

Press release

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH Zürich)

Peter Rüegg

08/16/2023

<http://idw-online.de/en/news819205>

Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing
transregional, national



Muskeln aus dem Labor

Mit einer neuen Methode lassen sich auf sichere Weise grosse Mengen an Muskel-Stammzellen in Zellkultur gewinnen. Das ist eine Verheissung für Patient:innen mit Muskelerkrankungen. Und für alle, die gerne Fleisch essen, aber keine Tiere töten möchten.

ETH-Professor Ori Bar-Nur und sein Team züchten im Labor Muskelzellen. In diesem Fall sind das solche von Mäusen, doch sie interessieren sich auch für menschliche Zellen oder solche von Rindern. Bei beiden locken vielversprechende Anwendungen: Im Labor kultiviertes menschliches Muskelgewebe könnte in der Chirurgie verwendet werden; und menschliche Muskel-Stammzellen könnten Menschen mit Muskelerkrankungen helfen. Rinder-Muskelgewebe aus dem Labor wiederum könnte die Fleischindustrie revolutionieren. Es ermöglicht die Produktion von Fleisch, ohne dass dazu ein Tier geschlachtet werden muss.

Vorerst geht es in der Forschung des ETH-Teams aber darum, die Erzeugung von Muskel-Stammzellen zu optimieren und sie sicherer zu machen. Das ist ihnen nun in einem neuen Ansatz auch gelungen.

Umprogrammierte Zellen

Wie auch andere Forschende auf dem Gebiet nutzen die ETH-Wissenschaftler:innen als Ausgangsmaterial für die Muskelzellen einen anderen Zelltyp, der einfacher zu züchten ist: Bindegewebezellen. Mit einem Cocktail aus Wirkstoffen und Proteinen programmieren sie diese Zellen molekular um, so dass daraus Muskelzellen entstehen, die sich rasch vermehren und auch Muskelfasern bilden. «Dieses Vorgehen ermöglicht uns, grosse Mengen Muskelzellen herzustellen», erklärt Xhem Qabrati, Doktorand in Bar-Nurs Gruppe und einer der beiden Erstautoren dieser Studie. «Zwar könnte man diese Zellen auch direkt aus Muskelbiopsien kultivieren, allerdings verlieren die Zellen dabei oft ihre Funktionstüchtigkeit, und es ist daher schwierig, auf diese Weise grosse Mengen herzustellen.»

Ein wichtiger Bestandteil des verwendeten Cocktails und somit ein zentraler Auslöser der Zellumwandlung ist das Protein MyoD. Das ist ein sogenannter Transkriptionsfaktor, der im Zellkern die Aktivität von bestimmten Genen reguliert. In Bindegewebezellen ist normalerweise kein MyoD vorhanden. Damit Bindegewebezellen sich in Muskelzellen verwandeln können, müssen Wissenschaftler:innen sie dazu bringen, während mehrerer Tage in ihrem Zellkern MyoD zu produzieren.

Ohne Gentechnik

Bisher nutzten Forschende für diesen Vorgang die Gentechnik: Mit Viruspartikeln brachten sie die genetische Bauanleitung für das Protein MyoD in den Zellkern. Die Viren fügen diese Bauanleitung ins Genom ein, worauf die Zellen mit der Herstellung des Proteins beginnen können. Doch dieser Ansatz birgt ein Sicherheitsrisiko: Wissenschaftler:innen können nicht steuern, wo genau im Genom die Viren diese Bauanleitung einfügen. Mitunter setzen die Viren die Anleitung mitten in ein lebenswichtiges Gen und beschädigen es damit. Oder der Einbau führt zu Veränderungen, die

Krebs auslösen können.

Bar-Nur und seine Kolleg:innen nutzten nun einen anderen Ansatz, um MyoD in die Bindegewebezellen zu bringen. Sie liessen sich dabei von den Covid-mRNA-Impfstoffen inspirieren: Anstatt die DNA-Bauanleitung von MyoD mit Viren in die Zellen einzuschleusen, bringen sie die mRNA-Abschrift dieser Bauanleitung in die Zellen. Das Genom der Zellen bleibt dabei unverändert, weshalb auch damit verbundene negative Folgen ausbleiben. Dennoch sind die Bindegewebezellen dank der mRNA in der Lage, das Protein MyoD herzustellen, so dass sie sich zusammen mit den anderen Komponenten des von den ETH-Forschenden optimierten Cocktails in Muskelstammzellen und -fasern verwandeln können.

Die Wissenschaftler:innen haben diesen Ansatz jüngst in der Fachzeitschrift *NPJ Regenerative Medicine* veröffentlicht. Vor ihnen ist es noch niemandem gelungen, Bindegewebezellen ohne die Verwendung von Gentechnik in Muskelstammzellen umzuprogrammieren.

Hilfe bei Muskelschwund

Die von den Forschenden hergestellten Muskelzellen sind auch voll funktionsfähig, wie sie in Versuchen mit Mäusen gezeigt haben, die an der Duchenne Muskeldystrophie litten. Bei Menschen ist das eine seltene Erbkrankheit. Bei Betroffenen fehlt ein für die Muskelstabilität notwendiges Protein, und es kommt zu fortschreitendem Muskelschwund und Lähmungen.

Die ETH-Wissenschaftler:innen injizierten Muskelstammzellen ohne diesen Defekt in den Muskel von Mäusen mit diesem Defekt. Sie konnten dabei zeigen, dass die gesunden Stammzellen im Muskel funktionstüchtige Muskelfasern bilden. «Eine solche Muskelstammzell-Transplantation könnte vor allem für Duchenne-Patient:innen in einem fortgeschrittenen Stadium interessant sein, die schon stark von Muskelschwund betroffen sind», erklärt Inseon Kim, ebenfalls eine Doktorandin in Bar-Nurs Gruppe und eine Erstautorin der Studie. Die Methode eigne sich, um genügend grosse Mengen dafür benötigter Muskelstammzellen herzustellen. Zumal sie ohne Gentechnik und den damit verbundenen Risiken auskommt, was für den therapeutischen Einsatz bei Menschen wünschenswert ist.

Alternatives Fleisch

Allerdings müssen die Forschenden ihren Ansatz nun erst noch auf menschliche Zellen übertragen. «Ausserdem möchten wir untersuchen, ob sich Bindegewebezellen direkt im Körper in Muskelzellen verwandeln lassen, indem wir die MyoD-mRNA und die weiteren Cocktail-Komponenten Mäusen injizieren, die von einer Muskelkrankheit betroffen sind», sagt ETH-Professor Bar-Nur. Auch dies könnte dereinst vielleicht betroffenen Menschen helfen.

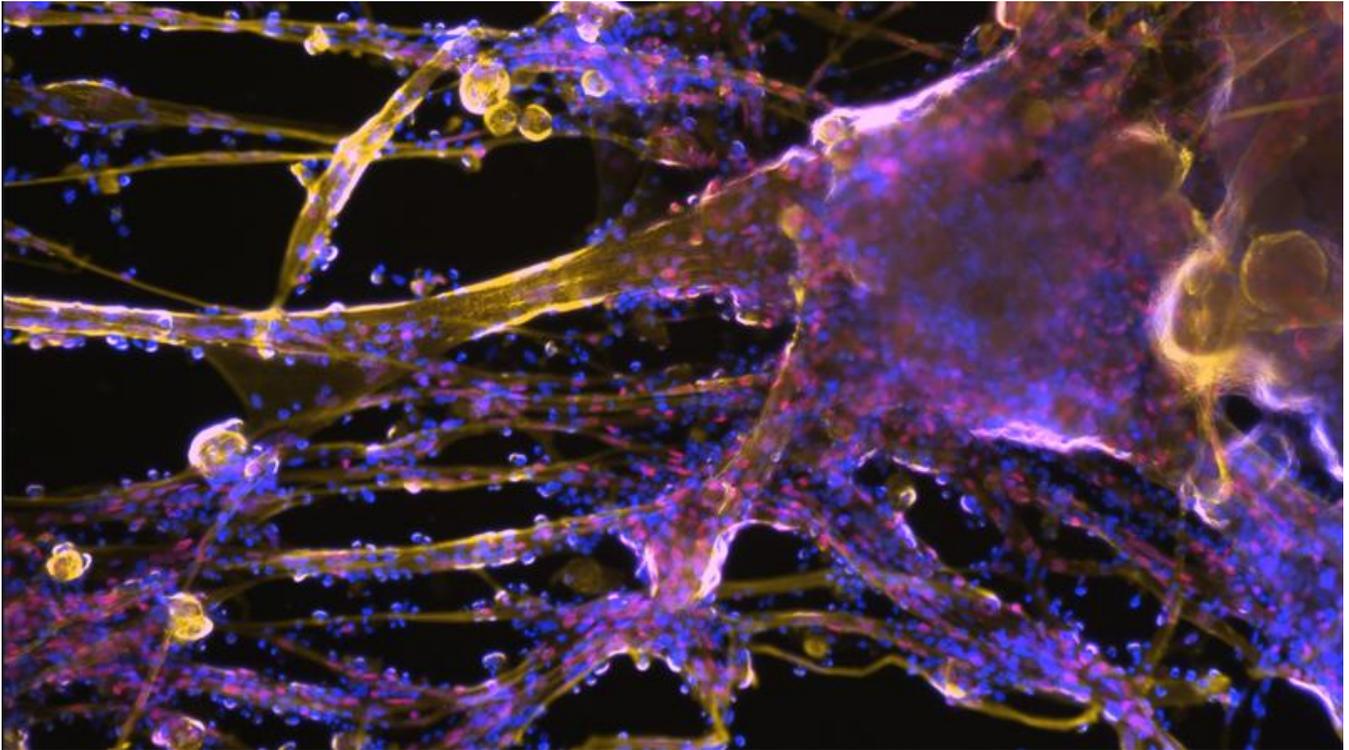
Schliesslich möchten Bar-Nur und sein Team die neuen Erkenntnisse auch in ihre Arbeit mit Rinderzellen einfließen lassen. Dies ist ein weiteres Standbein ihrer Forschung. Die Methode könnte auch die Kultivierung von tierischen Muskelstammzellen als alternative Herstellungsmethode für Fleisch weiterbringen.

Original publication:

Qabrati X, Kim I, Ghosh A, Bundschuh N, Noé F, Palmer AS, Bar-Nur O: Transgene-free direct conversion of murine fibroblasts into functional muscle stem cells, *NPJ Regenerative Medicine*, 8. August 2023, doi: externe Seite 10.1038/s41536-023-00317-z

URL for press release:

<https://ethz.ch/de/news-und-veranstaltungen/eth-news/news/2023/08/muskeln-aus-dem-labor.html>



Muskelstammzellen und -fasern können im Labor aus umprogrammierten Bindegewebszellen gezüchtet werden (Mikroskopie-Aufnahme).
ETH Zürich / Bar-Nur Lab