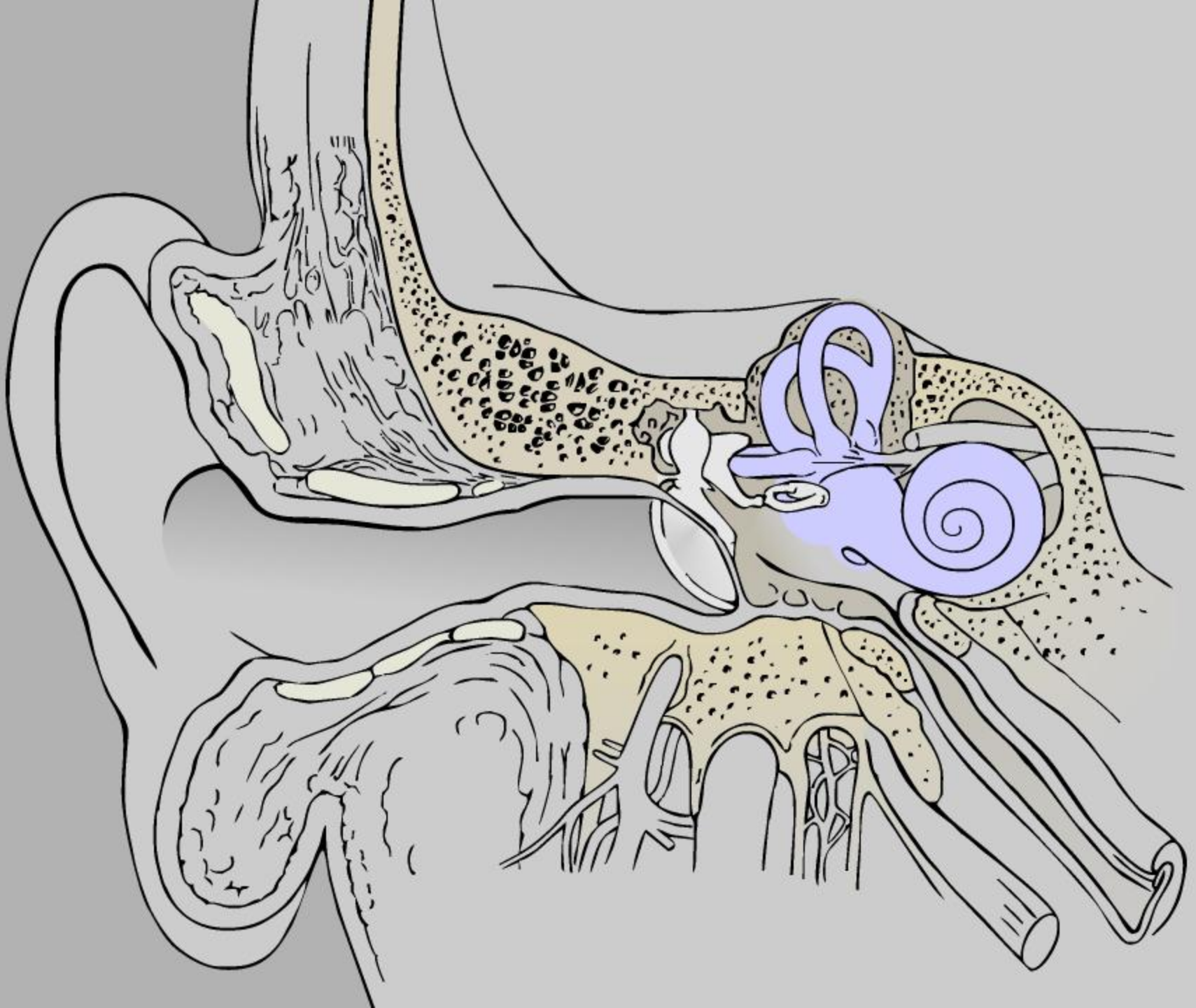


Was Hörforscher von den Hühnern lernen können

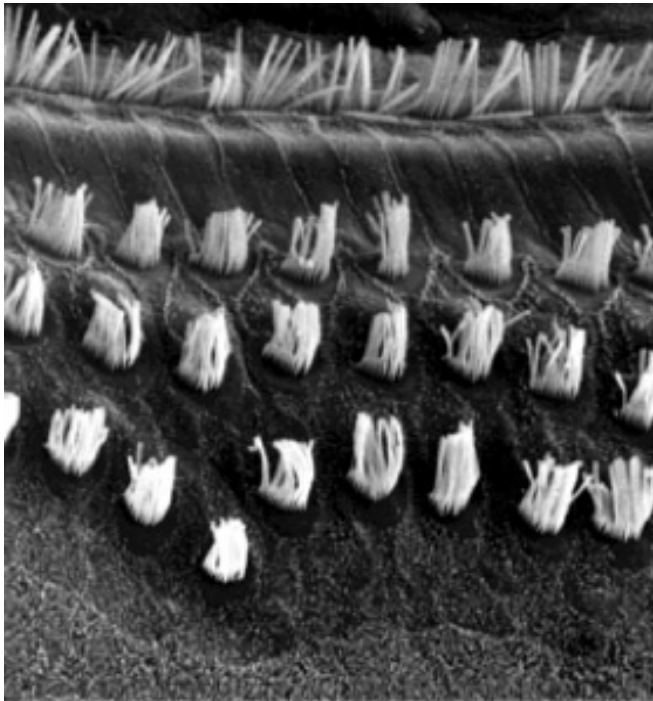
PD Dr. med. Pascal Senn

Département des Neurosciences Cliniques, Service ORL et CCF,
Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)

Universitätsklinik für HNO, Kopf- und Halschirurgie Inselspital, Bern
und Departement für klinische Forschung, Universität Bern

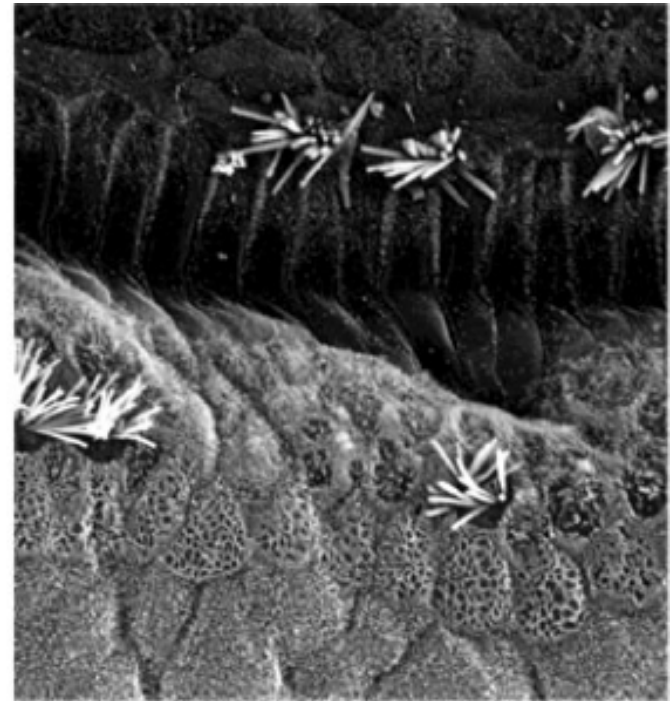


Der Verlust von Haarzellen im Innenohr führt zu irreversiblen Hörverlust beim Säugetier

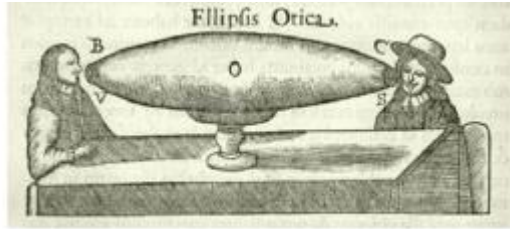


Inner
hair cells

Outer
hair cells



1700s



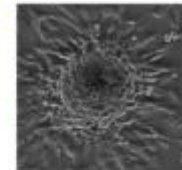
1900s



2000s



2100s

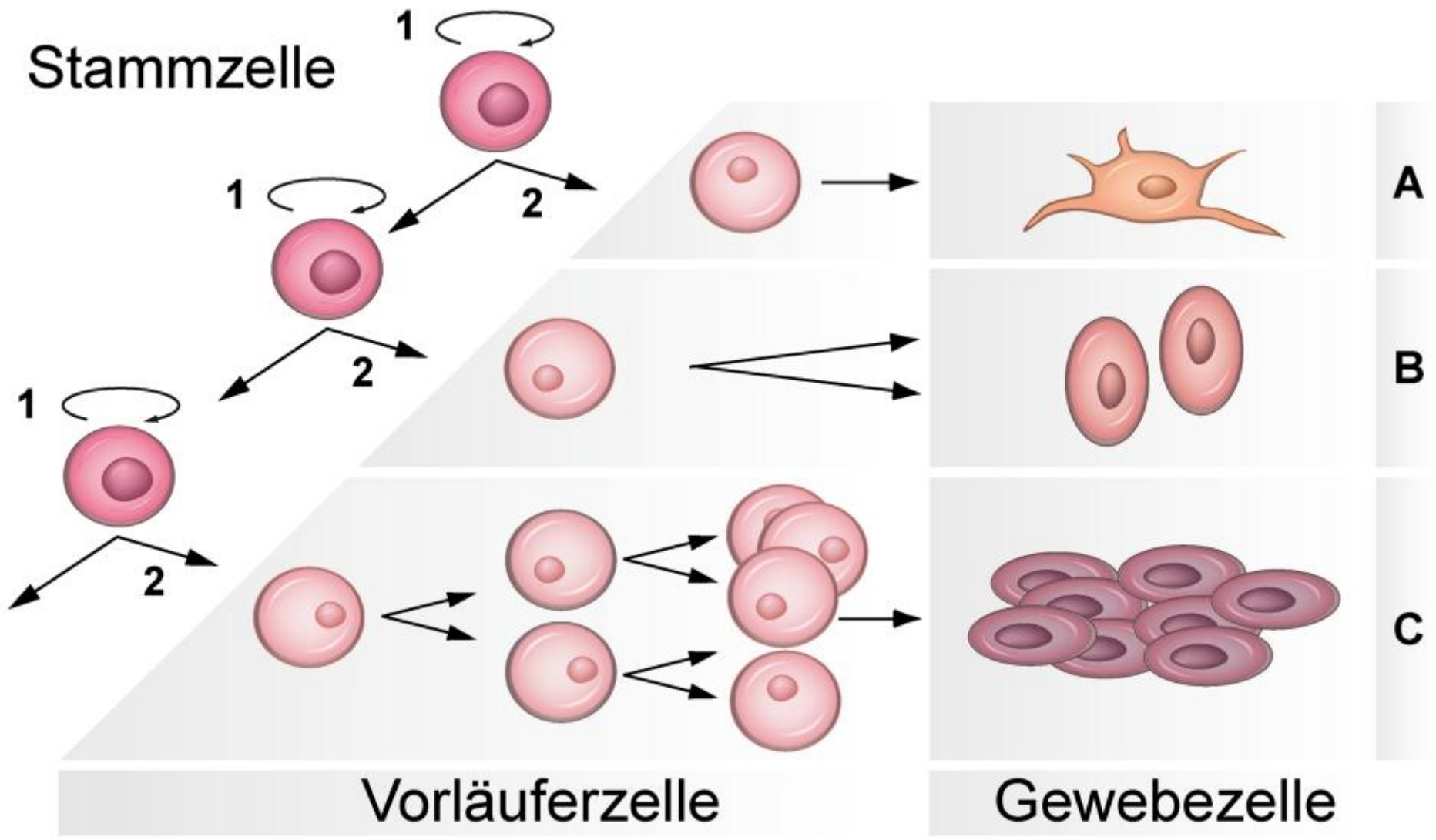


Diese Tiere brauchen keine Geräte!



Sie regenerieren Haarzellen aus Stammzellen

Definitionen und Stammzelltypen

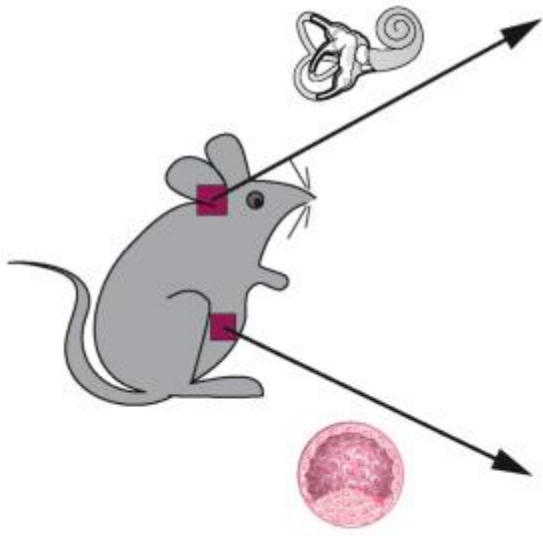


Stammzelltypen

- Embryonale Stammzellen
- Induzierte, pluripotente Stammzellen (IPS)
- Somatische oder adulte Stammzellen

Gewinnung

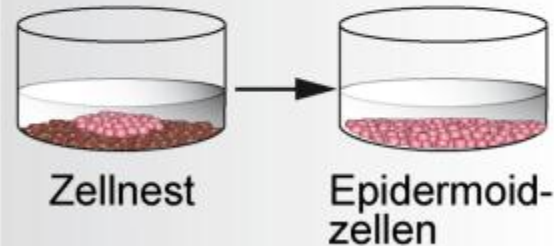
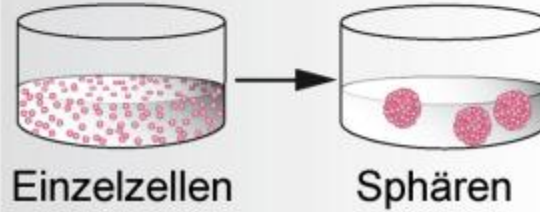
A adulte Stammzellen



B embryonale + IPS Stammzellen

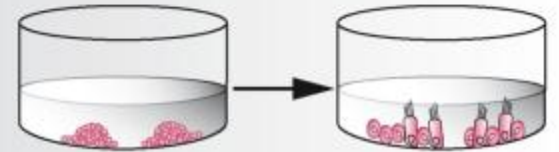


Vermehrung

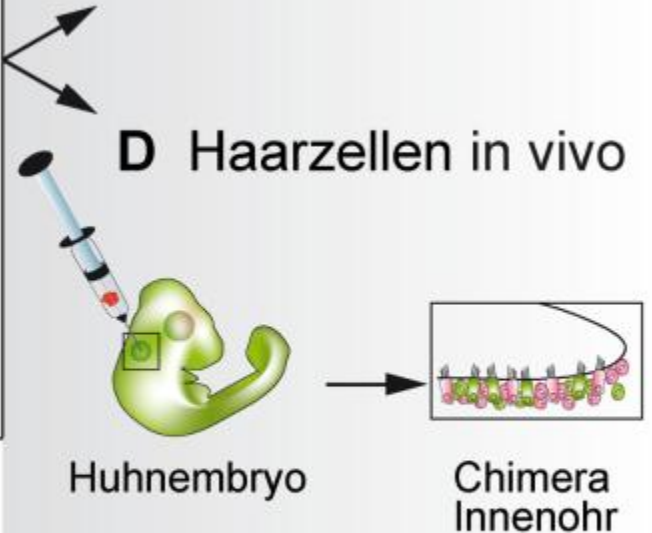


Differenzierung

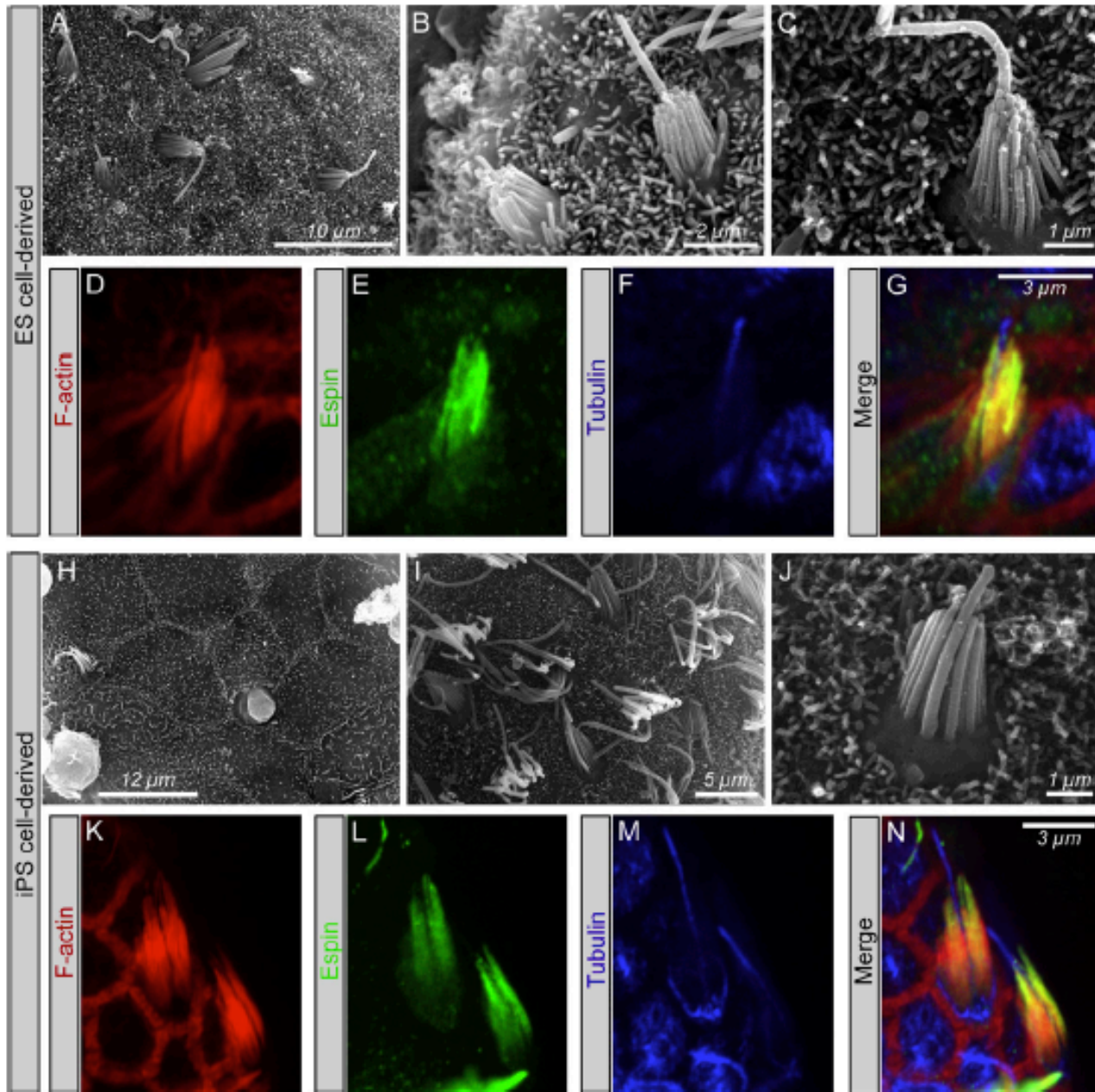
C Haarzellen in vitro



D Haarzellen in vivo



Li & Heller, Nat Med 2003 and PNAS 2003, Oshima & Heller, Cell 2010



Oshima et al., Cell 2010

Was ist bisher nicht gelungen?

- Züchtung von Haarzellen aus Stammzellen des menschlichen, adulten Innenohrs
- Wirkungsvolle Transplantation
- Funktionierende Therapie für Höerverlust basierend auf Stammzellen

Ziele der eigenen Forschungstätigkeit

- Nachweis von Stammzellen im adulten, menschlichen Innenohr
- Züchtung von Haarzellen aus Stammzellen
- Eigene Fragestellung: können menschliche Stammzellen aus chirurgischen Proben des Innenohrs von lebenden Spendern und von toten Spendern gewonnen werden?

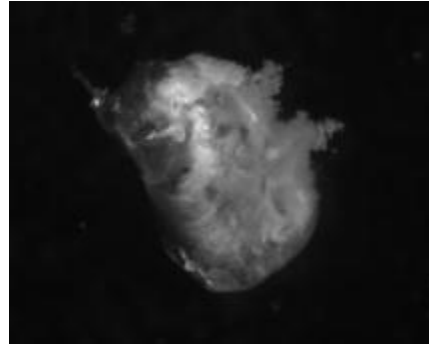
Studie beim Menschen

- Ausgangsgewebe:
 - Intraoperative Gewebeproben bei translabyrinthären Tumor-Entfernungen (Harvard & Stanford, n=19)
 - Autopsie-Felsenbeine von erwachsenen Spendern (Stanford & Bern; n = 22)
 - Postmortem von gespendeten Abort-Feten (Bern; n = 12)
- Bewilligung der ethischen Kommission in Stanford und Bern aufgrund der Maus-Pilot-Studie erhalten





Einzelzellsuspension von Innenohr-Organen

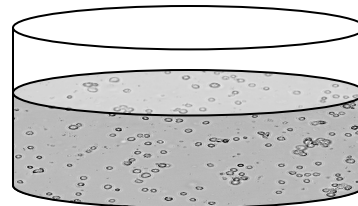


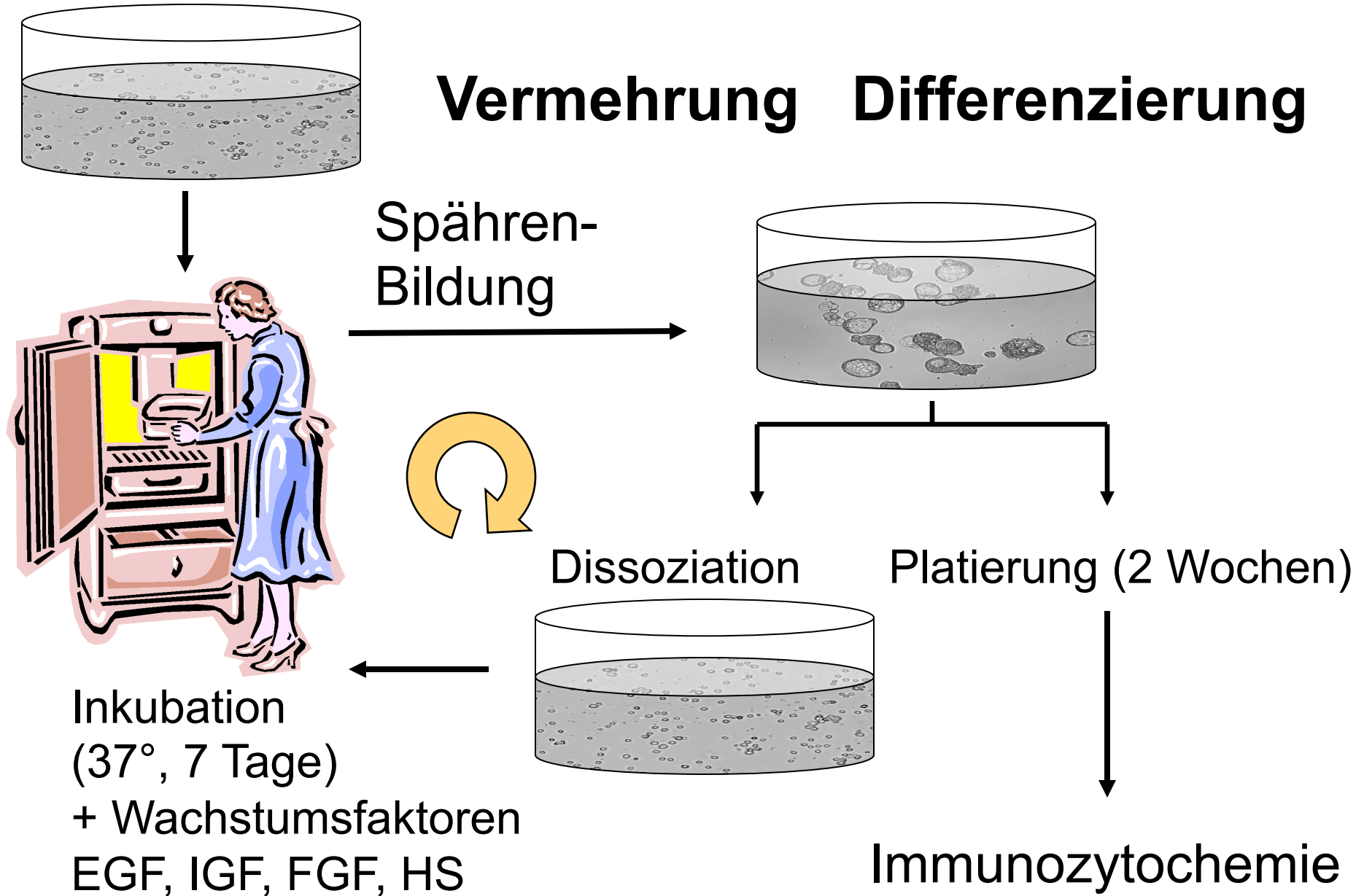
← Mechanische Dissoziation

Trypsin 0.125%, 3-7 min →

← Trituration 20 - 30 x

Einzelzellsuspension



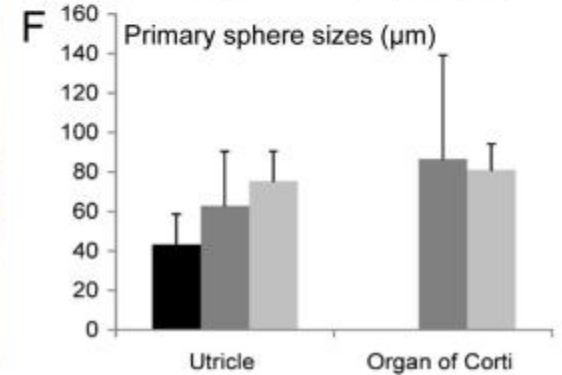
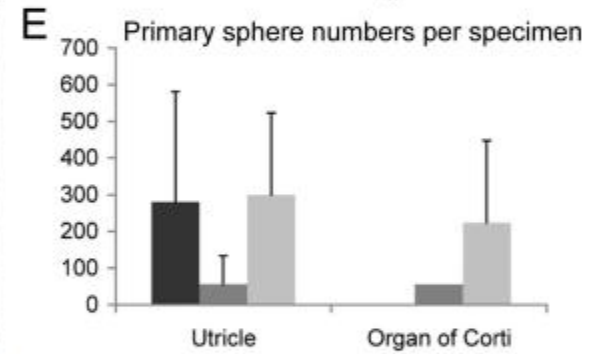
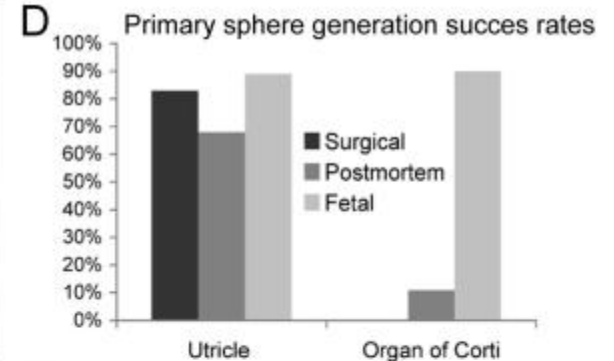
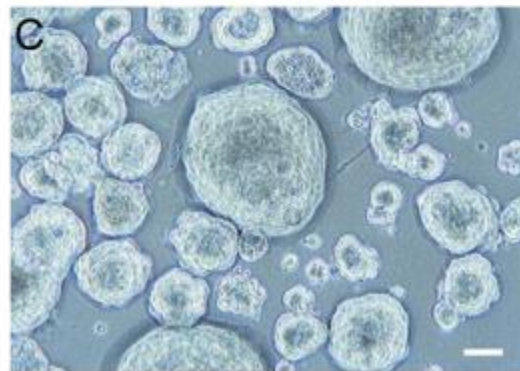
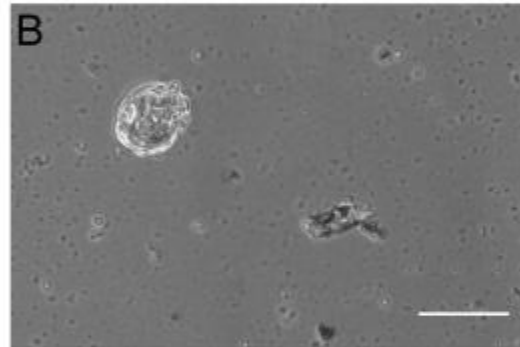
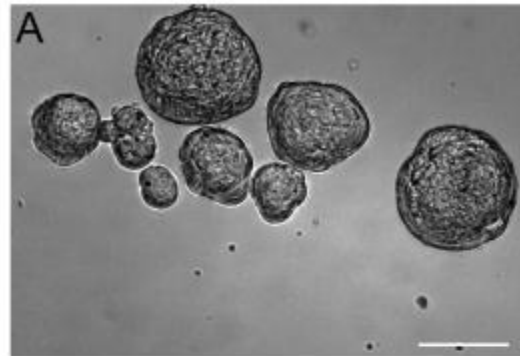


Menschliche Innenohrstammzellen aus dem/der

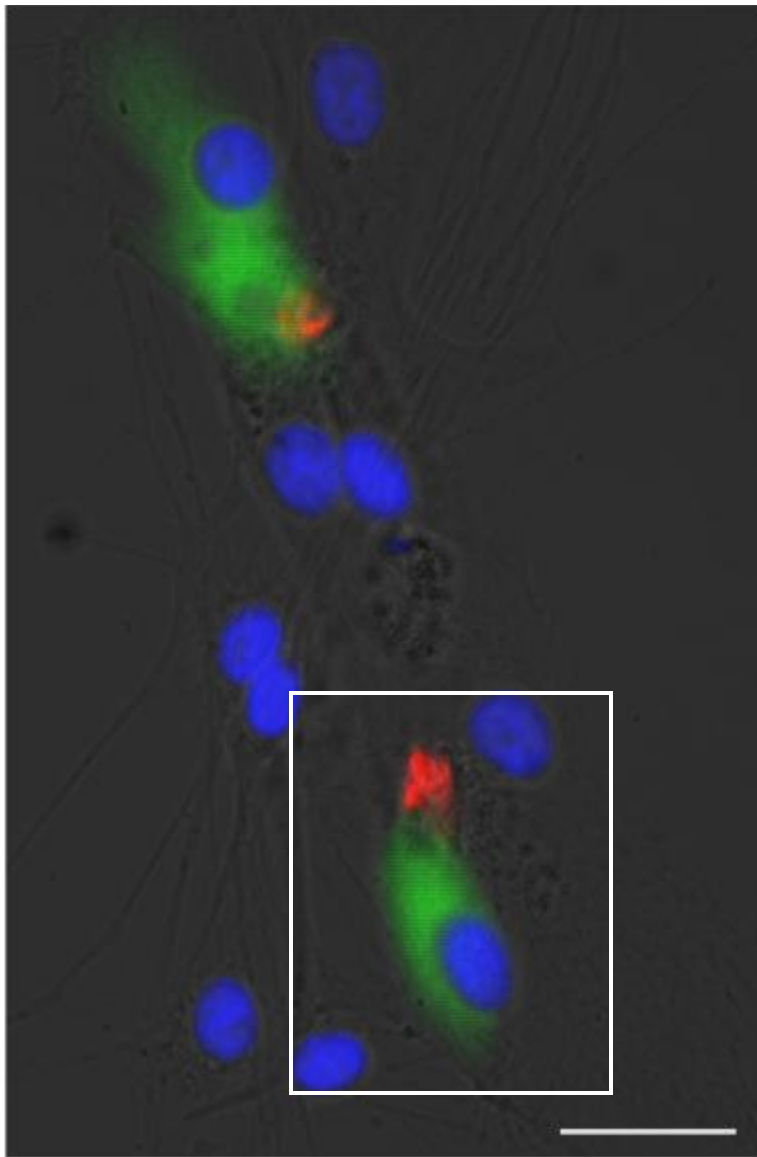
**Gleichgewichts-
Organ**

**Gehörschnecke
des Erwachsenen**

**Fetale
Gehörschnecke**

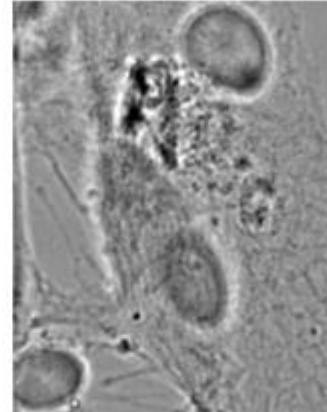


Senn et al, unpublished

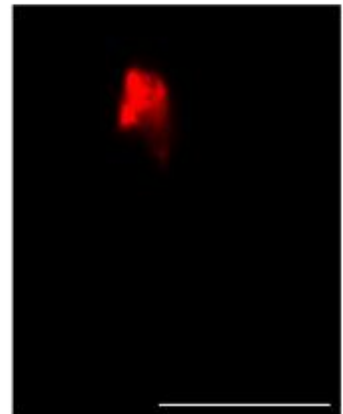
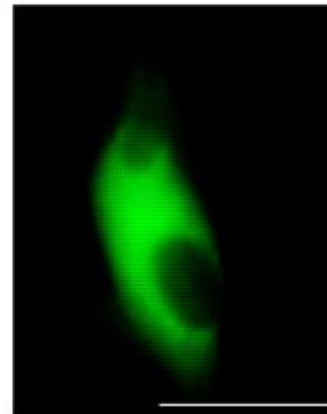
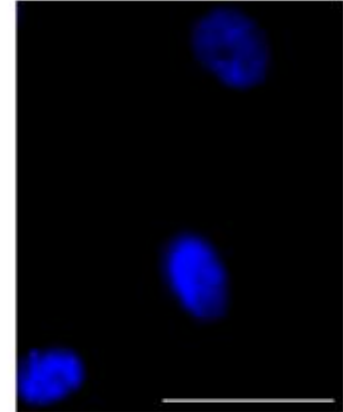


20 μ m

DIC
Light microsc.



DAPI
Nucleus marker

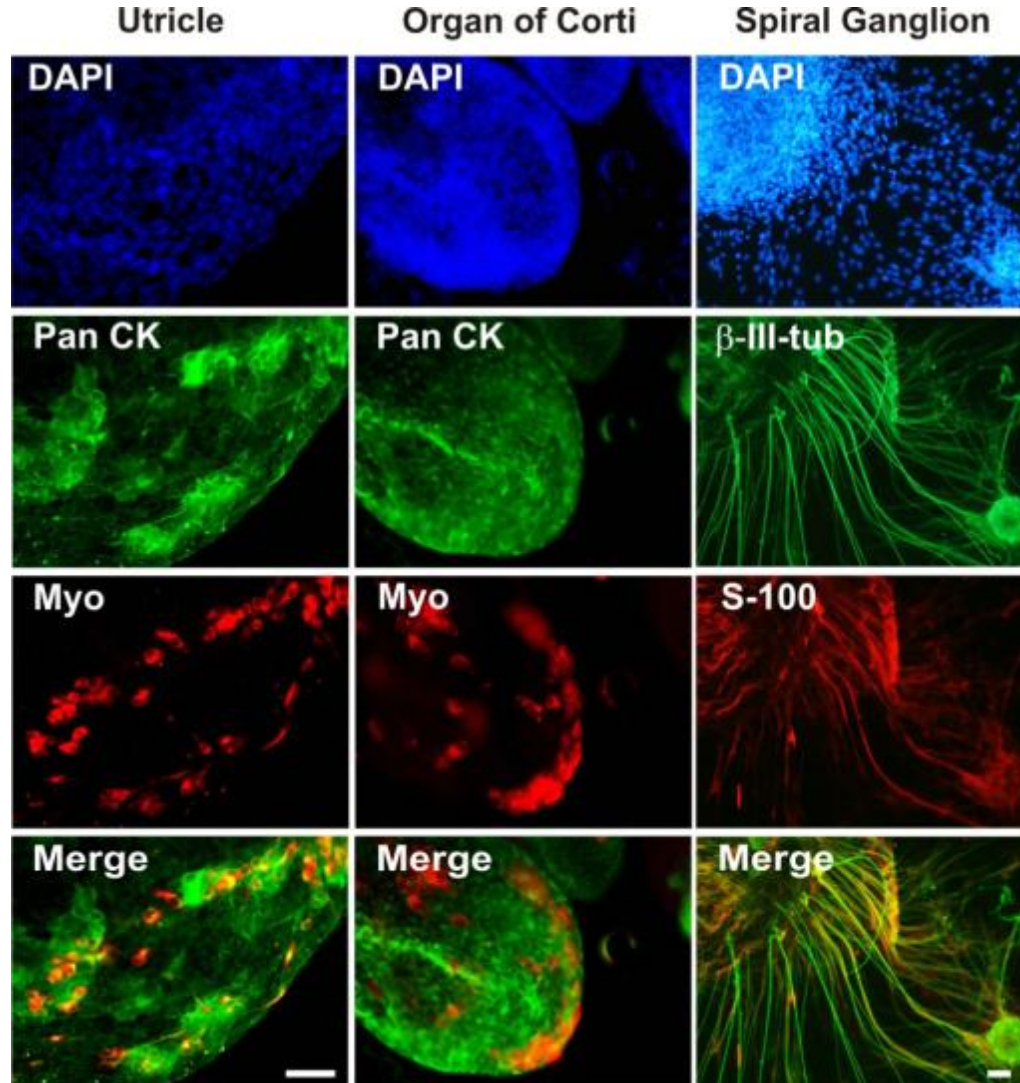


Myosin VIIa
Haarzellmarker

Phalloidin
Haarbündelmarker

Senn et al, unpublished

Differenzierung von menschlichen, fetalen Stammzellen in Haarzellen und Nervenzellen



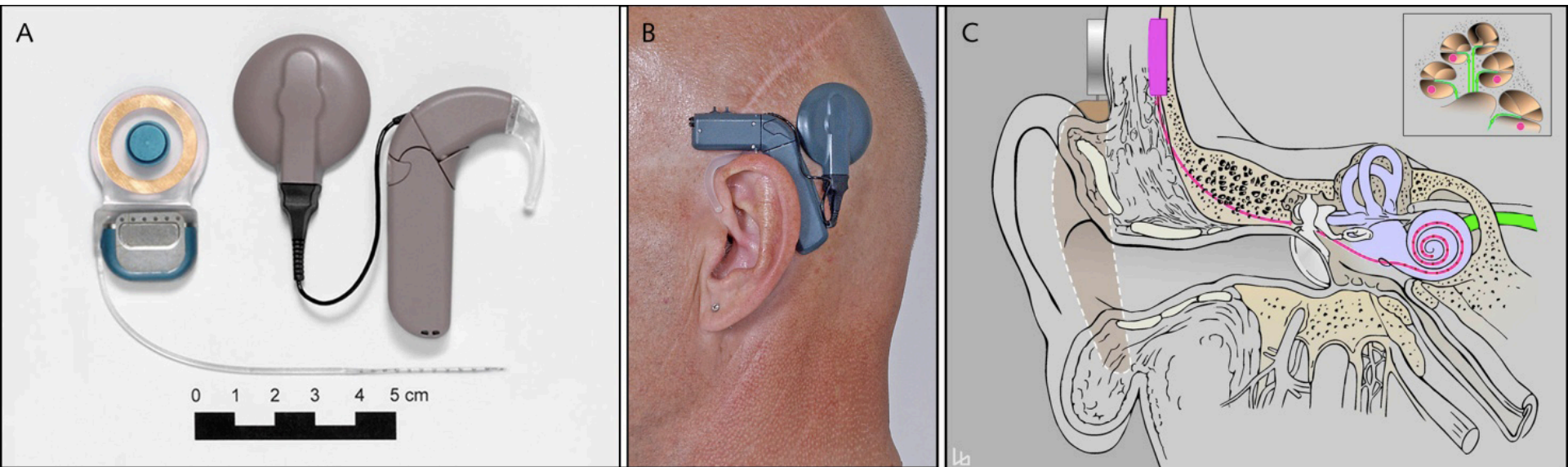
Senn et al, unpublished

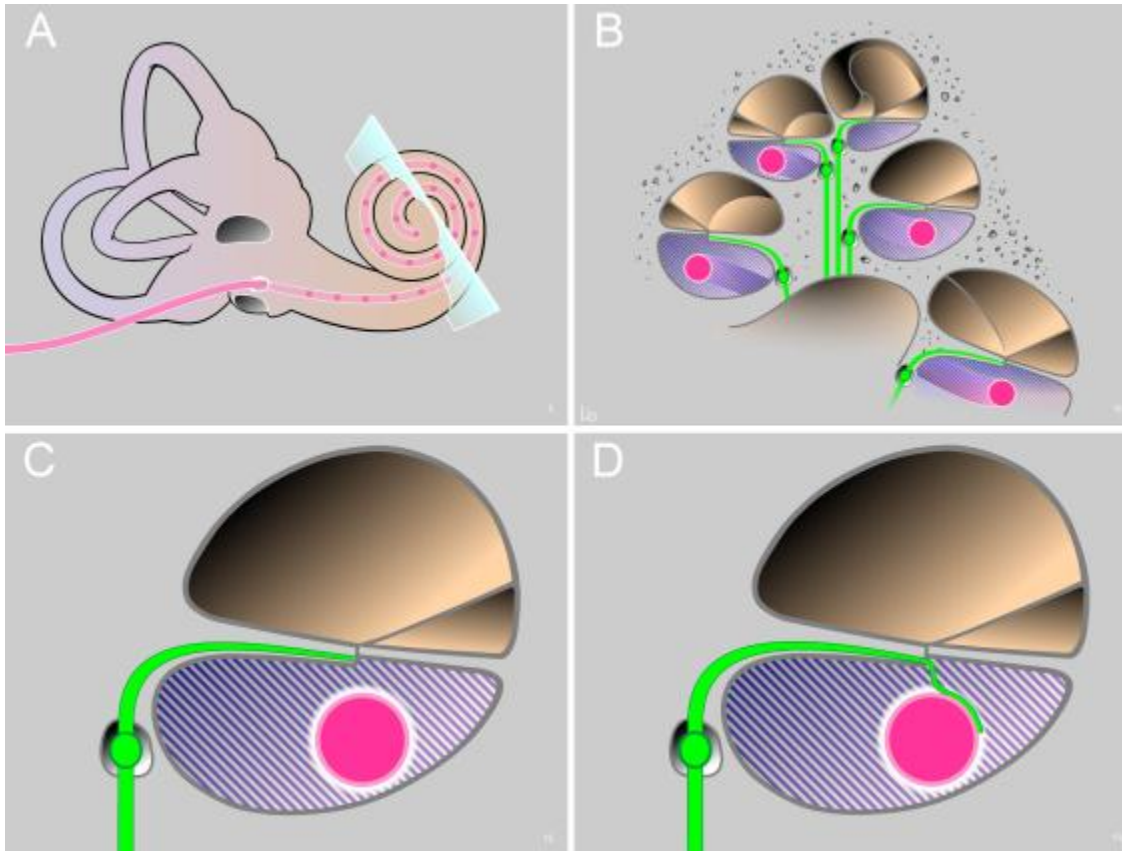
Zusammenfassung der Studie beim Menschen

- Es gibt Stammzellen im Innenohr des Menschen
 - Vor allem im Gleichgewichtsorgan
 - Nicht sicher im Hörorgan des Erwachsenen
 - Sicher in allen Innenohr-Organen des Fetus
- Die Stammzellen überleben mehrere Tage nach dem Tod
- Haarzellen und Hörnervenzellen können aus Stammzellen generiert werden
 - In grosser Quantität vom Fetus-Innenohr
 - Keine Haarzellen aus cochleären Stammzellen des Erwachsenen
 - Keine Angaben über die Funktionalität

Bedeutung dieser Forschung

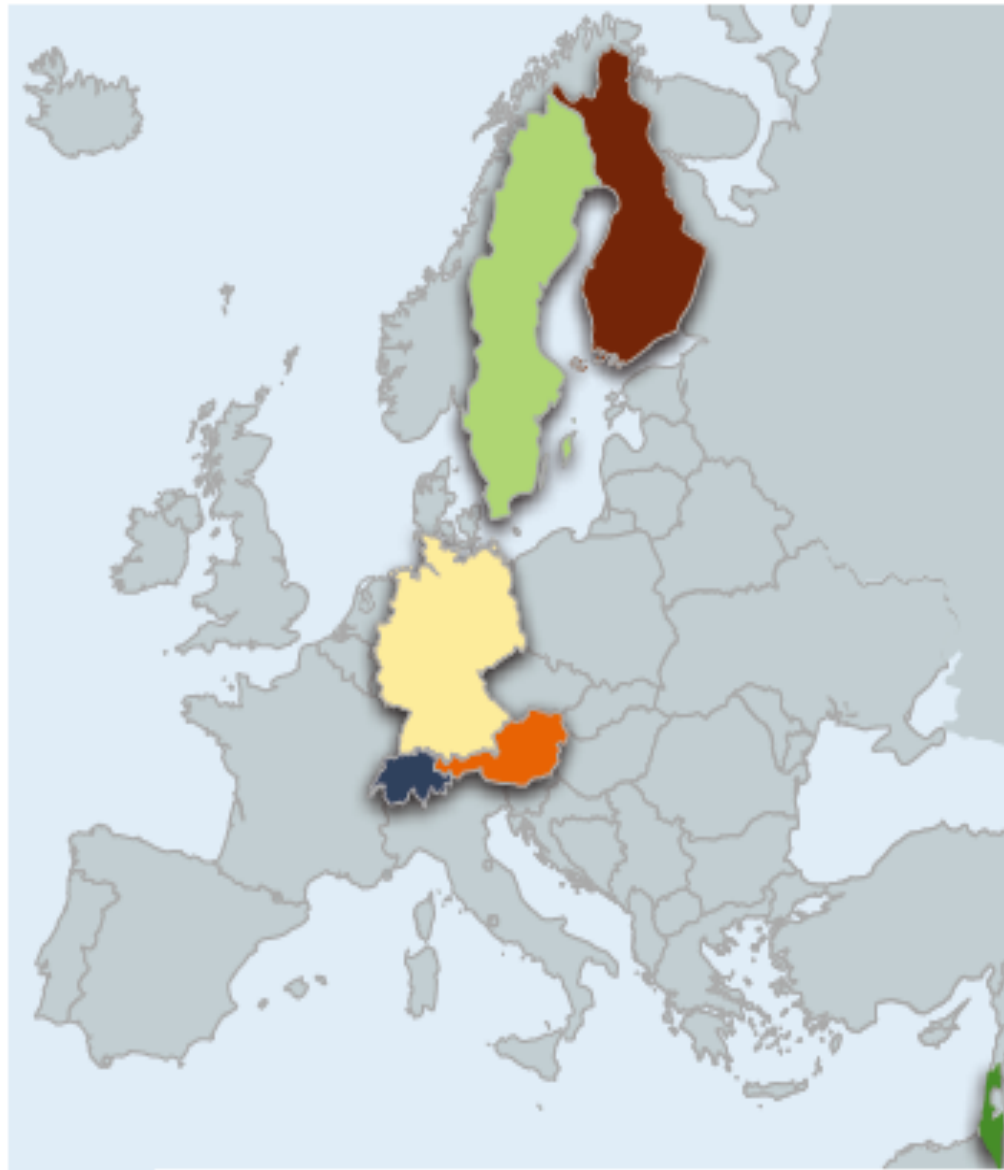
- Weniger Tiere für Forschung notwendig (3R)
 - Wenn immer möglich Verwendung von menschlichen Zellen
 - Stammzellen lassen sich vermehren
- **Menschliche Innenohrzelltypen in Kultur = potente Plattform für weitere Forschung**
 - Verbesserung der heutigen Cochlea-Implantate mit Stammzell- und Nanotechnologie (NANOCI-Projekt)
 - Erforschung von zukünftigen, möglichen Hörtherapien (OTOSTEM-Projekt)
 - Medikamentenforschung
 - Transplantations- und Regenerationsstudien





**Weitere Infos:
www.nanoci.org**

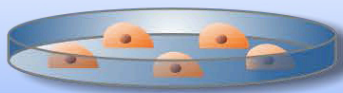




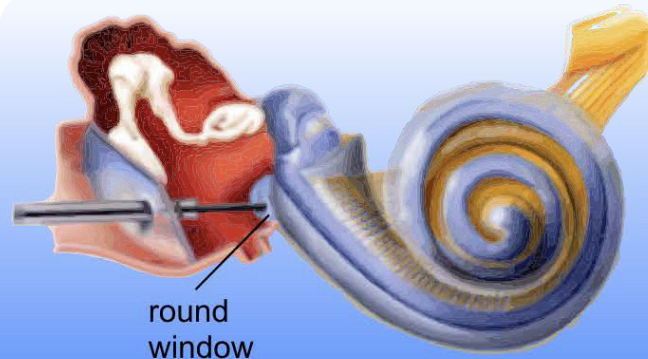
- 1 UNIBE
Bern, CH
- 2 UKT
Tübingen, DE
- 3 UU
Upsala, SE
- 4 UTA
Tampere, FI
- 5 HES-SO
Délemont, CH
- 6 BIU
Tel Aviv, IL
- 7 EMC
Tübingen, DE
- 8 MED-EL
Innsbruck, AT
- 9 SCIPROM
Lausanne, CH



Human Stem Cell Technology

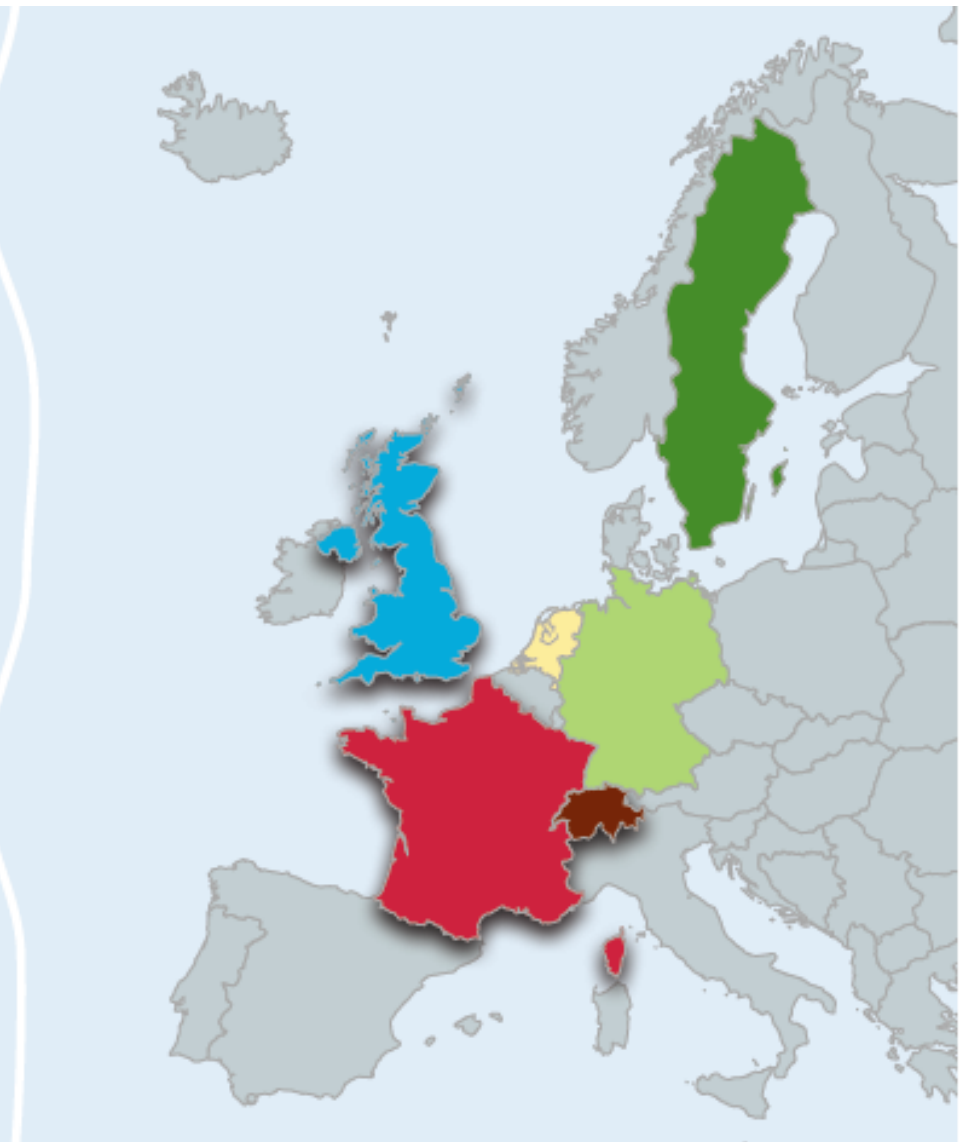


Cell-based
Therapy



Drug-based
Therapy

Weitere Infos: www.otostem.org



Schlussfolgerung

- Es ist gelungen, Stammzellen aus dem menschlichen Innenohr zu isolieren und Haarzellen zu züchten
- Das Forschungsgebiet ist noch weit entfernt von einer Stammzelltherapie für Hörverlust – die Hühner werden uns noch lange voraus sein
- Die Stammzellforschung kann uns helfen, bestehende Therapien für den Hörverlust zu verbessern (NANOCCI-Projekt) oder neue Therapieformen zu entwickeln (OTOSTEM-Projekt).
- Diese grossen Herausforderungen müssen interdisziplinär und international angegangen werden – die **Forschungsförderung der EU ist für Schweizer Forscher sehr wichtig.**

Danksagung Mitarbeiter Uni Bern – www.ear-research.ch

Inner Ear Research Laboratory, ENT Dept.



Marta Roccio Stefan Hahnewald Michael Perny

Laboratory for Neural Repair



Hans Ruedi Widmer Stefano di Santo

Neuroinfection Laboratory, Infectiology



Stephen Leib

Denis Grandgirard

Physiology Institute



Jürg Streit



Anne Tschertter

Verdankung von Institutionen und Sponsoren

- Universitätskliniken für HNO, Neurochirurgie, Pathologie, Gynäkologie und Geburtshilfe & Infektiologie, Inselspital, Bern
- Universität Bern, DKF und ARTORG
- Massachusetts Eye & Ear Infirmary, Harvard University, Boston, MA
- Department for Otolaryngology, HNS, Stanford Medical School, CA

- SNF-Personenförderung (2005, Harvard)
- SSMBS (2006, Stanford)
- Stiftung für Hörbehinderte, Luzern
- Grants-in-Aid, DKF, Universität Bern
- Forschungsstiftung, Universität Bern
- MED-EL GMBH, Innsbruck
- Europäische Union, FP7-Forschungsprogramm