Tieren oder Pflanzen: Gewebestammzellen sind in diesen Organismen die treibenden Kräfte für Wachstum und Regeneration. Um den Grundlagen der Stammzellbiologie auf die Spur zu kommen, nehmen Entwicklungsbiologen Modellorganismen mit erstaunlichen Selbstheilungsfähigkeiten unter die Lupe. Axolotl, Plattwurm oder Zebrafisch – nicht nur für diese Regenerationskünstler gibt es hierzulande über Jahre gewachsene Expertise und Infrastrukturen. Für die biomedizinische Forschung gewinnen Maus, Ratte und größere Tiere weiter an Bedeutung. Aber auch biokünstliche „Modellorganismen“ – Multiorgan-Chips – eröffnen neue Wege für die Gesundheitsforschung.*

**A**dulte Stammzellen sind die Regenerationsreserve für Gewebe und Organe. Sie sorgen bei Verschleiß und Verletzungen für Nachschub an neuen Zellen. Deshalb stehen sie naturgemäß im Fokus von Entwicklungsbiologen. „In Deutschland existiert eine starke Entwicklungsbiologie-Szene, aus der heraus sich eine Reihe von Wissenschaftlern für die Stammzellforschung begeistert“, sagt Thomas Braun, der amtierende Präsident des German Stem Cell Network (GSCN) und Direktor am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung im hessischen Bad Nauheim.

So haben sich einige Modellorganismen – sowohl aus der Tier- wie auch der Pflanzenwelt – als ideale Studienobjekte für Regenerationsprozesse herauskristallisiert. An ihnen lassen sich zentrale Mechanismen wie die Aufrechterhaltung von Stammzellen oder Phänomene wie Proliferation und Differenzierung studieren. Plattwürmer, der Fadenwurm *C. elegans*, die Taufliege *Drosophila*, Zebrafische, der Süßwasserpolyp *Hydra*, Amphibien oder auch die Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana*: Die unterschiedlichsten Organismen stehen Stammzellforschern in Deutschland Modell. Dazu sind in den vergangenen Jahren viele Ressourcen aufgebaut worden. Selbst für exotische Modellorganismen sind mittlerweile die kompletten Genominformationen verfügbar. Und neue molekularbiologische Werkzeuge eröffnen den Entwicklungsbiologen ganz neue Zugänge. Für Thomas Braun kommt es dabei besonders auf Vielfalt an: „Forscher sollten keinen zu einseitigen Fokus auf die Erforschung von Säugern legen, wir brauchen einen vernünftigen Mix der Modellorganismen, um mehr über Stammzellen zu lernen.“

### Planarien: Kompakte Stammzellpakete

Zu den kleinen Stars der Stammzellbiologen zählen die Planarien. Die wenige Zentimeter langen Plattwürmer sind in ihren natürlichen Lebensräumen – Meeren und Flüssen – leicht zu übersehen. Doch sie sind echte Ausnahmeerscheinungen, wenn es um Regeneration geht. Abgetrennte Köpfe und Schwänze wachsen zügig wieder nach, und aus einem

amputierten Körperteil geht selbst ein vollständiges und lebensfähiges Tier hervor. Kein Wunder, denn Planarien sind wahre Stammzellpakete. Selbst die erwachsenen Tiere bestehen zu rund 30 Prozent aus sogenannten Neoblasten. Was Entwicklungsbiologen fasziniert: Viele der Neoblasten sind pluripotent, eine einzige transplantierte Zelle kann alle Zelltypen des Organismus hervorbringen. Doch wie wird diese Pluripotenz gesteuert und erhalten? Welche molekularen Programme liegen dem Phänomen zugrunde?

*Schmidtea mediterranea* heißt die Planarienart, die das Team um Kerstin Bartscherer vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster besonders unter die Lupe nimmt. Allerdings lassen sich Planarienzellen nicht in der Kulturschale vermehren. Für Bartscherer liegt in diesem Manko eine große Stärke des Systems: „Für uns sind die Planarien gewissermaßen eine In-vivo-Kulturschale“, sagt sie, „so lassen sich pluripotente Stammzellen in ihrer natürlichen Umgebung beobachten und manipulieren.“ Um das molekulare Profil der Neoblasten zu ermitteln, bedienen sich die Forscher der Durchflusszytometrie, mit deren Hilfe die pluripotenten Zellen isoliert werden können. Neben Genaktivitätsstudien setzt das Team um Bartscherer quantitative Massenspektrometrie ein, um den Protein-Fingerabdruck der vielseitigen Plattwurmzellen zu ermitteln. Auf diese Weise sind die Münsteraner Entwicklungsbiologen bereits einigen Pluripotenz-Faktoren auf die Spur gekommen.

### Zebrafisch: elegantes Modell für Genetiker

Eines der beliebtesten Modelltiere der Grundlagenforscher ist der Zebrafisch (*Danio rerio*). Er ist während der frühen Embryonalentwicklung durchsichtig, Zellstrukturen und -bewegungen lassen sich direkt im Mikroskop betrachten. Zudem ist er für genetische Experimente sehr gut geeignet. Deshalb ist der Zebrafisch schnell zum bevorzugten Wirbeltiermodell für das Studium der Organentwicklung geworden. Und die Fische besitzen beeindruckende Selbstheilungskräfte. So sind selbst erwachsene Tiere dank aktiver neuraler Stammzellen in der Lage, Verletzungen im Gehirn zu regenerieren. Aber auch Teile des Herzmuskels oder Flossen wachsen einfach wieder nach.

Seit die 1995 mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Tübinger Max-Planck-Forscherin Christiane Nüsslein-Volhard den Zebrafisch als Modell unter den Entwicklungsgenetikern populär gemacht hat, treiben Wissenschaftler an vielen weiteren Standorten in Deutschland die Zebrafisch-Forschung aktiv voran. Einen Schwerpunkt auf die Regeneration des Zentralen Nervensystems haben zum Beispiel mehrere Forschergruppen am DFG-Forschungszentrum für Regenerative Therapien Dresden (CRTD) gelegt. Mit der Biologie der Blutstammzellen beschäftigt sich zum Beispiel die Arbeitsgruppe von Didier Stainier am MPI

für Herz- und Lungenforschung. Das Team fand kürzlich heraus, dass Interferon-Gamma, ein normalerweise an Entzündungsprozessen und Infektionen beteiligtes Signalmolekül, auch eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Blutstammzellen im Embryo spielt. Die Forscher gehen sogar davon aus, dass der Fund helfen könnte, die Produktion von Blutstammzellen in der Kulturschale zu vereinfachen.

Nicht nur in Deutschland haben Biologen durch genetische Screens oder gentechnische Experimente Tausende von Zebrafischstämmen erzeugt. Es sind wertvolle Ressourcen, die allerdings auch archiviert werden müssen. Ein solches zentrales Zebrafisch-Archiv ist seit 2012 am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) angesiedelt: Das Europäische Zebrafisch-Ressourcenzentrum (EZRC) ist eine zentrale Einrichtung mit mehr als 3000 Aquarien für die Haltung und Verteilung von Zebrafischstämmen. Finanziert wird es durch die Helmholtz-Gemeinschaft und die Klaus Tschira Stiftung. Für GSCN-Präsident Thomas Braun haben sich zentrale Sammlungen wie das EZRC enorm bewährt: „Solche verlässlichen Ressourcen machen die Arbeit viel effizienter und schneller. Sie sind gerade für kleinere Arbeitsgruppen sehr wichtig.“

#### Axolotl – Wappentier der Regenerationsmedizin

Ein weiteres Wirbeltier ist wegen seiner spektakulären Selbstheilungsfähigkeiten berühmt geworden: der Axolotl. Der mexikanische Salamander gilt als der beste Gewebingenieur der Natur. Denn die Tiere können abgetrennte Gliedmaßen oder ein zerstörtes Rückenmark voll funktionstüchtig wiederherstellen. Ob Nerven-, Skelett- oder Muskelgewebe – alles wächst wieder perfekt nach. Elly Tanaka ist Direktorin am CRTD in Dresden, gehört zum erweiterten Vorstand des GSCN und beschäftigt sich schon seit vielen Jahren mit den Selbstheilungskräften des Axo-

lotls. Um den molekularen Programmen der Salamander-Regeneration auf die Spur zu kommen, haben Tanaka und ihr Team bereits eine Reihe von speziellen Methoden entwickelt. Molekulargenetische Experimente sind bei den Amphibien ein äußerst mühsames Geschäft. Doch hier hat es in den vergangenen Jahren vielversprechende Fortschritte gegeben. Mit den Designer-Nukleasen wurden universelle molekulare Werkzeuge geschaffen, mit denen sich unabhängig von der Spezies genetische Veränderungen gezielt vornehmen lassen (siehe Kapitel Genome Editing, S. 32). Auch das Dresdner Team um Tanaka hat das Genome-Editing-System CRISPR-Cas bereits erfolgreich eingesetzt, um beim Axolotl für die Regeneration notwendige Gene stabil auszuschalten. Damit existiert nun ein mächtiges Werkzeug, um weiteren Geheimnissen des Regenerationswunders Axolotl auf die Schliche zu kommen.

#### Kleine Nager und Großtiermodelle

Auch wenn Plattwürmer, Fische oder Salamander einzigartige Modelle sind, um universelle Mechanismen der Stammzellbiologie zu erforschen. Um für die Humanbiologie und die Medizin relevante Erkenntnisse abzuleiten, führt an der Maus und der Ratte als Modellsysteme kein Weg vorbei. Auch hier setzen Forscher Hoffnungen in die neuen Designer-Nukleasen. Denn damit ist es möglich, in deutlich kürzerer Zeit Gene gezielt zu verändern oder abzuschalten und so etwas über ihre Funktion zu erfahren. „Hierdurch lässt sich die Herstellung von Knockout-Mäusen zwar beschleunigen“, sagt Braun, „was bleibt, ist aber der große Aufwand bei der Tierhaltung.“ Der regulatorische Aufwand für Tierexperimente – etwa die Dokumentationspflichten – habe sich im Zuge neuer EU-Richtlinien dabei in den vergangenen Jahren massiv erhöht, betont Braun. Umso wichtiger sind auch in diesem Fall zentrale



## 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 weißt 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](http://www.sfb873.de)

## SFB873



Ressourcen. Eine bedeutende Plattform, in der viele tausend Mausstämmen zur Verfügung stehen, ist die Deutsche Mausklínik auf dem Gelände des Helmholtz Zentrums München. Die Einrichtung wurde mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) aufgebaut. Gleichzeitig ist hier das aus EU-Mitteln finanzierte European Mouse Mutant Archive (EMMA) angesiedelt.

Tiermodelle wie Maus und Ratte, aber auch größere Tiere wie Ziege, Schaf und Schwein stellen zwar ein wichtiges Werkzeug für die Erforschung von Krankheiten dar, die Aussagekraft und Übertragbarkeit von Erkenntnissen für die Medizin bleibt in vielen Fällen jedoch begrenzt.

### Multiorgan-Chips – der Mensch auf dem Objektträger

Viele Tierversuche, so die Hoffnung, könnten durch technologische Fortschritte in der Regenerativen Medizin überflüssig werden. Das Forschungsfeld bringt mittlerweile auch Modellorganismen im Miniaturformat hervor. Ein Ziel von Gewebeingenieuren ist es nämlich, menschliche Gewebe und Organe auf die Größe eines Objektträgers zu schrumpfen, damit wesentliche Stoffwechselprozesse im Labor simuliert werden können. Hieran ließen sich Arzneien testen und klarere Vorhersagen für die Wirkstoffentwicklung machen. Forscher um Uwe Marx und Roland Lauster von der TU Berlin entwickeln, gefördert durch das GO-Bio-Programm des Bundesforschungsministeriums,



Axolotl

solche Organ-Chips, um wesentliche physiologische Prozesse nachzuempfinden. Hierzu züchten sie in winzigen Kammern organähnliche Strukturen im Mikromaßstab heran. Die Mini-Organen bestehen aus wenigen Zelltypen, die aber für sich bereits eine funktionelle Einheit bilden. So ist es bereits gelungen, mehrere Organsysteme auf kleinstem Raum miteinander zu kombinieren. Versorgt werden die Kammern des Multiorgan-Chips durch ein Mikrofluidiksystem. Das Fernziel der Forscher: möglichst den gesamten menschlichen Organismus als modulartige Ansammlung von organähnlichen Strukturen auf einen Mikrochip packen. Der menschliche Testdummy auf einem Chip in Objektträgergröße: So kann der etwas andere, biokünstliche Modellorganismus der Zukunft aussehen.

Text: Philipp Graf

amsbio

# Control the Power of Stem Cells

Sourcing Stem Cells    Xeno-Free Culture Reagents    Harvesting & Cryostorage    Characterization    Differentiation    3D Culture    Tissue Engineering    BioAssay

AMSBIO ist ein etablierter Anbieter hochwertiger Forschungsreagenzien und Technologien für die Stammzellforschung. Unsere umfangreiche Produktpalette umfasst jeden Aspekt der Stammzellforschung von Stammzellen unterschiedlichen Ursprungs, über Produkte zur Programmierung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) und gebrauchsfertigen Feederzellen bis hin zu xeno-freien Kulturmedien und Mediumzusätzen sowie GMP-konformen Kryokonservierungsmitteln. Neben Produkten für die Stammzell-Charakterisierung und -Differenzierung und speziellen Testsystemen, bietet AMSBIO die größte Auswahl an sowohl natürlichen als auch rekombinanten 2D- und 3D-Matrizes, einschließlich Cultrex BME 2 Organoid-Matrix, welche die Entwicklung von Langzeit-Organoidkulturen erlaubt.

Im Zentrum der AMSBIO Kernprinzipien stehen Qualität und Innovation, weshalb wir uns ständig um neue, innovative Produkte bemühen, die helfen Ihr Stammzellprojekt voranzutreiben. Zur technischen Unterstützung unserer Produkte steht Ihnen unser Expertenteam zur Verfügung. Wir sind in der Lage unsere Fachkompetenz zur Unterstützung Ihrer Forschungsprogramme direkt durch unsere Auftragsforschungslabors umzusetzen und können dadurch spezifisch auf Produkthanforderungen und Kundenwünsche eingehen.

Besuchen Sie [www.amsbio.com](http://www.amsbio.com) oder schreiben Sie an [info@amsbio.com](mailto:info@amsbio.com)