

## Neues gkf-projekt

# Therapeuten aus dem Fettgewebe

*Stammzellen aus dem Fettgewebe wurden bei Arthrosen bereits erfolgreich therapeutisch eingesetzt. Doch sie entfalten ihre positive Wirkung auf eine unerwartete und bislang unbekannte Weise. Stefan Arnhold und Sabine Wenisch haben das Ziel, die Stammzelltherapie bei Arthrosen effektiver zu gestalten und untersuchen zu diesem Zweck im Labor, wie sich diese Stammzellen unter bestimmten Bedingungen verhalten.*

Arthrosen sind chronisch fortschreitende, schmerzhaft erkrankungen der Gelenke. Die genaue Ursache für dieses Leiden ist bislang unbekannt. Neuere Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass Entzündungsprozesse maßgeblich an ihrer Entstehung beteiligt sind. Definitiv sind immer wieder aufflammende Entzündungen für die Symptome Schmerzen und Bewegungsstörungen sowie das Fortschreiten der Erkrankung verantwortlich. Darüber hinaus begünstigen Fehlstellungen und Belastungen, falsches Training, Übergewicht und ein höheres Lebensalter die Entwicklung von Arthrosen.

Im Anfangsstadium einer Arthrose stehen in der Regel Schäden am Knorpelgewebe im Vordergrund. Der Gelenkknorpel liegt als glatte Schicht auf den Knochenenden, die

sich im Gelenk treffen. In der Bewegung gewährleistet er in Verbindung mit der Gelenkschmiere ein reibungsfreies aneinander Vorbeigleiten der Knochen. Darüber hinaus hat Knorpelgewebe auch eine stoßdämpfende Funktion. Die Schäden durch die Arthrose beeinträchtigen diese wichtigen Funktionen und führen immer wieder zu schmerzhaften Entzündungen.

Im Laufe der Zeit ziehen Arthrosen alle am Gelenk beteiligten Strukturen in Mitleidenschaft. Der unter dem Gelenkknorpel liegende Knochen, Gelenkkapsel, Bänder, Sehnen und sogar die Gelenkschmiere verändern ihre Struktur, ihre Eigenschaften und manchmal auch ihre Form. So können sogar Knochen Zuwächse ausbilden, sogenannte Osteophyten.

## Klassische Arthrosetherapie

Hunde mit Arthrosen leiden unter Schmerzen und dem Verlust ihrer Beweglichkeit. Die Krankheit ist derzeit nicht heilbar. Die Behandlung zielt darauf ab, das Leiden der betroffenen Tiere zu lindern, ihre Beweglichkeit zu erhalten oder im besten Falle zu verbessern sowie das Fortschreiten des gelenkzerstörenden Prozesses aufzuhalten oder zumindest abzumildern.

## Was sind Stammzellen?

Jede Zelle im Körper stammt letztlich von einer einzigen befruchteten Eizelle ab und enthält daher das gleiche Erbgut. Die Erbinformation befindet sich im Zellkern. Sie ist in Form der DNS chemisch verschlüsselt und in Gene unterteilt. Trotz des identischen Erbguts unterscheiden sich Körperzellen erheblich voneinander. Das liegt daran, dass in unterschiedlichen Zellen jeweils andere Gene aktiviert sind. Auf diese Weise entwickeln sich die meisten Körperzellen zu Spezialisten: Hautzellen, beispielsweise, produzieren Horn zur Bildung einer dichten Barriere auf der Körperoberfläche, Leberzellen hingegen haben diese Gene stillgelegt,

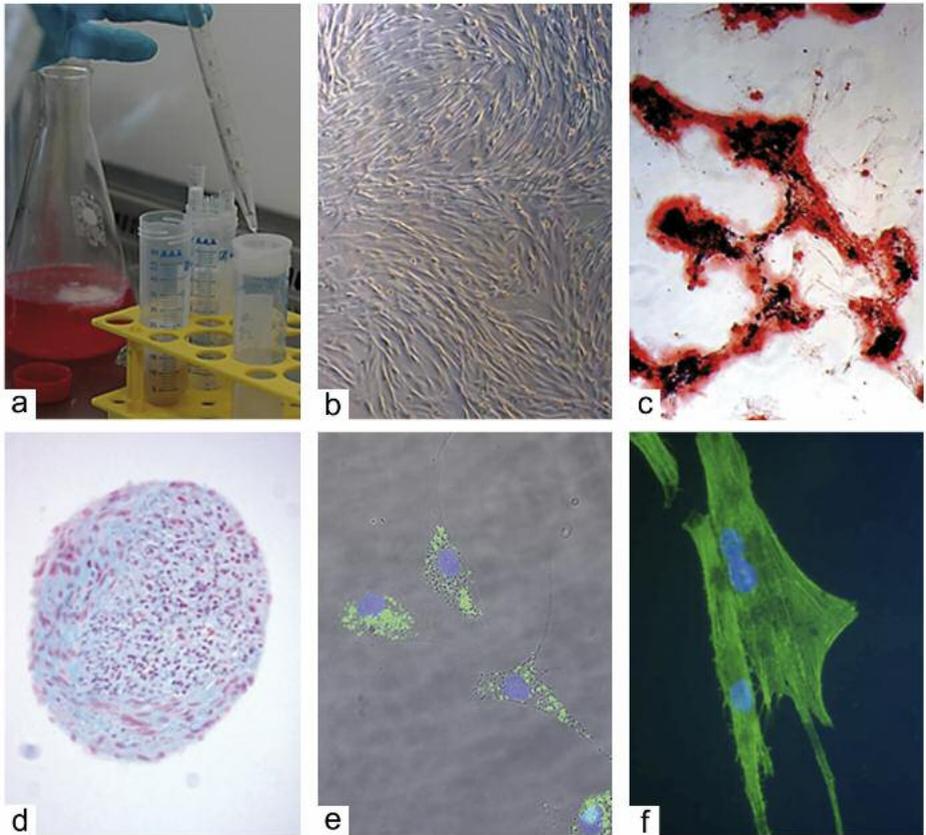
denn eine Hornschicht würde die Leberfunktion unmöglich machen. Ab einem gewissen Grad der Spezialisierung (Differenzierung) der Zelle für die Aufgabe in ihrem „Beruf“ gibt es kein Zurück mehr – Umschulungen sind für Körperzellen nicht vorgeesehen.

Stammzellen sind da ganz anders. Sie übernehmen im Tagesgeschäft des Organismus keine Aufgaben, dafür haben sie sich ein enormes Entwicklungspotenzial bewahrt, weswegen sie als kleine „Therapeuten“ vielfältig eingesetzt werden können. Das größte Potential haben embryonale Stammzellen – ihnen steht die Welt des Organismus

noch offen und sie können sich in jede Art von Zellen differenzieren. Auch im ausgewachsenen Organismus gibt es noch Stammzellen. Allerdings ist dann das Entwicklungspotenzial begrenzter, und sie müssen sich auf bestimmte „Berufsklassen“ beschränken. Die aus Fett gewonnenen mesenchymalen Stammzellen, die in der Arthrotherapie eingesetzt werden, können sich beispielsweise in Bindegewebe, Knochen, Knorpel, Blutbildendes System, Blut- und Lymphgefäße verwandeln. In welche Körperzellen sie sich letztendlich entwickeln, wird von der jeweiligen Umgebung der Zellen und verschiedenen Botenstoffen gesteuert.

Die klassische Therapie der Erkrankung ruht auf mehreren Säulen. Zentral ist die Behandlung mit schmerzlindernden und entzündungshemmenden Medikamenten. Begleitet wird die medikamentelle Therapie durch gezieltes Training, physiotherapeutische und diätetische Maßnahmen. Bestimmte Nahrungsergänzungsmittel, wie beispielsweise Produkte auf der Basis der Neuseeländischen Grünlippmuschel, können dazu beitragen, die Symptome der Krankheit zu lindern.

Übergewichtige Hunde sollten an Gewicht verlieren, denn ein hohes Körpergewicht belastet die Gelenke zusätzlich. Darüber hinaus ist seit einigen Jahren bekannt, dass in Fettgewebe Entzündungsbotsstoffe gebildet werden, die die arthrotischen Entzündungsprozesse möglicherweise erst entfachen und aufrechterhalten. Tatsächlich zeigt die Erfahrung, dass die Medikamente nach einer erfolgreichen Gewichtsabnahme häufig deutlich reduziert werden können.



- a) Gewinnung der Stammzellen aus dem Fettgewebe durch einen Filtrationsschritt und anschließender Zentrifugation.
- b) Mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe nach Aussaat und Anheftung auf dem Zellkulturgefäß.
- c) Differenzierung in die osteogene Richtung (Knochendifferenzierung durch Spezialfärbung nachgewiesen).
- d) Differenzierung der Stammzellen in ein knorpelähnliches Pellett (Alcianblaufärbung).
- e) Markierung der Stammzellen mit Nanopartikeln als Vorbereitung zur Detektion im MRT (schwarze und grünfluoreszierende Punkte).
- f) Darstellung der Stammzellen mit einer Phalloidinfärbung. Mit Hilfe dieser Färbung zum Nachweis des Aktin-Zytoskelettes können negative Einflüsse (beispielsweise eine NSAID-Behandlung) auf die Zellen überprüft werden.

In manchen Fällen muss das Gelenk operiert oder gar durch ein Künstliches ersetzt werden. Seit einiger Zeit werden auch sogenannte Stammzellen bei der Behandlung von Arthrosen eingesetzt.

### Therapieerfolg anders als erhofft

In den bisherigen Studien wurden Stammzellen direkt in den Gelenkspalt von Tieren mit Arthrosen gespritzt. Es bestand die Hoffnung, dass sich die Stammzellen aufgrund ihres hohen Entwicklungspotenzials in Knorpelzellen verwandeln und die beschädigten Stellen im Gelenkknorpel reparieren. Diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt.

Dennoch bewirkte die Stammzelltherapie eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes bei den betroffenen Hunden, weil sie die Entzündungsprozesse im Gelenk lindern. Es ist noch unklar, wie Stammzellen dies genau bewirken. Denkbar ist unter anderem, dass die kleinen Therapeuten aus dem Fettgewebe Substanzen bilden, die den Krankheitsprozess mildern, aufhalten oder sogar eine Art Heilung des Knorpels fördern.

Langfristig möchten Arnhold und Wenisch die Stammzellbehandlung in der Arthrotherapie verbessern und möglicherweise eine Methode finden, wie man mithilfe von Stammzellen beschädigten Knorpel doch reparieren und eventuell sogar heilen kann. In der aktuellen Studie werden hierzu die nötigen Grundlagen im Labor untersucht und eine effiziente Methodik zur Vorbereitung der Stammzellen auf eine Verwendung in der Arthrotherapie geschaffen.

### Vorläufer- statt Stammzellen

Arnhold und Wenisch verwenden in ihrer Studie mesenchymale Stammzellen, die zuvor aus dem Fettgewebe ausgewachsener Hunde gewonnen wurden. Das Fettgewebe wird dabei nicht extra für die Studie entnommen, sondern stammt als eine Art „Abfallprodukt“ von Hunden, welche im normalen Klinikbetrieb aus verschiedenen Gründen operiert werden mussten.

Für die weiteren Untersuchungen müssen die Stammzellen aus dem Fettgewebe herausgelöst und isoliert werden. Anschließend überprüfen die Forscher anhand bestimmter Kriterien und Eigenschaften, ob es sich bei den isolierten Zellen tatsächlich um die gewünschten Stammzellen handelt. Im nächsten Schritt untersuchen sie, ob man die gewonnenen Stammzellen durch eine geeignete Behandlung im Labor dazu bringt, sich in Knorpel- oder Knochenvorläuferzellen zu verwandeln. Damit wollen die Forscher später testen, ob sich diese Vorläuferzellen womöglich besser in die geschädigten Gewebe einfügen als unbehandelte Stammzellen. In diesem Schritt geht es auch darum, eine Methode zu finden, die eine effektive, sichere und wiederholbare Differenzierung der Zellen in die entsprechenden Vorläuferzellen ermöglicht. Dabei wird auch untersucht, wie gut sich die Zellen aufbewahren lassen, damit man sie für therapeutische Einsätze vorrätig halten kann.

### Eignungstests im Reagenzglas

Als Vorarbeit zur späteren Erforschung, ob die Zellen sich in das Knorpelgewebe eines

an Arthrose erkrankten Hundes integrieren können, untersuchen die Wissenschaftler, ob sich die Vorläuferzellen auf bestimmten Trägermaterialien ansiedeln und anheften. Weiterhin testen die Wissenschaftler die Verträglichkeit und Effektivität diverser Markiermethoden an den Zellen. Die Markierungen dienen dem Nachweis der Zellen in den Trägermaterialien oder dem späteren Nachweis im Gewebe des Patienten über eine Untersuchung im Magnetresonanztomographen (MRT). Trotz dieser Markierung müssen die besonderen Eigenschaften der Vorläuferzellen natürlich erhalten bleiben – auch das wird überprüft.

Schließlich ist es noch wichtig zu wissen, wie empfindlich diese Stammzellen auf die Medikamente reagieren, die üblicherweise in der Arthrosetherapie eingesetzt werden. Dazu setzen die Forscher die Zellen im Labor den drei am häufigsten verwendeten Wirkstoffen in verschiedener Konzentration aus und beobachten, ob die Zellen weiterhin gesund erscheinen, sich vermehren und beweglich sind. Die Arbeiten sollen ca. ein Jahr in Anspruch nehmen.  
*(Barbara Welsch)*

## Arbeitstitel

### **Mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe als Behandlungsoption bei der caninen Osteoarthrose**

#### Kontakt

Univ.-Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold  
Geschäftsführender Direktor  
Institut für Veterinär-Anatomie,  
-Histologie und Embryologie  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Frankfurter Str.98  
35392 Gießen  
stefan.arnhold@vetmed.uni-giessen.de

Prof. Dr. Sabine Wenisch  
Klinikum Veterinärmedizin Klinik für  
Kleintiere (Chirurgie)  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
c/o Institut für Veterinär-anatomie  
Frankfurter Str. 98  
35392 Gießen  
Telefon: +49-641-9938111  
Fax: +49-641-9938109  
sabine.wenisch@vetmed.uni-giessen.de