

BioFokus

Stammzellen und ihr potentieller
Einsatz für therapeutische Zwecke

Prof. Dr. Bernd K. Fleischmann
Prof. Dr. Jürgen Hescheler

Forschung für Leben



Impressum

Autoren:

Bernd K. Fleischmann
Institut für Physiologie I, Universität Bonn
Argelanderstrasse 2a, D-53115 Bonn
Tel. +49 228 73 2403, Fax +49 228 73 2408
bernd.fleischmann@uni-bonn.de

Jürgen Hescheler
Institut für Neurophysiologie, Universität Köln
Robert-Kochstrasse 39, D-50937 Köln
Tel. +49 221 478 6960, Fax +49 221 478 3834
j.hescheler@uni-koeln.de

Redaktion:

Prof. Dr. Vladimir Pliska,
Astrid Kugler, dipl. geogr.

Gestaltung:

Dominik Ogilvie

Illustrationen:

Claudia A. Trochsler

Herausgeber:

Verein «Forschung für Leben»

Präsident:

Prof. Dr. Adriano Aguzzi

Geschäftsstelle:

Verein «Forschung für Leben»
Postfach, 8033 Zürich
Tel. 01 365 30 93, Fax 01 365 30 80
contact@forschung-leben.ch
<http://www.forschung-leben.ch>

Bankverbindung:

ZKB Wiedikon (BC 715), Kto. 1115-1277.952

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

Stammzellen und ihr potentieller Einsatz für therapeutische Zwecke

Einleitung

Die Forschung an embryonalen und adulten Stammzellen ist von hoher Relevanz für die Grundlagenforschung, aber auch ein viel versprechender Weg für die Medizin des 21. Jahrhunderts. Die mögliche Entwicklung von Gewebe zum Ersatz geschädigter Zellen oder Organe könnte für viele schwerkranke Patienten zu einer echten Heilungschance werden. In der ganzen Welt befassen sich zahlreiche Forscherteams mit der Stammzelltechnologie und versuchen grundlegende Aspekte der Entwicklungsbiologie, aber auch neue experimentelle Therapieansätze für die Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen zu finden.

Durch die Stammzellforschung ist in den letzten Jahren eine heftige ethische Diskussion in Gang gekommen. Diese fokussiert einerseits auf dem Selbstverständnis des Menschen, andererseits auf dem Recht auf Heilung und der Freiheit der Forschung. Die Möglichkeiten der Stammzellforschung haben eine grundsätzliche Diskussion über die Werte des Menschen in einer sich ändernden Gesellschaft entfacht, wobei sich Unsicherheit auslösende Visionen von «verbrauchten» Embryonen und klonierten Menschen mit unseriösen Heilungsversprechungen und vermeintlichen Einzelfallsensationen abwechseln. Im Folgenden soll nun kurz die Biologie der Stammzellen, ihre Gewinnung sowie möglicher Einsatz in der Medizin erläutert werden.

Entwicklungsstadien eines Embryos im Überblick

Man bezeichnet das gesamte Entwicklungsstadium von der Befruchtung bis zum Ende der achten Schwangerschaftswoche zusammenhängend als Embryonalstadium, den in dieser Zeit heranwachsenden Keim somit als Embryo. Für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen wird ausschliesslich ein Aggregat aus etwa hundert Zellen benötigt, die sog. *Blastozyste*, die der Entwicklung am 3. bis 4. Tag nach der Befruchtung entspricht

(vgl. Abb. 1 auf Seite 6/7, Abschnitt «Natürliche Entwicklung»). Erst am 5. bis 6. Tag kann sich die Blastozyste in die Gebärmutter einnisten und weiterentwickeln. Nur dadurch geht die Embryonalentwicklung weiter. Nistet sich die Blastozyste nicht ein, so geht die Zellsammlung mit der normalen Monatsblutung ab. Am Ende der achten Entwicklungswoche – in der man den Keim gleichfalls noch Embryo nennt – hat man bereits ein Entwicklungsstadium mit deutlich sichtbaren Körperformen vor sich, ferner kann mit dem Ultraschallgerät das Schlagen des Herzens beobachtet werden.

Grundlagen der Keimentwicklung

Um zu verstehen, was eine Stammzelle ist und wie sie entsteht, müssen zunächst einige Grundlagen der Keimentwicklung erläutert werden. In den folgenden Ausführungen gehen wir von einer normalen Befruchtung aus, die im Prinzip bei Mensch und Säugetier in sehr ähnlicher Weise abläuft (vgl. Abb. 1). Nachdem eine mütterliche Eizelle aus dem Eierstock freigesetzt wurde (Eisprung), kann innerhalb eines Zeitfensters von etwa 15 Stunden eine Befruchtung mit männlichen Spermien stattfinden, dies in der Regel im oberen Abschnitt eines Eileiters. Nach der Verschmelzung von Ei- und Spermienzelle teilt sich die Zelle, die nun Zygote genannt wird, mehrmals auf ihrem Weg durch den Eileiter, ohne allerdings an Grösse zuzunehmen. Man nennt diese Zellteilungen *Furchungsteilungen*. Sie enden etwa im 16-Zell-Stadium. Bis zu diesem Zeitpunkt besitzen nach heutigen Erkenntnissen wahrscheinlich manche dieser 16 Zellen noch *Totipotenz* (totipotent = zu allem fähig), d. h. die theoretische Fähigkeit, einen ganzen Organismus oder eine Plazenta neu zu bilden. Ab dem 32-Zell-Stadium beginnt nun Flüssigkeit in die Zellzwischenräume einzuwandern, wodurch sich eine Flüssigkeitshöhle im Keim bildet. Diese Flüssigkeitshöhle scheidet die sog. *Trophoblastzellen*, die am äusseren Rand der Blastozyste liegen und welche die spätere Plazenta bilden von der sog. *inneren Zellmasse* (ICM) ab, in der sich die

embryonalen Stammzellen befinden.

Im Blastozysten-Stadium sind sämtliche Zellen nicht mehr totipotent, sondern «nur» noch *pluripotent* (= zu vielem fähig). Diese Pluripotenz meint die prinzipielle Fähigkeit von Stammzellen, sich in jedes der etwa zweihundert unterschiedlichen Gewebe des Körpers entwickeln zu können. Die embryonalen Stammzellen aus der inneren Zellmasse einer Blastozyste sind also die Vorläuferzellen so unterschiedlicher Zellarten wie Muskel-, Blut-, Nerven-, Schleimhaut-, Knorpel- und auch Keimbahnzellen des menschlichen Körpers, die wiederum als Eizellen und Spermien den Kreis der Embryonalentwicklung schließen.

Biologische Eigenschaften embryonaler Stammzelllinien

Forschung an und mit tierischen Stammzellen gibt es etwa seit Anfang der siebziger Jahre. Die Isolierung und Kultivierung der ersten embryonalen Stammzelllinie wurde Anfang der achtziger Jahre im Labor von Sir Martin J. Evans an der Universität Cambridge in England entwickelt (Evans and Kaufman, 1981; vgl. Abb. 1, *Etablierung embryonaler Stammzelllinien*). Wichtige Erkenntnisse für die Gewinnung der embryonalen Stammzellen basierten auf der Beobachtung, dass die sog. *Teratokarzinome* (bösartige Wucherungen von Eierstock oder Hoden) in der Lage sind, viele verschiedene Gewebetypen auszubilden. Gleichzeitig liess sich das Phänomen der Pluripotenz studieren. Die Pluripotenz der embryonalen Stammzellen konnte dann eindrucksvoll mit der Entwicklung der sog. *Knock-Out-Technologie* nachgewiesen werden (siehe auch Capecchi, 1989). Hierfür wurden genetisch modifizierte embryonale Stammzellen mittels einer hauchdünnen Glaspipette in die innere Zellmasse einer Blastozyste hineingespritzt, und diese Blastozyste wurde dann in die Gebärmutter einer scheinsschwangeren Maus übertragen. Die sich hieraus entwickelnde Maus zeigte die interessante Eigenschaft, dass ihr Körper sowohl aus den Zellen der inneren Zellmasse, als auch aus den injizierten, genetisch veränderten Zellen entstanden war. Man gab den Mäusen daher den Namen *chimäre Maus* (Abb. 1, *Entstehung von Krankheitsmodellen*). Da die genetisch modifizierten Zellen nun selbst auch wieder Keimbahnzellen bilden, kann durch das Kreuzen von chimären Mäusen eine sog. *homozygote* Maus gezüchtet werden, die ausschliesslich Erbinformationen

der genetisch veränderten Zellen enthält. Hieraus entwickelten verschiedene Forschergruppen die Möglichkeit einer gezielten genetischen Modifikation (*An-* und *Abschalten* von Genen) der Mäuse zur Erzeugung neuer Krankheitsmodelle (siehe Rajewsky et al., 1996). Man kann an solchen Tieren dann z. B. erkennen, welche Aufgaben bestimmte Gene im Organismus haben und wie sich deren Verlust oder Hinzufügung bemerkbar macht.

Während der Arbeit mit den chimären Mäusen bemerkte man zusehends, welches enorme Entwicklungspotential in den pluripotenten embryonalen Stammzellen steckt. Durch die unbegrenzte Teilungsfähigkeit der Zellen und die prinzipielle Möglichkeit einer jeden einzelnen von ihnen, sich in die unterschiedlichsten Gewebetypen zu entwickeln, hatte man theoretisch ein universelles Gewebe an der Hand, welches mit den geeigneten Methoden prinzipiell in jede gewünschte Zellart überführt werden könnte.

Zusammenfassend haben also embryonale Stammzellen folgende einzigartigen Fähigkeiten:

- a) Die Zellen können unbegrenzt in Kultur gehalten werden.
- b) Sie können beliebig in der Kulturschale vermehrt und differenziert werden.
- c) Sie können unter Verwendung geeigneter Zellkultur-Protokolle in alle unterschiedlichen Gewebetypen ausdifferenziert werden (Pluripotenz).

Dieses Verfahren ermöglichte es, Stammzellen nicht nur zum Studium von Krankheitsmodellen zu verwenden, sondern sie auch zur Erforschung ihrer physiologischen, pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften im Hinblick auf das Verständnis der Zelldifferenzierung und der Wirkungsweise embryotoxischer und medikamentöser Substanzen einzusetzen. Alternativ zu den embryonalen Stammzellen wurden pluripotente Zellen auch aus den sog. *primordialen Keimbahnzellen* (auch EG-Zellen, von *Embryonic Germ Cells*, genannt), frühembryonalen Vorläuferstadien späterer Ei- und Samenzellen, gewonnen (McLaren, 2000).

Adulte Stammzellen

Eine weitere Gruppe von Stammzellen beinhaltet die sog. *adulten Stammzellen*. Diese entstehen nach heutiger Erkenntnis etwa folgendermassen: Auf dem Weg von der Ent-

wicklung der Blastozyste zum erwachsenen Organismus differenzieren sich die Zellen immer weiter. Auf einem bestimmten Stück des Entwicklungsweges bleiben nun bei manchen Geweben (z. B. Muskulatur, Darmtrakt, Haut) einige Zellen sozusagen auf Vor- oder Zwischenstufen stehen, um wahrscheinlich als eine Art «Reparatur-Pool» oder gewebliche «Lagerhalle» zum Nachschub für gealterte Zellen zur Verfügung zu stehen. Besonders anschaulich und schon recht gut erforscht ist dies bei den Blutzellen, die im Laufe des Lebens oft erneuert werden müssen (z. B. beträgt die Lebensdauer eines roten Blutkörperchens des Menschen etwa 120 Tage).

Adulte Stammzellen aus dem Knochenmark werden schon seit längerer Zeit in der Therapie bestimmter Blutkrebsarten mit Erfolg eingesetzt, um blutbildendes Knochenmark eines Patienten zu ersetzen, das durch sehr aggressive Chemotherapien zuvor zerstört wurde. Bei Geweben mit einem hohen Grad an Erneuerung und/oder Regenerationspotential (z. B. Haut, Blut, Epithelien des Darms sowie Skelettmuskulatur) ist die Existenz sog. Stammzellen bereits seit mehreren Jahren bekannt. Ein biologisches Dogma wurde jedoch durchbrochen, als selbst im zentralen Nervensystem – einem klassischen Gewebe ohne Regenerationspotential – adulte neurale Stammzellen identifiziert werden konnten (Gage, 2000). Diese könnten selbst für therapeutische Zwecke eine wichtige Rolle spielen (Lindvall et al., 2004).

Wichtigste biologische Merkmale embryonaler und adulter Stammzellen

In der aktuellen Diskussion wird häufig darauf verwiesen, dass man die zukünftige Forschung statt auf embryonale nur auf adulte Stammzellen konzentrieren sollte, da sie keine ethischen Bedenken auslösen. Es gibt allerdings erst wenig Hinweise dafür, dass diese adulten Stammzellen auch andere Gewebearten (Plastizität) bilden können, als diejenigen, für die sie normalerweise zur Verfügung stehen. Darüber hinaus ist es auch noch recht unklar, wie die notwendige «Umprogrammierung» der Zellen zu den gewünschten Gewebearten zellbiologisch und technisch vonstatten gehen sollte, und wie man weiterhin erreichen kann, dass diese Um- oder Rückprogrammierung des Erbgutes kontrollierbar wird und bleibt, das heisst, dass keine Tumorbildung ausgelöst wird. Ein wei-

terer Nachteil der adulten Stammzellen ist die im Vergleich zu embryonalen Stammzellen wesentlich geringere Teilungsrates. Ein grosser Vorteil der adulten gegenüber den embryonalen Stammzellen besteht allerdings darin, dass adulte Stammzellen keine Abstossungsreaktion in einem möglichen Empfänger auslösen, da in diesem Falle Spender und Empfänger identisch sind.

Noch zu erwähnen sind die Stammzellen aus dem Nabelschnurblut, die einen Zell-Pool bilden, der zwischen embryonalen und adulten Stammzellen anzusiedeln ist. Es werden derzeit bereits sog. *Nabelschnur-Banken* angelegt, um evtl. zukünftig den jeweiligen Kindern, von denen sie gewonnen wurden, als Gewebespende bei späteren möglichen Krankheiten (z. B. des Blutes) zur Verfügung zu stehen. Das Differenzierungspotential dieser Nabelschnurzellen ist allerdings ebenso wie bei adulten Stammzellen noch unklar.

Zusammenfassend kann eine Stammzelle folgendermassen definiert werden:

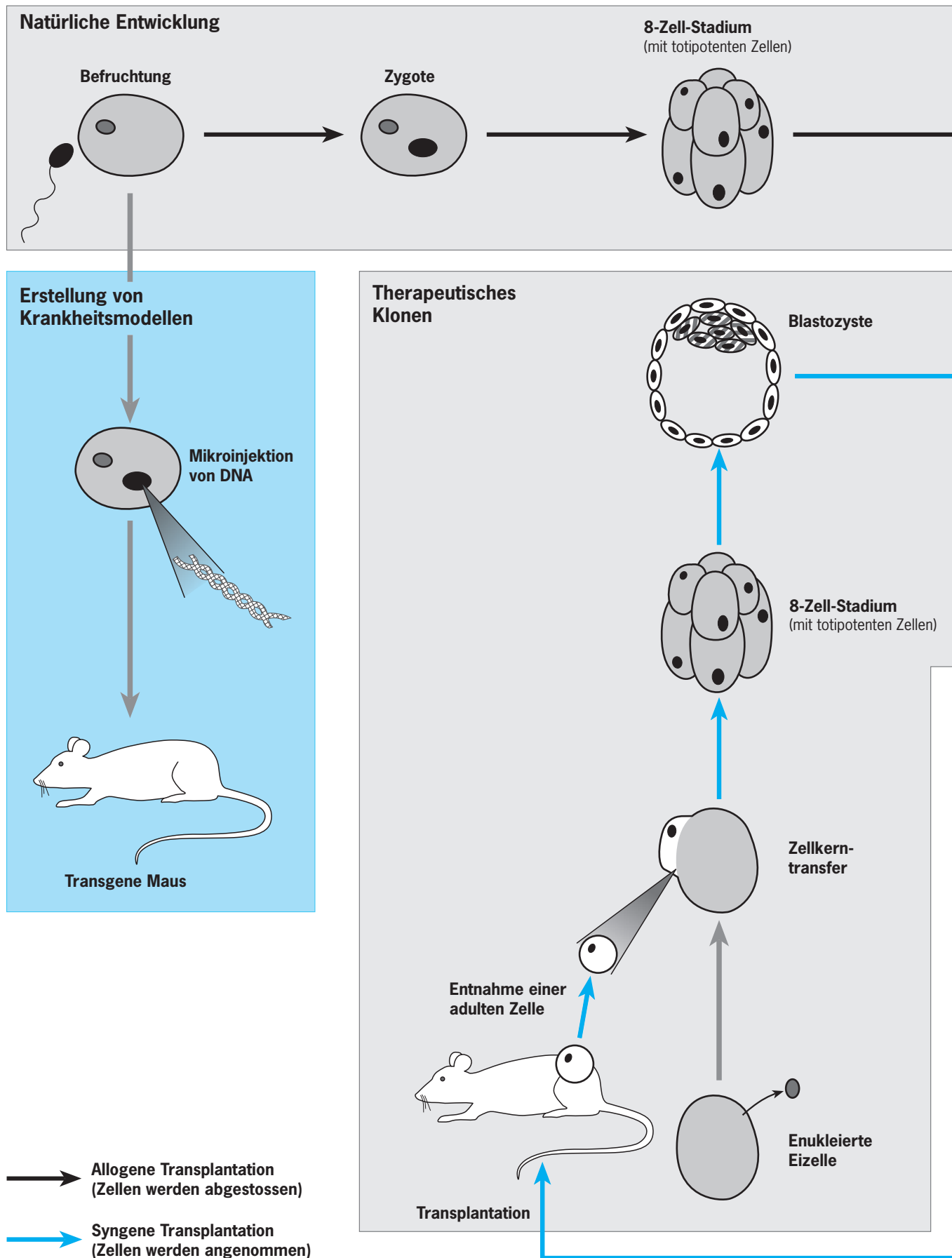
- Sie zeichnet sich durch das Potential der Selbsterneuerung aus.
- Sie besitzt die Fähigkeit, sich in eine oder mehrere Zelltypen zu ausdifferenzieren.

Es gibt adulte und embryonale Stammzellen, sowie Nabelschnur und Keimbahn abgeleitete Stammzellen. Sie werden auf unterschiedliche Art und Weise gewonnen und unterscheiden sich in der Plastizität.

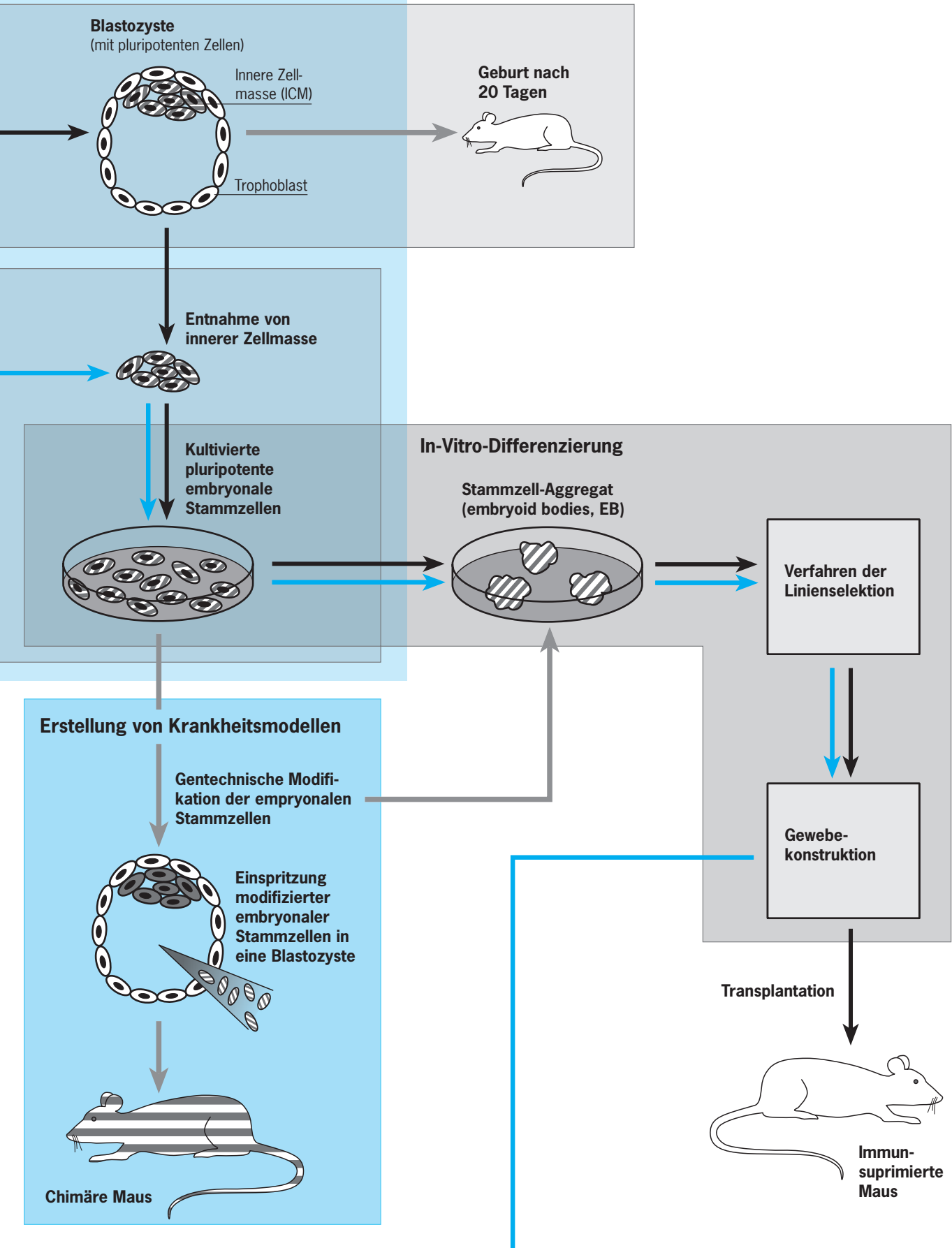
Etablierung und Züchtung embryonaler Stammzellen

Bei dem bisher am häufigsten angewandten Verfahren zur Gewinnung embryonaler Stammzellen entnimmt man die innere Zellmasse einer Blastozyste und bringt sie auf vorgefertigte Kulturschalen auf, die mit einer Schicht ernährender Bindegewebszellen beschichtet und einem bestimmten flüssigen Nährmedium gefüllt sind (*Abb. 1, Etablierung embryonaler Stammzelllinien*). In solch einer Kulturschale teilen sich die embryonalen Stammzellen so weit, bis man schliesslich unter dem Mikroskop mehrere rundliche Ansammlungen von etwa hundert Zellen sehen kann, die sogenannten *Cluster*. Nun entnimmt man von diesen Clustern wiederum einige Zellen und versetzt sie in eine neue Kulturschale (*splitting*), in der sich obiger Vorgang wiederholt (*neue Zellpassage*). Man kann die Zellkulturen in diesem Stadium einfrieren

Abb. 1: Stammzelltechnologie



Etablierung embryonaler Stammzelllinien



und in flüssigem Stickstoff beliebig lange aufbewahren und jederzeit wieder auftauen. So kann man aus wenigen embryonalen Stammzellen abermillionenfache Nachfolgezellen züchten, die allesamt gleich sind und die allesamt ihre Pluripotenz behalten haben. Dies ist wohlge­merkt künstlich herbeigeführt, da sich in der Nährlösung eine bestimmte Substanz befindet, nämlich der von den Bindegewebszellen produzierte *Leukaemia Inhibitory Factor* (LIF). Dieser verhindert die Weiterentwicklung der embryonalen Stammzellen. Fehlt LIF, bilden sich an den Stellen der Kulturschale, wo viele Zellen miteinander in Kontakt treten, teilweise erste Weiterentwicklungen zu Gewebestufen aus, die aber so ungeordnet und verschiedenartig entstehen, dass man sie nicht weiterverwenden kann. Man hat nun also eine unbegrenzt vermehrbare Stammzellkultur vor sich, entstanden aus einer einzigen embryonalen Stammzelle.

Gewebedifferenzierung

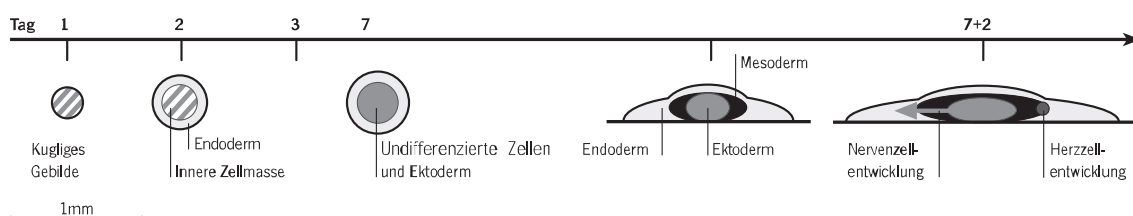
Es existieren prinzipiell mehrere Methoden, um die undifferenzierten pluripotenten Stammzellen ihren «Weg des Lebens» gehen zu lassen, d. h. sie sich selbständig zu dem Gewebe entwickeln zu lassen, das sie von Natur aus werden sollen. Die erfolgversprechendste Methode scheint uns die sog. *in-vitro-Differenzierung* zu sein, d. h. die pluripotenten embryonalen Stammzellen können im Reagenzglas und in Kulturschalen zur Entwicklung gebracht werden und müssen nicht mehr in lebende Tiere verpflanzt werden. Hierfür entnimmt man etwa tausend undifferenzierte Stammzellen aus ihren Kulturschalen und bringt sie in einen kleinen Tropfen aus Nährmedium ein, der an der Innenseite des Deckels einer neuen Kulturschale haftet. Nachdem man viele solcher Tropfen hergestellt hat, dreht man den Deckel einfach um, so dass die Tropfen jetzt am Kulturschalendeckel nach unten hängen und sich die vorher einzelnen Stammzellen dort aufgrund der Schwerkraft nun zusammen-

lagern. Man nennt dies die Methode des *hängenden Tropfens* (Doetschman et al., 1985; Wobus et al., 1991; Desbaillets et al., 2000). In solch einem hängenden Tropfen formieren sich die Stammzellen nun zu einem kugeligen Gebilde, welches man als *embryoid body* (EB) oder als *Embryoidkörper*, bezeichnet. Im EB fangen die Stammzellen über verschiedene Zwischenstufen schliesslich an, sich in unterschiedliche Zelltypen zu entwickeln, von besonderer Bedeutung ist hierbei die Ausplattierung, da offensichtlich der Kontakt mit dem Plastikboden zu einem weiteren Differenzierungsschub führt.

Um dieses Potential ausschöpfen zu können, waren zusätzliche zellbiologische Erkenntnisse entscheidend. Es stellte sich heraus, dass die undifferenzierten embryonalen Stammzellen der Maus in Kultur eine hohe spontane Neigung zur Differenzierung auszeichnete und somit die Pluripotenz schnell verloren ging. In den folgenden Jahren wurde herausgefunden, dass Fibroblasten bzw. LIF die spontane Differenzierung embryonaler Stammzellen verhinderte und somit die Pluripotenz fördert. Ferner wurden in den letzten Jahren Zellkulturverfahren optimiert, um die Differenzierung in einen Gewebetyp zu verbessern. Besonders die Differenzierung in Nerven- und Gliazellen konnte in den letzten Jahren durch spezifische Protokolle und die Zugabe unterschiedlicher Wachstumsfaktoren enorm verbessert werden (Barberi et al., 2003).

In der Zwischenzeit besteht eine Hypothese, wie von undifferenzierten embryonalen Stammzellen ausgehend die drei Keimblätter (Endoderm, Mesoderm, Ektoderm) ausgebildet werden (*Abb. 2*). Bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt kommt es im hängenden Tropfen zu einer Aggregation der Stammzellen (*embryoid body*). Diese scheint von einer endodermalen Zellschicht umgeben zu sein, die wichtige Signale an die undifferenzierten Zellen im Zentrum abgibt. Im weiteren Verlauf entwickelt sich das frühe Ektoderm und

Abb. 2: Entwicklung eines embryonalen Stammzell-Aggregats (*embryoid body*, EB)



zu einem späteren Zeitpunkt zwischen Endoderm und Ektoderm das frühe Mesoderm. Nach der Plattierung kommt es dann zu einer Migration neuronaler Vorläufer auf einem Gliasen in die Peripherie. Spontan schlagende Areale, die eine Ausdifferenzierung in *Kardiomyozyten* (Herzzellen) zeigen, sind in den parazentralen Regionen des Embryoidkörpers zu finden. Es muss hier angemerkt werden, dass dieser Ausdruck besonders in Hinblick auf die ethische Diskussion ungünstig gewählt wurde, da die Embryoidkörperchen keine embryonale Struktur darstellen und somit in keinsten Weise mit einem Embryo in Verbindung stehen.

Anwendungen und Ausblick der Stammzellforschung

Ein entscheidender Fortschritt in der Arbeit mit Stammzellen gelang durch die Etablierung humaner embryonaler Stammzelllinien im Jahre 1998 (Thomson et al., 1998). Unter Verwendung in Stickstoff gelagerter befruchteter Eizellen, die nicht mehr für In-Vitro-Befruchtungszwecke zur Verfügung standen, wurden die ersten humanen embryonalen Stammzelllinien generiert. Die Arbeitsgruppe von Dr. Thomson an der Universität Wisconsin konnte nachweisen, dass entsprechend den Eigenschaften der Zellen der Maus sich auch die humanen embryonalen Stammzellen in unterschiedliche Gewebetypen *in vitro* ausdifferenzieren lassen (Thomson et al., 1998; vgl. *Abb. 1, In-Vitro-Differenzierung*). Neben der ethisch problematischen Gewinnung und dauerhaften Vermehrung geeigneter Zelllinien liegt die Hauptschwierigkeit darin, die jeweils individuellen Bedingungen, Einflüsse und Faktoren zu entschlüsseln, die eine humane embryonale Stammzelle nun zu einer Herz- zelle, einer Nervenzelle, einer Hautzelle oder einer Knorpelzelle werden lassen. Weiterhin ist es sehr schwierig, eine ausreichend hohe Zahl an gewünschten Zellen zu erhalten.

Eine Reihe von Erkrankungen könnte mit Hilfe der Zellersatztherapie unter Verwendung von Stammzellen behandelt werden. Die betroffenen Organe oder Gewebe stammen meist aus Systemen, die ihren hohen Spezialisierungsgrad mit dem Verlust der Wiederherstellungsfähigkeit bezahlt haben. Diese Gewebe, zu denen das Herz (z. B. Herzinfarkt), des Nervensystems (z. B. Morbus Parkinson), die endokrine Bauchspeicheldrüse (Diabetes mellitus) und Knochen-/Knorpelgewebe gehören, sind sehr anfällig für bleibende Funk-

tionsausfälle. Der Verschleiss von Knorpelsubstanz führt bei Millionen meist älterer Menschen zu dauerhaft schmerzenden Gelenkveränderungen, die mit dem Begriff *Arthrose* bezeichnet werden. Die Differenzierung embryonaler Stammzellen zu Knorpelzellen, die die verbrauchten Gelenkinnenflächen ersetzen, ist hier das Ziel. Bei der Zuckerkrankheit des Jugendlichen (Diabetes mellitus Typ I) sind alle insulinproduzierenden Inselzellen der Bauchspeicheldrüse defekt, weshalb sich die häufig noch recht jungen Patienten ein Leben lang bis zu mehrmals täglich künstlich (gentechnologisch) hergestelltes Insulin unter die Haut spritzen müssen. Die Transplantation neuer Inselzellen aus embryonalen Stammzellen könnte diese Patienten vielleicht eines Tages heilen.

Vor dem möglichen Einsatz embryonaler Stammzellen müssen jedoch noch eine Vielzahl unterschiedlicher Probleme gelöst werden. Im Vordergrund hierbei steht die grosse Gefahr der Tumorentstehung, sollte eine geringe Anzahl undifferenzierter Stammzellen transplantiert werden, und die noch relativ geringe Effizienz der *in vitro* Differenzierung besonders in Herz- oder Insulin sezernierende Zellen (Odorico et al., 2001; Erdo et al., 2003). Ebenso schwer wiegend sind mögliche Abstossungsreaktionen. Transplantierte Zellen, die aus embryonalen Stammzellen differenziert wurden, würden vom Wirtsganzen sofort als fremd erkannt und vom Immunsystem inaktiviert werden (*Abb. 1, Allogene Transplantation*). Es gibt verschiedene Strategien, dies zu verhindern: Am einfachsten wäre wohl das Anlegen einer Stammzellbank, die eine grosse Zahl verschiedener embryonaler Stammzellen enthielte. Dann könnte diejenige Linie, die für den jeweiligen Patienten am besten passt, eingesetzt werden. Alternativ versuchen andere Arbeitsgruppen, die Stammzellen so zu modifizieren, dass sie die Oberflächenproteine, die vom Immunsystem erkannt werden, nicht mehr produziert werden. In der Tat konnte an humanen embryonalen Stammzellen vor kurzem die Knock-Out-Technologie, die solche Produktion verhindert, erfolgreich eingesetzt werden (Zwaka and Thomson, 2003).

Die wohl sicherste, aber auch aufwendigste Strategie wäre jedoch das sog. *therapeutische Klonen*, bei dem der Zellkern des Patienten in eine vorbereitete Eizelle transferiert würde (*Abb. 1, Therapeutisches Klonen*). In eindrucksvollen Experimenten an der Maus hat sich

gezeigt, dass aus dieser kerntransferierten Eizelle wieder eine Blastozyste entsteht, die dann in der Zukunft zur Gewinnung von Patienten-identischen embryonalen Stammzellen genutzt werden könnten (zur Übersicht siehe auch Hochedlinger and Jaenisch, 2003; vgl. *Abb. 1, Syngene Transplantation*).

In den letzten Jahren wurde unter Verwendung von adulten Stammzellen zunehmend der Begriff der Plastizität verwendet. In einer Vielzahl von Studien wurde berichtet, dass adulte Stammzellen auch in andere Gewebetypen *transdifferenzieren* können. Als eindrucksvollstes Beispiel wurde die Transdifferenzierung blutbildender (*hämatopoetischer*) Stammzellen in Herzmuskelzellen der Maus beschrieben (Orlic et al., 2001). Aufgrund dieser Daten wurden unmittelbar Studien an Herzinfarktpatienten vorgenommen; bisher konnte jedoch nur eine geringe Verbesserung der linksventrikulären Funktion gefunden werden (Wollert et al., 2004). Selbst die ausgeprägte Transdifferenzierung hämatopoetischer Stammzellen in Herzmuskelzellen können am Mausmodell nicht nachvollzogen werden (Nygren et al., 2004). Zusammenfassend wird das Konzept der Transdifferenzierung adulter Stammzellen zunehmend hinterfragt (siehe auch Wagers and Weissman, 2004).

Ferner wird das Konzept der Transdifferenzierung adulter Stammzellen zunehmend kritisch hinterfragt, da die entsprechenden Studien experimentell andere wissenschaftliche Interpretationen z. B. Zellfusion, Kontamination der anfänglichen Stammzellpopulation zulassen (siehe auch Wagers and Weissman, 2004).

Ob in Zukunft embryonale, adulte, beide oder keine Stammzellen geeignetes «Material» zur Behandlung von Krankheiten sein werden, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vorhersagbar. Wir beginnen gerade erst zu verstehen, welche grundlegenden Mechanismen die Natur zur Differenzierung eines Organismus und seiner mannigfachen Gewebetypen im Laufe von Jahrmillionen entwickelt hat. Die Erforschung all jener komplizierten Stoffwechselwege, Zellkommunikationen sowie deren hochgradig vernetzter Wechselwirkungen setzt ein enormes forschendes Potential voraus, welches nur durch intensive Förderung der Forschung an allen Stammzellarten entwickelt werden kann.

Wir folgern, dass die Forschung an adulten

Stammzellen parallel zur Forschung an embryonalen Stammzellen stattfinden muss, diese aber nicht ersetzen kann. Wir brauchen Erkenntnisse aus beiden Zellsystemen, um die überaus schwierigen Details der Zelldifferenzierung verstehen zu lernen und sie effizienter zu gestalten.

Danksagung

Die *Abbildung 1* wurde freundlicherweise von Prof. M. Gassmann, Zürich (Gassmann und Hennet, 1998), zur Verfügung gestellt und von den Autoren weiterentwickelt. Wir danken Prof. M. Gassmann für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- Barberi, T., Klivenyi, P., Calingasan, N.Y., Lee, H., Kawamata, H., Loonam, K., Perrier, A.L., Bruses, J., Rubio, M.E., Topf, N., Tabar, V., Harrison, N.L., Beal, M.F., Moore, M.A., and Studer, L. (2003).** Neural subtype specification of fertilization and nuclear transfer embryonic stem cells and application in parkinsonian mice. *Nat. Biotechnol.* 21, 1200–1207.
- Capecchi, M.R. (1989).** Altering the genome by homologous recombination. *Science* 244, 1288–1292.
- Desbaillets, I., Ziegler, U., Groscurth, P., and Gassmann, M. (2000).** Embryoid bodies: an in vitro model of mouse embryogenesis. *Exp. Physiol* 85, 645–651.
- Doetschman, T.C., Eistetter, H., Katz, M., Schmidt, W., and Kemler, R. (1985).** The in vitro development of blastocyst-derived embryonic stem cell lines: formation of visceral yolk sac, blood islands and myocardium. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 87, 27–45.
- Erdo, F., Buhle, C., Blunk, J., Hoehn, M., Xia, Y., Fleischmann, B., Focking, M., Kustermann, E., Kolossov, E., Hescheler, J., Hossmann, K.A., and Trapp, T. (2003).** Host-dependent tumorigenesis of embryonic stem cell transplantation in experimental stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 23, 780–785.
- Evans, M.J. and Kaufman, M.H. (1981).** Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292, 154–156.
- Gage, F.H. (2000).** Mammalian neural stem cells. *Science* 287, 1433–1438.
- Gassmann, M. and Hennet, T. (1998).** From Genetically Altered Mice to Integrative Physiology. *News Physiol Sci.* 13, 53–57.
- Hochedlinger, K. and Jaenisch, R. (2003).** Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 349, 275–286.
- Lindvall, O., Kokaia, Z., and Martinez-Serrano, A. (2004).** Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders—how to make it work. *Nat. Med.* S42–S50.
- McLaren, A. (2000).** Establishment of the germ cell lineage in mammals. *J Cell Physiol* 182, 141–143.
- Nygren, J.M., Jovinge, S., Breitbach, M., Sawen, P., Roll, W., Hescheler, J., Taneera, J., Fleischmann, B.K., and Jacobsen, S.E. (2004).** Bone marrow-derived hematopoietic cells generate cardiomyocytes at a low frequency through cell fusion, but not transdifferentiation. *Nat. Med.* 10, 494–501.
- Odorico, J.S., Kaufman, D.S., and Thomson, J.A. (2001).** Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 19, 193–204.
- Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S.M., Li, B., Pickel, J., McKay, R., Nadal-Ginard, B., Bodine, D.M., Leri, A., and Anversa, P. (2001).** Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410, 701–705.
- Rajewsky, K., Gu, H., Kuhn, R., Betz, U.A., Muller, W., Roes, J., and Schwenk, F. (1996).** Conditional gene targeting. *J. Clin. Invest.* 98, 600–603.
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998).** Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145–1147.
- Wagers, A.J. and Weissman, I.L. (2004).** Plasticity of adult stem cells. *Cell* 116, 639–648.
- Wobus, A. M., Wallukat, G., and Hescheler, J. (1991).** Pluripotent mouse embryonic stem cells are able to differentiate into cardiomyocytes expressing chronotropic responses to adrenergic and cholinergic agents and Ca²⁺ channel blockers. *Differentiation*. 48, 173–182.
- Wollert, K.C., Meyer, G.P., Lotz, J., Ringes-Lichtenberg, S., Lippolt, P., Breidenbach, C., Fichtner, S., Korte, T., Hornig, B., Messinger, D., Arseniev, L., Hertenstein, B., Ganser, P.A., and Drexler, P.H. (2004).** Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 364, 141–148.
- Zwaka, T.P. and Thomson, J.A. (2003).** Homologous recombination in human embryonic stem cells. *Nat. Biotechnol.* 21, 319–321.

Mitgliedschaft beim Verein «Forschung für Leben»

- Ich werde gerne **Mitglied** des Vereins
«Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–
- Ich/wir werde(n) gerne **Gönner** des Vereins
«Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name:

Vorname:

Adresse:

PLZ / Ort:

Telefon:

E-Mail:

Bitte einsenden an:

«Forschung für Leben», Postfach, 8033 Zürich
Fax: 01 365 30 80, Mail: contact@forschung-leben.ch