



Forschungsprojekt zur Verbesserung der Gewinnungsverfahren /

Projets de recherche utilisant des embryons surnuméraires en vue d'améliorer les processus de production de cellules souches

**B-FP-GV-6-0001-0001**

---

Referenznummer / numéro de référence	B-FP-GV-6-0001-0001
Projekttitel / titre du projet	<i>Derivation of human embryonic stem cells under conditions compatible with a future clinical use - SCORE and Joint Embryonic Stem Cell Project (JESP)</i>
Projektstand / état du projet	abgeschlossen
Projektleiter_in / direction du projet	Dr. Marisa Jaconi
Institut, Firma / institut, société	Département de Pathologie et Immunologie Faculté de Médecine, Université de Genève 1 rue Michel Servet 1211 Genève
2. Projektleiter_in / 2 <sup>ème</sup> direction du projet	Prof. Dr. med. Christian De Geyter
Institut, Firma / institut, société	Frauenspital, Universitätsspital Basel Spitalstrasse 21 4031 Basel
Projektbeginn / début du projet	März 2006
Voraussichtliche Dauer / durée probable	144 Monate
Ziele des Projekts / but du projet	Les cellules souches embryonnaires humaines (hESC) ont le potentiel pour devenir un outil indispensable en médecine régénérative, en particulier lors de maladies neurodégénératives, de problèmes cardiaques ou de diabète. Toutefois, les protocoles décrits actuellement pour la dérivation de ces hESC ne sont pas compatibles avec une application clinique immédiate. Le projet poursuit le but de dériver des lignées hESC qui pourraient être utilisées dans le cadre d'une future application clinique. Afin que ceci devienne possible, nous souhaitons nous focaliser sur certains aspects techniques de la dérivation des hESC, tels que des conditions de culture sans sérum, ni cellules nourricières d'origine animale, des conditions de culture respectant les règles des bonnes pratiques de laboratoire et obtenir pour l'instant 5 lignées afin d'augmenter la probabilité d'immunohistocompatibilité. L' Office fédéral de la santé publique a autorisé l' utilisation de 200 embryons surnuméraires en cadre du projet. Nous examinerons le potentiel d'auto-renouvellement, la propagation clonale et la différenciation de ces nouvelles lignées hESC en neurones, cardiomyocytes ou cellules musculaires avec un intérêt particulier concernant le maintien de la propagation et de la pluripotentialité cellulaire,



ainsi que pour la variabilité potentielle entre les lignées lors de la dérivation.

Bemerkung BAG / remarques OFSP

Das Projekt wird seit Februar 2007 sowohl in Genf von Dr. Marisa Jaconi als auch in Basel von Prof. Dr. med. Christian De Geyter durchgeführt. Mit der Ausweitung auf den Standort Basel geht auch eine Namensänderung des Projekts einher, das nun auch unter dem Titel "Joint Embryonic Stem Cell Project" (JESP) läuft.

Verwendete hES Zelllinien /

Lignées de cellules utilisées

CHES6

BAG-hES-IMP-0005

CHES1

BAG-hES-GEW-0001

CHES2

BAG-hES-GEW-0002

CHES3

BAG-hES-GEW-0003

CHES5

BAG-hES-GEW-0004



Projektergebnis / résultat du projet

Seit Beginn unserer Aktivitäten wurden insgesamt 92 überzählige Embryonen für die Stammzellenforschung verwendet. Daraus resultieren fünf humane embryonale Stammzellenlinien (CHES2, CHES3, CHES5, CHES6 und CHES?). Alle Linien wurden inzwischen vollständig charakterisiert und entsprechend der gesetzlichen Anforderungen Ihnen bekannt gegeben und auf der Webseite des BAG veröffentlicht. Einige Stammzelllinien wurden inzwischen anderen Forschungsgruppen in der Schweiz zur Verfügung gestellt. Unterstützt durch die 3R Stiftung wurde in unserem Forschungslabor ein in vitro Modell entwickelt, mit dem es nun möglich ist, ein "Teratomgewebe" aus hESCs herzustellen. Der bisherige Goldstandard um Pluripotenz nachzuweisen ist die Herstellung von Teratoma in immuninkompetenten Mäusen. Dies entspricht auch den Richtlinien des BAGs. Für die in vivo Differenzierung werden hESC-Koloniestücke mit Matrigel subkutan in die immun-inkompetente Mäuse transplantiert.

Durch die entsprechende Differenzierung der hESC kann der Beweis erbracht werden, dass neu hergestellte hESC-Linien sich tatsächlich in die drei Keimblätter "Endoderm, Ektoderm und Mesoderm" differenzieren. Die nun in unserem Forschungslabor entwickelte Alternative besteht in der Herstellung von Embryoid bodies, die in eine Matrix eingebracht und in einem Bioreaktor kultiviert werden. Unsere Experimente haben gezeigt, dass die Differenzierung gelingt, wenn die Nährlüssigkeit über einen Zeitraum von drei Wochen kontinuierlich mit einer Pumpe die Matrix durchfließt. Die erfolgreiche Herstellung von Teratomgewebe im Bioreaktor konnte in mehreren Experimenten anhand der immuno-histochemischen Identifizierung von spezifischen Strukturen mit den Markern der drei Keimblätter gesichert werden. Unsere Untersuchungen haben auch gezeigt, dass diese neue Methode nicht nur bei hESCs sondern auch mit induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) funktioniert. Zusätzlich konnten wir klar zeigen, dass das standardisierte in vitro Modell viel reproduzierbarer und effizienter ist als das bestehende in vivo Modell. Wir empfehlen den Bioreaktor als Alternative zur Transplantation von hESC in immun-inkompetente Mäusen, um unter anderem die Tierversuche zu minimieren. Die Richtlinien für die Validierung von neuen hESC-Linien sehen immer noch die Verwendung von Tierexperimente vor. Gerne sind wir bereit, unsere Erfahrungen mit dem Bioreaktorsystem als eine wirksame Alternative zu präsentieren.