

TissueModels

Establishing tissue-specific cell models with culture medium additives

Programm / Ausschreibung	Bridge, Bridge_NATS, Bridge_NATS 2019	Status	abgeschlossen
Projektstart	01.04.2020	Projektende	31.03.2024
Zeitraum	2020 - 2024	Projektlaufzeit	48 Monate
Keywords	cell culture, tissue specificity, mitochondria, respirometry, lipidomics		

Projektbeschreibung

Ethische Anforderungen, Kostenbegrenzungen und Praktikabilität haben in der Vergangenheit den Übergang von der Forschung an Tieren als Modell hin zur tierfreien Forschung und der Etablierung von Säugerzellkultursystemen vorangetrieben. Leider zeigen viele der verwendeten Zellkulturmodelle trotz ihrer breiten Anwendung nicht die Eigenschaften des Gewebes, aus dem sie ursprünglich stammen, oder sie verlieren diese Eigenschaften während der Kultivierung. Aus diesem Grund werden auch vermehrt primäre Zellkulturmodelle herangezogen. Unglücklicherweise werden aber auch diese innerhalb kürzester Zeit durch das Wachstumsumfeld verändert.

Wir konnten vor kurzem zeigen, dass durch gezielte Lipidsupplementierung eine gewebesähnliche Architektur der mitochondriellen Membranen und ein veränderter Zustand der Mitochondrienfunktionen auch in Zellkulturmodellen erzeugt lassen. In engem Zusammenhang mit dem Lipidstatus steht auch die Verfügbarkeit von Glukose und anderen Energiesubstraten, die in den zentralen Kohlenstoffmetabolismus einfließen. Diese steuern das Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolischen Prozessen und sind damit für den Stoffwechselzustand der Zellen von wesentlicher Bedeutung.

Mit dem hier vorgeschlagenen Projekt wollen wir spezifische Wachstumsmedien definieren, die es ermöglicht, strukturelle und metabolische Eigenschaften von primären Zellen während der in vitro Kultur zu erhalten, wiederherzustellen und auch gezielt zu verändern, um wertvolle physiologische Modelle für den untersuchten Gewebetyp zu generieren. Dieses Prinzip ist für ein breites Spektrum verschiedener Modelle anwendbar, dennoch stehen hier vorerst ausgewählte Leber-, Duodenum- und peripherer Makrophagen und die damit verbundenen Erkrankungen im Vordergrund. Dies ist die längst überfällige und stark nachgefragte Antwort auf die unglückliche Situation, dass viele der derzeit verwendeten Standardzellkulturbedingungen zwar für die maximale Proliferation einiger weniger Zelllinien optimiert wurden, nun jedoch breit angewendet werden und keine natürliche Wachstumsumgebung widerspiegeln. Um dieses innovative Projekt in Angriff zu nehmen, haben die Forschungsgruppe Dr. Markus A. Keller (Abteilung für Humangenetik der Medizinischen Universität Innsbruck) und Oroboros Instruments (Innsbruck) ihre komplementären Kompetenzen im mitochondrialen Membranlipid Stoffwechsel und hochauflösender FluoRespirometrie gebündelt.

Zusammenfassend wird es dieses Projekt ermöglichen, Prototypen für Wachstumsbedingungen zu schaffen, die auf

spezifische die Energie- und Lipidmembran-Anforderungen optimiert sind. Dies ermöglicht es, ansonsten maskierte, gewebespezifische Merkmale in kultivierten primäre Zellen wiederherzustellen. Für viele internationale Forschungsgruppen und Unternehmen, die gewebeabhängige Effekte in kultivierten Zellen untersuchen wollen, beispielsweise in Drug-Screening-Ansätzen, ist dies von immenser Bedeutung.

Abstract

Ethical requirements, cost limitations and practicability considerations have in the past driven the transition from research using animals as models towards animal free research and the establishment of mammalian cell culture systems. Unfortunately, despite of their broad application, many of the currently used cell culture models lack or loose the characteristics of the tissue they were originally derived from. For this reason, more and more primary cell culture models are being applied. Unfortunately, these are also rapidly changing as a result of the chosen growth environment.

In recent work we demonstrated that by supplementing defined lipid compositions to the culture medium it is possible to generate tissue-like mitochondrial membrane architectures and an altered state of mitochondrial functions also in a cell culture environment. Tightly connected to lipid metabolism also the availability of glucose and other substrate feeding into central carbon metabolism are essential players in the control of the balance between anabolic and catabolic processes, and thereby of the metabolic state of cells.

With the here presented project we aim to define medium composition that allow to preserve or re-establish structural and metabolic characteristics of cells during culturing of primary cells to obtain valuable physiological models for the tissue type under investigation. Although being applicable for a large panel of different models, this project focusses specifically on selected liver, intestinal and peripheral mononuclear cell models and the respective associated diseases. This is the long overdue and highly demanded response to the unfortunate situation that many of the currently applied standard cell culture conditions have been optimized for maximum proliferation in a small set of cell lines and do not reflect a natural growth environment. In order to tackle this innovative project, the research group Dr. Markus A. Keller (Division of Human Genetics, Medical University of Innsbruck) and Oroboros Instruments (Innsbruck) have teamed to combine their complementary expertise in mitochondrial membrane lipid metabolism and High-Resolution FluoRespirometry.

In summary this project will enables us to establish prototype growth environments optimized to the energy and lipid requirements as found in living organisms which makes it possible to maintain and re-establish otherwise masked tissue-specific features in cultured cells. These will be of immense value for many international research groups and companies that aim to study tissue specific effects in cell culture models, for example in drug screening approaches.

Projektkoordinator

- Medizinische Universität Innsbruck Institut für Humangenetik

Projektpartner

- Oroboros Instruments GmbH