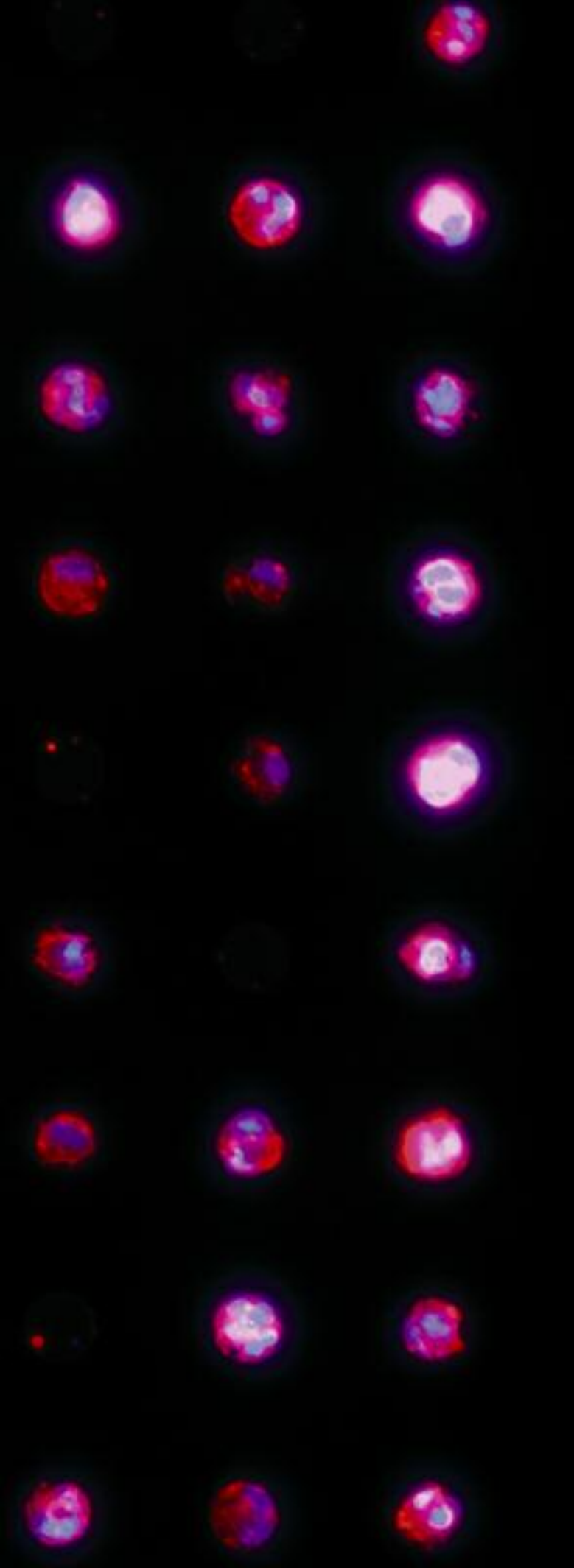


The background of the entire page is a microscopic image of cells. The cells are stained with a red dye and a blue dye, likely DAPI for nuclei. They are arranged in a grid-like pattern, with some cells appearing more brightly than others. The overall appearance is that of a cell culture or a tissue section under a fluorescence microscope.

Stammzellen als Materialprüfer

Stammzellen haben die Fähigkeit, sich in zahlreiche unterschiedliche Zelltypen zu entwickeln. Welchen «Entwicklungspfad» sie einschlagen, hängt unter anderem stark vom Substrat ab, auf oder in dem sie sich befinden. Empa-ForscherInnen nutzen Stammzellen, um neue biokompatible Materialien – beispielsweise für Gelenkimplantate – zu entwickeln, zu testen und zu verbessern.

TEXT: Beatrice Huber

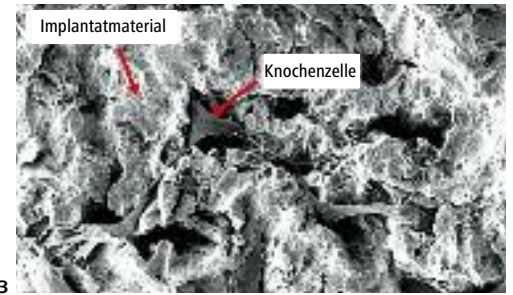
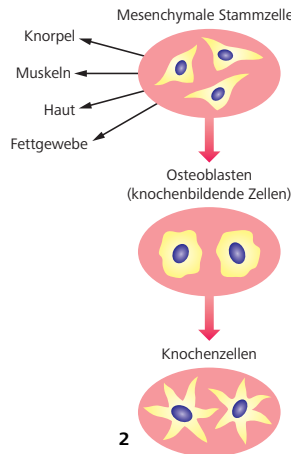
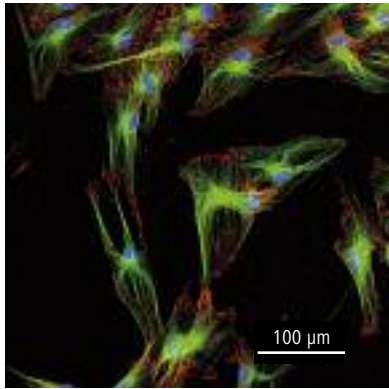


Biosensoren: Einzelne Stammzellen, die in Vertiefungen platziert sind, werden in ihrer Entwicklung beobachtet. Die unterschiedlichen Farben und deren Intensität lassen Rückschlüsse zu auf den Stand der Zelldifferenzierung. (Foto: Markus Rottmar)

Künstliche Gelenke sind heute Routine. Pro Jahr erhalten alleine in der Schweiz rund 20 000 Menschen ein neues Hüftgelenk. Mit dem Einsetzen ist es allerdings nicht getan. Implantate, die nicht zementiert werden, müssen nach der Operation mit dem Oberschenkelknochen verwachsen. Ob und wie gut dies gelingt, hängt stark von der Oberfläche des Implantats ab. «Forschungen an adulten Stammzellen haben gezeigt, dass sich die Zellen abhängig von der Oberfläche sehr unterschiedlich verhalten», meint Katharina Maniura von der Abteilung «Materials-Biology Interactions». Ihre Gruppe und diejenige ihres Kollegen Arie Bruinink befassen sich denn auch mit den vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Zellen und unterschiedlichen Materialien. Die zentrale Frage lautet: Wie müssen Materialien für medizinische Anwendungen beschaffen sein, damit sich die Stammzellen darauf «richtig» entwickeln, sich also in den gewünschten Zelltyp – etwa eine Knochenzelle – differenzieren? Denn nur dann kann – wie im Fall des künstlichen Hüftgelenks – das Implantat mit dem Knochen verwachsen und der/die PatientIn wieder beschwerdefrei gehen.

Den genauen Ablauf der Zelldifferenzierung verstehen

Eine Stammzelle entwickelt sich in zahlreichen komplexen Einzelschritten bis zur ausgereiften Zelle. Diese lassen sich in drei Phasen gruppieren: Migration, Proliferation und Differenzierung. Zuerst wandern Stammzellen aus dem Knochenmark – wo sich die meisten Stammzellen beim Erwachsenen befinden – dorthin, wo sie gebraucht werden. Dann vermehren sich diese Zellen, bevor sie sich in der letzten Phase zum gewünschten Zelltyp «umwandeln», das heisst differenzieren. Ob und wann welcher Einzelschritt erfolgt, wird sehr genau durch das Genom reguliert und ist auch durch äussere Faktoren beeinflussbar. Ein wichtiges Ziel der Empa-ForscherInnen ist es, die verschiedenen Ausseneinflüsse und die Reaktion der Zellen darauf zu verstehen. Arie Bruinink beschreibt dies in der Sprache der Mathematik: «Wir wollen die



Empa-ForscherInnen untersuchen, wie Materialien für medizinische Anwendungen beschaffen sein müssen, damit sich Stammzellen darauf in den gewünschten Zelltyp – etwa eine Knochenzelle – differenzieren. Denn nur so kann ein Implantat mit dem Knochen verwachsen.

- 1: Fluoreszenzaufnahme von Knochenzellen (grün: Mikrotubuli (Teil des Zytoskeletts), rot: Adhäsionsprotein Vinculin, blau: Zellkerne).
- 2: Schema der Zelldifferenzierung.
- 3: Eine Elektronenmikroskopaufnahme zeigt, wie Knochenzellen an einem Implantat haften. (Bilder: Empa)

>>

Algorithmen kennen, nach denen sich eine Stammzelle beispielsweise zu einer Knochenzelle entwickelt.» Die Oberfläche, auf der die Stammzellen leben, ist einer dieser äusseren Faktoren, der die Entwicklung beeinflusst. Woraus soll sie bestehen, wie soll sie strukturiert sein? Möglich wären mikrometergrosse hügelartige Formen oder auch Textilien. Das Team von Arie Bruinink untersucht den Einfluss solcher Strukturen auf Stammzellen.

Magnetische Implantate

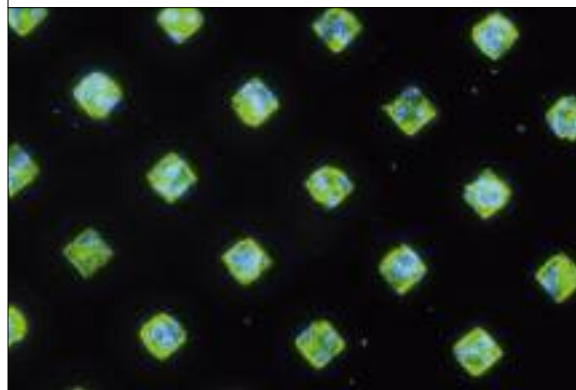
Magnetische Kräfte beeinflussen als äussere Faktoren möglicherweise ebenfalls die Zellentwicklung. Ob dies der Fall ist, untersucht Bruininks Gruppe im Rahmen des erst kürzlich angelaufenen Projekts «Magister». Dieses von der EU geförderte Projekt befasst sich mit Möglichkeiten, wie dem Patienten injizierte kleine Teilchen, beispielsweise magnetische Nanopartikel, mit Hilfe von externen Magneten zu «Implantaten» zusammenfinden. So liessen sich beispielsweise Knochendefekte während des Heilungsprozesses fixieren. Diese Nanopartikel dürfen jedoch weder toxisch auf die Stammzellen wirken (und generell auf das Gewebe) noch deren Entwicklung negativ beeinflussen.

Lebenden Zellen zuschauen

Die Arbeit mit adulten Stammzellen dient nicht nur der Verbesserung medizinischer Materialien, sondern auch dazu, geeignete Methoden zu finden, um die Materialien effektiv zu testen. Klassische zellbiologische Methoden liefern zwar aussagekräftige Resultate zu einem Merkmal des Zustands der Zellen, jedoch werden die Zellen dabei in der Regel getötet. Wie die Entwicklung der Zelle weiterginge, lässt sich also nicht mehr beobachten. Katharina Maniura und ihre MitarbeiterInnen arbeiten deshalb auch an Methoden, um lebende Zellen in Zellkultur über mehrere Stunden oder Tage in Echtzeit zu beobachten. «Dadurch erhalten wir exakte Informationen unter anderem über den Differenzierungszustand sowohl der gesamten Zellkultur als auch einzelner Zellen», so Maniura.

Die Grundidee ist dabei recht einfach: Die ForscherInnen bauen den Zellen «Lampen» ein, die «angeknipst» werden, sobald ein bestimmtes Gen aktiv ist oder – anders gesagt – sich die Zelle in einem bestimmten Entwicklungszustand befindet. Dazu werden Gene, die die Information für fluoreszierende Proteine (also die Lampen) kodieren, zuvor in die Zellen eingeschleust. Erste Experimente sind viel versprechend. So konnte in Echtzeit beobachtet werden, wie sich im Laufe der Differenzierung die Zellarchitektur ändert. //

Anwendungsgebiet: Wirkstofftests



Ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet für Stammzellen ist ihr Einsatz als so genannte Biosensoren. Will eine Pharmafirma beispielsweise ein neues Medikament entwickeln, das das Knochenwachstum fördert, sind eingehende Tests des Wirkstoffs vorgeschrieben. Bevor es hierfür zu Tierversuchen und später zu klinischen Versuchen am Menschen kommt, sind Tests mit Zellkultursystemen gängige Praxis. Dabei geht es unter anderem um Fragen der Toxizität des Wirkstoffs. Für solche Tests ist ein hoher Mengendurchsatz wichtig, das heisst, viele Tests sollen pro Zeiteinheit gemacht werden können, und ausserdem eine möglichst physiologische Zellumgebung.

«Als Modell für diese Tests stellen wir uns Polymersubstrate mit winzigen Vertiefungen vor, in die die Stammzellen – pro Vertiefung jeweils nur eine Zelle beziehungsweise eine kleine Anzahl von Zellen – platziert werden», erzählt Katharina Maniura. Die Vertiefungen sollten so ausgestaltet sein, dass sie der natürlichen Umgebung der Zellen möglichst genau entsprechen. Anschliessend folgen die zu testenden Wirkstoffe, und es wird beobachtet (auch in Echtzeit, siehe Haupttext), wie sich die Zellen verhalten, wie sie sich auf der Unterlage andocken, ob sie überleben und sich – für das Beispiel eines Knochenmedikaments – zu Knochenzellen entwickeln. Die Empa forscht an diesem Biosensoren zusammen mit der ETH Zürich und den AO Davos, finanziert vom Kompetenzzentrum CCMX Matlife. Das System soll sich einmal auch für schnelle Tests von sehr vielen Substanzen eignen, die nicht nur potenziell nützlich sind wie ein Knochenmedikament, sondern auch potenziell schädlich sein können.

Zellen auf den richtigen Weg schicken

Stammzellen sind spannende Forschungsobjekte. Sie lösen bei Ethikern und der Bevölkerung aber auch Bedenken aus, da embryonale Stammzellen aus «überschüssigen» menschlichen Embryonen gewonnen werden. Die Empa-Zellbiologin Katharina Maniura, die mit adulten Stammzellen arbeitet, über den Stand der Forschung.

INTERVIEW: Beatrice Huber / FOTO: Ruedi Keller

Frau Maniura, Sie arbeiten mit Stammzellen. Was ist so speziell an diesen Zellen?

Stammzellen besitzen die Fähigkeit, eine Entwicklung zu durchlaufen. Das heisst, aus ihnen können ganz unterschiedliche organspezifische Zelltypen entstehen. Somit haben sie die besten Voraussetzungen, sich zu Ersatzgewebe für Organe zu entwickeln, deren Gewebe sich nur schlecht oder gar nicht regenerieren kann. Dies macht sie für die Forschung interessant. «Unsere» Stammzellen – es handelt sich um Zellen von erwachsenen Menschen – können sich unter anderem zu Knochen-, Knorpel-, Muskel-, Haut- oder Fettzellen entwickeln. Im menschlichen Körper werden sie beispielsweise dann aktiv, wenn ein Knochenbruch heilen soll. Wir wollen verstehen, auf welchen Materialoberflächen sich diese Zellen am besten entwickeln und was genau sind die Faktoren, die diese Entwicklung beeinflussen.

Woher bekommen Sie Ihre Zellen?

Wir erhalten Knochenmarkproben vom Kantonsspital St. Gallen. Dieses Knochenmark wurde PatientInnen entfernt, um eine Hüftgelenkendoprothese einzupassen – es wird normalerweise entsorgt. Wir isolieren daraus so genannte mesenchymale Stammzellen. Die «Spenderpersonen» haben ihr Einverständnis gegeben, dass ihre Zellen für die Forschung genutzt werden dürfen. Die Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital besteht schon seit einigen Jahren und funktioniert sehr gut.

Wodurch zeichnen sich diese Zellen aus?

Da die Zellen immer wieder von anderen Menschen stammen, sind sie von Probe zu Probe nicht identisch. Eine Wiederholung von Tests mit einer Mehrzahl von Patientenproben kann für die Bevölkerung relevante Ergebnisse gut abbilden. Die Personen sind nicht nur unterschiedlich alt und unterschiedlichen Geschlechts,



Die Empa-Zellbiologin Katharina Maniura.

«Für unsere Forschung sind adulte Stammzellen relevant.»

sondern haben auch unterschiedliche Lebensstile. Sie könnten zudem an bestimmten – auch genetischen – Krankheiten leiden. Dies stellt ein potentiell Infektionsrisiko dar, dem wir mit den nötigen Sicherheitsmassnahmen begegnen, wie dies beispielsweise auch ein Labor im Spital tun muss.

Dank der direkten Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital und den idealen Knochenmarkproben können wir die Bedingungen, wie die Zellen kultiviert werden, genau bestimmen und beeinflussen. Dies war während der Etablierung der Arbeiten an der Empa zwar sehr aufwendig, hat sich aber aus meiner Sicht gelohnt. Bei kommerziell erhältlichen Stammzellen lassen sich die Bedingungen nicht nur nicht wählen, sondern sind oft sogar ein Geheimnis der anbietenden Firma und würden somit eine unkontrollierbare Komponente in unseren Versuchsabläufen darstellen.

Stammzellen, vor allem embryonale, rufen wegen ihres Ursprungs grosse ethische Bedenken hervor. Wie stehen Sie zu embryonalen Stammzellen?

Wir beobachten die Forschung auf diesem Gebiet mit grossem Interesse, setzen aber bewusst adulte Stammzellen ein. Für unsere Forschung sind diese Zellen gerade deshalb relevant, weil adulte – und nicht embryonale – Stammzellen das Anwachsen beispielsweise eines Implantats vermitteln oder auch Chancen für zellbasierte Therapiekonzepte darstellen.

Verschiedene Forschungsgruppen weltweit suchen derzeit intensiv nach Wegen, wie Stammzellen mit embryonalem Charakter aus Zellen einer erwachsenen Person gezüchtet werden können, ohne dass dafür Embryonen eingesetzt werden müssen. Das würde die Stammzellenforschung ethisch deutlich «entlasten». Aber generell müssen neue mögliche Grenzen diskutiert werden: Wie weit möchte letztlich die Gesellschaft mit neuen Behandlungskonzepten gehen? //