

Forschungsprojekt mit humanen embryonalen Stammzellen /
Projet de recherche utilisant des cellules souches embryonnaires humaines

R-FP-S-1-0004-0000

Referenznummer / numéro de référence	R-FP-S-1-0004-0000
Projekttitel / titre du projet	<i>Entwicklung der kontrollierten Differenzierung von humanen embryonalen Stammzelllinien (hESC) als Modell für die Untersuchung der Entstehung von Krankheiten während der Entwicklung im Mutterleib</i>
Projektstand / état du projet	beendet
Projektleiter_in / direction du projet	Prof. Dr. med. Christian De Geyter
Institut, Firma / institut, société	Universitätsspital Basel Spitalstrasse 21 CH-4031 Basel
Projektbeginn / début du projet	Januar 2012
Voraussichtliche Dauer / durée probable	36 Monate
Ziele des Projekts / but du projet	Die Differenzierung von hESC im Labor ermöglicht die Entwicklung diagnostischer Verfahren, mit welcher der embryonale Aufbau einzelner Organsysteme oder Gewebstypen überprüft werden kann. Es können so die Auswirkungen genetischer Prädispositionen (wie Insulinresistenz) auf den Aufbau bestimmter Gewebstypen evaluiert werden. Ebenfalls kann die Auswirkung bestimmter chemischer Stoffe (neue Medikamente, jedoch auch Umweltgifte) auf die Entwicklung dieser Organsysteme getestet werden. Die Modellierung von Krankheiten anhand der Differenzierung von hESC befindet sich noch in einer Frühphase ihrer Entwicklung. Für jedes einzelne Organsystem (wie Fettgewebe, Bindegewebe, neuronales Gewebe wie Keimzellen) müssen die kontrollierbaren Bedingungen etabliert und Messinstrumente für die normale und abnormale Differenzierung noch aufgebaut werden..
Verwendete hES Zelllinien / Lignées de cellules utilisées	I 3 BAG-hES-IMP-0005 HS401 BAG-hES-IMP-0024 CHES2 BAG-hES-GEW-0002 CHES3 BAG-hES-GEW-0003 CHES5 BAG-hES-GEW-0004
Projektergebnis / résultat du projet	Das erste erforschte Verfahren beruht auf der neuronalen Differenzierung mit der Bildung des Neuralrohrs, welches sich bereits sehr früh in der Embryonalentwicklung ereignet, oftmals noch bevor die



Schwangerschaft registriert werden kann. Diese Phase ist somit für die Wirkung von Chemikalien oder Medikamente sehr anfällig. Unter Anwendung mehrerer hESC-Linien konnten die diagnostische Genauigkeit, die Reproduzierbarkeit und die interindividuelle Variabilität bei der Neuro-Teratogenizität verschiedener Substanzen mit bekannter Neurotoxizität (und Kontrollsubstanzen ohne diese Wirkung) die neuronale Differenzierung von embryonalen Stammzellen bestimmen. Es wurden darüber hinaus verschiedene Gene und Proteine identifiziert, welche die Auswirkung der toxischen Substanzen erfassen helfen (sogenannte „readouts“).

Ein weiteres Testverfahren beruht auf der Bildung von Teratomgewebe (welches sowohl Entoderm als auch Ektoderm und Mesoderm enthält). Diese Entwicklung ist ein Charakteristikum von hES-Zellen und wird üblicherweise anhand der Differenzierung von Stammzellen nach Transplantation in einer immuninkompetenten Maus getestet. Basierend auf einem Bioreaktor haben wir ein Testsystem entwickelt, welches es ermöglicht unter Vermeidung von Tierversuchen die Differenzierung von hES-Zellen in Teratomgewebe zu bewerkstelligen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Teratombildung nicht nur rascher erfolgt, sondern dass die Teratombildung während der Entwicklung im Bioreaktor überwacht werden kann. Wir hoffen, dass in naher Zukunft die Teratombildung im Rahmen von Tierversuchen durch das in-vitro Verfahren allgemein ersetzt werden kann.