

Nationales Forschungsprogramm NFP 63

Stammzellen und regenerative Medizin

Rückblick auf fünf Jahre Forschung – Ausblick auf die Zukunft der Stammzellmedizin



**Stammzellen und
regenerative Medizin**
Nationales Forschungs-
programm NFP 63

Mitglieder der Leitungsgruppe

Prof. Bernard Thorens (Präsident)

Professor für Physiologie, Zentrum für integrative Genomik,
Fakultät für Biologie und Medizin, Universität Lausanne, CH

Prof. Olivier Guillod

Professor für Gesundheitsrecht, Juristische Fakultät, Universität
Neuenburg, CH

Prof. Sheila MacNeil

Professorin für Tissue Engineering, The Kroto Research Institute,
Universität Sheffield, UK

Prof. Elizabeth J. Robertson

Professorin für Entwicklungsbiologie, Sir William Dunn School für
Pathologie, Universität Oxford, UK

Prof. em. Michael R. Rosen

Pfeiffer Professor für Pharmakologie und Pädiatrie, Columbia Uni-
versität, New York, US

Prof. em. Davor Solter

Senior Principal Investigator am Institut für medizinische Biologie
und Professor an der Duke-National Universität, Singapur Graduate
Medical School, SG

Prof. Isabelle Mansuy

Delegierte der Abteilung IV des Nationalen Forschungsrats
Institut für Hirnforschung, Universität Zürich

Dr. Marjory Hunt

Programmkoordinatorin
Schweizerischer Nationalfonds (SNF), Bern

Adrian Heuss

Leiter Wissenstransfer
advocacy ag, Basel

Brigitte Meier

Bundesvertreterin Abteilung Biomedizin,
Bundesamt für Gesundheit, Bern

Inhalt

- Bernard Thorens **«Eine Forschung schaffen, die langfristig erfolgreich ist.»** Seite 2/3
- Didier Trono **KRAB 'n' KAP: ein uraltes Abwehrsystem gegen Viren** Seiten 4/5
- Jörg Halter, Thomas Bart, Alberto Bondolfi, Yvonne Fischer, Urs Schanz, Kurt Seelmann **Stammzellspende: den Spender enger einbeziehen** Seiten 6/7
- Irene Knüsel, Jean-Marc Fritschy **Überraschende Verbindung zwischen Stammzellen in der Nase und zystischer Fibrose** Seiten 8/9
- Die Fortschritte sind atemberaubend** Seiten 10/11
- Heinrich Reichert, Jürgen Knoblich **«Es ist komplizierter als gedacht.»** Seiten 12/13
- Georg Holländer **Die überlebenswichtige Frage nach «eigen» und «fremd»** Seiten 14/15
- Pedro Herrera **Die unerwartete Verwandlung von Zellen** Seiten 16/17
- Alle Projekte auf einen Blick** Seiten 18/19
- Thierry Pedrazzini, Daniel Schorderet, Dario Diviani **Herzregeneration: weg vom Hype** Seiten 20/21
- Olivier Raineteau **Eine Stammzellkarte des Gehirns** Seiten 22/23
- Ralph Müller, Paul Gatenholm, Nicole Rotter, Gerjo van Osch, Jens Riesle, Anette Jork **Ein neues Material, um Ohren nachzubauen** Seiten 24/25
- «Ich hoffe, das ist kein echtes Blut.»** Seiten 26 – 29
- Lukas Sommer **Wie Wundheilung und Hautkrebs miteinander verknüpft sind** Seiten 30/31
- Stefano Di Santo, Hans Rudolf Widmer, Robert Hans Andres **Ein neuartiger Ansatz zur Produktion von Nervenzellen** Seiten 32/33
- Antoine Peters **Den menschlichen Ursprung erforschen** Seiten 34/35
- Meilensteine** Seiten 36/37

«Eine Forschung schaffen, die langfristig erfolgreich ist.»

Interview mit
Bernard Thorens, Präsident der Leitungsgruppe, Nationales Forschungsprogramm «Stammzellen und regenerative Medizin» (NFP 63)

An welchen Leitlinien hat sich das NFP 63 in den vergangenen fünf Jahren orientiert?

Wir haben den Fokus auf die Grundlagenforschung gelegt, um die grundlegenden Mechanismen zu verstehen, die mit der Entstehung der Stammzellen und der Produktion spezialisierter Zellen verbunden sind – ein Prozess, der Differenzierung genannt wird, der zur Bildung von Geweben und Organen von Lebewesen führt. Wir haben hierfür die besten Projekte ausgewählt, um Schritt für Schritt eine langfristig starke Forschung zu schaffen.

Welches sind die wichtigsten wissenschaftlichen Erkenntnisse aus dem NFP 63?

Vier Forschungsgruppen analysierten sogenannte epigenetische Mechanismen, also chemische Veränderungen der DNA, um bestimmte Gene zu aktivieren oder zu deaktivieren. Damit kann gesteuert werden, in welche Zelltypen sich die Stammzellen entwickeln, beispielsweise in eine Leberzelle, ein rotes oder weisses Blutkörperchen oder in eine Nervenzelle. Die Forschungsgruppen konnten neue epigenetische Mechanismen identifizieren, die in diesem Prozess eine Schlüsselrolle spielen.

Andere Teams konnten aufzeigen, warum sich Stammzellen in Krebszellen verwandeln. Dies ermöglicht den Forschungsgruppen nun, neue Wege zu überlegen, um diesen Prozess zu unterbinden.

Einem Forschungsteam gelang es, Stammzellpopulationen im Gehirn sowie deren Rekrutierungsmechanismen zu charakterisieren. Ein anderes konnte erstmals beschreiben, welche Funktionen bestimmte Stammzellen in der Nasenhöhle, in der Riechschleimhaut, übernehmen. Insgesamt hat das NFP zahlreiche, äusserst interessante Resultate hervorgebracht.

Gibt es medizinische Anwendungen aus diesen Arbeiten?

Das NFP 63 hat nicht das Ziel verfolgt, neue klinische Studien zu lancieren. Trotzdem haben einige Projekte zu Erkenntnissen geführt, die in Zukunft einen medizinischen Impakt haben können, beispielsweise auf Hirn- oder Hauttumore, Herzinfarkte oder zystische Fibrose.

Die Forschungsgruppe um Pedro Herrera an der Universität Genf hat eine besondere Verwandlungsfähigkeit von Zellen in der Bauchspeicheldrüse entdeckt – ein neues, erstaunliches Phänomen. Die Bauchspeicheldrüse enthält

Zellansammlungen, sogenannte Langerhans-Inseln, die entweder Insulin oder Glukagon absondern, zwei Hormone, die bei der Kontrolle des Blutzuckers eine Schlüsselrolle einnehmen. Die Gruppe entdeckte, dass glukagonproduzierende Zellen fähig sind, unter bestimmten Bedingungen, sich in insulinproduzierende Zellen zu verwandeln. Bei Personen, die an Diabetes leiden, funktionieren diese insulinproduzierenden Zellen nicht mehr. Diese Entdeckung könnte wichtig sein bei der Behandlung dieser Krankheit. Es bestehen bereits mehrere Patente.

Einem anderen Team ist es gelungen, ein neues Biomaterial herzustellen, das strukturell dem menschlichen Knorpel sehr nahe kommt. Dies könnte helfen, um deformierte Ohren zu reparieren.

Schliesslich sind mehrere Forschungsgruppen bereits im Kontakt mit Pharma- und Biotechunternehmen, um über mögliche klinische Anwendungen zu sprechen.

Was hat das NFP 63 ausserhalb der Wissenschaft bewirkt?

Wir haben sehr spannende Diskussionen auf ethischer und gesetzlicher Ebene geführt, etwa über die Nutzung von Stammzellen im klinischen Bereich. Diese Arbeiten haben einen Grundstein gelegt für die Weiterentwicklung der Stammzellspende in der Schweiz. Es gibt weitere Fragen: Wem gehören die Stammzellen, wenn wir Stammzellbanken einrichten, um Patienten zu behandeln? Haben diese Zellen einen Marktwert? Dürfen sie verkauft werden?

Wie konnten junge Wissenschaftler vom NFP 63 profitieren?

Jedes Jahr haben wir Treffen zwischen den Forschungsgruppen organisiert, inklusive Projektleiter, Postdocs und Doktoranden. Diese Veranstaltungen dienen als dynamische Austauschplattform, an denen sich alle beteiligten. Die jungen Forscherinnen und Forscher hatten dabei Gelegenheit, Forschungsthemen ausserhalb der eigenen zu entdecken und so ihren Horizont zu erweitern.

Was hat das NFP 63 für die Öffentlichkeit gemacht?

Das Team des NFP 63 hat eine Ausstellung auf die Beine gestellt, die einen niederschweligen Zugang zum Thema Stammzellen und regenerative Medizin ermöglichte. Die Ausstellung informierte die Besucherinnen und Besucher über Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin; sie zeigte

zudem auf, was wissenschaftlich korrekt und was falsch ist. Die Ausstellung wurde in Lausanne, Zürich und Luzern gezeigt und war ein grosser Erfolg – vor allem bei Schulen.

Was bleibt vom NFP 63 nach dem Jahr 2015, nach dem Abschluss?

Das NFP 63 förderte Forschungsprojekte zu Stammzellen, die sich – dank der Unterstützung aller Personen, die während dieser fünf Jahre ausgebildet wurden – weiterentwickeln werden. In der Schweiz ist die Forschung in diesem Bereich von hervorragender Qualität und geniesst weltweit Ansehen. Bis Juli 2015 publizierten alle NFP 63-Forschungsteams zusammengenommen 113 Publikationen, teils in renommierten Journals wie «Nature» und «Science». Weitere Publikationen werden folgen. Ausserdem wurden 24 Post-docs und 12 Doktoranden in einem der spannendsten Gebiete der Biologie ausgebildet. Und es ist gut zu wissen, dass die allermeisten der Projekte nun nicht stoppen, sondern mit anderer Finanzierung weiterlaufen.

Was wünschen Sie sich für die Zukunft?

Die Ausstellung sowie die ethischen und rechtlichen Diskussionen gaben den Forschungsgruppen des NFP 63 die Möglichkeit, ihr Gebiet in einem grösseren und interdisziplinäreren Blickwinkel zu betrachten. Das ist in der Forschung ausserhalb eines NFP nicht immer der Fall, und ich denke, dass man solche Initiativen häufiger unterstützen sollte.





KRAB 'n' KAP:

ein uraltes Abwehrsystem gegen Viren



Der KRAB Gen-Clan und seine Rolle in der Entwicklung des Menschen (2010–2015) → 981 970 CHF
Prof. Didier Trono, Laboratoire de virologie et de génétique, EPF Lausanne

Das Erbgut von höheren Lebewesen, auch des Menschen, ist übersät mit Millionen von virusähnlichen Elementen, die sich vervielfältigen können, von Chromosom zu Chromosom springen können und Struktur und Funktion unseres Erbguts tiefgreifend verändern können. Etwa drei Viertel des menschlichen Erbguts stammen von solchen mobilen genetischen Elementen ab, die wichtige Antreiber der Evolution sind, aber auch eine Gefahr für den Menschen darstellen, weil sie zum Teil Krankheiten auslösen, etwa Krebs.



Nicht verwunderlich, dass unsere Vorfahren Massnahmen gegen diese Eindringlinge entwickelt haben. Im Laufe der Evolution entstanden verschiedene Abwehrsysteme, um die Viren davon abzuhalten, sich erstens ins Erbgut zu integrieren oder zweitens diese in Schach zu halten, falls sie bereits ins Erbgut eingebaut waren. Wie diese Abwehrmechanismen aber im Detail aussehen, war lange unklar. Didier Trono und sein Team an der EPFL haben im Rahmen des NFP 63 mitgeholfen, einen solchen Mechanismus zu entdecken und zu untersuchen. Sie nennen das System KRAB 'n' KAP. «Das System entstand vor etwa 350 Millionen Jahren», so Trono und es umfasst heute 400 verschiedene Gene. Es ist ein wichtiger Faktor, um die Stabilität des Erbguts zu gewährleisten.

«Unsere Daten zeigen, dass die Entwicklung dieses Abwehrmechanismus aber nicht einfach ein Wettrüsten war», so Didier Trono, «sondern es entwickelte sich im Verlauf der Evolution ein ausgeklügeltes Zusammenspiel zwischen Eindringling und Abwehr. Die neu integrierten Elemente, die etwas pauschal auch als 'Junk-DNA' bezeichnet werden, sind eben nicht nur Abfall, sondern übernehmen gemeinsam mit dem KRAB 'n' KAP-System verschiedene Kontrollaufgaben, die wichtig sind für die Entwicklung des Menschen.» Diese Daten

zeigen, weshalb unsere Vorfahren nicht einfach Mechanismen entwickelten, um die fremden Elemente aus dem eigenen Erbgut zu entfernen, sondern sie haben über Millionen von Jahren alles Mögliche versucht, um diese Elemente stattdessen zu zähmen.

DIE FORSCHUNG LÄUFT WEITER

Trono und sein Team haben in den vergangenen fünf Jahren im Detail untersucht, wie das KRAB 'n' KAP-System in embryonalen Stammzellen arbeitet, wie es mit anderen Genelementen interagiert und welche Rolle es in embryonalem wie auch in erwachsenem Gewebe spielt. Trono und sein Team gehören auf diesem Gebiet zur weltweiten Spitze. Das Team wird sich auch nach Ablauf des NFP 63 mit diesem Thema beschäftigen.

Stammzellspende: den Spender enger einbeziehen



Rechtliche und ethische Probleme der Stammzellspende (2010–2015) → 521 990 CHF

Dr. Jörg Halter, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel; Dr. Thomas Bart, Swiss Blood Stem Cells, Bern; Prof. Alberto Bondolfi, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Lausanne; Yvonne Fischer, Swiss Blood Stem Cells, Bern; PD Dr. Urs Schanz, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich; Prof. Kurt Seelmann, Juristische Fakultät, Universität Basel

Interdisziplinarität wird oft gefordert und selten praktiziert. Das NFP 63-Projekt zu ethischen und juristischen Fragen der Stammzellspende gehört zu diesen eher seltenen Projekten. Hier haben der Ethiker Simone Romagnoli, der Jurist Peter Bürkli und der Mediziner Jörg Halter gemeinsam versucht, Richtlinien für die Rekrutierung und Information von Stammzellspendern zu entwickeln. Denn in Zukunft sollen mit Stammzellen viele verschiedene Erkrankungen behandelt werden. Meist wird es dabei nicht ohne Spende oder Transplantation gehen.

«Zunächst mussten wir im Team eine gemeinsame Basis finden», so Jörg Halter. Fachleute aus unterschiedlichen Forschungsbereichen haben auch unterschiedliche Denkweisen. Das Ziel des Mediziners ist das Wohl des Patienten, seine Normen sind die Richtlinien der Medizin. Und er möchte auch forschen können. Dass mit erhobenen Daten oder neuen Methoden Missbrauch betrieben werden könnte, ist für viele unvorstellbar. Der Jurist hingegen orientiert sich an Gesetzen, die auch dazu da sind, Missbräuche zu verhindern und den Patienten zu schützen. Der Ethiker unterstreicht die Schwierigkeit, die verschiedenen Werte miteinander in Einklang zu bringen – zum Beispiel Autonomie, Schutz der Privatsphäre, Freiheit der Wissenschaft. «Die Ansichten zu diesen Werten weichen voneinander ab, was sich beispielsweise in der Diskussion um den angemessenen Schutz im Bereich der Genetik zeigt», so Romagnoli.

Wenn es nun um die Ausarbeitung von Richtlinien für Spender geht, tritt dieser Unterschied zutage. Die Ethiker und Juristen favorisieren ein Stufenmodell, bei dem der Spender im Verlauf des Spendeprozesses und auch danach mehrmals die Möglichkeit erhält, über die Verwendung seiner Spende zu entscheiden. Zu Beginn, wenn er sich als Spender eintragen lässt, sind viele Fragen für ihn noch gar nicht relevant, denn die Wahrscheinlichkeit, dass ein Blutstammzellspender tatsächlich für eine Spende aufgeboten wird, ist äusserst gering. Wenn dieser Fall aber eintritt, dann soll er über verschiedene

Punkte entscheiden: Darf meine Spende auch zu Forschungszwecken verwendet werden? Falls in meiner Spende etwas entdeckt wird, das für meine Gesundheit wichtig ist, will ich darüber informiert werden? «Mit diesem Modell wird den Wünschen und dem Schutz des Spenders besser Rechnung getragen», so Bürkli.

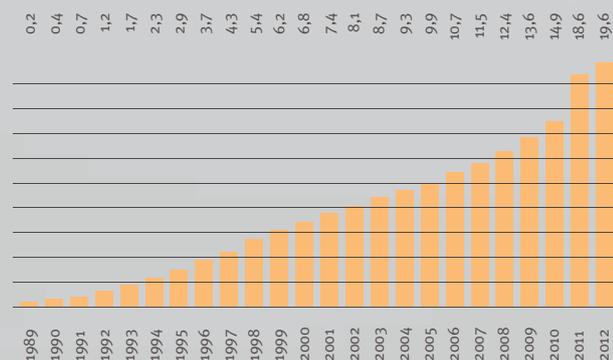
Die Mediziner sehen zwar die Vorteile eines solchen Modells, zweifeln aber an dessen Umsetzbarkeit im Alltag und befürchten grosse Behinderungen für die Forschung. Sie bevorzugen deshalb den Weg des sogenannten «general consent», wie er in einigen europäischen Ländern praktiziert wird. In diesem Fall gibt der Spender bei der Spende die Einwilligung für alle weiteren Verwendungszwecke (oder eben nicht). Der «general consent» erleichtert die Forschung, denn der Mediziner muss nicht im Nachhinein erneut den Spender kontaktieren, um nach dessen Einverständnis zu fragen. «Das kann rasch sehr aufwendig werden und Forschungsprojekte erschweren», so Halter. Die Diskrepanz zwischen Mediziner und Jurist, aber auch innerhalb der juristischen und ethischen Fachdiskussion, war oftmals gross, sodass die Erarbeitung von Richtlinien für die Stammzellspende kein leichtes Unterfangen für die Projektgruppe war.

Die Ergebnisse des Forschungsprojektes konnten vielfältig genutzt werden; zum Beispiel bei der Revision des Transplantationsgesetzes oder bei der Einverständ-



Anzahl registrierter Blutstammzellspender weltweit

in Millionen



niserklärung, die Swiss Blood Stem Cells (SBSC), das nationale Register für Blutstammzellspender, ihren Spendern vorlegt. Bei SBSC hat in den vergangenen Jahren eine Praxisänderung stattgefunden und die Rekrutierung erfolgt heute vermehrt online. Bei dieser Art der Registrierung ist allerdings schwieriger zu ermitteln, ob der Spender verstanden hat, worum es bei einer Blutstammzellspende wirklich geht. «Vor der Spende braucht es daher eine ausführliche Information in Form eines Gesprächs», so Peter Bürkli. «Wir konnten ein Konzept entwickeln, das die Rechtmässigkeit auch dieser Art der Registrierung sicherstellt.» Erfreulicherweise hat die relativ simple Onlineregistrierung in den vergangenen

Jahren dazu geführt, dass sich viele neue, junge Spender haben registrieren lassen.

Das Forschungsteam hat weiter das Donor Advisory Board ins Leben gerufen. «Im Verlauf des Projektes ist uns immer klarer geworden, dass wir auch die Spender enger in den Prozess einbeziehen müssen», erklärt Jörg Halter. Denn es gibt verschiedene Themen, die vor allem die Spender betreffen, etwa Informationen aus Gentests, die Weiterverwendung der Spende zu Forschungszwecken oder auch die Anonymität des Spenders. Das Donor Advisory Board besteht aus Personen, die bereits Blutstammzellen gespendet haben. Ihre Aufgabe wird es sein, diese Themen zu diskutieren und Empfehlungen abzugeben. Damit findet die Arbeit der Projektgruppe eine unbeschränkte Fortsetzung über das Ende des NFP 63-Projekts hinaus.

Überraschende Verbindung zwischen Stammzellen in der Nase und zystischer Fibrose



Nervenstammzellen: Kontrolle und Kommunikation (2010–2015) → 803 228 CHF
PD Dr. Irene Knüsel, Prof. Jean-Marc Fritschy, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich

Stammzellen gibt es fast überall im menschlichen Körper. Auch in der Nase. Ohne diese Stammzellen würde unsere Wahrnehmung der Düfte rasch verkümmern. Diese erstaunliche Tatsache lässt sich wie folgt erklären: Düfte nehmen wir dank den sogenannten olfaktorischen Nervenzellen wahr. Diese Zellen liegen in der Riechschleimhaut, in der Nasenhöhle, und sie sind aufgrund ihrer exponierten Lage in ständigem Kontakt mit Viren, Bakterien und anderen Erregern. Da die Nervenzellen der Riechschleimhaut direkt mit dem Gehirn verbunden sind, stellt das für die Erreger ein ideales Eingangstor ins Gehirn dar. Die Zellen der Riechschleimhaut verfügen daher über eine bemerkenswerte Abwehrstrategie: Sie sterben ab, wenn sie von Erregern befallen oder verletzt sind, werden aber kontinuierlich aus einem Pool von Stammzellen ersetzt und in das existierende Netzwerk integriert.

TAUSENDE NEUE ZELLEN TAG FÜR TAG

In der Riechschleimhaut gibt es verschiedene Stammzelltypen, die pro Tag Tausende neue olfaktorische Nervenzellen produzieren. Interessant ist, dass die Gesamtzellzahl im Gewebe stets konstant bleibt. Nur die abgestorbenen Zellen werden ersetzt; nicht mehr, nicht weniger. Es gibt also ein Signal, das den Stammzellen befiehlt, wann sie die Produktion neuer Nervenzellen ankurbeln sollen und wann sie aufhören müssen. «Genau diese Balance wird durch die sogenannten mikrovillären Zellen organisiert», so Sandra Pfister, die dieses Phänomen im Rahmen einer NFP 63-Doktorarbeit untersucht hat. Die mikrovillären Zellen wurden vor 35 Jahren erstmals in der Riechschleimhaut entdeckt, verschwanden dann jedoch komplett aus dem Blickfeld der Forscher. Niemand wusste, welche Funktionen diese Zellen übernehmen. Dieser Schleier hat sich nun gelüftet.

Stammzellen in der Riechschleimhaut sind gleich aus mehreren Gründen relevant für die Hirnforschung: Sie können sich ein Leben lang teilen, sie können relativ einfach gewonnen werden, da die Nase gut zugänglich ist, sie vermehren sich auch im Labor und aus ihnen können noch verschiedene Zelltypen entstehen, zum Beispiel Zellen der Netzhaut; dafür wurden sie in klinischen Ver-

suchen auch schon eingesetzt. Aber auch andere medizinische Einsatzgebiete sind denkbar, sie könnten verwendet werden, um neurodegenerative Erkrankungen zu behandeln oder Hörverlust.

Der nächste Schritt der Doktorarbeit bestand darin, zu untersuchen, wie sich die mikrovillären Zellen von den olfaktorischen Nervenzellen unterscheiden. Welche Gene sind in den mikrovillären Zellen aktiviert, die in den anderen Zellen nicht aktiv sind? «Dabei zeigte sich etwas Überraschendes, das uns dazu veranlasste, den Fokus der Doktorarbeit neu auszurichten», so Jean-Marc Fritschy, Professor an der Universität Zürich, der die Doktorarbeit gemeinsam mit Irene Knüsel betreute. Und zwar, dass in diesen mikrovillären Zellen das sogenannte CFTR-Gen aktiv ist. Dieses Gen ist mit der Entstehung der zystischen Fibrose verbunden. Bei Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, funktioniert dieses Gen nicht, weshalb es bei ihnen zur übermässigen Schleimbildung in der Lunge kommt. Warum ist dieses Gen gerade in den mikrovillären Zellen aktiv? Welche Funktion übernimmt es dort? Diese Frage ist noch nicht im Detail beantwortet. «Wir konnten herausfinden: Wenn dieses Gen in den mikrovillären Zellen fehlt, dann können diese ihre Regulierungsaufgabe nicht mehr wahrnehmen. Es ist im Allgemeinen dafür verantwortlich, dass die Nasenschleimhäute stets mit genügend Schleim bedeckt sind», so Irene Knüsel. Wenn es fehlt, ist die Balance zwischen Absterben und Neubildung von olfaktorischen Nervenzellen gestört.

BESSERES VERSTÄNDNIS DER ZYSTISCHEN FIBROSE

Die Experimente hat das Forschungsteam an Mäusen durchgeführt. Die Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass es beim Menschen – analog zu den mikrovillären Zellen in der Nase – Zellen in der Lunge gibt, die diese Regulierungsfunktion übernehmen. Falls diese Zellen entdeckt werden, könnten sie natürlich entscheidend sein, um die Entstehung von zystischer Fibrose besser zu verstehen und möglicherweise auch neue Behandlungsmethoden zu entwickeln.



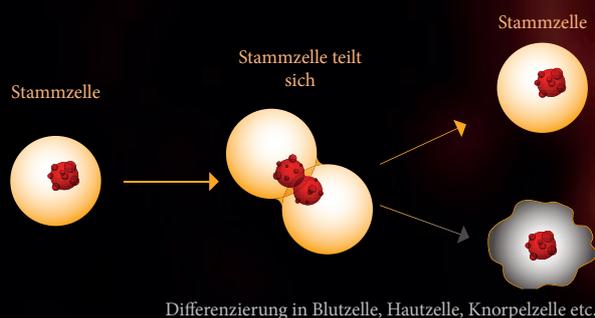
Keywords
olfactory stem cells, microvillar cells, cystic fibrosis transmembrane
conductance regulator (CFTR)

Stammzellbiologie:

Die Fortschritte sind atemberaubend

Stammzellen sind Zellen mit erstaunlichen Eigenschaften. Die Wichtigste dieser Eigenschaften ist die Fähigkeit, sich selbst zu erneuern und gleichzeitig Tochterzellen zu produzieren, die sich in eine Vielzahl von Zelltypen weiterentwickeln (differenzieren) können. Stammzellen existieren im Embryo und diese embryonalen Stammzellen können alle Arten von Zellen hervorbringen, aus denen unser Körper letztendlich besteht. Stammzellen kommen auch in adultem Gewebe vor. Solche Stammzellen können sich über lange Zeiträume, zum Teil sogar ein ganzes Leben lang, erneuern und gleichzeitig neue Zellen produzieren, die für die Erhaltung der Gewebe nötig sind.

DAS GEHEIMNIS DER STAMMZELLEN



Die Stammzellforschung wird seit Jahrzehnten vom Wunsch getrieben, diese Zellen für neuartige Therapien und die Regeneration des Körpers nutzbar zu machen. Verschiedene bedeutende Fortschritte wurden erzielt, etwa beim Verständnis der biologischen Grundlagen dieser Zellen, aber auch bei ihrer Verwendung für Gewebetherapien im Rahmen von Transplantationen. Auch wenn es noch viele offene Fragen zu beantworten gibt, bevor das Potenzial für die klinische Anwendung der Stammzellen voll ausgeschöpft werden kann, sind die Fortschritte bei Verständnis und Anwendung, die in den letzten zehn Jahren gemacht wurden, bemerkenswert, ja sogar atemberaubend.

BIG BANG DER STAMMZELLFORSCHUNG

Die Stammzellforschung erlebte im Jahre 2006 buchstäblich einen «Urknall», als Shinya Yamanaka und sein Team eine einfache Methode zur Rückprogrammierung von erwachsenen Zellen entdeckten, wodurch sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) entstanden, aus denen sich jeder Zelltyp generieren lässt. Eine solche Rückprogrammierung erschütterte das langjährige biologische

Dogma der unumkehrbaren Entwicklung adulter Zellen und stellte gleichzeitig einen technologischen Durchbruch dar, der sich auf alle Bereiche der Biomedizin auswirkte. Die Vergabe des Nobelpreises unterstrich die Bedeutung dieser Entdeckung, die unser Verständnis der Stammzellbiologie und ihres Potenzials für die biomedizinische Anwendung revolutioniert hat. Die Auswirkungen waren erstaunlich und in den darauffolgenden zehn Jahren wurden tief greifende Fortschritte erzielt.

Erstens wurden wichtige Erkenntnisse über die Mechanismen gewonnen, die der normalen Vermehrung von Stammzellen zugrunde liegen. Dabei wurde belegt, wie wichtig die Epigenetik bei der Entwicklung von embryonalen Stammzellen ist. Die genetische Steuerung der asymmetrischen Stammzellteilung, bei der eine Stammzelle und eine differenzierte Zelle entstehen, wurde beleuchtet. Die Rolle der aus Stammzellen hervorgehenden Vorläuferzellen wurde analysiert. Zudem wurde ganz allgemein anerkannt, dass das Schicksal von Zellen über eine gewisse Plastizität verfügt, und der Begriff der terminalen Differenzierung wurde entsprechend durch den der stabilen Differenzierung ersetzt.

Zweitens versteht man mittlerweile sehr viel besser, auf welche Weise die fehlerhafte Entwicklung von Stammzellen zu Tumoren führen kann. In Versuchen mit Fliegen, Mäusen und anderen Tieren gelang der experimentelle Nachweis, dass Stammzellen die Ursprungszellen vieler Krebserkrankungen sein können. Zudem wurde die Rückprogrammierung von intermediären Vorläuferzellen zurück zu Stammzellen ebenfalls als ein in hohem Maße tumor-auslösendes Ereignis identifiziert. Viele der molekularen Ereignisse, die Stammzellen dazu zwingen, Krebszellen zu werden, wurden identifiziert und einige von ihnen spielen bei der Steuerung der asymmetrischen Teilung eine Rolle. Diese Ergebnisse haben im Wesentlichen Auswirkungen auf die Sicherheit möglicher stammzellbasierter Therapien.

Der dritte Punkt ist die Verwendung von Stammzellen, um damit im Labor menschliche Krankheiten zu modellieren und auf dieser Grundlage bessere Wirkstoffe zu entwickeln. Dieser Punkt ist eng verbunden mit der Entdeckung der iPS-Zellen, denn mithilfe von patienteneigenen iPS-Zellen kann die grosse Anzahl an menschlichen Zellen erst bereitgestellt werden, die für eine umfassende Analyse der Krankheitsmechanismen nötig sind. Gleichzeitig lassen sich mit menschlichen iPS-Zellen die Komplexität und die Zweideutigkeit vermeiden, die mit der Verwendung von tierischen Zellen einhergehen. Patienteneigene iPS-Zellen können zudem ganz allgemein für Toxizitätsprüfungen eingesetzt werden.

Schliesslich wurden auch bei der regenerativen Medizin signifikante Fortschritte erzielt. Die Zellersatztherapie verwendet zum Beispiel iPS-Zellen, um einen Zellverlust aufgrund einer Krankheit auszugleichen. Derzeit werden die Erfolgchancen dieser Therapie bei verschiedenen Krankheiten untersucht, etwa Herzversagen, Netzhauterkrankung, Typ-1-Diabetes, Parkinson-Krankheit, Rückenmarksverletzungen. Auch bei der Stimulierung von schlafenden, adulten Stammzellen im Gewebe wurden Fortschritte erzielt: Sie sollen in Zukunft neue Zellen für Reparatur und Ersatz produzieren. Weitere wichtige Forschungsfragen betreffen die Sicherheit und den Reifegrad der Zellen sowie ihre Neigung, sich effizient und richtig in das umliegende Gewebe einzufügen.

Der revolutionäre Paradigmenwechsel, den die Stammzellenbiologie in den letzten Jahren vollzogen hat, ist nirgendwo deutlicher zu spüren wie in den Neurowissenschaften. Noch in den 80er-Jahren meinten die meisten Neurowissenschaftler, neurale Stammzellen würden bei der Entwicklung des Gehirns keine wichtige Rolle spielen. Die Existenz von Stammzellen im erwachsenen Gehirn wurde erst in den 90er-Jahren allgemein anerkannt. Stammzellen in

der Hirnrinde von Säugetieren wurden erst nach dem Jahr 2000 nachgewiesen. Als jedoch die Existenz und die Bedeutung der Stammzellen während der neuralen Entwicklung sowie im Gehirn erwachsener Tiere deutlich wurden, kam es explosionsartig zu Fortschritten und zur Anwendung der neuralen Stammzellbiologie, was durch die Verfügbarkeit von aus iPS-Zellen gewonnenen menschlichen neuronalen Stammzellen noch befeuert wurde.

FORTSCHRITTE IN DER REGENERATIVEN MEDIZIN

Derzeit werden die Mechanismen der Vermehrung von neuronalen Stammzellen und der daraus entstehenden Zellen in Säugetiermodellen untersucht. Bei der Entwicklung von Therapien für neurodegenerative Erkrankungen werden menschliche Stammzellen als Quelle für Neuronen und Gliazellen eingesetzt. Die Selbstorganisation komplexer sensorischer und neuronaler Gewebe von Stammzellen gewonnenen Nervenzellen wird erforscht. Patienteneigene iPS-Zellen werden für die Entwicklung von neurologischen Krankheitsmodellen eingesetzt und mit gezielten Methoden zur Genommodifikation kombiniert, um die molekulargenetischen Grundlagen der jeweiligen Erkrankung zu untersuchen. Die Bedeutung der neuralen Stammzellenbiologie für die Praxis ist in der Tat so weitreichend, dass es schwierig ist, die gesamte Tragweite der Veränderungen, die in nur wenigen Jahren stattgefunden haben, zu erfassen und zu würdigen.

Es wird sehr spannend zu sehen, was die nächsten zehn Jahre für die Stammzellbiologie in den Neurowissenschaften und in der Biomedizin im Allgemeinen bereithalten werden.

«Es ist komplizierter als gedacht.»



Damit aus einer Stammzelle kein Hirntumor wird (2010–2015) → 470 122 CHF

Prof. Heinrich Reichert, Biozentrum, Universität Basel; Prof. Jürgen Knoblich, Institut für molekulare Biotechnologie, Wien, A

Stammzellen sollen in Zukunft eingesetzt werden, um verschiedene Krankheiten zu behandeln, darunter auch neuronale Erkrankungen wie Parkinson oder multiple Sklerose. Denn Stammzellen könnten zum Beispiel abgestorbene Nervenzellen durch neue ersetzen. Bis dieser Traum in die Spitalrealität umgesetzt werden kann, ist es jedoch noch ein langer Weg. Die wohl grösste Hürde besteht darin, dass unkontrollierte Stammzellen Tumore hervorrufen können; bei einem Einsatz im Gehirn würden Hirntumore entstehen. Professor Heinrich Reichert und sein Team an der Universität Basel haben daher in den vergangenen fünf Jahren bei der Fliege untersucht, wie aus Stammzellen Hirntumore entstehen – um eines Tages genau dies zu verhindern.

Herr Reichert, wie sind Sie vorgegangen, um zu untersuchen, wie in der Fliege aus Stammzellen Hirntumore entstehen?

Bei der Fliege haben wir den Vorteil, dass wir jedes einzelne Gen relativ einfach ausschalten können. Dann können wir im lebenden Tier beobachten, ob das Ausschalten einen Einfluss auf die Entstehung von Hirntumoren hat. Wir können untersuchen, ob dieser Eingriff zu mehr oder weniger Hirntumoren führt.

Was haben Sie bei Ihrem Experiment herausgefunden?

Wir haben insgesamt etwa 800 Gene entdeckt, die einen Einfluss auf neuronale Stammzellen haben, und einige dieser Gene können die Entstehung von Hirntumoren beeinflussen. Bei nur etwa der Hälfte dieser Gene war dieser Einfluss bereits bekannt und in der Literatur beschrieben. Somit haben wir viele Gene neu entdeckt, die wir näher untersuchten.

Und was dabei entdeckt?

Aus einer Nervenstammzelle können verschiedene Nervenzellen hervorgehen. Die Entwicklung von der Stammzelle zur fertigen Nervenzelle ist ein Prozess, der in mehreren Schritten abläuft und durch mehrere Gene kontrolliert wird. Aber eben nicht nur, und das ist neu. Nicht nur die Gene entscheiden, sondern auch sogenannte epigenetische Faktoren.

Wie muss man sich das vorstellen?

Epigenetische Faktoren sind wie eine übergeordnete Kontrollebene und können gleich mehrere Gene an- und abschalten.

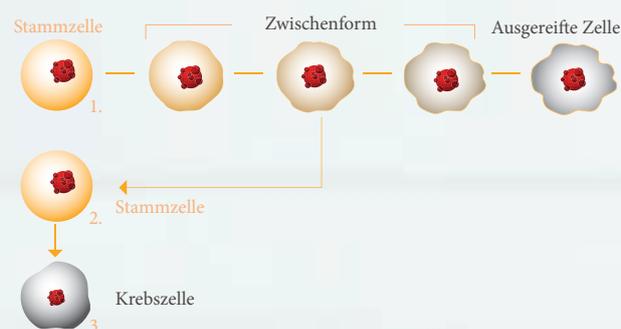
Was bedeutet das im Hinblick auf mögliche Wirkstoffe?

Es bedeutet, dass für die Entwicklung von Wirkstoffen auch diese Ebene berücksichtigt werden muss. Es ist komplizierter als gedacht.

Was haben Sie noch herausgefunden?

Dass eine grosse Gefahr für die Entstehung von Hirntumoren nicht von den Stammzellen selbst ausgeht, wie wir ursprünglich dachten, sondern von Zellen, die eine Zwischenstufe zwischen Stammzelle und fertiger Nervenzelle darstellen. Der Prozess von der Stammzelle

zur fertigen Nervenzelle ist nicht linear, sondern er kann auch umkehren: Die Zwischenzelle verwandelt sich in eine Stammzelle zurück und kann dann Tumore auslösen.



Was hat das für Folgen für die Entwicklung von Therapien?

Die Wahrscheinlichkeit ist gross, dass Prozesse, wie wir sie in der Fliege beobachtet haben, auch beim Menschen zu finden sind. Das heisst, dass wir im Moment dringend davon abraten, Stammzellen oder auch Zellen der Zwischenstufe direkt für die regenerative Medizin zu verwenden, denn das Risiko, dass diese Zellen Tumore auslösen können, ist unberechenbar. Für den Einsatz in der regenerativen Medizin kommen aus unserer Sicht derzeit nur fertige Zellen infrage.

Haben Sie überlegt, wie man dieses neue Wissen nutzen könnte, um die Entstehung von Hirntumoren zu verhindern?

Ja, wir haben auch erste Experimente durchgeführt. Bislang vergeblich. Wir konnten in einigen Fällen die Entstehung von Tumoren über längere Zeit hinauszögern. Früher oder später entstanden jedoch bei allen Fliegen Tumore. Hier bräuchte es womöglich eine Kooperation mit pharmazeutischen Unternehmen, um neue Wirkstoffe zu suchen und zu analysieren. Mein Kollege Jürgen Knoblich aus Wien, mit dem wir eine exzellente Kooperation hatten, wird sich in Zukunft damit beschäftigen.

Die überlebenswichtige Frage nach «eigen» und «fremd»



Die Entwicklung des Thymus analysieren (2010–2015) → 567 816 CHF
Prof. Georg Holländer, Departement Biomedizin, Universität Basel

Der Thymus ist ein seltsames Organ. Würde man alle Organe des Menschen mit Schülern einer Klasse gleichsetzen, der Thymus wäre wohl der Sonderling der Klasse. Kaum einer kennt ihn richtig und die meisten denken, es ginge auch ohne ihn.

Das hat verschiedene Gründe. Zum Beispiel, dass beim Stichwort «Organ» als erstes Herz, Lunge und Gehirn in den Sinn kommen. Der Thymus folgt, wenn überhaupt, ganz am Schluss. Er gilt als «verzichtbar», wie die Gallenblase. Früher haben Kinderchirurgen, die bei einer Operation zum Herzen gelangen mussten, den Thymus einfach entfernt, da dieser vor dem Herzen liegt. Die Einschätzung als «verzichtbar» geht womöglich auch auf den Nobelpreisträger Sir Peter Medawar zurück, der im Jahre 1963 den Thymus als «evolutionären Unfall» bezeichnete. Vielleicht hat es aber auch mit seiner Schrumpfung zu tun, denn im Verlauf eines Lebens schrumpft der Thymus von Birnengrösse auf halbe Erbengrösse zusammen.

NICHT GÄNZLICH UNNÖTIG

Tatsächlich hat der Thymus im Kleinkindesalter seine wichtigste Aufgabe bereits erfüllt: die Produktion aller

T-Lymphozyten, eines entscheidenden Bestandteils des Immunsystems. «Was aber nicht bedeutet, dass er dann völlig verzichtbar ist», betont Georg Holländer, Professor an der Universität Basel und einer, der sich seit Jahren intensiv mit dem Thymus beschäftigt.

«Mittlerweile sind die Chirurgen davon abgekommen, den Thymus einfach zu entfernen, denn die langfristigen Nebenwirkungen dieses Eingriffs sind wohl gravierender als ursprünglich gedacht.» Der Thymus trägt entscheidend dazu bei, dem Immunsystem beizubringen, was «selbst» und was «fremd» ist. Eine lebenswichtige Frage, denn woher weiss das Immunsystem, ob eine bestimmte Zelle zum Körper gehört oder ein gefährlicher Erreger von aussen ist? Wird diese Frage falsch beantwortet, können Autoimmunerkrankungen entstehen: das Immunsystem attackiert den eigenen Körper. Hunderte Erkrankungen gehören dazu, einschliesslich Diabetes, Rheuma und multiple Sklerose.



Holländers Forschungsgruppe hat sich im Rahmen des NFP 63-Projekts vor allem auf die Entstehung der Thymus-Epithelzellen konzentriert. Wie entstehen aus den Stammzellen über verschiedene Schritte schliesslich die ausgereiften Thymus-Epithelzellen? Holländer vergleicht diesen Prozess mit einer Bahnfahrt von Basel nach Chur. Über mehrere Stationen reifen die Zellen heran und sind im Bahnhof Chur schliesslich bereit für den Einsatz, der in der einmaligen Fähigkeit besteht, die Ausreifung von T-Lymphozyten zu kontrollieren. «Um im Labor Thymus-Epithelzellen nachzubauen zu können, müssen wir genau wissen, welche Stationen wir nehmen müssen», erklärt Holländer. Damit die Produktion dann nicht auf einem Abstellgleis landet. Aber so weit ist die Forschung noch nicht. Abfahrts- und Ankunfts-bahnhöfe sind zwar bekannt. Und die Forschungsarbeit von Georg Holländer und seinem Team hat dazu beigetragen, dass auch einige Zwischenstationen auf der Strecke Basel – Chur nun besser bekannt sind. Aber insgesamt sind die Kenntnisse noch lückenhaft.

Ein weiteres Ziel der Forschungsgruppe besteht darin, im Labor nicht nur die einzelnen Thymus-Epithelzellen nachzubauen, sondern einen gesamten Thymus, um damit eines Tages Patienten zu behandeln, zum Beispiel Kinder, die mit einem defekten Thymus auf die Welt kommen. «In fünf Jahren wird die Forschung so weit sein, in der Maus einen mehr oder weniger funktionierenden Thymus nachzubauen zu können», ist Holländer überzeugt. Denn der technische Fortschritt erlaube heute Experimente, die vor wenigen Jahren noch als undurchführbar galten. «Bis wir beim Menschen allerdings einen Thymus nachbauen können, wird es noch einiges länger dauern.»

Keywords
epigenetic regulation, thymic epithelial cells, polycomb repressive complex (PRC)

Die unerwartete Verwandlung von Zellen



Neues Wissen zur Erneuerung insulinproduzierender Zellen (2010–2015) → 992 845 CHF
Prof. Pedro Herrera, Faculté de Médecine, Université de Genève

Pedro Herreras Stammzellreise begann holprig. Um die Jahrtausendwende hat sich sein Team mit der Biologie der Bauchspeicheldrüse beschäftigt. Wie viele andere Forschungsgruppen weltweit auch, hat er mit embryonalen Stammzellen gearbeitet, in der Hoffnung, diese eines Tages bei Diabetespatienten einsetzen zu können, damit die Stammzellen neue, insulinproduzierende Zellen (Betazellen) herstellen. Aus verschiedenen Gründen entschied sich das Team, einen anderen Weg einzuschlagen. «Wir wollten einen anderen Weg suchen, um die bei diesen Patienten fehlenden Betazellen zu ersetzen. Wir wollten die Regenerationsfähigkeit der Bauchspeicheldrüse untersuchen, im lebenden Tier.»

Das Team hat in der Folge in aufwendiger Arbeit Mäuse hergestellt, bei denen die Betazellen quasi

auf Knopfdruck zerstört werden können. Danach werden diese Mäuse mit einer Insulintherapie am Leben erhalten, ähnlich der Behandlung bei Diabetikern. Was passiert in der Bauchspeicheldrüse dieser Mäuse? «Unsere erste Überraschung war: Innerhalb kurzer Zeit konnten die Mäuse die abgestorbenen Zellen ersetzen, es entstanden neue Betazellen», erzählt Herrera. Die Mäuse waren nach einigen Monaten nicht mehr auf künstliches Insulin angewiesen. Die zweite Überraschung war, dass andere Zellen der Bauchspeicheldrüse, sogenannte Alphazellen, die das Hormon Glukagon produzieren, sich spontan in neue, insulinproduzierende Betazellen verwandelten – wie wenn sich ein Ahorn in eine Buche verwandeln würde. Ein Vorgang, von dem in den meisten Biologiebüchern steht, dass es so etwas nicht gibt.

AUSGEWACHSENE MÄUSE HABEN DAS GLEICHE POTENTIAL

Das Team wollte danach erfahren, ob diese Wandlungsfähigkeit altersabhängig ist. Gibt es diesen Effekt nur in jüngeren Mäusen? Das hätte durchaus sein können, denn es ist bekannt, dass das Regenerationspotenzial grundsätzlich abnimmt, je älter ein Tier wird. Das Experiment belegte allerdings, dass auch alte Mäuse über dasselbe Regenerationspotenzial verfügen. Der Prozess ist robust und langlebig. Eine wichtige Erkenntnis für eine allfällige therapeutische Anwendung.

Als Nächstes interessierte sich das Team für die Frage, wie stark der Prozess bei sehr jungen Mäusen abläuft. «Wir entdeckten, dass die Bauchspeicheldrüse sich innerhalb weniger Wochen nach der Zerstörung aller Betazellen regenerierte, und entsprechend wurden alle Mäuse geheilt», so Herrera. Zudem konnte das Team noch einen weiteren Verwandlungsprozess erkennen: Offenbar können neue Betazellen in sehr jungen Mäusen aus sogenannten Deltazellen entstehen, die normalerweise das Hormon Somatostatin produzieren. Die Deltazellen verwandeln sich dabei zurück in einen ursprünglichen Zustand und sind dann wieder in der Lage, neue Zellen zu produzieren, nicht nur Deltazellen, sondern auch Betazellen.

All das ist sehr interessant im Hinblick auf medizinische Anwendungen für Diabetiker, auch wenn es

bis dahin noch ein weiter Weg ist. Anstatt diese Patienten mit künstlichem Insulin zu behandeln, wird es dereinst vielleicht möglich sein, neue Betazellen aus Alpha- oder Deltazellen zu produzieren, die dann körpereigenes Insulin herstellen. Verschiedene Firmen haben dieses Potenzial ebenfalls erkannt, weshalb Pedro Herrera bereits mit der Pharmaindustrie in Kontakt steht. Herrera hat einige Entdeckungen auch patentieren lassen.

Bereits heute ist jedoch klar, dass die Forschungsarbeit von Pedro Herrera die Biologie um ein Kapitel reicher gemacht hat. Da müssen wohl einige Biologiebücher angepasst werden.

Alle Projekte

SEITEN: 4/5



KRAB'n'KAP: ein uraltes Abwehrsystem gegen Viren (2010–2015)

• Prof. Didier Trono

BUDGET: 981 970 CHF

KEYWORDS: KRAB/KAP1, KRAB-Zinc finger protein (ZPF), embryonic stem cells

SEITEN: 6/7



Stammzellspende: den Spender enger einbeziehen (2010–2015)

• Dr. Jörg Halter
• Dr. Thomas Bart
• Prof. Alberto Bondolfi

• Yvonne Fischer
• PD Dr. Urs Schanz
• Prof. Kurt Seelmann

BUDGET: 521 990 CHF

KEYWORDS: hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), stem cell donors, risk assessment

SEITEN: 8/9



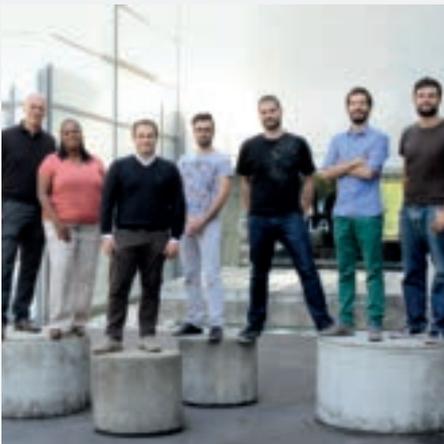
Nervenzellspende: Kontrolle und Kommunikation (2010–2015)

• PD Dr. Irene Knüsel
• Prof. Jean-Marc Fritschy

BUDGET: 803 228 CHF

KEYWORDS: olfactory stem cells, microvillar cells, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)

SEITEN: 20/21



Wie erneuert sich Herzgewebe? (2010–2015)

• Prof. Thierry Pedrazzini
• Prof. Daniel Schorderet
• Prof. Dario Diviani

BUDGET: 940 139 CHF

KEYWORDS: miRNA/lncRNAs, zebrafish, heart regeneration

SEITEN: 22/23



Eine Karte der Stammzellvielfalt im Gehirn (2010–2015)

• Dr. Olivier Raineteau

BUDGET: 807 834 CHF

KEYWORDS: subventricular zone, neural progenitor cells, topographical mapping

SEITEN: 24/25



Ein neuartiges Biomaterial für die Rekonstruktion von Ohren (2010–2013)

• Prof. Ralph Müller
• Prof. Paul Gatenholm
• Prof. Nicole Rotter

• Prof. Gerjo van Osch
• Jens Riesle
• Anette Jork

BUDGET: 143 080 CHF

KEYWORDS: ear tissue regeneration, nanocellulose, biomaterial

SEITEN: 12/13



Damit aus einer Stammzelle kein Hirntumor wird (2010–2015)

- Prof. Heinrich Reichert
- Prof. Jürgen Knoblich

BUDGET: 470 122 CHF

KEYWORDS: brain tumour, Drosophila, tumour stem cells

SEITEN: 14/15



Die Entwicklung des Thymus analysieren (2010–2015)

- Prof. Georg Holländer

BUDGET: 567 816 CHF

KEYWORDS: epigenetic regulation, thymic epithelial cells, polycomb repressive complex (PRC)

SEITEN: 16/17



Neues Wissen zur Erneuerung insulinproduzierender Zellen (2010–2015)

- Prof. Pedro Herrera

BUDGET: 992 845 CHF

KEYWORDS: beta cells, plasticity, pancreas

SEITEN: 30/31



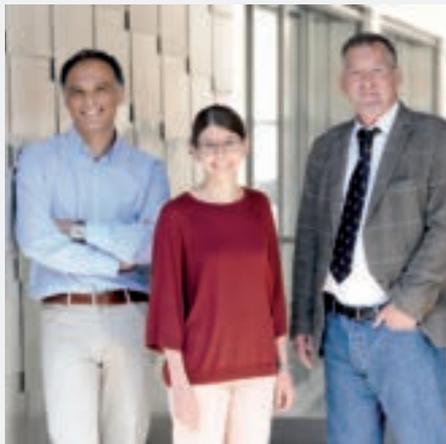
Die Wundheilung beschleunigen (2010–2015)

- Prof. Lukas Sommer

BUDGET: 1 046 046 CHF

KEYWORDS: neural crest-derived stem cells (NCSCs), melanoma, epigenetic regulators

SEITEN: 32/33



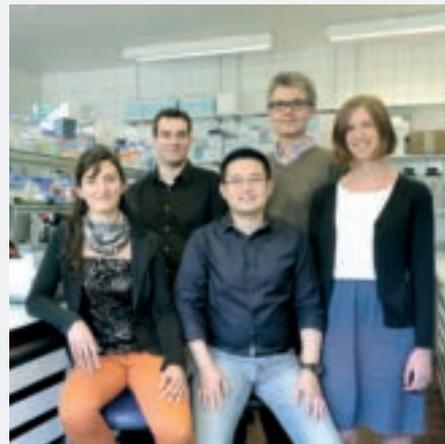
Ein neuartiger Ansatz für die Neubildung von Gefässen (2010–2014)

- Dr. Stefano Di Santo
- Prof. Hans Rudolf Widmer
- Dr. Robert Hans Andres

BUDGET: 276 064 CHF

KEYWORDS: paracrine factors, precursors of endothelial cells, cell-free medium

SEITEN: 34/35



Wie aus einem Spermium und einer Eizelle ein Embryo wird (2010–2015)

- Prof. Antoine Peters

BUDGET: 767 536 CHF

KEYWORDS: polycomb group proteins (PcG), epigenetic inheritance, embryogenesis



Herzregeneration: weg vom Hype



Wie erneuert sich Herzgewebe? (2010–2015) → 940 139 CHF

Prof. Thierry Pedrazzini, Département de médecine, Université de Lausanne; Prof. Daniel Schorderet, Institut de Recherche en Ophtalmologie, Sion; Prof. Dario Diviani, Faculté de biologie et de médecine, Université de Lausanne

Bis vor zehn Jahren waren alle Fachleute überzeugt: Das Herz hat keine Möglichkeit, sich nach einem Herzinfarkt zu regenerieren. Das beim Infarkt abgestorbene Gewebe bleibt tot und das Herz leidet in der Folge unwiederbringlich unter einer eingeschränkten Pumpleistung.

«Heute wissen wir, dass das nicht ganz stimmt», erklärt Thierry Pedrazzini, Professor an der Universität Lausanne. Schätzungen gehen davon aus, dass sich pro Jahr etwa ein Prozent des Herzens erneuern kann. «Es findet also eine konstante Erneuerung des Herzens statt, aber sie ist schwach.» Für eine Regeneration des Herzmuskels nach einem Herzinfarkt ist das zu wenig.

HERZ REGENERIERT SICH ALLE 100 JAHRE

Trotzdem erneuert sich das Herz theoretisch einmal alle 100 Jahre komplett: Könnte man diese natürlich vorkommende Regeneration allenfalls beschleunigen und auf diese Weise Herzinfarktpatienten helfen? Die ursprüngliche Idee vieler Forschungsgruppen weltweit bestand darin, nach Stammzellen im Herzen zu suchen, die für diese Regeneration verantwortlich sind. Jedoch, falls diese überhaupt existieren, dann in solch geringer Zahl, dass es nicht ausreicht, um dem beschädigten Herzmuskel zu helfen. Dies führte zur Idee, andere Quellen von Stammzellen zu nutzen, etwa Stammzellen aus dem Knochenmark.

Hunderte klinische Studien wurden durchgeführt, um das Potenzial der Stammzellen aus dem Knochenmark zu untersuchen – ohne eindeutige Resultate. Eine echte Regeneration wurde nie belegt. Mittlerweile sind die Forscher skeptisch geworden. «Meiner Meinung nach gibt es im Herzen keine echten Stammzellen, die neue Herzmuskelzellen herstellen», so Pedrazzini. Diese Idee sei in den letzten Jahren vor allem ein Hype gewesen.

Dann stellt sich aber die Frage: Wenn es diese Stammzellen nicht gibt, woher kommt dann die Regeneration? Pedrazzini ist überzeugt, dass eine Antwort «Vorläuferzellen» lautet. Das sind keine «echten» Stammzellen mehr, denn sie entwickeln sich in spezialisierte Zellen. Thierry Pedrazzini konnte solche Vorläuferzellen tatsächlich aus Herzinfarktpatienten isolieren und im Labor vermehren. Interessanterweise entstehen aus

diesen Vorläuferzellen aber glatte Muskelzellen, die Bestandteil von Gefässen sind. Die Tatsache, dass aus den Vorläuferzellen keine Herzmuskelzellen entstehen, könnte zum Teil erklären, weshalb das Herz sich nach einem Infarkt nur teilweise regeneriert.

Entscheidend ist, dass es Pedrazzinis Team in einem nächsten Schritt gelang, die Vorläuferzellen im Labor so zu verändern, dass sie nicht mehr glatte Muskelzellen produzierten, sondern die erwünschten Herzmuskelzellen (dies mithilfe sogenannter long non-coding RNA). Diese reprogrammierten Zellen könnten eine interessante Quelle für eine künftige Herzinfarkttherapie darstellen.

ZUSAMMENARBEIT MIT EINER BIOTECH-FIRMA

Alternativ könnte man neue Herzmuskelzellen auch aus einer anderen Quelle gewinnen, nämlich aus Herzmuskelzellen selbst. Das kann funktionieren, wenn man sie dazu zwingt, sich wieder zu teilen. «Das konnten wir und andere bewerkstelligen», so Pedrazzini. Auf diese Weise konnte die Regenerationsrate in Mäuseherzen von einem Prozent auf drei Prozent erhöht werden. «Das ist ein sehr interessanter Ansatz, weshalb wir diesen weiter verfolgen werden», so Pedrazzini.

Bereits hat er ein Patent auf die Erfindung erwirkt, die lncRNA für diagnostische Zwecke einzusetzen. Das Labor hat auch eine Zusammenarbeit mit einer Biotechfirma begonnen. Entsprechend zufrieden ist er mit der Unterstützung, die er vom NFP 63 in den vergangenen fünf Jahren erhalten hat. «Unser Projekt hat einen gänzlich neuen Ansatz untersucht, wir haben beinahe bei null begonnen. Mit dem Resultat sind wir nun aber sehr zufrieden.»

Eine Stammzellkarte des Gehirns



Eine Karte der Stammzellvielfalt im Gehirn (2010–2015) → 807 834 CHF
Dr. Olivier Raineteau, Institut für Hirnforschung, Universität Zürich/ETH Zürich

«Wir sind mit dem Ausgang unseres Forschungsprojektes sehr zufrieden», sagt Olivier Raineteau, derzeit Professor an der Universität Lyon, und verweist auch gleich auf einen wichtigen Erfolgsfaktor für das Gelingen des Projekts: «Im Rahmen des NFP 63 konnten wir unser Forschungsprojekt während fünf Jahren verfolgen.» Solch langfristige Finanzierungen finde man heutzutage nicht mehr oft. Heute müssten Erfolge oft rasch her, auch wenn vielen klar sei, dass gute Forschung einen langen Atem brauche. «Aber in einer kurzfristigeren Struktur hätte unser Projekt vermutlich nicht reüssiert.»



Die Gruppe um Raineteau fokussiert auf Stammzellen im Gehirn. Bis vor wenigen Jahren waren viele Experten überzeugt, dass das Gehirn eines erwachsenen Menschen nicht mehr in der Lage ist, neue Nervenzellen zu produzieren. «Heute wissen wir, dass das nicht stimmt», so Raineteau, Professor für Neurowissenschaften. Die Hoffnung besteht folglich darin, dass man diese Plastizität des Gehirns nutzen kann, um nach einer Erkrankung oder einem Unfall neue Nervenzellen nachwachsen zu lassen.

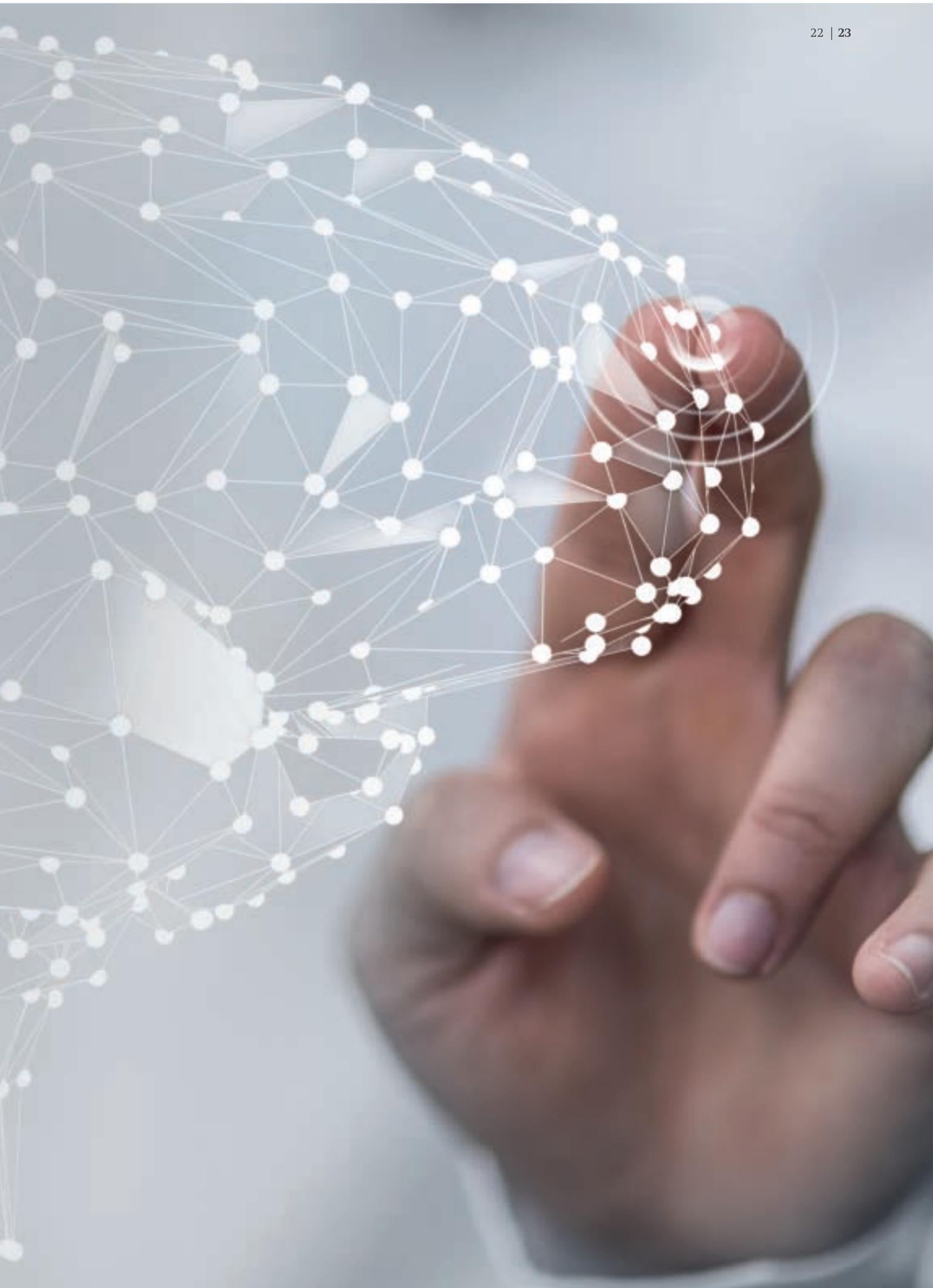
Im menschlichen Gehirn gibt es zwei Hauptregionen mit Stammzellen, die für einen geringen, aber kontinuierlichen Nachschub von Nervenzellen sorgen – eine davon ist die sogenannte subventrikuläre Zone (SVZ). Diese Zone hat Raineteaus Team genauestens studiert, eine dreidimensionale Karte dieser Gehirnregion erstellt und dabei Erstaunliches entdeckt.

In der SVZ-Region gibt es verschiedene Populationen von Stammzellen. Sie unterscheiden sich insofern voneinander, als dass aus diesen Populationen jeweils nur noch bestimmte Typen von Nervenzellen entstehen können. Keine Population verfügt über die Fähigkeit, alle Typen von Nervenzellen herzustellen. Welche Stammzellen welche Zellen produzieren können, hängt interessanterweise davon ab, wo sich die Stammzellen innerhalb der SVZ befinden. «Es gibt eine räumliche Vorgabe, einen topografischen Code, der den Stammzellen vorgibt, welche Zellen sie produzieren dürfen», erklärt Raineteau. Das Team hat daraufhin die dreidimensionale Karte des Gehirns erstellt, auf der die unterschiedlichen Populationen lokalisiert sind. Diese Karte belegt etwas

Weiteres. «Insgesamt zeigt sie, dass die SVZ eine komplexe Region ist. Komplexer als gedacht.»

Die Forscher erstellten in einem nächsten Schritt entsprechende Gehirnkarten nicht nur bei der Maus, sondern auch bei Affen und stellten fest, dass es zwischen den beiden Tierarten grosse Unterschiede gibt. Als Nächstes konnte das Team mithilfe der Karten bestimmte Populationen von Stammzellen isolieren und eine genetische Analyse der verschiedenen Zellen durchführen. «Auch dieser Schritt hat gut funktioniert», so Raineteau. «Wir können die Zellen nun klar voneinander unterscheiden und wissen, welche Schritte es braucht, damit Nervenzelle A oder B entsteht.»

Nun folgt der letzte und schwierigste Schritt des Projekts: eine medizinische Anwendung. Dabei konzentrieren sich die Forscher vor allem auf Hirnverletzungen, zum Beispiel auf Hirnareale, die durch einen Sauerstoffmangel verletzt wurden. Mithilfe kleiner Biomoleküle wird das Team versuchen, die entsprechenden Stammzellen in der betroffenen Region zur Teilung anzuregen. «Wir haben in den vergangenen fünf Jahren viele Informationen gesammelt, die uns nun erlauben, diesen Prozess sehr gezielt anzugehen.» Das Forschungsteam kann nun ganz bestimmte Zellpopulationen zur Teilung anregen und andere unbeeinträchtigt lassen. Ein wichtiger Schritt, um in Zukunft bei medizinischen Eingriffen möglichst wenig Nebenwirkungen hervorzurufen.





Ein neues Material, um Ohren nachzubauen



Ein neuartiges Biomaterial für die Rekonstruktion von Ohren (2010–2013) → 143 080 CHF

Prof. Ralph Müller, Institut für Biomechanik, ETH Zürich; Prof. Paul Gatenholm, Chalmers University of Technology, Gothenburg, SE; Prof. Nicole Rotter, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm, DE; Prof. Gerjo van Osch, Departments of Orthopaedics and Otorhinolaryngology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, NL; Jens Riesle, CellCoTec, Bilthoven, NL; Anette Jork, CellMed AG, Alzenau, DE

Kenneth Toe kam mit einem verstümmelten Ohr auf die Welt. Je älter der Junge aus Bremen wurde, der in seiner Freizeit am liebsten Fussball spielt, je mehr litt er unter seinem Gebrechen. Unsere Ohren sind exponiert; wenn sie deformiert sind, können wir sie nicht einfach verstecken. Im Alter von sechs Jahren wurde Kenneth von den anderen Kindern gehänselt, zudem konnte er auf dem betroffenen Ohr nicht gut hören. Die Mutter beschloss, ihn zu einem Ohrenchirurgen ins Klinikum Bremen zu schicken. Dieser konstruierte ihm aus einer Kunststoffform, die er unter die Haut einpflanzte, ein neues Ohr. Der Eingriff glückte. Und Kenneth ist glücklich mit seinem neuen Ohr.

Es gibt viele Gründe, warum ein Ohr beschädigt wird, zum Teil sind es Geburtsgebrechen so wie bei Kenneth, aber auch Unfälle können ein Ohr verunstalten. Die standardmässige Ohrrekonstruktion besteht heute darin, aus Rippenknorpel des Patienten eine Ersatzohrform zu konstruieren und diese unter die Haut zu transplantieren. Mit dieser Methode haben die Chirurgen jahrelange Erfahrung. Allerdings hat die Methode einige Nachteile, der Eingriff ist aufwendig und schmerzhaft, das Ohr des Patienten kann mit diesem Material nicht exakt deckungsgleich nachgebaut werden. Auch eine Kunststoffform kann verwendet werden; ob dieses Material jedoch auf lange Sicht die optimalste Lösung ist, ist noch offen.

NEUES MATERIAL: NICHT ZU STEIF, NICHT ZU WEICH

Daher sind verschiedene Forschungsteams weltweit auf der Suche nach besseren Lösungen. Dazu gehören auch Ralph Müller und Kathryn Stok von der ETH Zürich. Die beiden haben einen interessanten, neuen Ansatz entdeckt: Nanozellulose. Ein neuartiges Material, das verschiedene Vorteile bietet. Zum Beispiel, dass es die praktisch gleichen Materialeigenschaften aufweist wie natürlicher Knorpel. Es ist also nicht zu starr, denn sonst würde es schmerzen, wenn der Patient einen Helm trägt oder sich zum Schlafen aufs Ohr legt. Es darf aber auch nicht zu weich sein, weil es ansonsten die Form verliert. «Im Rahmen unseres Projekts konnten wir zeigen, dass sich die Nanozellulose gut eignet, um damit Ohrrekonstruktionen durchzuführen», so Stok. Das Material ist belastbar, stabil, kann Knorpel gut ersetzen und vor allem: Es würde mit Zellen des Patienten angereichert. Es würde die Entwicklung von lebendem Gewebe unterstützen – im Unterschied zu einem Kunststoffimplantat. Grundsätzlich könnten sich

die Forscher einen Einsatz der Nanozellulose auch an anderen Körperstellen vorstellen. «Eigentlich überall, wo Knorpel ersetzt werden muss», ergänzt Stok. Bis zum Einsatz in Patienten wird es aber noch einige Jahre dauern, bislang ist das Material erst in Tierversuchen getestet worden.

Die Entwicklung neuer Materialien ist enorm wichtig. «Zu lange haben die Tissue-Ingenieure mit den immer gleichen Materialien gearbeitet», so Stok. Das sei auch der Grund, warum das Tissue Engineering nicht da ist, wo es trotz 20 Jahren Forschung sein sollte. «Im Moment gehen die Forschungsteams von bestehenden, bekannten Materialien aus, um das Zellverhalten zu verstehen, und versuchen dann, aus dieser Palette das Richtige für eine medizinische Anwendung herauszufiltern.» Stok ist überzeugt, dieser Prozess sollte umgekehrt laufen: «Wir sollten uns zunächst die Frage stellen: Welche Eigenschaften braucht das Material, um den medizinischen Zweck zu erfüllen? Und danach dieses Material entwickeln.» Auf diese Weise, so Stoks Hoffnung, wird das Tissue Engineering auch dort ankommen, wo es hingehört: in den Spitalalltag.

Das Nanozelluloseprojekt geht derweil in die nächste Phase. Das Team entwickelt nun ein Produktionsverfahren, um sicherzustellen, dass Labors weltweit das Material in genügender Menge herstellen können. Dies ist wichtig, um die Vergleichbarkeit der Resultate sicherzustellen. An diesem Schritt ist die Schweizer Firma regenHu beteiligt, die versuchen wird, einen entsprechenden 3-D-Drucker und Biotinte zu konstruieren, um spezifische Ohrformen für Patienten inklusive Zellen zu drucken.

«Ich hoffe,
das ist
kein echtes
Blut.»

Eine Schulklasse besucht die Ausstellung
«Stammzellen – Ursprung des Lebens»

«Stammzellen – Ursprung des Lebens»



Ein Donnerstagmorgen im Juni. Vor dem Zoologischen Museum der Universität Zürich haben sich bereits einige Schülerinnen und Schüler des Freien Gymnasiums Zürich versammelt. Heute findet ihr Biologieunterricht in der Ausstellung «Stammzellen – Ursprung des Lebens» statt. Interessiert lauschen sie den letzten Instruktionen ihres Biologielehrers, bevor sie in die Ausstellung gehen: «Wir haben das Thema Stammzellen noch nicht behandelt. Ihr müsst das auch nicht bis ins letzte Detail verstehen. Lasst euch einfach überraschen.»

SCHÜLER SCHAUDERN

Am Eingang wird die Klasse von Tobias Alther empfangen, der die Klasse durch die Ausstellung führen wird. Rasch stellt sich heraus, so ahnungslos sind die Schülerinnen und Schüler gar nicht. Bereits beim Eingang in die Ausstellung fliegen die Hände in die Höhe, als Tobias in die Runde fragt, ob ihm jemand sagen könne, was denn Stammzellen seien. «Das sind spezielle Zellen, die sich teilen und so neue Zellen herstellen», ruft eine Schülerin. Auch bei den Begriffen «totipotent» und «pluripotent» beweisen die Schüler, dass sie im Lateinunterricht gut aufgepasst haben: «totus bedeutet ganz und pluri kommt wohl von plus und bedeutet mehr», weiss ein Schüler. «Und potentia ist die Kraft», meint ein anderer, «oder die Fähigkeit.»

Während eine Gruppe von Schülern den Stammzellenscanner in Beschlag nimmt, zeigt Tobias den anderen, was die

Stammzellen alles können. Anhand verschiedener Ausstellungsobjekte erklärt er die Regenerationsfähigkeit von Pflanzen, Tieren und Menschen. Die Klasse stellt Fragen: Ob es denn stimme, dass bei einem geteilten Regenwurm sowohl der eine als auch der andere Teil weiterleben könne. Oder wie oft denn eine Eidechse den Schwanz abwerfen könne. Oder wie lange es dauere, bis beim Axolotl ein verlorenes Bein nachgewachsen sei.

Im Hintergrund ist ein Schüler immer noch mit dem Stammzellenscanner beschäftigt. Eigentlich möchte er mehr über das Alter seiner Zellen erfahren. Aber er ist nur halb so gross wie der Scanner und so kann er auf dem Monitor den Knopf, auf dem «Wie alt sind meine Zellen?» steht, einfach nicht erreichen. «So gemein!», findet ein Mädchen, dass ihn beobachtet. Und versucht es gleich selbst – mit Erfolg. Gemeinsam lesen sie die Informationen auf dem Monitor, als das Mädchen ruft: «Was? Einige meiner Zellen sind ja jünger als ich selbst?!»

Tobias führt die Gruppe weiter ins «Stammzelllabor». Vor einer riesigen Leinwand, auf der Blutzellen abgebildet sind, erklärt er, wie Blutzellen aus dem Knochenmark des Spenders entnommen und beim Patienten eingesetzt werden. Beim Anblick der langen Punktionsnadel, die für die Knochenmarkentnahme in den Beckenknochen des Spenders eingeführt wird, schaudert es den einen oder anderen. Die Klasse wendet sich lieber dem Blutbeutel zu, der in einer silbernen Kühlbox liegt. Die Box ist für den Transport von Blutzellen bestimmt. Im Beutel schwimmt eine



rostfarbene Flüssigkeit. «Was da wohl drin ist?», fragt ein Schüler. «Ich hoffe, das ist kein echtes Blut!»

Die Klasse geht weiter und Tobias erklärt, dass die Entdeckung der Stammzellen einem tragischen Ereignis zu verdanken ist. Als die Amerikaner im Jahre 1945 die Atombombe über Hiroshima abwarfen, starben viele Menschen an den Folgen der atomaren Strahlung. Wie die Ärzte damals herausfanden, waren es die Blutstammzellen, die von der Strahlung zerstört wurden und so keine neuen Blutzellen mehr herstellten. «Warum stirbt man, wenn der Körper kein Blut mehr produziert?», fragt eine Schülerin. Tobias erklärt ihr, dass Blutzellen im Allgemeinen nur etwa drei Monate leben und dann absterben. Wenn sie nicht ersetzt werden, führt das zum Tod.

Die Gruppe geht weiter zu einem dreidimensionalen Hautmodell, das die drei Verbrennungsgrade der Haut illustriert und erläutert, weshalb bei Verbrennungen dritten Grades sich die Haut nicht mehr selbstständig regenerieren kann, weil auch die Hautstammzellen zerstört wurden. Da kommt einem Schüler eine Idee: «Aber wenn wir uns nie verbrennen und unsere Stammzellen immer wieder neue Zellen produzieren, wären wir dann nicht unsterblich?» «Leider funktioniert das nur in der Fantasiewelt. Beispielsweise bei Wolverine». Tobias zeigt auf eine Vitrine, die den Comichelden in Aktion zeigt. Dank seinen Superregenerationskräften ist Wolverine unbesiegbar. Wird er verletzt, schließen sich seine Wunden in Sekunden. «Beim Menschen aber verlieren die Stammzellen bei jeder Teilung etwas von ihrer Kraft,

bis sie sich irgendwann nicht mehr teilen. Dann stirbt der Mensch. Wollt ihr denn unendlich leben?», fragt Tobias die Klasse. «Ja!» und «Nein!» gehen durcheinander. «Ihr könnt euch am Ende der Ausstellung nochmals Gedanken darüber machen, wenn ihr euch entscheiden müsst, ob ihr den Ausgang «ewiges Leben» oder «endliches Leben» wählt. Aber erst schauen wir uns den Film über Jens an.» Jens Müller wurde dank einer Blutstammzelltransplantation von seiner Leukämie geheilt und erzählt im Film seine Geschichte.

Die Schülerinnen und Schüler setzen die Kopfhörer auf und schauen den Film. Ein ruhiger Film. Jens erzählt vom Tag der Diagnose, seiner Therapie, dem Essen im Spital. Jens' Worte stimmen die Klasse nachdenklich. Danach tauschen sie sich untereinander aus. «Ich find's krass, dass jemand einfach so Blutstammzellen spendet, ohne zu wissen, für wen sie sind! Würdest du das machen?», fragt der eine. «Ich würde wissen wollen, für wen die Spende ist», meint eine andere Schülerin. «Ich habe mir das noch gar nie überlegt. Darf ich denn jetzt schon spenden? Wie alt muss man dafür sein?»

Langsam verlassen die Schülerinnen und Schüler die Ausstellung. Aber viele Gedanken und Bilder nehmen sie mit auf den Weg in die nächste Stunde. «Das war eine super Bio-stunde», meint eine Schülerin, «jetzt weiss ich, dass ich aus einer einzigen Superzelle entstanden bin!»

Wie Wundheilung und Hautkrebs miteinander verknüpft sind



Die Wundheilung beschleunigen (2010–2015) → 1 046 046 CHF
Prof. Lukas Sommer, Anatomisches Institut, Universität Zürich

Autsch! Schnell ist es passiert, mit dem Küchenmesser in den Finger geschnitten, und schon quillt das Blut. Aber dann, innerhalb von Minuten, stoppt der Blutfluss. Und nach einigen Wochen ist die Wunde ganz verheilt. Ein selbstverständlicher Prozess, der aber äusserst komplex ist. Zunächst wird das zerstörte Blutgefäss verschlossen, dann die Wunde mit einem Sekret gereinigt und am Schluss mit neuem Gewebe aufgefüllt. Viele verschiedene Substanzen sind daran beteiligt, auch mehrere Arten von Stammzellen, die für die Produktion neuer Zellen sorgen.



Mit einer Art dieser Stammzellen hat sich das Team um Lukas Sommer von der Universität Zürich in den letzten fünf Jahren intensiv beschäftigt. Diese sogenannten NCSC-Zellen haben ein besonders breites Potenzial (NCSC steht für neural crest stem cells). Aus ihnen können noch verschiedene Zellen entstehen, Haut-, Knorpel- und Knochenzellen, aber auch glatte Muskelzellen im Herzen. Das ist ungewöhnlich, denn die meisten Stammzellen im erwachsenen Körper haben diese Fähigkeit verloren.

Aber welche Rolle übernehmen diese Zellen bei der Wundheilung? «Wir konnten erstmals nachweisen, dass es diese Zellen braucht, damit die Wundheilung gut funktioniert», so Sommer. Je mehr solcher Zellen die Forscher in der Wunde beobachteten, umso rascher ging die Wundheilung vonstatten. «Es liegt auf der Hand, dass man mithilfe dieser Zellen die Wundheilung theoretisch beschleunigen könnte», so Sommer. Allerdings

ist noch unklar, wie genau die Stammzellen die Wundheilung beeinflussen. Direkt über die Produktion neuer Zellen? «Das werden wir weiter untersuchen.» Interessant ist auch eine Verbindung zu anderen Prozessen im Körper, von denen es Hinweise gibt, dass sie ähnlich ablaufen wie die Wundheilung der Haut, zum Beispiel die Heilung von Gewebe nach einem Herzinfarkt.

Ein anderer Teil von Sommers Forschungsarbeit bestand darin, zu untersuchen, wie die Stammzellen in seltenen Fällen auch entarten können und Tumore entwickeln. Das Team verglich dabei die Stammzellen: Wie verhalten sie sich, wenn sie normal arbeiten? Und wie verhalten sie sich, wenn sie zu Krebszellen werden? «Diesen Unterschied zwischen gutartigem und bösartigem Wachstum zu kennen, ist wichtig, denn nur wenn wir das Wachstum kontrollieren können, können Stammzellen in der Medizin eingesetzt werden», so Sommer. Das Team hat hier interessante Ergebnisse erzielt und konnte diesen Unterschied detailliert klären, eine wichtige Grundlage für medizinische Anwendungen.

Interessant ist, dass Sommers Projekt nicht das einzige aus dem NFP 63 ist, das dieser Frage nachging. Auch das Projekt von Heinrich Reichert fokussierte auf die Entwicklung von Tumoren (allerdings im Gehirn). Beide Projekte kamen zur gleichen Schlussfolgerung: Die Theorie der Krebsstammzelle hat sich verfestigt.

Seit einigen Jahren sind sogenannte Krebsstammzellen im Fokus der Forschung. Diese Zellen sollen dafür verantwortlich sein, dass nach einer erfolgreichen Krebsbehandlung die Krankheit Jahre später erneut ausbricht. Denn herkömmliche Krebsmedikamente attackieren oft sich schnell teilende Zellen, dazu gehören Krebszellen. Krebsstammzellen jedoch – so die Theorie – teilen sich langsamer und sind daher gegen gängige Krebstherapien resistent. Sie unterfliegen das Radar herkömmlicher Krebsmedikamente, können über Jahre im Gewebe schlummern und dann plötzlich wieder aufwachen und zu einem Tumor werden. Sommers Forschungsteam hat zudem entdeckt, dass es noch eine zweite Möglichkeit gibt, wie Krebsstammzellen entstehen: Aus noch nicht ganz fertig produzierten Hautzellen, die sich wieder in Stammzellen zurückverwandeln.

Um die Entstehung von Krebsstammzellen zu verhindern, hat Sommer bereits erste Kollaborationen mit pharmazeutischen Firmen durchgeführt, um Wirkstoffe gegen Krebsstammzellen zu entwickeln. «Die Herausforderung dabei ist, dass wir die natürlich vorkommenden, gesunden Stammzellen nicht auch gleich abtöten.» Auch dies ist ein Projekt, das die Gruppe in den nächsten Jahren verfolgen wird.



Ein neuartiger Ansatz zur Produktion von Nervenzellen



Ein neuartiger Ansatz für die Neubildung von Gefässen (2010–2014) → 276 064 CHF
Dr. Stefano Di Santo, Prof. Hans Rudolf Widmer, Dr. Robert Hans Andres, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital Bern

«Unser Forschungsprojekt basiert auf einer interessanten Beobachtung», beginnt Stefano Di Santo, Neurowissenschaftler am Inselspital in Bern. In der regenerativen Medizin wird meist versucht, Zellen einzusetzen, um damit einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Etwa das Absterben von Nervenzellen bei Krankheiten wie Parkinson oder Schlaganfall durch den Ersatz von neuen Nervenzellen wettzumachen.

«Dieser Ansatz birgt verschiedene Risiken. Daher verfolgen wir einen anderen», so Di Santo. Dazu werden Zellen, in einer Flüssigkeit herangezüchtet. Danach werden die Zellen aber entfernt und nur noch die Flüssigkeit mit den freigesetzten Wachstumsfaktoren verwendet. Interessant ist, dass das Medium denselben therapeutischen Effekt haben kann wie die Zellen selbst. Die Flüssigkeit alleine kann also die Regeneration ankurbeln.

WENIGER KOMPLEX, GÜNSTIGER, SICHERER

Ein solches Vorgehen hätte verschiedene Vorteile. «Es müssten keine lebenden Zellen transplantiert werden», so Di Santo. «Der Ansatz wäre weniger aufwendig, günstiger, vermutlich sicherer und es gäbe keine Abstossung der eingesetzten Zellen.»

Im Rahmen des NFP 63-Projekts wollte das Berner Forschungsteam beweisen, dass dieses Prinzip grundsätzlich funktioniert. «Keine einfache Aufgabe, denn wir mussten praktisch bei null anfangen», sagt Di Santos' Vorgesetzter Hans Rudolf Widmer, Professor für Neurowissenschaften am Inselspital. Das Team hat zunächst an Ratten untersucht, welchen Effekt das Medium auf Nervenzellen im Gehirn hat: Führt die Gabe der Flüssigkeit alleine zur Produktion neuer Nervenzellen? In lebenden Tieren konnte das Team zeigen, dass die Flüssigkeit die Stammzellen tatsächlich zur Teilung anregt.

TAUSENDE VERSCHIEDENER SUBSTANZEN

Zweitens wollte das Team herausfinden, wie dieser zellfreie Prozess funktioniert. Welche Bestandteile in der Flüssigkeit sind für den Effekt verantwortlich?

Wie wirken sie? «Um diese Frage zu beantworten, versuchten wir, die Anzahl Substanzen einzugrenzen. Stattdessen geschah aber das Gegenteil.» Um zu untersuchen, welche Substanzen in der Flüssigkeit am Effekt beteiligt sind, hat das Team zahlreiche Experimente durchgeführt. Rasch stellte sich heraus, dass im Medium über tausend Substanzen zu finden sind, viele bekannt, darunter unzählige Wachstumsfaktoren und Zytokine, viele aber auch unbekannt. Eher überraschend war, dass auch Lipide (Fette) daran beteiligt sind. Das Ganze wurde noch komplizierter, als sich sehr schnell zeigte, dass es nicht einzelne Substanzen sind, die den Effekt ausmachen, sondern viele gemeinsam, die untereinander vernetzt und zudem auch dosisabhängig sind. «Diese Komplexität ist der Grund, weshalb es uns bislang nicht gelang, herauszufinden, wie der Effekt genau zustande kommt und welche spezifischen Substanzen verantwortlich sind», so Di Santo.

FOKUS AUF PARKINSON

Interessant ist aber, dass in der Zwischenzeit andere Forschungsgruppen auch auf diesem Gebiet arbeiten. Es gab in den letzten Jahren einen klaren Anstieg an Publikationen, die sich mit diesem Phänomen befassen.

Auch die Berner Arbeit wird nun fortgeführt und mit einem bereits bestehenden Parkinsonprojekt zusammengeführt. Bei Parkinsonpatienten sterben gewisse Nervenzellen ab und können vom Gehirn nicht ersetzt werden. «Unser zellfreier Ansatz könnte theoretisch auch genutzt werden, um transplantierte Nervenzellen bei Parkinsonpatienten besser wachsen zu lassen», so Widmer. Die Berner haben in diesem Bereich viel Erfahrung. Am Inselspital wurden erstmals in der Schweiz einem Parkinson-Patienten menschliche Zellen transplantiert. Nun wird sich zeigen, ob die Berner auch die Ersten sein werden, die einen Parkinsonpatienten «zellfrei» behandeln.

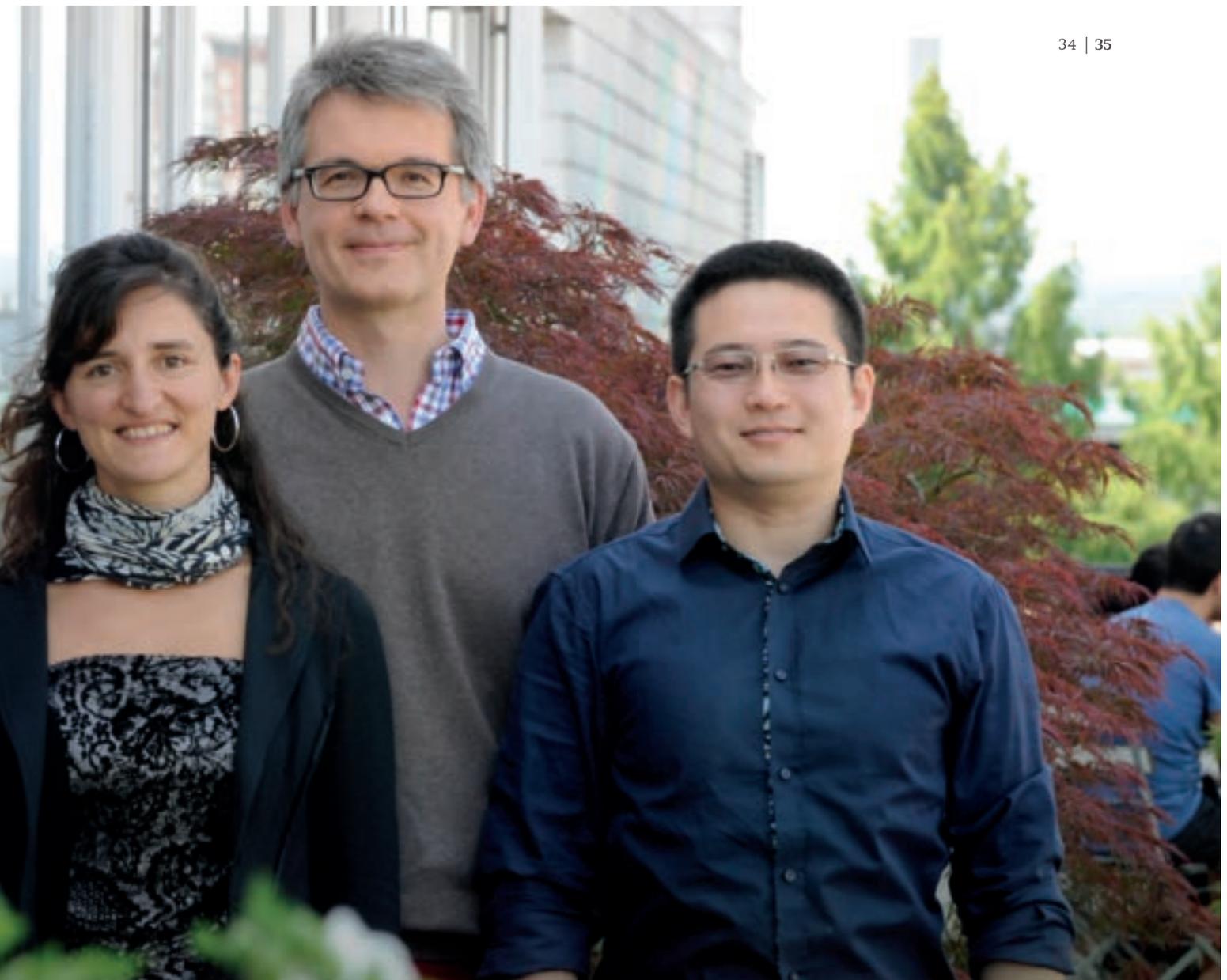
Den menschlichen Ursprung erforschen



Wie aus einem Spermium und einer Eizelle ein Embryo wird (2010–2015) → 767 536 CHF
Prof. Dr. Antoine Peters, Friedrich Miescher Institut, Basel

Der Beginn menschlichen Lebens ist faszinierend. Zwei Zellen, eine Eizelle und ein Spermium, verschmelzen, um eine neue Zelle zu formen, welche die einzigartige Fähigkeit besitzt, zu einem Menschen zu werden. Im Gegensatz zu Eizelle und Spermium ist diese Zelle totipotent, eine Alleskönnerzelle. Der Prozess ist wahrlich komplex und ob die Wissenschaft ihn je in seiner ganzen Breite und Tiefe verstehen wird, ist heute unklar. Das hat Antoine Peters und sein Team am Friedrich Miescher Institut in Basel jedoch nicht davon abschrecken lassen, den Prozess zu untersuchen.

Vieles, was wir sind, haben wir von unseren Eltern und Grosseltern geerbt. Bekannt ist, dass Mutter und Vater dem Kind nicht nur Augenfarbe und Körpergrösse vererben, sondern auch viele weitere Merkmale wie etwa ein erhöhtes Risiko, an bestimmten Krebsarten zu erkranken. Die Informationen fliessen auf zwei Ebenen: vieles auf dem «klassischen» Weg via Gene, einiges auf dem «neuen» Weg via Epigene. Epigenetik ist ein relativ neues Gebiet der Wissenschaft. Epigenetische Regulatoren sind übergeordnete Faktoren, welche die Fähigkeit besitzen, ganze Gensets an- und auszuschalten.



Wichtig ist: Nicht nur die Gene, sondern auch die Epigene werden zum Teil vererbt.

Antoine Peters und seine Forschungsgruppe interessiert vor allem, wie die Vererbung der Epigene von den Eltern an die Kinder abläuft. Studien bei Mensch und Nagetieren zeigen, dass die Ernährung während der Embryonalentwicklung, aber auch im erwachsenen Menschen einen Effekt auf den Metabolismus der Kinder und sogar Grosskinder haben kann. Es gibt auch Hinweise, dass schwere psychische Belastungen eines Menschen sich auf dessen Kinder und Grosskinder auswirken können. Entsprechend reicht die Epigenetik bei Säugetieren weiter, als man bisher dachte. Trotzdem sind Experten vorsichtig mit Schlussfolgerungen, wenn es um die Vererbungsmechanismen geht, da diese vielfältig sind.

VON DEN ELTERN AN DIE KINDER

Peters hat anhand von Tausenden von Mausgenen untersucht, ob diese in der sich entwickelnden Eizelle in der Mutter an- oder ausgeschaltet sind, ob sie in den sich entwickelnden Spermien beim Vater an- oder ausgeschaltet sind und ob sie dann in den embryonalen Zellen im Kind an- oder ausgeschaltet sind. Eine einfache

Antwort gibt es nicht. Jedenfalls ist es nicht so, dass ein Gen im Kind angeschaltet ist, wenn es in Mutter und Vater angeschaltet ist. «Wir haben verschiedene interessante Muster entdeckt, aber insgesamt ist die Regulierung komplex.»

Peters hat sich bei seinen Experimenten mit Mäusen vor allem auf eine bestimmte Gruppe von Proteinen konzentriert, die sogenannten Polycomb-Group-Proteine, kurz PcG-Proteine, weil sie entscheidend sind, wenn es darum geht, Gene an- oder auszuschalten. Seine Gruppe konnte in den vergangenen fünf Jahren wichtige Erkenntnisse dazu beitragen, um zu zeigen, wie sie das tun. Zudem hat Peters herausgefunden, dass die Proteine nicht nur bei der Entstehung des frühen Embryos wichtig sind, sondern auch später, wenn im Embryo oder in der ausgewachsenen Maus die Keimzellen entstehen.

Meilensteine

3
Publikationen

17
Publikationen

2007

November

Der Bundesrat beauftragt den Schweizerischen Nationalfonds (SNF) zur Durchführung des NFP 63.

2008

2009

Februar

Fördergesuche können eingereicht werden.

2010

Februar

Die Forschungsarbeiten beginnen. Die Leitungsgruppe bewilligt aus 58 eingereichten Skizzen 11 Projekte. Ein Projekt aus dem ERA-Net kommt dazu (Projekt Ralph Müller).

Mai

Kick-off-Meeting in Bern

2011

Mai

Das erste Treffen aller Forschungsgruppen findet in Nottwil statt. Die Forschungsteams stellen ihre Projekte vor.

113

Publikationen total

(Stand August 2015)

Weitere Publikationen folgen.

Open Access

Die Projektleiter des NFP 63 haben sich dafür eingesetzt, dass möglichst alle Publikationen, die im Rahmen dieses Forschungsprogrammes entstanden sind, in Zukunft auch allen anderen Interessierten weltweit zur Verfügung stehen. Mehr als 90 % aller NFP 63-Publikationen sind in den frei zugänglichen Registern der jeweiligen Schweizer Universitäten abgelegt.

31

Publikationen

20

Publikationen

22

Publikationen

20

Publikationen

2012

Mai

Das zweite Treffen aller NFP 63-Forschungsgruppen findet in Bern statt. Die Forschungsgruppen berichten über erste Fortschritte.

2013

Juli

Das Stem Cell School Tool geht online. Es gibt Schülerinnen und Schülern der Gymnasialstufe einen aktuellen Einblick in die Stammzellforschung und in die regenerative Medizin.

September

Das dritte Treffen aller Forschungsgruppen findet wiederum in Bern statt. Die Doktorandinnen und Doktoranden und Postdocs stellen ihre Ergebnisse im Rahmen von Posterpräsentationen vor.

2014

September

Die Ausstellung «Stammzellen – Ursprung des Lebens» startet im Musée de la main in Lausanne.

2015

März

Die Ausstellung zügelt ins Zoologische Museum der Universität Zürich.

März

Die Forschungsarbeiten enden. Die Forschungsgruppen bereiten die Schlussberichte vor.

Juni

Die Stammzellausstellung zieht ins Natur-Museum Luzern.

2016

Frühjahr

Die Abschlussbroschüre wird vorgestellt: Im Rahmen des NFP 63 wurden insgesamt 113 Publikationen veröffentlicht (Stand August 2015), 24 Postdocs sowie 12 Doktoranden wurden ausgebildet. Mehrere Teams haben Kollaborationen mit Biotech- oder Pharma-Firmen begonnen.

Nationales Forschungsprogramm NFP 63

Der Bundesrat hat den Schweizerischen Nationalfonds (SNF) mit der Durchführung des Nationalen Forschungsprogramms «Stammzellen und regenerative Medizin» (NFP 63) beauftragt, mit dem Ziel, die Schweizer Forschung in dieser Spitzentechnologie zu fördern. Zwischen 2010 und 2015 forschten zwölf Gruppen aus Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich mit einem Gesamtbudget von 10 Millionen Franken.

Herausgeber



Stammzellen und regenerative Medizin
Nationales Forschungsprogramm NFP 63

Nationales Forschungsprogramm NFP 63
Stammzellen und regenerative Medizin



SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG

Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung
der wissenschaftlichen Forschung (SNF)
Wildhainweg 3, Postfach 8232, CH-3001 Bern
Tel: +41 (0)31 308 22 22; Fax +41 (0)31 308 22 65
com@snf.ch, www.snf.ch

Redaktion

Aurélie Coulon
Florian Fisch
Adrian Heuss
Marjory Hunt
Sibylle Sutter
Bernard Thorens

Layout

a+, Basel

Fotos

Barbara Jung, Basel
E. Leu & Partner, Basel
Fotolia

Dezember 2015