

DEM **GEHEIMNIS** DER **REGENERATION** AUF DER SPUR

MDC-Wissenschaftler Michael Sieweke und sein Team erforschen in Südfrankreich erfolgreich **Alternativen zur embryonalen Stammzelltherapie**

TEXT **MAIMONA ID** FOTOS **JEAN-MARIE HURON**

Sobald eine Zelle ausgereift ist und sich auf ihre Funktionen spezialisiert hat, ist sie gar nicht oder nur noch sehr eingeschränkt in der Lage, sich zu teilen. So kommt es, dass der Körper beispielsweise bei einer Querschnittslähmung stark geschädigte Nervenzellen nicht reparieren kann. Diese „Wachstumsbremse“ ist ein bislang ungelöstes Problem der Regenerativen Medizin. Daher ist es ihr Ziel, die Funktionen von Organen oder Geweben, die durch akute oder chronische Krankheiten beeinträchtigt sind, mit Zellersatztherapien zu heilen. Die Herausforderung für Wissenschaftler wie Dr. Michael Sieweke besteht darin, ausgereifte Zellen in einer ausreichenden Menge herzustellen, um die Aufgaben eines so komplexen Organs wie etwa der Bauchspeicheldrüse zu

erfüllen. Mit seinem Team am renommierten Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML) in Südfrankreich hat er möglicherweise das entscheidende Problem der Wachstumsbremse bei hochspezialisierten Zellen gelöst.

Passend zum 50. Jubiläum des Elysée-Vertrages, der 1963 die Zusammenarbeit und Freundschaft zwischen Deutschland und Frankreich besiegelte, hat auch das MDC seine eigene „French Connection“. In einem seit dem Herbst 2012 bestehenden Kooperationsprojekt zwischen dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und dem französischen Institut für Gesundheit und Medizinische Forschung (INSERM), erforscht Michael Sieweke an der Schnittstelle von Immunologie und Stammzellwissenschaft die grundlegenden molekularen und



zellulären Mechanismen der Regeneration. Das Projekt soll die deutsch-französische Partnerschaft im Bereich Wissenschaft und Forschung stärken.

Wegen Ihrer Fähigkeit, sich unbegrenzt vermehren und verschiedene Zelltypen des Körpers herstellen zu können, kamen für die Entwicklung regenerativer Therapien als Quelle bisher embryonale oder aber adulte Stammzellen in Frage – die einen ethisch umstritten, die anderen in zu geringer Zahl isolierbar. „State of the Art“ in der Stammzellforschung sind derzeit sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS). Dabei handelt es sich um Stammzellen, die aus bereits ausdifferenzierten Körperzellen wie beispielsweise Hautzellen molekular-genetisch in ein Urstadium reprogrammiert werden. Damit sind sie theoretisch wieder in der Lage, sich erstens zu vermehren und zweitens in jedwede gewünschte Zelle zu entwickeln. „Der Vorteil: Für die Forschung werden keine Embryonen verwendet. Der Nachteil: Es ist ein sehr aufwendiger und komplizierter Umweg aus Rückprogrammierung, Vermehrung und Spezialisierung der Zellen“, erklärt Michael Sieweke. Genau das möchte der Wissenschaftler vermeiden. „Letztendlich

benötige ich für die Heilung einer Erkrankung spezialisierte Zellen mit einer genau definierten Funktion. Mit unseren Forschungen wollen wir den Stammzellzwischenstritt überspringen und bereits ausgereifte Zellen unmittelbar in der Petrischale vermehren“, sagt Sieweke. Mit Makrophagen, den sogenannten Fresszellen, die im Fokus seiner Arbeit stehen, ist ihm das bereits gelungen.

Makrophagen - viel mehr als nur Fresszellen

Makrophagen zählen zu den weißen Blutkörperchen und kommen fast überall im Körper vor. In der Immunabwehr übernehmen sie zahlreiche Aufgaben. Eine davon ist die Zerstörung von Krankheitserregern wie Bakterien und Viren. Bei diesem Vorgang, der sogenannten Phagozytose, nehmen die Zellen die Keime auf und verdauen sie. Deshalb werden sie auch Fresszellen genannt. Für Michael Sieweke ist besonders eine Funktion interessant. „Je nach ihrem Aktivierungszustand lösen Makrophagen entweder entzündliche oder aber regenerative Prozesse aus. Sie übernehmen bei vielen chronischen und akuten Entzündungsgeschehen

wie etwa beim Herzinfarkt eine wichtige Steuerrolle“, erklärt er. Diesen Mechanismus sowie die Entwicklung der Zellen aus ihren Vorläuferzellen, den hämatopoetischen Stammzellen, möchte der Wissenschaftler aufklären. Dazu untersuchte er eine Gruppe von regulatorischen Steuermolekülen der Maf-Familie. Die Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren, spielen bei der Genexpression eine Rolle. Sie sind in Makrophagen hoch aktiv. „Wir dachten, dass sie in erster Linie dazu dienen, die Spezialfunktionen der ausdifferenzierten Zelle aufrechtzuerhalten“, erläutert Sieweke. Im Knockout-Modell deaktivierten die Forscher auf der genetischen Ebene die betreffenden Faktoren. Ihre Überraschung war groß, als die reifen Makrophagen plötzlich anfangen, sich zu teilen und zu vermehren. Zudem behielten sie entgegen der Erwartung ihren Differenzierungsstatus bei.

Unbegrenzt Wachstum, aber keine unkontrollierte Wucherung

Mittlerweile mehr als zwei Jahre wachsen die Makrophagen in Zellkultur. Neben den embryonalen Stammzellen



„MDC-Außenposten“ in Frankreich: Michael Sieweke (Mitte) und seine Arbeitsgruppe am Centre D’Immunologie de Marseille-Luminy (CIML).

„Wir Wissenschaftler sind moderne Nomaden.“

besitzen ansonsten nur Tumorzelllinien dieselbe unbegrenzte Lebensdauer. „Mit verschiedenen Tests haben wir ausgeschlossen, dass die gentechnisch veränderten Mausemakrophagen krebs-erregendes Potential entwickeln“, betont der Stammzellforscher. Nachdem die gentechnisch veränderten Zellen zurück in den Organismus verpflanzt wurden, nahmen sie ihre normalen Aufgaben wie die Phagozytose wieder auf. „Ist unser Forschungsergebnis auf andere Zellmodelle übertragbar, käme das einer kleinen Revolution in der Stammzellforschung gleich“, erklärt Sieweke. Ein schier unbegrenzter Vorrat an frischen leistungsfähigen Zellen würde damit in greifbare Nähe rücken.

Von der Zusammenarbeit mit dem MDC ist Dr. Sieweke begeistert. „Ich sehe unsere Gruppe als kleinen MDC-Außenposten. Von der wissenschaftlichen Expertise und der hervorragenden Technologieplattform in Buch profitieren wir sehr“, freut er sich. Trotzdem möchte er seinen Arbeitsplatz in einem der schönsten Naturparks Europas direkt am Mittelmeer nicht missen. Darauf angesprochen, warum er ausgerechnet nach Frankreich gegangen ist, lächelt er und antwortet: „Die Frage ist nicht ganz richtig. Ich bin nicht nach Frankreich gegangen, sondern in Europa geblieben“, betont der gebürtige Deutsche, Wahlfranzose und

bekennende Europäer. Er setzt sich dafür ein, dass ausgezeichnete Wissenschaftler nicht nur in den angloamerikanischen Raum gehen, sondern auch Frankreich als starke Forschungsregion wahrnehmen. Obwohl Wissenschaft und Nomadentum auf den ersten Blick wenig Gemeinsames zu haben scheinen, sagt Michael Sieweke: „Wir Forscher sind moderne Nomaden“. Nach Aufenthalten in Tübingen, Heidelberg, Berkeley (USA) und Melbourne (Australia) ist der Wissenschaftler mit seiner Familie in Marseille heimisch geworden. Mittlerweile sind es 13 Jahre, die er dort lebt und forscht. Eine weitere Gemeinsamkeit von Forschern und Nomaden ist die Freiheit. Nämlich die Freiheit, unabhängig zu denken, ohne die Entdeckungen wie die von Michael Sieweke nicht möglich wären.

<http://www.ciml.univ-mrs.fr/fr/science/lab-michael-sieweke/pour-les-experts>

Nach wie vor funktionstüchtig: gentechnisch veränderte Makrophagen beim Verdauungsprozess von Bakterien (grün).

