



Universität
Zürich ^{UZH}

ETH zürich



UniversitätsSpital
Zürich

Der **Balgrist**



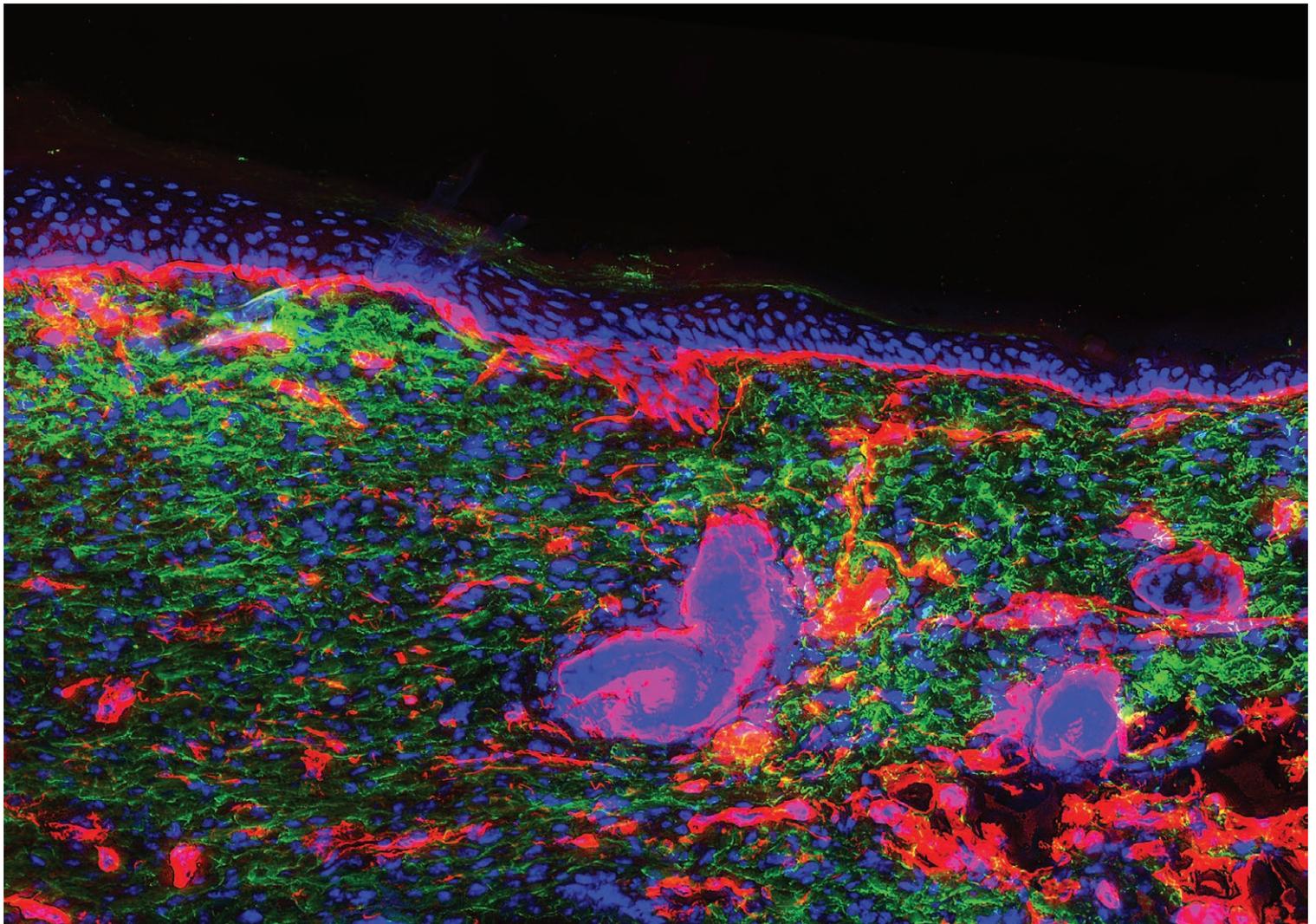
UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

HMZ *News*

Der Newsletter der Hochschulmedizin Zürich

Nr. 9, April 2018



Mikroskopische Aufnahme des Randes einer sieben Tage alten Wunde. Grün und rot angefärbt sind verschiedene Kollagen-Typen, in Blau die Zellkerne. (Bild: Mateusz S. Wietcha)

SKINTEGRITY - Gemeinsam für die Haut

Seite 2

SKINTEGRITY - Ein interdisziplinäres Verbundprojekt zur Hautforschung

Seite 3

SkinCreator - Haut aus dem Labor für die Forschung und die Klinik

Seite 5

Who is Who in Medical Research

Seite 7

Vorwort

SKINTEGRITY - gemeinsam für die Haut

In der Vergangenheit waren vornehmlich wir Dermatologinnen und Dermatologen für die medizinischen Belange der Haut zuständig. Wir haben gesalbt, gepinselt, verödet und exzidiert. Und wir haben geforscht, viel beschrieben aber auch experimentiert. Unsere Forschung hat im Laufe der Zeit immer mehr Unterstützung bekommen von Forschenden anderer Disziplinen: Der Biochemie, Mikrobiologie, Genetik u.v.a. Mittlerweile sind die Unterstützenden von damals gleichwertige Partnerinnen und Partner in der gemeinsamen Anstrengung, das Wissen über alle Aspekte der menschlichen Haut zu mehren um die Integrität des grössten Organs des Menschen erhalten oder wiederherstellen zu können.

Seit Oktober 2016 ist SKINTEGRITY ein Flagship Projekt der Hochschul-

medizin Zürich (HMZ) und hat das Ziel, gemeinsam bedeutende medizinische Fragen rund um die Haut zu beantworten. Unter dem Dach der HMZ haben sich 26 Forschungsgruppen aus dem UniversitätsSpital Zürich, dem Kinderspital Zürich, der orthopädischen Universitätsklinik Balgrist, der Universität Zürich, der ETH Zürich und externe Firmen zusammengeschlossen um im Rahmen des Grossprojekts SKINTEGRITY koordinierte Forschungsvorhaben zu realisieren.

Die Interessen der Forschungsgruppen sind vielfältig, von Grundlagenforschung über Biobanken bis zur konkreten Reparatur von Hautdefekten mit gezüchteter Eigenhaut. SKINTEGRITY hat deshalb vier Themenbereiche definiert, die sich auf Diagnostik, Gewebezüchtung und Wundheilung sowie Biobanking fokussieren. In den ersten drei Modulen unterstützt die HMZ mittlerweile neun eigenständige Forschungsvorhaben, während das Biobanking ein eigenes Vorhaben ist.

Im Modul «Skin Diagnosis» wird zum einen versucht, mit Fluoreszenzmarkern Lymphödeme quantitativ und zeitabhängig zu beschreiben. Eine andere Gruppe untersucht mit nicht-invasiven technischen Mitteln die mechanische Beschaffenheit der Hautschichten bei Sklerodermie. Ein weiteres Projekt möchte mit computerunterstützten Techniken herausfinden, wie chronische Geschwüre am besten beurteilt werden.

Im Modul «Skinfactory» befasst sich eine Gruppe mit der Entwicklung

eines kostengünstigen, effizienten und zuverlässigen Prozesses für die Herstellung von lebenden Hautpflastern. Andere Forschende versuchen ein künstliches Gewebe zu entwickeln, welches, eingelegt in Wunden, das Einwachsen von Zellen zur Hautregeneration ermöglichen und fördern soll.

Im Modul «Wounds» wird in einem Projekt die Rolle der Nervenzellen bei der Wundheilung erforscht. Ein anderes untersucht Zelltypen mit «multi-omics»-Methoden auf ihr Zusammenwirken in den Hautschichten bei der Wundheilung oder bei Hautkrebs. Eine weitere Gruppe entwickelt eine schweizweite Wundbilddatenbank.

Im Modul «Biobank» wird für SKINTEGRITY-Teilnehmer eine Biobank für Gewebeproben von Wunden, Hautkrebs aber auch gesunder Haut aufgebaut.

In dieser Ausgabe des Newsletters erfahren Sie Konkretes über einige dieser Projekte.

Ich bin überzeugt, dass uns nur die interdisziplinäre Zusammenarbeit wirklich weiterbringt, nicht nur in der Hautforschung, sondern in allen Bereichen der Medizin. Die HMZ fördert gezielt die Kooperation auf dem Platz Zürich.

IMPRESSUM

Herausgeberin

Hochschulmedizin Zürich
Künstlergasse 15
8001 Zürich

+41 44 634 57 36

info@hochschulmedizin.uzh.ch
http://www.hochschulmedizin.ch

Redaktion:

Nadine Schmid

Die Hochschulmedizin Zürich ist eine einfache Gesellschaft mit der Universität Zürich, der ETH Zürich und den universitären Spitälern als Gesellschaftspartner.

HMZNews Registration

Möchten Sie den Newsletter abonnieren oder in Zukunft auf den E-Mail Versand verzichten?

www.hochschulmedizin.ch/newsletter



Prof. Gabriela Senti
Steuerungsausschuss
HMZ und Direktorin
Forschung und Lehre
USZ
Fachärztin FMH für
Dermatologie und Allergologie

SKINTEGRITY -

Ein interdisziplinäres Verbundprojekt zur Hautforschung

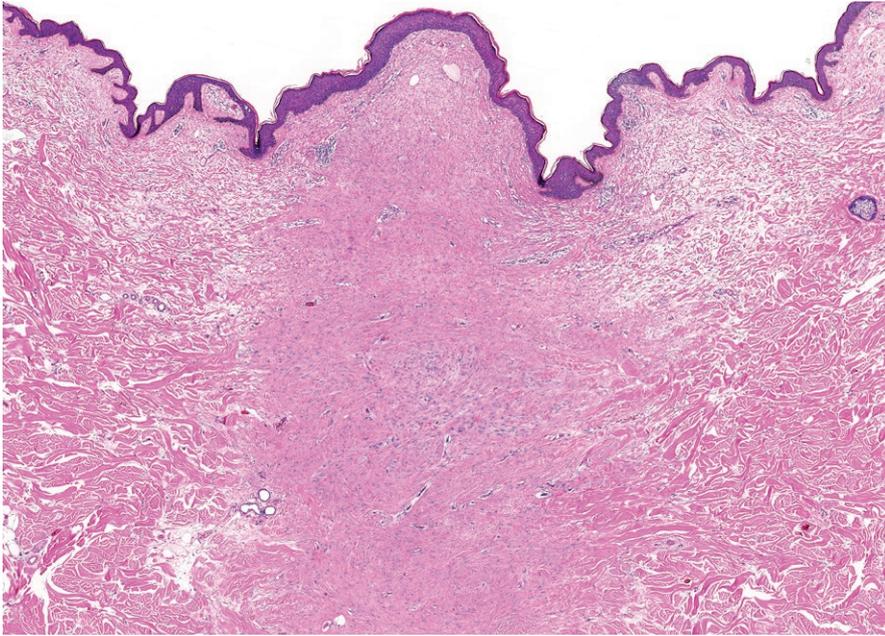
Prof. Sabine Werner (ETH) und Prof. Lars French (USZ/UZH)

Hautdefekte und Hautkrankheiten treffen alle von uns im Laufe des Lebens, und häufig führen diese zu Schmerzen, Juckreiz sowie funktionellen und kosmetischen Einschränkungen. Einige Hautkrankheiten können sogar tödlich enden, wie z.B. der schwarze Hautkrebs, das Melanom, und auch viele Patienten mit nicht heilenden Hautgeschwüren haben eine reduzierte Lebenserwartung. Eine verbesserte Diagnose und Therapie von komplizierten Hautdefekten und Hautkrankheiten ist das Ziel von SKINTEGRITY, einem Verbund von Grundlagenwissenschaftlern, Ärzten und Ingenieuren. Um diese ehrgeizigen Ziele zu erreichen, benötigt es Grundlagenforschung auf hohem Niveau, die Entwicklung neuer Technologien, die Möglichkeit, diese in der Klinik zu testen und insbesondere die Zusammenarbeit von Experten verschiedener Disziplinen. Dies alles wird durch SKINTEGRITY ermöglicht.

Es begann mit der Vision einer kleinen Gruppe von Professoren, die zahlreichen auf dem Gebiet "Haut" arbeitenden Experten in Zürich zusammenzuführen, um gemeinsam wichtige medizinische Fragestellungen zu bearbeiten. Zürich ist hierfür als Standort ideal geeignet, da es neben Grundlagenforschern und klinisch tätigen Ärzten auch hervorragende Ingenieure hat, die sich für die Haut interessieren und die neue Technologien zur Diagnose und Behandlung von Hautkrankheiten entwickeln können. Innerhalb kurzer Zeit wurde das SKINTEGRITY Team gebildet, dem heute 26 Gruppenleiter und über 50 Doktorierende und Postdoktorierende angehören. SKINTEGRITY wurde 2016 als Flaggschiffprojekt von HMZ ausge-

wählt und erhielt hierdurch eine Teilfinanzierung von insgesamt zehn interdisziplinären Projekten. Jeweils drei Teilprojekte beschäftigen sich mit der Untersuchung der molekularen und zellulären Mechanismen der normalen und gestörten Wundheilung und den Parallelen zur Krebsentstehung, der Entwicklung neuer Diagnosemethoden für fibrotische Hautkrankheiten und für Störungen des lymphatischen Systems, sowie mit der Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten für grosse Hautdefekte und chronische Wunden. Wichtig für alle Teilprojekte ist eine zentrale Biobank, in der Hautproben von Patienten gesammelt werden, die an bestimmten Hauterkrankungen leiden. Diese können im Einvernehmen mit dem

Patienten für Forschungszwecke verwendet werden. Einige dieser Projekte konnten mit Hilfe von Stiftungen bereits komplett finanziert werden. Zudem wurden aus Eigenmitteln neue interdisziplinäre Projekte initiiert, von denen drei inzwischen durch Drittmittel finanziert sind. Schliesslich wurden vor kurzem einige gemeinsame Anträge auf Forschungsförderung eingereicht, sodass voraussichtlich bereits im Laufe von 2018 die eingeworbenen Drittmittel die durch Hochschulmedizin Zürich geleistete Anschubfinanzierung übersteigen werden. Innerhalb von nur 18 Monaten führten die neu ins Leben gerufenen SKINTEGRITY Projekte zu hoch interessanten Resultaten, die teilweise bereits in führenden Fachjour-



Querschnitt durch eine verheilte Wunde. Gut zu erkennen ist die unorganisierte Kollagenstruktur im Narbengewebe (Mitte des Bildes). (Bild: Khanh Huynh und Vadims Parfejevs)

nalen veröffentlicht werden konnten. Zu den publizierten Daten gehören beispielsweise die Entdeckung einer wichtigen Funktion von Nervenzellen bei der Wundheilung und die Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften von Hautwunden. SKINTEGRITY hat in dieser kurzen Zeit eine grosse internationale Sichtbarkeit erreicht. Dies wird deutlich durch viele internationale Bewerbungen, die bei SKINTEGRITY Forschern eingehen. Diese jungen Wissenschaftler fragen spezifisch nach einer Mitarbeit im SKINTEGRITY Verbundprojekt. Auch für die Industrie ist SKINTEGRITY interessant, und so konnten erste Kooperationsprojekte mit Pharma- und Biotech Industrie in die Wege geleitet werden.

Ein besonders wichtiges Ziel von SKINTEGRITY ist die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Die jungen Grundlagenwissenschaftler, Ärzte und Ingenieure, die an dem Projekt mitarbeiten, erhalten durch SKINTEGRITY eine interdisziplinäre Ausbildung. So kommt es durch die räumliche Nähe der beteiligten Gruppen oft zu Treffen zwi-

schenden Biologen und Ingenieuren und Ärzten, die ein gemeinsames Projekt bearbeiten und dieses aus verschiedenen Sichtweisen angehen. In intensiven Gesprächen lernen die Doktorierenden und Postdoktorierenden die "Sprache" der anderen Seite zu verstehen, und sie können so Projekte an der Schnittstelle zwischen Disziplinen durchführen und auch selbst konzipieren. Ebenso lernen die Grundlagenforscher die tägliche Realität in der Klinik kennen und bekommen dadurch einen direkten Bezug zu der Thematik, an der sie arbeiten. Schliesslich erhalten die Ärzte eine sehr gute Grundlagenausbildung, und sie lernen die technologischen Möglichkeiten kennen, die eine verbesserte Medizin ermöglichen. Nur durch solche interdisziplinären Ansätze wird es gelingen, die Diagnose und Therapie von Hautdefekten und Hauterkrankungen entscheidend zu verbessern, und das ist das grosse Ziel von SKINTEGRITY für die nächsten Jahre.

SKINTEGRITY

Das HMZ Flagship Projekt vereint Forschende der ETH Zürich (ETH), der Universität Zürich (UZH), des UniversitätsSpitals Zürich (USZ), des Kinderspitals Zürich (Kispi) und der Universitätsklinik Balgrist.

Projektleitung:

Prof. Sabine Werner, ETH
Prof. Lars E. French, USZ/UZH

Konsortium:

Prof. Beatrice Amann-Vesti, USZ/UZH
PD Dr. Ulrich Auf dem Keller, ETH
PD Dr. Hans-Dietmar Beer, USZ/UZH
Dr. Martin Berli, Balgrist
PD Dr. Maurizio Calcagni, USZ/UZH
Prof. Michael Detmar, ETH
Prof. Oliver Distler, USZ/UZH
Prof. Reinhard Dummer, USZ/UZH
Prof. Stephen John Ferguson, ETH
Prof. Orcun Göksel, ETH
Prof. Jürg Hafner, USZ/UZH
Prof. Günther Hofbauer, USZ/UZH
Prof. Walter Karlen, ETH
Prof. Jean-Christophe Leroux, ETH
Prof. Mitchell Levesque, USZ/UZH
Prof. Nicole Lindenblatt, USZ/UZH
Prof. Edoardo Mazza, ETH
Prof. Mirko Meboldt, ETH
Prof. Martin Meuli, Kispi/UZH
PD Dr. Ladislav Mica, USZ/UZH
Prof. Ernst Reichmann, Kispi/UZH
PD Dr. Clemens Schiestl, Kispi/UZH
Prof. Lukas Sommer, UZH
Dr. Nicola Zamboni, ETH

Weitere Informationen zu SKINTEGRITY:

www.hochschulmedizin.ch/skinTEGRITY

SkinCreator - Haut aus dem Labor für die Forschung und die Klinik

Prof. Mirko Meboldt (ETH), Prof. Ernst Reichmann (Kinderspital Zürich/UZH) und Prof. O. Distler (USZ/UZH)

Der wissenschaftliche Fortschritt im Bereich des Tissue Engineering ermöglicht es heutzutage, aus menschlichen Hautzellen funktionale «lebende» Haut herzustellen. Diese bioengineerte (biotechnisch hergestellte) Haut kann zum einen in der Klinik zur Transplantation bei Hautverletzungen oder als modernes Hautmodell zur Erforschung von Krankheiten und bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe eingesetzt werden. Diese Hautmodelle vereinen mehrere Vorteile: die Modelle kommen der menschlichen Haut sehr nahe, so können Tierversuche teilweise ersetzt werden, und sie können aus personalisierten Zellen hergestellt werden.

In der Klinik wie in der Forschung ist es von grosser Wichtigkeit, eine Haut in gleichbleibender, reproduzierbarer Qualität herzustellen. Das SkinCreator Projekt befasst sich daher mit drei Teilbereichen: mit neuen Herstellungsprozessen für eine automatisierte Hautherstellung, dem Einfluss der Herstellung auf die biologischen Eigenschaften und dem Einsatz in der Klinik sowie in medizinischer und pharmakologischer Forschung.

Neue Haut für Klinik und Forschung

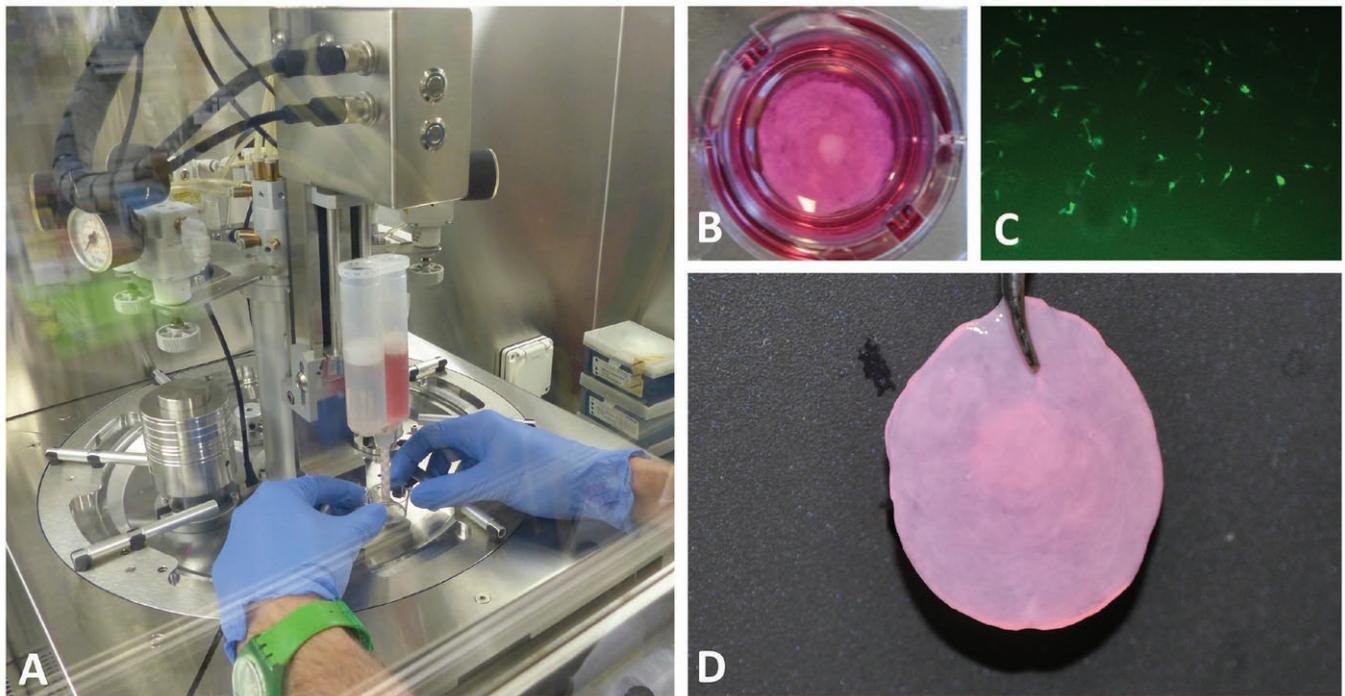
Die Tissue Biology Research Unit (TBRU) der Chirurgischen Klinik

des Universitäts-Kinderspitals in Zürich hat in einer nunmehr 17-jährigen Forschungsarbeit neuartige aus einer Ober- und Unterhaut bestehende Hautsubstitute entwickelt. Diese von Swissmedic, der EMA und der FDA anerkannten Hautäquivalente kommen europaweit in klinischen Phase-II-Tests, sowohl an Verbrennungspatienten als auch bei rekonstruktiven Fällen, zur Anwendung.

Es sind nun genau diese bis zur klinischen Anwendung gereiften Hautäquivalente, die gegenwärtig schon im kleineren Massstab, z.B. in der Scleroderma- und Melanomafor-schung sowie bei bio-mechanischen Untersuchungen, eingesetzt werden. Unser Ziel ist es jedoch, den Einsatz spezifischer Hautäquivalente durch eine automatisierte Herstellung signifikant auszuweiten. Hierbei ist es wesentlich, dass die entsprechende Testhaut die menschliche Haut in essentiellen Funktionen und Strukturen widerspiegelt. Nur dann ist es sinnvoll, auch eine personalisierte Haut, die etwa einen bestimmten Hautdefekt nachbildet, zum Screening von therapeutischen Substanzen herzustellen und zu testen. Daran arbeiten wir im Rahmen von SKINTEGRITY. Die Entwicklung einer solchen Haut ist mit zahlrei-

chen Fragen verbunden, wie etwa: Wie sehr agieren Dermis und Epidermis schon in vitro (d.h. in der Kulturschale) zusammen? Wie gut sind die Barrierefunktionen der Oberhaut ausgebildet? Inwiefern repräsentieren die vorhandenen dermalen Zelltypen und deren extrazelluläre Matrix tatsächlich die Funktion und Struktur der menschlichen Dermis? Wie sehr ist die Pigmentierung des entsprechenden Hautäquivalents ausgebildet? All diese und noch viele weitere Fragen machen deutlich, wie sehr sich die biologische Ausgereiftheit eines solchen Hautmodells, sei es nun ein in vitro Modell oder ein sogenanntes humanisiertes Modell, bei dem ein menschliches Hautäquivalent auf ein immundefizientes Versuchstier transplantiert wird, auf das Forschungsergebnis auswirken kann.

Die TBRU ist nun in der Lage, die oben erwähnten klinisch anwendbaren dermo-epidermalen Hautäquivalente zusätzlich sowohl mit einem dermalen Kapillarnetzwerk als auch mit einer funktionellen Pigmentierung (Melanozytenkompartiment) zu versehen. Somit werden mit dieser Vollhaut-ähnlichen Testhaut auch experimentell weitergehende Fragestellungen möglich.



A Die Skinfactory der TBRU zur Herstellung eines Kollagen-Hydrogels. B Das Biomaterial wird mit Hautzellen des Patienten gemischt und in eine Kunststoffform gegossen. C Grün fluoreszierende Zellen werden als Versuchszellen genutzt um die Zellverträglichkeit des Prozesses zu testen. D Das fertige Hautstück ist stabil genug, um es zu transplantieren. (Credit: Reichmann/Meboldt, Fotos: Jessica Polak/Samuel Arpagaus)

Haut aus der Maschine

In der Produktentwicklungsgruppe der ETH Zürich werden neue Herstellungsprozesse für bioengineerte Haut für Klinik und Forschung entwickelt. Ziel dabei ist es, dass die Arbeitsschritte bei der Herstellung immer unter gleichbleibenden Bedingungen und Parametern erfolgen. Exakt reproduzierbare Prozessparameter sind bei der manuellen Herstellung quasi unmöglich. Durch eine automatisierte Herstellung kann dies unabhängig vom Faktor Mensch erreicht werden. Die Automatisierung ermöglicht darüber hinaus eine Skalierbarkeit in hohen Stückzahlen und damit für die Zukunft sinkende Kosten für Forschung und das Gesundheitswesen. Die Herausforderung bei der Entwicklung des SkinCreators ist es, ein möglichst einfaches technisches System zu realisieren, um damit das Zusammenspiel von technischen Einflussgrößen auf die biologischen Eigenschaften der Haut zu verste-

hen. Durch die integrierte Entwicklung von automatisierten Herstellungsprozessen und Biologie wird das hohe Potential erschlossen, den Prozess um ein Vielfaches zu vereinfachen und zu beschleunigen. In einem ersten Prototyp konnte das eindrücklich demonstriert werden. In einem Prozessschritt der Hauterstellung werden Zellen mit Trägerstruktur (Kollagen) zur Unterhaut (Dermis) geformt. Durch eine veränderte Konzentration des Ausgangsmaterials und durch einen neuen Formgebungsprozess konnte die Prozesszeit von ursprünglich mehr als zwei Stunden Handarbeit zu einem automatisierten Gussprozess von ca. 10 Sekunden weiterentwickelt werden. Das ist nur ein Beispiel, welches das Potential der Forschung an der Schnittstelle der Biologie und des Maschinenbaus eindrücklich aufzeigt. Im nächsten Schritt geht es nun darum, diesen neuen Prozess in der Forschung einzusetzen. Dazu arbeitet das Skin-

Creator Team daran, den Prozess der Modellhautherstellung für Psoriasis und Sclerodermie Forschung bereitzustellen.

Einsatz in der Forschung

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene systemische Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen mit hoher Morbidität und Mortalität. Charakteristika der Erkrankung sind ausgedehnte Vasculopathie (Durchblutungsstörung), Entzündung, Autoimmunität und vor allem Fibrose (Bindegewebsvermehrung). Die Pathogenese der systemischen Sklerose ist unbekannt. Bis heute gibt es keine zugelassene spezifische Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung verhindern oder auch nur verlangsamen kann.

Für die Entwicklung neuer anti-fibrotischer Therapien ist es notwendig, die humanen Fibroblasten von Patienten mit SSc nicht ausschliesslich in Monolayern, sondern auch in mikrostrukturierten Zellkulturen zu

untersuchen. Diese berücksichtigen die Dreidimensionalität und Umgebung von Zellen im Gewebe. Das ist von besonderem Interesse, da die vorhandenen Tiermodelle nicht alle Aspekte der Erkrankung beim Menschen widerspiegeln.

Darum soll die Haut von Patienten mit Systemischer Sklerose in einem 3D-Zellkultursystem nachgestellt werden. Diese «künstliche» Haut wird dann in-vitro als auch in-vivo im humanisierten Tiermodell zu Untersuchungen eingesetzt. Dies ermöglicht, pathogenetisch relevante Signalwege bei dieser Erkrankung zu untersuchen und neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Weiterhin können die 3D-Zellkultursysteme dazu verwendet werden, neu entwickelte Medikamente auf ihre anti-fibrotische Wirkung auf humane Zellen zu screenen.

Die Anforderungen der Hautherstellung für die Klinik und für Forschungsanwendungen sind vergleichbar. Der Bereich der Hautmodelle für die Forscher bringt

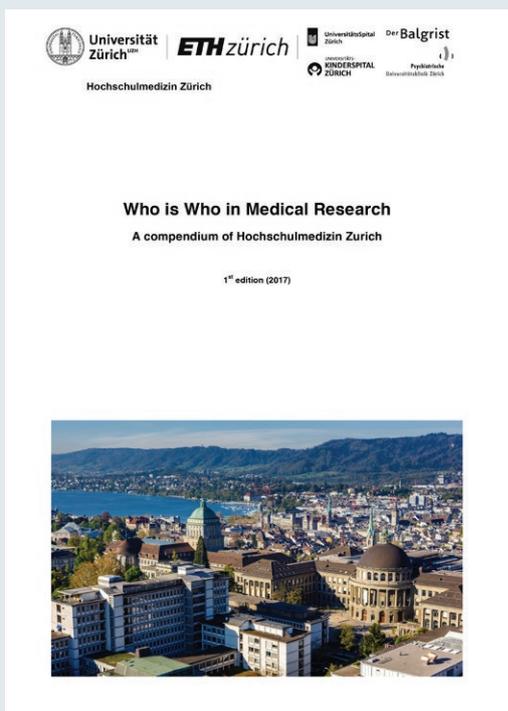
jedoch einen entscheidenden Vorteil mit sich: Da für die Nutzung im Labor im ersten Schritt keine Zertifizierung und Zulassung erforderlich ist, ist man ganz nah an der Anwendung und dem Nutzer. Das macht es möglich, den SkinCreator in enger Zusammenarbeit von Biologen und Ingenieuren mit dem direkten Feedback aus der Anwendung und dem Nutzer zu optimieren – ein Erfolgsfaktor für Innovationen. Die Teams arbeiten jetzt daran, standardisierte Hautmodelle reprozierbar herzustellen und die minimalen Veränderungen im Zellverhalten zu erkennen, statistisch auszuwerten und zu verstehen, was das für die Anwendung bedeutet. Bis zum Erreichen der Vision, einem vollautomatisierten Gesamtsystem, in dem Forscher Proben einbringen können und fertige Modellhaut rauskommt, ist es noch ein langer Weg. Doch durch Systeme, die die Teilprozessschritte automatisiert unterstützen, zeigt sich, dass das Ziel greifbar ist. Das Projekt SkinCreator hat Ende 2016

gestartet und ist inzwischen dabei, erste Systeme zu entwickeln, die es anderen Forschungsgruppen aus dem SKINTEGRITY Konsortium ermöglichen, Teilschritte der Hauterstellung zu automatisieren.

Vorankündigung:

Jahresanlass der Hochschulmedizin Zürich

Der Jahresanlass 2018 findet am **28. November 2018 ab 18:00 Uhr** statt. Das Programm und weitere Informationen werden zu einem späteren Zeitpunkt auf www.hochschulmedizin.ch aufgeschaltet.



Who is Who in Medical Research

Wussten Sie, dass über 400 Professuren in Zürich zumindest teilweise in der medizinischen Forschung tätig sind? Das Ziel der Hochschulmedizin Zürich ist es, dieses einzigartige Potenzial auszuschöpfen und Zürich als Medizinstandort zu stärken. In Diskussionen und Workshops stellen wir jedoch immer wieder fest, dass viele Forschungsfragen unbeantwortet bleiben, auch wenn die Expertise zur Lösung des Problems in Zürich, über die Strasse, vorhanden wäre - einfach weil man die Kollegen nicht kennt.

Aus diesem Grund hat die Hochschulmedizin Zürich in einem Compendium die für eine Zusammenarbeit im medizinischen Bereich wesentlichen Informationen von fast 200 Forschungsgruppen auf der Ebene der Professuren zusammengefasst. Das Spektrum reicht von Naturwissenschaftlern und Ingenieuren bis hin zu Ärzten, die klinische Forschung betreiben.

Download unter: www.hochschulmedizin.ch/whoiswho