Neues Verfahren des Molekularen Engineering ermöglicht komplexe Organoide

Mithilfe eines neuen Verfahrens des Molekularen Engineering können Organoide gezielt in ihrer Entwicklung beeinflusst werden. Zum Einsatz kommen dabei Mikrokugeln aus gezielt gefalteter DNA, die im Inneren der Gewebestrukturen Wachstumsfaktoren oder andere Signalmoleküle freisetzen. Dadurch entstehen wesentlich komplexere Organoide, die die entsprechenden Gewebe besser nachahmen und einen realistischeren Zellmix aufweisen als bisher.

Ein interdisziplinäres Forschungsteam des Exzellenzclusters „3D Matter Made to Order" mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Centre for Organismal Studies und des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg, des BioQuant-Zentrums der Universität sowie des Max-Planck-Instituts für medizinische Forschung in Heidelberg hat diesen Ansatz entwickelt.

Organoide sind kleine, organähnliche Gewebestücke, die aus Stammzellen gewonnen werden. Sie werden in der Grundlagenforschung eingesetzt, um neue Erkenntnisse zur menschlichen Entwicklung zu gewinnen oder um die Entstehung von Krankheiten zu untersuchen. „Bislang war es nicht möglich, das Wachstum solcher Gewebestrukturen aus ihrem Inneren heraus zu kontrollieren", sagt Dr. Cassian Afting, wissenschaftlich tätiger Mediziner am Centre for Organismal Studies (COS). „Mit dem neuartigen Verfahren können wir nun genau bestimmen, wann und wo im heranwachsenden Gewebe entscheidende Entwicklungssignale ausgelöst werden", betont Tobias Walther, Biotechnologe und Doktorand am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) sowie am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg.

Dazu konstruierte das interdisziplinäre Forschungsteam aus Biologen, Medizinern, Physikern und Materialwissenschaftlern mikroskopisch kleine Kugeln aus DNA, die sich mit Proteinen oder anderen Molekülen „beladen" lassen. Diese Mikrokugeln werden den Organoiden injiziert und geben ihre Fracht unter Einstrahlung von UV-Licht ab. Dadurch können Wachstumsfaktoren oder andere Signalmoleküle zu jedem beliebigen Zeitpunkt und an jeder beliebigen Stelle in dem sich entwickelnden Gewebestück freigesetzt werden.

Das Verfahren überprüften die Wissenschaftler an Netzhautorganoiden des Japanischen Reisfisches Medaka, indem sie mit einem Wnt-Signalmolekül beladene Mikrokugeln zielgenau in das Gewebe einbrachten. Damit gelang es erstmals, Zellen des retinalen Pigmentepithels – der äußeren Schicht der Netzhaut – dazu zu bringen, sich in direkter Nachbarschaft zu neuroretinalem Gewebe zu bilden. Mit früheren Ansätzen, Wnt in Zellkulturen einzubringen, wurde zwar das Wachstum von Pigmentzellen angeregt, aber die Bildung von neuronaler Netzhaut unterdrückt. „Dank der lokalisierten Freisetzung von Signalmolekülen erreichen wir einen realistischeren Mix aus Zelltypen und kommen damit der zellulären Zusammensetzung eines natürlichen Fischauges wesentlich näher als mit herkömmlichen Zellkulturen", erläutert Prof. Dr. Kerstin Göpfrich, die am ZMBH und am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung auf dem Gebiet der synthetischen Biologie forscht.

Nach Angaben der Wissenschaftler können die DNA-Mikrokugeln flexibel angepasst werden, um viele verschiedene Signalmoleküle in unterschiedlichen Arten von gezüchtetem Gewebe zu transportieren. „Das eröffnet neue Möglichkeiten für das Engineering von Organoiden mit verbesserter zellulärer Komplexität und Organisation", sagt Prof. Dr. Joachim Wittbrodt, der die Forschungsarbeiten gemeinsam mit Prof. Göpfrich geleitet hat. „Komplexere Organoidmodelle könnten die Forschung auf dem Gebiet der menschlichen Entwicklung und Krankheit beschleunigen und potentiell auch die Organoid-basierte Wirkstoffforschung bereichern", so der Heidelberger Entwicklungsbiologe, dessen Forschungsgruppe am COS angesiedelt ist.

Das neue Verfahren zur Erzeugung komplexer Organoide entstand im Exzellenzcluster „3D Matter Made to Order", das gemeinsam von der Universität Heidelberg und dem Karlsruher Institut für Technologie getragen wird. Gefördert wurden die Arbeiten vom Europäischen Forschungsrat (ERC) im Rahmen eines ERC Starting Grant für Kerstin Göpfrich und der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Ein Paper mit den Forschungsergebnissen ist in der Fachzeitschrift „Nature Nanotechnology" erschienen.

Publikation:

C. Afting, T. Walther, O. M. Drozdowski, C. Schlagheck, U. S. Schwarz, J. Wittbrodt, K. Göpfrich: DNA microbeads for spatio-temporally controlled morphogen release

within organoids. Nature Nanotechnology. DOI: 10.1038/s41565-024-01779-y

Pressemitteilung

09.09.2024
Quelle: Universität Heidelberg

Weitere Informationen

- Universität Heidelberg | Göpfrich Lab!
- Universität Heidelberg | Forschungsgruppe Joachim Wittbrodt
- Exzellenzcluster 3DMM20