

Journal Club, September-2022

## **"Synthetische" Embryonenmodelle aus murinen Stammzellen gezüchtet - mit Gehirnanlage und schlagendem Herzen"**

Originalpublikationen:

1. Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs.

Autoren: Tarazi S, Aguilera-Castrejon A, Joubran C, Ghanem N, Ashouokhi S, Roncato F, Wildschutz E, Haddad M, Oldak B, Gomez-Cesar E, Livnat N, Viukov S, Lokshtanov D, Naveh-Tassa S, Rose M, Hanna S, Raanan C, Brenner O, Kedmi M, Keren-Shaul H, Lapidot T, Maza I, Novershtern N, Hanna JH.

Erschienen in: *Cell*. 2022 Sep 1;185(18):3290-3306.e25. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.028. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35988542

2. Synthetic embryos complete gastrulation to neurulation and organogenesis.

Autoren: Amadei G, Handford CE, Qiu C, De Jonghe J, Greenfeld H, Tran M, Martin BK, Chen DY, Aguilera-Castrejon A, Hanna JH, Elowitz M, Hollfelder F, Shendure J, Glover DM, Zernicka-Goetz M.

Erschienen in: *Nature*. 2022 Aug 25. doi: 10.1038/s41586-022-05246-3. Online ahead of print. PMID: 36007540

3. Ex utero mouse embryogenesis from pre-gastrulation to late organogenesis.

Autoren: Aguilera-Castrejon A, Oldak B, Shani T, Ghanem N, Itzkovich C, Slomovich S, Tarazi S, Bayerl J, Chugaeva V, Ayyash M, Ashouokhi S, Sheban D, Livnat N, Lasman L, Viukov S, Zerbib M, Addadi Y, Rais Y, Cheng S, Stelzer Y, Keren-Shaul H, Shlomo R, Massarwa R, Novershtern N, Maza I, Hanna JH. Erschienen in: *Nature*. 2021 May;593(7857):119-124. doi: 10.1038/s41586-021-03416-3. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33731940

Zwei Forschungsteams haben im letzten Monat nahezu zeitgleich einen neuen Meilenstein auf dem Gebiet der Entwicklungsbiologie und der Stammzelltechniken erreicht: In den Studien, die in den hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften „Cell“<sup>1</sup> und „Nature“<sup>2</sup> veröffentlicht wurden, berichten die Gruppen, dass sie mit nur leicht unterschiedlichen experimentellen Ansätzen aus murinen embryonalen Stammzellen (ESCs) „synthetische Embryonenmodelle“ (sEmbryos oder Embryoide) gezüchtet und diese bis zu acht Tage kultiviert haben. Dazu wurden naive ESCs mit ESCs zusammengebracht, die temporär zwei Faktoren exprimieren, welche die Differenzierung zu Zellen des Trophektoderm oder des primitiven Endoderm induzieren. Beide Teams nutzten für die Langzeit-Kultur der daraus resultierenden Zellaggregate einen neuen, innovativen Bioreaktor. Die Embryoide vollzogen darin die Gastrulation und entwickelten Organe: ein schlagendes Herz, eine Darmröhre und Neuralfalten.

Die Arbeiten stammen aus den Laboren von Magdalena Zernicka-Goetz (University of Cambridge, USA) und Jacob Hanna (Weizmann Institute of Science, Israel). Sie zeigen, dass es möglich ist, aus embryonalen Stammzellen in Kultur hochkomplexe Strukturen abzuleiten, die Mäuseembryonen an Tag 8.5 sowohl hinsichtlich ihrer Morphologie, als auch ihrer Zellzusammensetzung und Genexpression sehr ähnlich sind.

In den letzten Jahren ist es bereits mehreren Arbeitsgruppen gelungen, Teile der frühen embryonalen Entwicklung mittels Embryoiden aus verschiedenen murinen oder auch humanen Stammzellen nachzuahmen. So konnten Blastozysten-ähnliche Strukturen gebildet und die Gastrulation initiiert werden. Diese Embryoide entwickelten sich jedoch nicht weiter, es bildeten sich keine Organe. 2021 stellte die Gruppe um Jacob Hanna dann einen neuen Bioreaktor vor, in dem die Gasmischung und der Gasdruck in rotierenden Kulturgefäßen exakt justierbar sind. Dieses Gerät ermöglichte es zusammen mit neuen Medienkompositionen *in vivo* generierte Mausembryonen, die an Tag fünf isoliert wurden, bis Tag 11 *in vitro* weiter zu entwickeln<sup>3</sup>. Die durchschnittliche Tragzeit der Maus beträgt lediglich 20 Tage. Dieser Bioreaktor wurde nun für die Kultur der Embryoide aus Stammzellen genutzt und erlaubte eine durchgehende Entwicklung bis Tag acht.

Die Embryoide aus murinen Stammzellen können zukünftig zu einem wesentlich besseren Verständnis der frühen Embryonalentwicklung und des Entstehens von Organen und Geweben beitragen und gleichzeitig helfen, die Zahl der Tierversuche für diese Forschung zu verringern.

Derzeit ist das Verfahren zur Herstellung der Embryoide noch ineffizient: weniger als 1 % der anfänglichen Zellaggregate bilden tatsächlich Embryo-ähnliche Strukturen aus. Die Forschenden berichten ebenfalls, dass nicht alle von ihnen getesteten ESC-Linien gute Ergebnisse lieferten. Sie weisen weiterhin darauf hin, dass die Embryoide nicht alle Eigenschaften von "echten" Embryonen zeigen.

Obwohl die Entwicklung der Organanlage beim menschlichen Embryo wesentlich länger dauert als bei der Maus, liegt es natürlich nahe, dass die vorgestellten Techniken in Zukunft auch für die verlängerte Kultur von Embryoiden aus menschlichen Stammzellen Anwendung finden könnten. Jacob Hanna möchte hier vor allem das Potenzial von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) nutzen. Diese können aus Körperzellen erzeugt werden und stammen nicht von Embryonen ab. iPSC-Embryoide könnten so zumindest einige der ethischen Kontroversen der Forschung an menschlichen Embryonen oder daraus gewonnenen Zellen umgehen und stellen für eine Vielzahl wissenschaftlicher Fragestellungen eventuell eine Perspektive dar. Die Erstellung und Nutzung der Embryoide wirft aber auch neue ethische Fragen auf (z.B. Welche Merkmale definieren einen Embryo und wodurch grenzt er sich von einem Embryo-Modell ab? Bis zu welchem Entwicklungsstand ist die Kultur eines Embryo-Modells zulässig?), die im Zuge der Weiterentwicklung dieser Techniken dringend Beantwortung finden müssen.

Für Sie kommentiert von

Prof. Dr. Jennifer Schön  
Institut für Biotechnologie, Fachgebiet Zelluläre Reproduktionsbiotechnologie  
Technische Universität Berlin / Abt. Reproduktionsbiologie,  
Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW) Berlin