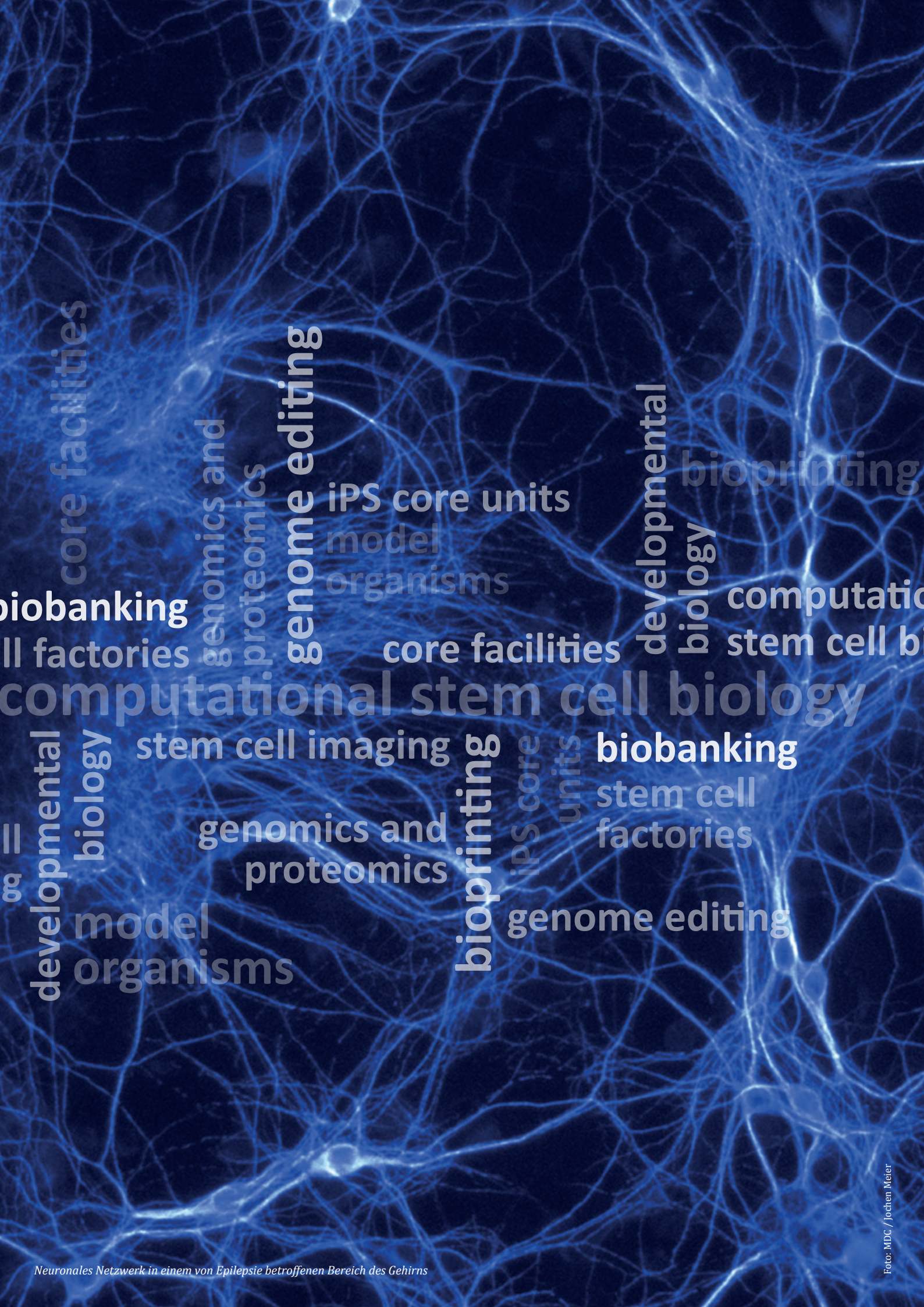




core facilities
biobanking
all factories
computational
developmental
biology
model
organisms
genomics and
proteomics
genome editing
IPS core units
model
organisms
core facilities
developmental
biology
bioprinting
computational
stem cell biology
stem cell imaging
genomics and
proteomics
model
organisms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

Stammzellen archivieren

Zellschätze aus dem Katalog

Pluripotente Stammzellen sind wichtige Ressourcen für die Medizin der Zukunft. Um die riesige Vielfalt an bereits vorhandenen Stammzelllinien zu überblicken und sinnvoll nutzbar zu machen, müssen sie geprüft, katalogisiert und zentral gelagert werden. Zellarchive werden so zu bedeutenden Schatzkammern für Stammzellforscher. Forscher aus Deutschland sind am Aufbau von systematischen Online-Katalogen und Biobanken mit modernster Kryotechnik beteiligt.

Es liegt in der Natur von Stammzellen, dass sie etwas Bleibendes haben: Einmal gewonnen, lassen sich pluripotente Zellen kultivieren und nahezu unendlich vermehren. Stammzelllinien sind daher wertvolle biologische Ressourcen. Sie sind geradezu dafür prädestiniert, sie unter Forschern und Anwendern zu teilen und sie zudem in zentralen Sammlungen verfügbar zu machen. Das gilt insbesondere für embryonale Stammzellen (ES-Zellen), für deren Gewinnung und Nutzung in verschiedenen Staaten unterschiedliche rechtliche Rahmenbedingungen gelten. Mit der Technik der Reprogrammierung hat zudem die Herstellung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) in den vergangenen Jahren erhebliche Ausmaße angenommen. Ein großes Thema für Wissenschaft und Wirtschaft sind dabei die Qualität und Vergleichbarkeit der hergestellten Zelllinien. Auf europäischer Ebene sind hierzu mehrere Initiativen mit deutscher Beteiligung entstanden.

Stammzellregister: Online-Katalog für ES-Zellen

Bei der Gewinnung von humanen ES-Zellen müssen die Embryonen in der Regel zerstört werden. Dieser aus ethischer Sicht problematische Schritt hat in den 2000er Jahren nicht nur eine intensive und kontroverse Debatte ausgelöst, in Europa hat es zu einem Flickenteppich an Stammzellregelungen geführt, mit Rahmenbedingungen von liberal bis restriktiv und Abstufungen davon.

Mit dem Ziel, einen Überblick über bereits entstandene humane ES-Zelllinien aus europäischen Laboren zu bieten, war 2007 das European Human Embryonic Stem Cell Registry (hESCreg) an den Start gegangen. „Mit diesem öffentlichen Informationsportal ging es der Europäischen Kommission insbesondere darum, Transparenz zu schaffen und die Forschung auf ein solides ethisches Fundament zu stellen“, sagt Andreas Kurtz, einer der hESCreg-Koordinatoren vom Berlin-Brandenburg Center für Regenerative Therapien (BCRT) an der Charité. Weitere Partner sind die Stammzellbank Barcelona am CMR[B] und die UK Stem Cell Bank, die in South Mimms nördlich von London angesiedelt ist.

Erfasst werden in dem Datenkatalog Angaben zum Entstehungs- und Lagerort, dem biologischen als auch dem ethi-

schen Profil der Zellen. Stammzellforscher können hier also recherchieren: Wo findet sich eine geeignete Zelllinie? Sind die Zellen tatsächlich pluripotent? Wurden sie unter für meine Forschungen ethisch akzeptablen Bedingungen gewonnen?

Schnell wuchs die Anzahl der Einträge im Stammzellregister – auch über die europäischen Grenzen hinaus. „Inzwischen sind wir zum führenden globalen Register für pluripotente Stammzelllinien geworden“, betont Kurtz. Er schätzt, dass es mehr als 2000 ES-Zelllinien auf der Welt gibt, davon sind mittlerweile rund 800 in hESCreg verzeichnet.

Wichtigstes globales Verzeichnis für pluripotente Zellen

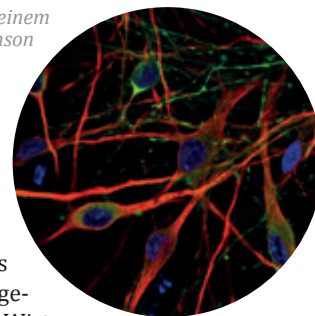
Zwischenzeitlich musste das Datenportal ohne EU-Förderung auskommen, doch seit 2013 fließen wieder europäische Gelder in den Ausbau des Stammzellregisters. Damit hat sich das Aufgabenspektrum der Plattform deutlich erweitert. So werden inzwischen auch iPS-Zelllinien erfasst, die etwa von Patienten mit einer speziellen Erkrankung gewonnen wurden. Das birgt aus ethischer Perspektive zusätzliche Herausforderungen: „Die Zellspender leben ja noch. Es müssen somit deren Einverständniserklärungen vorliegen, und sensible Daten müssen entsprechend geschützt sein“, erläutert Kurtz. Er leitet beim German Stem Cell Network (GSCN) auch eine strategische Fachgruppe zum Thema „Klinische Studien und regulatorische Prozesse“.

Von den Veränderungen bei hESCreg können Stammzellforscher bereits profitieren: Anlässlich der zweiten GSCN-Jahreskonferenz im November 2014 in Heidelberg ging die komplett überarbeitete Website online (www.hescreg.eu). In den Suchmasken der neuen Version lassen sich die Zelllinien nun nicht nur detaillierter als zuvor durchforsten. „Zelllinien können durch Externe nun auch online eingetragen werden“, sagt Kurtz. Zudem wird hESCreg eine weitere Funktion zukommen. So sollen nach den Planungen der EU-Kommission künftig nur noch in hESCreg erfasste Zelllinien auch für eine EU-Projektförderung infrage kommen. Den Koordinatoren des Stammzellregisters soll künftig auch eine Kontrollfunktion zukommen. „Wir bauen dazu gerade ein entsprechendes Nachverfolgungssystem auf“, sagt Kurtz, der sich in Berlin mit drei Mitarbeitern besonders um Koordination, IT und Informationsmanagement der Online-Plattform kümmert.



Lagerung im -80°C Tiefkühler

Dopaminerge Neurone aus iPS-Zellen von einem Patienten mit Morbus Parkinson



Boom der Biobanken

Während Stammzellregister wie hESCreg reine Datensammlungen sind, lagern die Zellen selbst in den Eisschränken einzelner Forschungslabore. Das macht den Austausch schwierig, zumal die Qualität der Zellen stark schwanken kann. Viele Labore stoßen bei den logistischen Anforderungen an ihre Grenzen.

Die Situation hat sich mit dem Vormarsch der iPS-Technologie in den Laboren noch verschärft. Per Reprogrammierung lassen sich humane Zelllinien herstellen, die das Genom eines Patienten in sich tragen. Das schafft die Basis für patientenspezifische Krankheitsmodelle. Um den molekularen Ursachen einer Erkrankung auf die Spur zu kommen, werden viele Zelllinien von möglichst vielen Patienten benötigt. Pharmaforscher träumen für ihre Arzntests sogar schon vom Aufbau großer Patientengruppen – jederzeit verfügbar in Form von iPS-Zellen in der Kulturschale.

Deswegen wird der Ruf von Forschern aus Akademia und Industrie nach zentralen Zellarchiven, sogenannten Biobanken, immer lauter. Diese bieten eine Infrastruktur, in der nach Zellen nach festgelegten Standards geprüft und gelagert werden können. Die systematisch katalogisierten Linien können dann auf Bestellung in alle Welt verschickt werden. In Europa sind im Rahmen der Innovative Medicines Initiative (IMI) zwei Forschungsverbünde entstanden, die zentrale Biobanken für iPS-Zellen aufbauen wollen. IMI ist eine Public-Private-Partnership der Europäischen Kommission mit dem EU-Pharmaverband EFPIA. An beiden sind deutsche Stammzellforscher maßgeblich beteiligt.

Europäische iPS-Bank EBISC

Ein 2014 gestartetes IMI-Konsortium will in den kommenden drei Jahren eine zentrale „European Bank for induced pluripotent Stem Cells (EBISC)“ aufbauen, in der gut charakterisierte iPS-Zellen aus ganz Europa systematisch archiviert werden. Anvisiert ist eine Sammlung mit 1000 definierten und charakterisierten Zelllinien von Patienten mit spezifischen Krankheitsbildern, die auf die Bedürfnisse der Pharmaindustrie und der Gesundheitsforschung zugeschnitten sind.

Dazu gehören auch entsprechend große Zellmengen – 100 Millionen Zellen pro Linie sind geplant – damit diese „ready-to-use“ in Wirkstoffscreenings eingesetzt werden können. Einmal aufgebaut sollen sowohl Wissenschaft und Wirtschaft Zugriff auf die nicht-kommerzielle Biobank haben, die sich dereinst finanziell selbst tragen soll. EBISC hat ein finanzielles Volumen von insgesamt 35 Millionen Euro, insgesamt 26 Organisationen haben sich in dem vom Pharmakonzern Pfizer koordinierten Konsortium zusammengetan. Mit dabei sind auch sieben deutsche Partner.

Die zentrale Biobank wird auf dem Babraham Forschungscampus im britischen Cambridge aufgebaut. Eine Besonderheit im Konsortium ist eine sogenannte Spiegelbank, in der ein vollständiges Pendant der EBISC-Sammlung – quasi als Backup – gelagert werden soll. Standort der Spiegelbank ist das Saarland: In Sulzbach baut das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) die nötige Infrastruktur auf. Ein Team um Julia Neubauer kümmert sich hier um das Einfrieren der Zellen, die Automatisierung der Zellkultivierung und die Logistik der Biobank. Die IBMT-Forscher verwenden dabei eine Technik, mit der die Stammzellen besonders schonend auf minus 130 Grad Celsius abgekühlt werden: Die Stammzellen können auf der Kulturoberfläche haften bleiben, wenn sie mit gasförmigem Stickstoff eingefroren werden. In der Fraunhofer-Anlage lagern die Stammzellen dann in Kryotanks mit speziellen Schutzhauben. Sie verhindern, dass bei der Entnahme von Zellröhrchen andere Proben in Mitleidenschaft gezogen werden und die Kühlkette geschlossen bleibt. Auch sonst ist modernste Kryokonservierungstechnik im Einsatz: Sowohl der automatisierte Einfrierprozess als auch die Lagerung sind computergesteuert. Die ersten iPS-Zelllinien haben die EBISC-Forscher bereits in ihrer Zellbank eingelagert, Interessierte können voraussichtlich ab 2017 erste Zelllinien anfordern.

StemBANCC: Fokus auf Neuroleiden und Diabetes

Ein weiteres auf fünf Jahre angelegtes europäisches IMI-Konsortium zu iPS-Zellen, StemBANCC, ging bereits im Jahr 2012 an den Start. Koordiniert wird StemBANCC vom

Foto: University of Lübeck

Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien

BCRT

Das Berlin-Brandenburger Centrum für Regenerative Therapien (BCRT) forscht als interdisziplinäres Translationszentrum zu körpereigenen Heilungsprozessen und entwickelt darauf aufbauend neue Therapien und Diagnostika für die klinische Anwendung.

Forscher und Ingenieure arbeiten am Zentrum Hand in Hand für eine Medizin der Zukunft, bei der Erkrankungen frühzeitig erkannt werden, um die individuellen Heilungspotentiale des Patienten optimal zu nutzen. Insbesondere forschen wir zu Erkrankungen des Immunsystems,

des Bewegungsapparates, des Herz-Kreislauf-Systems sowie der Niere, die bisher nur unbefriedigend behandelt werden können. Frühzeitige Kooperationen mit Industrieunternehmen, Krankenkassen und Zulassungsbehörden sowie weiteren Partnern erhöhen die Verwertungschancen der neuen Ansätze und ermöglichen flexible Finanzierungsoptionen.

BCRT · Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
www.b-crt.de



Schweizer Pharmakonzern Roche, federführender akademischer Partner ist die University of Oxford. Von den 35 Partnern sind allein neun aus Deutschland.

Es geht in dem 55 Millionen Euro schweren Konsortium darum, hochwertige iPS-Zelllinien von gesunden Probanden und Patienten mit bestimmten Erkrankungen zu etablieren, damit diese für biologische Krankheitsmodelle und Toxikologietests infrage kommen. „Im Fokus stehen Volkskrankheiten wie neuronale und neurodegenerative Erkrankungen und Diabetes“, sagt Christine Klein vom Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck. Ihr Team koordiniert die Patientenrekrutierung des Konsortiums: Zusammen mit anderen klinischen Zentren in Europa werden dazu Patienten ausgewählt und Hautproben gewonnen. Das Ziel ist ambitioniert, insgesamt wollen die Konsortialpartner Hautproben von 500 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen sammeln und daraus 1 500 Zelllinien herstellen. Damit komme man unterschiedlich gut voran: „Für Parkinson haben wir die Patientenrekrutierung hier bei uns am Standort bereits abgeschlossen, ebenso die von Kontrollpatienten“, sagt Klein. Die iPS-Zellen werden an zwei Zentren in Großbritannien unter standardisierten Bedingungen hergestellt und charakterisiert. Dort sollen sie auch katalogisiert und in einer Biobank abgelegt werden, damit sie künftig weltweit Forschern zur Verfügung stehen.

Eine Spezial-Biobank mit Zellen aus Lübeck

Christine Klein und ihr Team haben am Universitätsklinikum Lübeck, einem Zentrum für die Erforschung Seltener Erkrankungen, exklusiven Zugang zu Patientenmaterial, das für die Gesundheitsforschung und Krankheitsmodelle in der Petrischale von hohem Interesse ist. Zudem hat ihr Team in den vergangenen Jahren umfangreiche Expertise in der iPS-Technologie aufgebaut. Um dieses Potenzial zu nutzen, hat die Neurogenetikerin mit fünf Kollegen eine Geschäftsidee entwickelt und bereits weit vorangetrieben: Noch dieses Frühjahr ist in Lübeck die Gründung der Firma „iPS-HL“ geplant. „Wir werden hier nicht nur eine besondere Auswahl an iPS-Zelllinien von Patienten vorrätig haben, sondern bieten für Kunden dann auch die veredelten Endprodukte, wie ausdifferenzierte Zelltypen, an“, erläutert Klein. Denn aus den vielen an sie gerichteten Anfragen sei klar: „Die meisten Forscher wollen mit ihren Studien an relevanten Zelltypen gleich loslegen.“

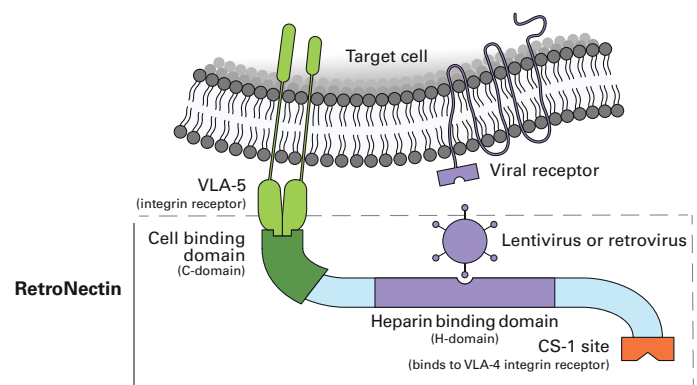
Ob für den Einsatz in zellbasierten Tests oder aber sogar in neuartigen Therapien: Für die Regenerative Medizin sind standardisierte und zuverlässige Quellen von Stammzellen unerlässlich. Die Biobanken und Register, die inzwischen weltweit aufgebaut werden, nehmen hier eine zentrale Rolle ein.

Text: Philipp Graf

RetroNectin® can save your cells!

RetroNectin Reagent enhances viral transduction by promoting the co-localization of lenti- or retrovirus with target cells. It has been used with great success in sensitive and hard-to-transduce cells such as hematopoietic cells, B cells and T cells.

RetroNectin is a recombinant human fibronectin fragment containing three functional domains, two for cell binding and one for binding viral particles.



Highly efficient in hard-to-infect cells

- Improves gene transfer efficiency in hard-to-infect cell types and stem cells
- Multivalent molecule simultaneously binds virus particles and cell surface proteins, maximizing cell-virus contact
- Low toxicity allowing a high cell survival rate



www.clontech.com/retronectin

TaKaRa **Clontech**

RetroNectin Supports High-Efficiency Gene Transfer¹

Cell Type	Efficiency of Gene Transfer (%)
Human CD34 ⁺ CD38 ⁻ BMC ²	95.5
Human PBMC ³	91.2
TF-1	97.9
SupT1	97.3
Jurkat	80.1
K-562	90.4
HL-60	86.1
Monkey CD34 ⁺ BMC	72.0
Monkey CD4 ⁺ T-cell	85.0

¹ Transductions were performed using the RetroNectin-Bound Virus (RBV) Method of transduction.
² Bone marrow cells.
³ Peripheral blood mononuclear cells.