
Abschlussbericht
an die Käthe und Josef Klinz-Stiftung

zum Projekt:

Eine künstliche Nische zur Vermehrung
hämatopoetischer Stammzellen

Dr. Cornelia Lee-Thedieck
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Institut für Funktionelle Grenzflächen
Arbeitsgruppe Stammzell-Material-
Wechselwirkungen

Einleitung/Zusammenfassung

Hämatopoetische Stammzellen (HSZ) sind adulte Stammzellen, die wir ein Leben lang im Körper tragen, und die für die Neubildung und Regeneration des Blutes verantwortlich sind. HSZ werden als einzige Stammzellart seit Jahrzehnten routinemäßig in der Klinik zur Behandlung von Patienten mit Erkrankungen des Blutsystems eingesetzt. Limitierend ist hierbei ihre Verfügbarkeit, da nicht immer ein passender Spender gefunden werden kann oder die Zahl an HSZ, die aus alternativen Quellen wie Nabelschnurblut gewonnen werden kann, zu gering ist. Eine Vermehrung von HSZ im Labor, um die Lücke zwischen Angebot und Bedarf an HSZ zu schließen, wurde bis heute nicht mit zufriedenstellender Qualität und Quantität erreicht. Der einzige Ort, an dem HSZ sich unter Beibehaltung ihrer Stammzellfähigkeiten vermehren können ist ihre natürliche Umgebung im Körper – ihre so genannte Nische im Knochenmark. Daher wurde in dem Projekt „Eine künstliche Nische zur Vermehrung hämatopoetischer Stammzellen“ in einem interdisziplinären Ansatz versucht, diese Nische nachzuahmen, um so dem Ziel einer gezielten Vermehrung von HSZ einen Schritt näher zu kommen.

Ergebnisse

Im Rahmen des Projekts wurde ein Biomaterial-basiertes Zellkultursystem entwickelt, das verschiedene grundlegende Faktoren der natürlichen Stammzellnische wie im Folgenden beschrieben nachahmt. Die Stammzellnischen befinden sich in trabekulären Knochen im roten Knochenmark. In diesen Regionen hat der Knochen eine schwammartige, poröse Struktur. Diese Struktur wurde in dem Forschungsprojekt mit Hilfe von makroporösen Hydrogelen nachgeahmt. In der Natur sind die Zellen in der Nische in die extrazelluläre Matrix eingebettet, die ihnen u.a. Anheftungspunkte bietet. Diese adhäsive Funktion der natürlichen extrazellulären Matrix wurde durch die Biofunktionalisierung des makroporösen Hydrogels mit der minimalen Erkennungssequenz RGD, an die die Zellen binden können, erreicht. In der Nische sind HSZ in Kontakt mit anderen Zellen, mit denen sie über bestimmte Signale kommunizieren. Um diese Stimulation über Zell-Zell-Interaktionen nachzuahmen, wurden knochenbildende Zellen und andere im Knochenmark zu findende Gewebezellen (so genannte mesenchymale Stromazellen) hinsichtlich ihrer Fähigkeit HSZ in ihrer Vermehrung zu unterstützen untersucht. Es zeigte sich, dass mesenchymale Stromazellen, die aus Knochenmark isoliert wurden, die HSZ-Vermehrung am stärksten anregten. Mesenchymale Stromazellen, die aus anderen Geweben (i.e. Nabelschnur) isoliert wurden, oder knochenbildende Zellen unterstützten die Vermehrung von HSZ nur in geringerem Ausmaß. Schließlich wurde das dreidimensionale, biomimetische Material dazu genutzt, um aus Nabelschnurblut isolierte HSZ gemeinsam mit den unterstützenden mesenchymalen Stromazellen aus Knochenmark zu kultivieren (Abbildung 1). Das dreidimensionale Hydrogel im Zusammenspiel mit mesenchymalen Stromazellen zeigte hierbei einen positiven Einfluss auf den Erhalt der Stammzeleigenschaften von HSZ während der Kultivierungsdauer, der ohne das 3D-Gerüst oder die unterstützenden Zellen nicht zu beobachten war. Überraschend war hierbei, dass insbesondere frühe Vorläuferzellen die Tendenz zeigten, aus dem makroporösen Hydrogel auszuwandern.

Die im Projekt erzielten Ergebnisse führten u.a. zu einer Publikation in dem im Bereich Biomaterialien führenden Fachjournal *Biomaterials* (Raic & Rödling et al. *Biomaterials* 2014, 35(3), 929–940; <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961213012684>). Die in diesem Zusammenhang veröffentlichte Presseinformation fand großen Anklang in der nationalen und internationalen Presse und Internet sowie im nationalen Radio und Fernsehen. Die entsprechende Presseinformation ist unter http://www.kit.edu/kit/pi_2014_14404.php zu finden.



Abbildung 1. Hämatopoetische Zellen (violett) in einem dreidimensionalen, makroporösen Hydrogel (rot). (Bild: Annamarija Raic/KIT).

Das Projekt „Eine künstliche Nische zur Vermehrung hämatopoetischer Stammzellen“ trug zum Erfolg der Nachwuchsgruppe von Cornelia Lee-Thedieck bei. Darüber hinaus entstanden im Rahmen des Projektes sehr gut bewertete Bachelor- und Diplomarbeiten. Somit konnte der akademische Nachwuchs nachhaltig von dem von der Käthe und Josef Klinz-Stiftung geförderten Projekt profitieren.

Ausblick

Die Ergebnisse des Projektes sind die Basis für neue Arbeiten, die zunächst klären sollen, welche zellulären Ursachen den beobachteten Phänomenen in den dreidimensionalen Materialien zugrunde liegen. Dieses Wissen soll anschließend genutzt werden, um die dreidimensionalen makroporösen Hydrogele konsequent hinsichtlich ihrer Anwendung zur Kultivierung von HSZ weiter zu entwickeln. Mit Hilfe dieser Arbeiten werden wir dem Ziel – einer kontrollierten Vermehrung von HSZ im Labor ohne Verlust ihrer Stammzellfähigkeiten – einen weiteren Schritt näher kommen.