

Die Verheißung von Stammzellen

Im Schatten ethischer Kontroversen ringen Forscher um eine Verwirklichung der Stammzelltherapie. Die wissenschaftlichen Hürden sind hoch, aber nicht unüberwindbar.

Von Robert Lanza und Nadia Rosenthal

Sie sollen einmal versagende Organe regenerieren, Gewebe ersetzen oder Krankheiten heilen, für die wirksame Medikamente fehlen – nach manchen Medienberichten grenzen die Fähigkeiten von Stammzellen ans Wunderbare. Derartige therapeutische Verheißungen wecken große Hoffnungen bei betroffenen Patienten. Leider wurden etliche der aufsehenerregendsten Studienergebnisse in der Folge widerlegt und andere im Strudel der Debatten entstellt, die sich mit der Gewinnung von Stammzellen aus menschlichen Embryonen befassen.

Provokative und widersprüchliche Aussagen einiger Wissenschaftler haben in der Öffentlichkeit – und auch unter vielen Forschern – Verunsicherung darüber hervorgerufen, ob Stammzelltherapien überhaupt medizinisch machbar sind. Wenn die gesetzgeberischen und finanziellen Beschränkungen in den USA und anderen Ländern heute aufgehoben würden, könnte dann gleich morgen die therapeutische Anwendung am Patienten beginnen? Vermutlich nicht, denn bis sich die Verheißungen der Stammzellforschung erfüllen, sind noch viele technische Hindernisse zu überwinden und offene Fragen zu klären. Sicherheit geht vor. Wo stehen wir also?

Die Schwierigkeiten beispielsweise beginnen bereits damit, eine Stammzelle als solche überhaupt zu identifizieren. Um Ergebnisse vergleichen und Verfahren zur Kontrolle des Zellverhaltens bewerten zu können, müssen Forscher zunächst sicherstellen, dass die Studienobjekte tatsächlich als Quelle oder »Stamm« verschiedener Zelltypen dienen, ohne dabei ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung einzubüßen. Am Aussehen lassen sich Stammzellen leider nicht erkennen; sie sind durch ihr Verhalten definiert.

Praktisch Alleskönner sind die embryonalen Stammzellen, kurz ES-Zellen genannt. Vor über zwanzig Jahren haben Forscher sie erstmals bei Mäusen isoliert. In einem ganz frühen Entwicklungsstadium enthält der erst bläschenförmige Keim innen eine Art Knoten. Aus dieser Zellmasse gehen die drei verschiedenen »Keimblätter« des heranwachsenden Embryos hervor und daraus dann alle Gewebe und Organe (siehe Kasten S. 36). Aus dem Knoten isolierte ES-Zellen behalten ihr Potenzial, sich zu jedem beliebigen Zelltyp des Organismus zu entwickeln, man nennt sie daher pluripotent.

Die bisher existierenden humanen ES-Zelllinien wurden zumeist aus überzähligen Embryos von Paaren gewonnen, die eine Reagenzglasbefruchtung wünschten. Diese Zellen überstehen gewöhnlich ein Einfrieren und können

sich in einer Kulturschale in unterschiedliche Zelltypen differenzieren. Doch wie die Forscher nach und nach feststellen mussten, sind diese etablierten ES-Linien nicht alle gleichwertig: Manche entwickeln sich nur zu bestimmten Zelltypen, andere wachsen in Kultur extrem langsam.

Inseln zuckender Zellen

Um gewisse Standards zu setzen und zunächst sicherzustellen, dass es sich tatsächlich um pluripotente Zellen handelt, schlug eine Gruppe amerikanischer und kanadischer Wissenschaftler zwei Testverfahren vor. Bei nichtmenschlichen ES-Zellen sind sie bereits üblich. In einem Fall werden die Zellen in Gewebe eines Tieres injiziert. Bilden sie dort ein Teratom – einen Tumor mit Zelltypen aus allen drei Keimblättern –, ist ihre Pluripotenz bewiesen. Ein anderer Prüfstein für ES-Zellen besteht darin, sie dauerhaft zu markieren und in einen tierischen Embryo zu injizieren. Sind die Zellen nach der Geburt des Tieres in all seinen Geweben nachweisbar, so können sie ebenfalls als pluripotent gelten.

Humane Stammzellen auf diese Weise zu testen hieße jedoch, Chimären, also Mischwesen zu erzeugen, die überall im Körper auch Zellen mit menschlichem Erbgut enthalten. So etwas gilt weithin als ethisch inakzeptabel. Außerdem bie-



Die obere Verdickung im Inneren (rot) dieses menschlichen Bläschenkeims ist die Quelle für embryonale Stammzellen.

tet diese zweite Untersuchungsmethode keine Gewähr dafür, dass die Zellen auch in Kultur zur Differenzierung fähig sind.

Es gilt, verlässlichere Kennzeichen für echte pluripotente ES-Zellen zu finden. Daher versuchen viele Wissenschaftler, all die Gene zu katalogisieren, die in solchen kultivierten Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten an- und abgeschaltet werden. Solche Genexpressionsprofile wären nicht bloß eine Art Fingerabdruck pluripotenter Zellen – sie könnten zugleich Aufschluss über die molekulare Basis der »Stammzelligkeit« geben. Allerdings haben verschiedene Projekte bisher widersprüchliche Profile ergeben, sodass die Suche nach einer eindeutigen Stammzellsignatur weitergeht.

Die Stammzellforschung zielt letztlich darauf ab, versagende Bauteile des Körpers zu regenerieren oder zu ersetzen. Das können ganz bestimmte Zellen sein, etwa die Dopamin produzierenden Neuronen im Gehirn von Parkinsonpatienten oder die Insulin erzeugenden Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse von Diabetikern. Bisher sind jedoch die Techniken, Stammzellen zur Differenzierung in genau den gewünschten Zelltyp zu veranlassen, alles andere als perfekt. Und der menschliche Körper umfasst mehr als 200 Zelltypen.

Bleiben ES-Zellen in einer Kulturschale sich selbst überlassen, so entwi-

ckelt sich spontan ein wildes Gemisch verschiedener Gewebetypen. Fügt man zu den richtigen Zeitpunkten bestimmte Stoffe hinzu, lässt sich die Differenzierung oft in Richtung des einen oder anderen Zelltyps lenken. Allerdings scheinen manche Gewebe bevorzugt zu entstehen – zum Beispiel entwickeln sich in Kultur bereitwillig Inseln zuckender Herzmuskelzellen, während die Differenzierung in andere Gewebetypen wesentlich schwieriger zu bewerkstelligen ist.

Welche Signale embryonale Zellen während der normalen Entwicklung dazu bewegen, bestimmte Differenzierungswege einzuschlagen, ist noch unbekannt. Daher untersuchen viele Forscher

die »ökologische Nische« im Embryo, um solche milieubedingten Faktoren aufzuspüren. Andere Wissenschaftler versuchen, über Expressionsprofile Gene zu finden, die eine Differenzierung in verschiedene Zelltypen steuern und sich vielleicht ein- oder ausschalten ließen.

Mit der richtigen Rezeptur die – dem Anschein nach – richtigen Zellen zu produzieren ist erst ein Teil der Aufgabe. Aus wenigen ES-Zellen lassen sich zwar Millionen von Neuronen züchten. Diese sind jedoch nur von Nutzen, wenn sie im Gehirn eines Patienten auch funktionsfähige Verbindungen mit anderen Neuronen herstellen können.

Außerdem kann der Anschein trügen. Im Jahr 2001 berichtete Ronald McKay von den US-amerikanischen Nationalen Gesundheitsinstituten in Bethesda (Maryland), seine Arbeitsgruppe habe aus ES-Zellen der Maus Pankreaszellen gezüchtet, die Insulin produzieren. Damit schien ein größerer Durchbruch zu einem der hochrangigen Ziele der Stammzellforschung gelungen. Letztes Jahr jedoch versuchte Douglas A. Melton von der Harvard-Universität in Cambridge (Massachusetts) McKays Ergebnisse zu reproduzieren und musste feststellen, dass die Zellen das Hormon nicht erzeugten, sondern aus dem Nährmedium aufnahmen. Die Entwicklung zuverlässiger Indikatoren für wirklich funktionierende Zielzellen ist somit eine weitere dringliche Aufgabe der Stammzellforscher. ▶

IN KÜRZE

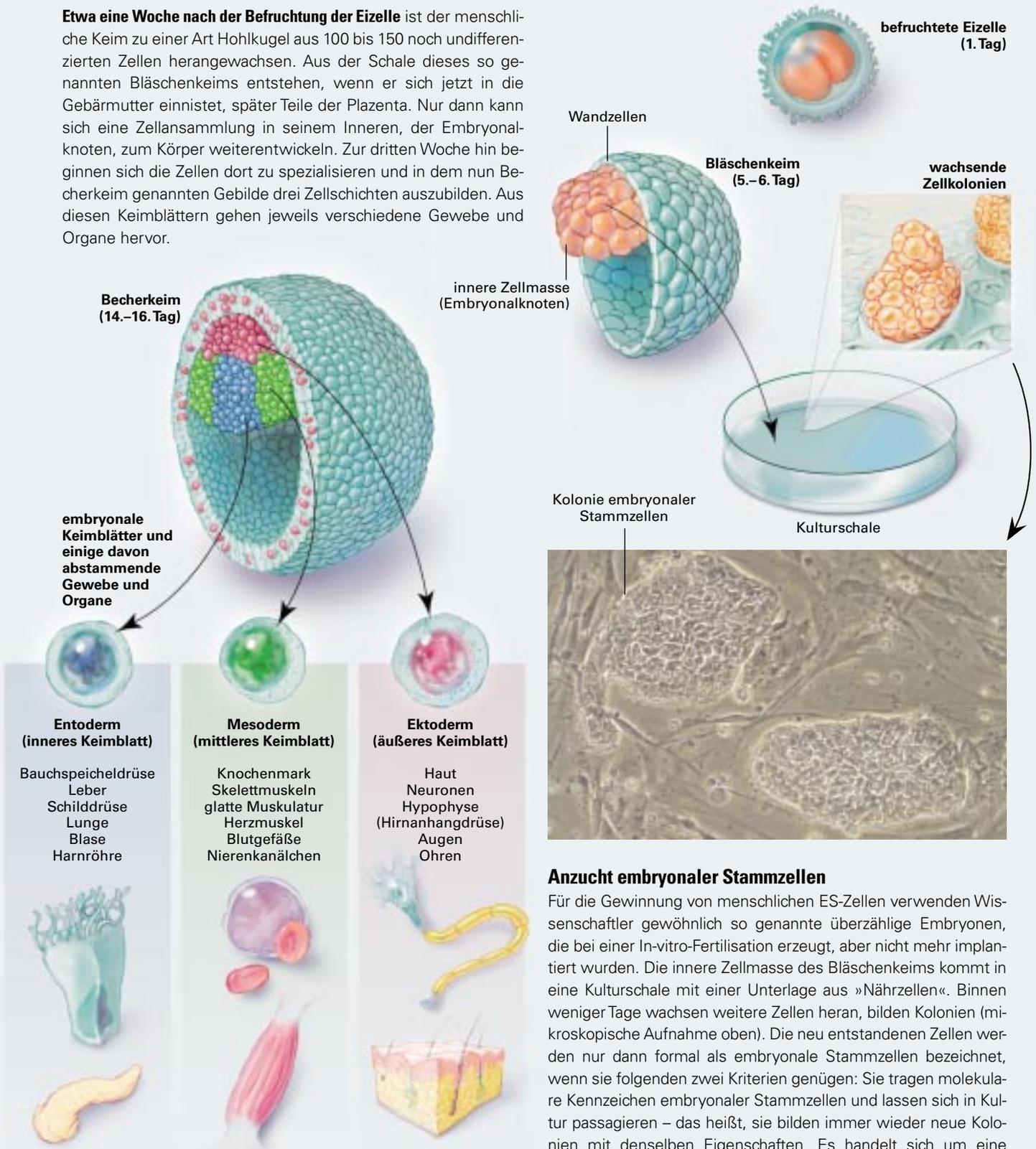
- ▶ **Die Hoffnung**, geschädigte Gewebe oder Organe mit Hilfe von Stammzellen ersetzen beziehungsweise regenerieren zu können, hat wissenschaftliche und ethische Kontroversen entfacht.
- ▶ **Embryonale Stammzellen** sind pluripotent – das heißt, im Prinzip lassen sich aus ihnen alle Zelltypen des Organismus erzeugen. Die Forschung ist jedoch noch weit davon entfernt, das Verhalten von Stammzellen zu verstehen und sie kontrolliert einsetzen zu können.
- ▶ **Adulte Stammzellen** – also solche, die im erwachsenen Körper vorkommen – lassen sich möglicherweise leichter zu manchen Aufgaben heranziehen. Doch ob ihr Ursprung wirklich im eigenen Gewebe liegt und wie weit ihre regenerativen Fähigkeiten gehen, bleibt noch zu klären.
- ▶ Bis zur breiten Anwendung von **Stammzelltherapien beim Menschen** sind außer vielen wissenschaftlichen auch politische Hürden zu überwinden.

Was sind embryonale Stammzellen?

In einem ganz frühen Entwicklungsstadium enthält ein Embryo noch Zellen, aus denen jeder Zelltyp des Körpers hervorgehen kann.

Etwa eine Woche nach der Befruchtung der Eizelle ist der menschliche Keim zu einer Art Hohlkugel aus 100 bis 150 noch undifferenzierten Zellen herangewachsen. Aus der Schale dieses so genannten Bläschenkeims entstehen, wenn er sich jetzt in die Gebärmutter einnistet, später Teile der Plazenta. Nur dann kann sich eine Zellansammlung in seinem Inneren, der Embryonal-knoten, zum Körper weiterentwickeln. Zur dritten Woche hin beginnen sich die Zellen dort zu spezialisieren und in dem nun Becherkeim genannten Gebilde drei Zellschichten auszubilden. Aus diesen Keimblättern gehen jeweils verschiedene Gewebe und Organe hervor.

Sie sind pluripotent. Embryonale Stammzellen, wie Forscher sie verwenden, leiten sich davon ab.



Anzucht embryonaler Stammzellen

Für die Gewinnung von menschlichen ES-Zellen verwenden Wissenschaftler gewöhnlich so genannte überzählige Embryonen, die bei einer In-vitro-Fertilisation erzeugt, aber nicht mehr implantiert wurden. Die innere Zellmasse des Bläschenkeims kommt in eine Kulturschale mit einer Unterlage aus »Nährzellen«. Binnen weniger Tage wachsen weitere Zellen heran, bilden Kolonien (mikroskopische Aufnahme oben). Die neu entstandenen Zellen werden nur dann formal als embryonale Stammzellen bezeichnet, wenn sie folgenden zwei Kriterien genügen: Sie tragen molekulare Kennzeichen embryonaler Stammzellen und lassen sich in Kultur passagieren – das heißt, sie bilden immer wieder neue Kolonien mit denselben Eigenschaften. Es handelt sich um eine stabile, gewissermaßen unsterbliche Zelllinie.

▷ Ein besonders eleganter therapeutischer Ansatz wäre, ES-Zellen einfach in das Organ einzubringen, dessen Gewebe regeneriert werden soll, und sie auf Signale aus der natürlichen Umgebung reagieren zu lassen. Doch ist dieser Ansatz gerade wegen der Pluripotenz der Stammzellen für die Anwendung am Menschen zu gefährlich. Die Zellen könnten ein Teratom bilden oder sich in unerwünschte Zelltypen differenzieren. In Tierexperimenten bildeten sich zum Beispiel Teratome, die vollständige Zähne enthielten.

Viele Forscher beschreiten inzwischen einen Mittelweg. Sie wollen Stammzellen vor der Anwendung am Patienten in ein stabileres, aber immer noch flexibles Vorläuferstadium überführen, das unkontrollierte Entwicklungen ausschließt und den Zellen dennoch ermöglicht, auf Milieufaktoren im Wirtsgewebe zu reagieren. Dadurch sollte der gewünschte Zelltyp entstehen.

Doch selbst wenn diese Vorläuferzellen in ihrer Umgebung angemessenes normales Gewebe bilden, wird das Immunsystem sie angreifen. Denn embryonale Stammzellen und aus ihnen entstandene Gewebe tragen wie transplantierte Organe verräterische Oberflächenmerkmale. Anhand dieser Antigene können sie als fremd erkannt und abgestoßen werden. Hunderte Kombinationen verschiedener Typen von Antigenen sind möglich. Man müsste daher Zellbanken mit wohl Hunderttausenden verschiedener ES-Linien aufbauen, damit einmal für die meisten Patienten passende Zellen zur Verfügung stehen. Dafür wären Millionen überzähliger Embryonen aus Kliniken nötig, die In-vitro-Befruchtungen durchführen.

Einige Wissenschaftler vermuten, dass weit weniger ES-Zelllinien reichen würden, wenn es gelänge, die Patienten zu desensibilisieren oder die so genannte Immunogenität der Zellen herabzusetzen. Die Machbarkeit ist jedoch noch nicht schlüssig belegt.

Als derzeit einzige Möglichkeit, eine Abstoßung garantiert zu umgehen, bleibt das Klonen. Genauer: durch Zellkerntransfer in eine unbefruchtete Eizelle letztlich eine individuelle ES-Zelllinie herzustellen, die das genetische Material des Patienten selbst enthält. Die denkbare Anwendung solcher Verfahren beim Menschen ist zwar heftig umstritten, von praktischen Hürden ganz zu schweigen.

Doch in Tierexperimenten lieferte dieser Ansatz bereits ermutigende Resultate bei der Regeneration von Geweben, die ihre Funktion nicht mehr erfüllten.

Das Klonen dreht gewissermaßen die Uhr zurück. Ist eine Zelle bei Säugetieren erst einmal auf einen bestimmten Typ festgelegt, somit »enddifferenziert«, gibt es normalerweise kein Zurück. Diese Regel lässt sich brechen, wenn man den Kern einer Körperzelle in eine unbefruchtete Eizelle überträgt, deren eigenes Erbgut zuvor entnommen wurde. Durch geeignete Tricks verhält sich die Eizelle so, als sei sie befruchtet, und beginnt sich zu teilen. Es entsteht ein Keimbläschen. Daraus gewonnene ES-Zellen enthalten das Erbgut des Zellkernspenders. Das genetische Material aus der Körperzelle ist also auf den Embryonalzustand zurückprogrammiert und damit in der Lage, jeden Gewebetyp zu regenerieren.

Die erste geklonte menschliche Stammzelllinie

Vor einigen Monaten hat einer von uns (Lanza) mit seinem Team partiell differenzierte Stammzellen aus einem geklonten Mäuse-Embryo in das Herz der Spendermaus injiziert. Dort siedelten sich die Zellen in einem Bereich an, der zuvor durch einen gezielt gesetzten Infarkt geschädigt worden war. Binnen eines Monats ersetzten sie dort 38 Prozent des Narbengewebes durch gesundes Muskelgewebe (Abbildung unten).

Manch ein Wissenschaftler hegte Zweifel, ob sich mit dem beschriebenen Verfahren auch bei Primaten therapeutisch nutzbare ES-Zelllinien erzeugen lassen. Im Februar 2004 verkündete jedoch Woo Suk Hwang mit seinen Kolle-

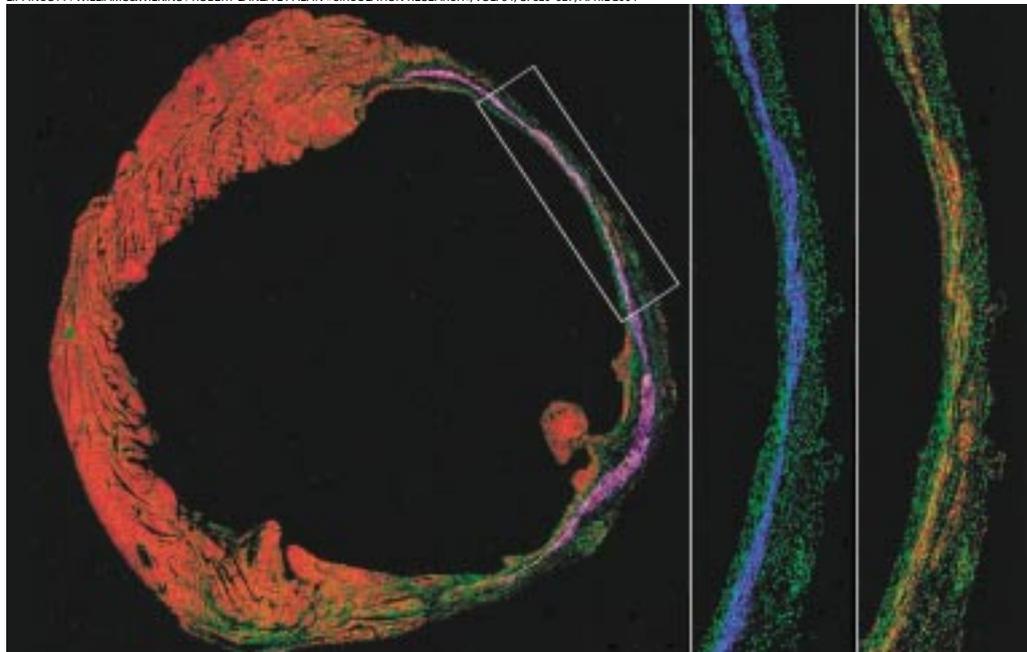
gen an der Nationalen Universität von Seoul einen Erfolg. Sie hatten einen humanen Kerntransfer-Embryo erzeugt, ihn zum Keimbläschen heranwachsen lassen und aus der inneren Zellmasse erstmals auf diesem Wege eine humane pluripotente ES-Zelllinie gewonnen.

Dieses Experiment ist zwar ein wichtiger Meilenstein der Stammzellforschung, zeigt aber in seinen Details, wie viele Probleme noch zu lösen sind. Hwangs Gruppe hatte immerhin 242 gespendete Eizellen zur Verfügung. Die Wissenschaftler konnten damit in jedem Stadium ihres Experiments Variationen erproben, um ihre Methode zu optimieren. Dennoch bestand die Ausbeute aus lediglich einer einzigen ES-Zelllinie. Tatsächlich gestehen die Forscher ein, dass sie derzeit nicht genau wissen, welche Voraussetzungen diesen Erfolg ermöglichten. Hier hat die Wissenschaft noch viel zu lernen: über die mysteriösen Mechanismen der genetischen Reprogrammierung in der Eizelle und warum das Erzeugen und Kultivieren eines Kerntransfer-Embryos so oft schief geht.

Zum Beispiel ist unklar, ob die Reprogrammierung oder andere Aspekte der Embryonenmanipulation zu Muta-

▼ Eine Maus erlitt einen ausgedehnten Infarkt in der Wand der linken Herzkammer, hier im Querschnitt zu sehen. Geklonte Stammzellen, in den Herzmuskel eingespritzt, regenerierten in einem Monat 38 Prozent des Gewebeschadens. Die vergrößerten Ausschnitte zeigen die geklonten Zellen blau und die regenerierten Herzmuskelzellen rot.

LIPPINCOTT / WILLIAMS & WILKINS / ROBERT LANZA ET AL. IN »CIRCULATION RESEARCH«, VOL. 94, S. 920-927; APRIL 2004



Das größte Hindernis: Politik

Forschung an Stammzellen von Erwachsenen ist ethisch nicht umstritten und unterliegt keinen Beschränkungen. Wie vielseitig die adulten Stammzellen wirklich sind, bleibt aber noch zu beweisen. Nach Auffassung vieler Forscher besitzen embryonale Stammzellen, kurz ES-Zellen, ein höheres medizinisches Potenzial. Es zu erforschen und nutzbar zu machen werde jedoch durch restriktive Gesetze und mangelhafte finanzielle Förderung vielerorts erheblich behindert.

Großbritannien, Singapur, Südkorea, China, Japan und einige andere Länder unterstützen dagegen die Forschung an humanen ES-Zellen großzügig mit öffentlichen Mitteln. Im Europäischen Parlament kam bisher keine Einigung über einen Gesetzesentwurf zu Stande, sodass es den einzelnen EU-Ländern überlassen bleibt, nationale Regelungen zu erlassen. Eine Initiative der Vereinten Nationen zur Erarbeitung einer weltweit gültigen Konvention hat bis Redaktionsschluss keine Entscheidung gebracht: Soll Klonen schlechthin, auch das therapeutische zur Gewinnung patienteneigener embryonaler Stammzellen, verboten werden?

In den Vereinigten Staaten dürfen Wissenschaftler, deren Arbeit mit Regierungsgeldern gefördert wird – also die große Mehrzahl der Forscher in akademischen und industriellen Labors –, nur mit Stammzelllinien arbeiten, die vor dem 9. August 2001 erzeugt wurden. Auch Deutschland hat einen Stichtag: den 1. Januar 2002. Zudem müssen Import und Verwendung solcher im Herkunftsland legal erzeugten Zelllinien für Forschungszwecke vom Robert Koch-Institut in Berlin genehmigt werden.

In den USA stehen der Wissenschaft nur etwa fünfzehn der freigegebenen ES-Zelllinien überhaupt zur Verfügung. Einige davon sind irgendwie kränklich und schwierig zu züchten, andere zeigen inzwischen genetische Anomalien. Zudem wurden alle Zelllinien über längere Zeit in Nährmedien gehalten, die Mäusezellen enthielten, und könnten daher mit tierischen Viren kontaminiert sein. Die amerikanische Arzneimittelbehörde, die Food and Drug Administration FDA, prüft daher derzeit, ob Studien mit diesen Zellen am Menschen untersagt werden müssen.



KATHLEEN DOOHEN/ HOWARD HUGHES MEDICAL INSTITUTE

▲ **Allein 17 neue ES-Zelllinien erzeugte Douglas A. Melton von der Harvard-Universität. Private Geldgeber hatten die Arbeit finanziert.**

Douglas A. Melton von der Harvard-Universität, dessen Kinder beide an Diabetes mellitus vom Typ 1 leiden, ist ein entschiedener Kritiker der derzeitigen Politik. Im Februar gab er die Herstellung von 17 neuen ES-Zelllinien bekannt. Seine Arbeit hatten ausschließlich private Geldgeber finanziert. Die Zelllinien sind zwar frei verfügbar, die meisten amerikanischen Wissenschaftler sehen sich jedoch zurzeit nicht in der Lage, die Auflagen der Regierung zu erfüllen und wie Melton ein separates Labor für die ES-Zellforschung aufzubauen, in dem keine einzige Pipette mit staatlichen Mitteln bezahlt ist. Die Entwicklung neuer Linien macht Sinn, weil sich inzwischen die Methoden der Stammzellzucht erheblich verbessert haben.

Angeichts des enormen medizinischen und ökonomischen Potenzials gewährte immerhin Kalifornien der Stammzellforschung bereits 2002 als erster US-Bundesstaat offizielle Billigung. Im November entschieden die Wähler zugunsten von 3 Milliarden Dollar bundesstaatlicher Fördergelder. Auch New Jersey sprach sich im vergangenen Jahr für die Stammzellforschung aus und stellte die Bewilligung von 50 Millionen Dollar an Fördermitteln über fünf Jahre in Aussicht.

Christine Soares

Die Autorin ist Redakteurin von Scientific American.

▷ tionen führen, die geklonte ES-Zellen womöglich eher zu Krebszellen entarten oder vorzeitig altern lassen. Im Falle von Erbkranken wie Bluterkrankheit oder Muskeldystrophie müssten außerdem die entsprechenden angeborenen Gendefekte in den geklonten ES-Zellen korrigiert werden, bevor diese zur Behandlung eingesetzt werden könnten. Das stellt jedoch kein grundsätzliches Hindernis dar, da geeignete gentechnische Verfahren, die bei ES-Zellen von Mäusen bereits Routine sind, auch bei den humanen Pendanten funktionieren.

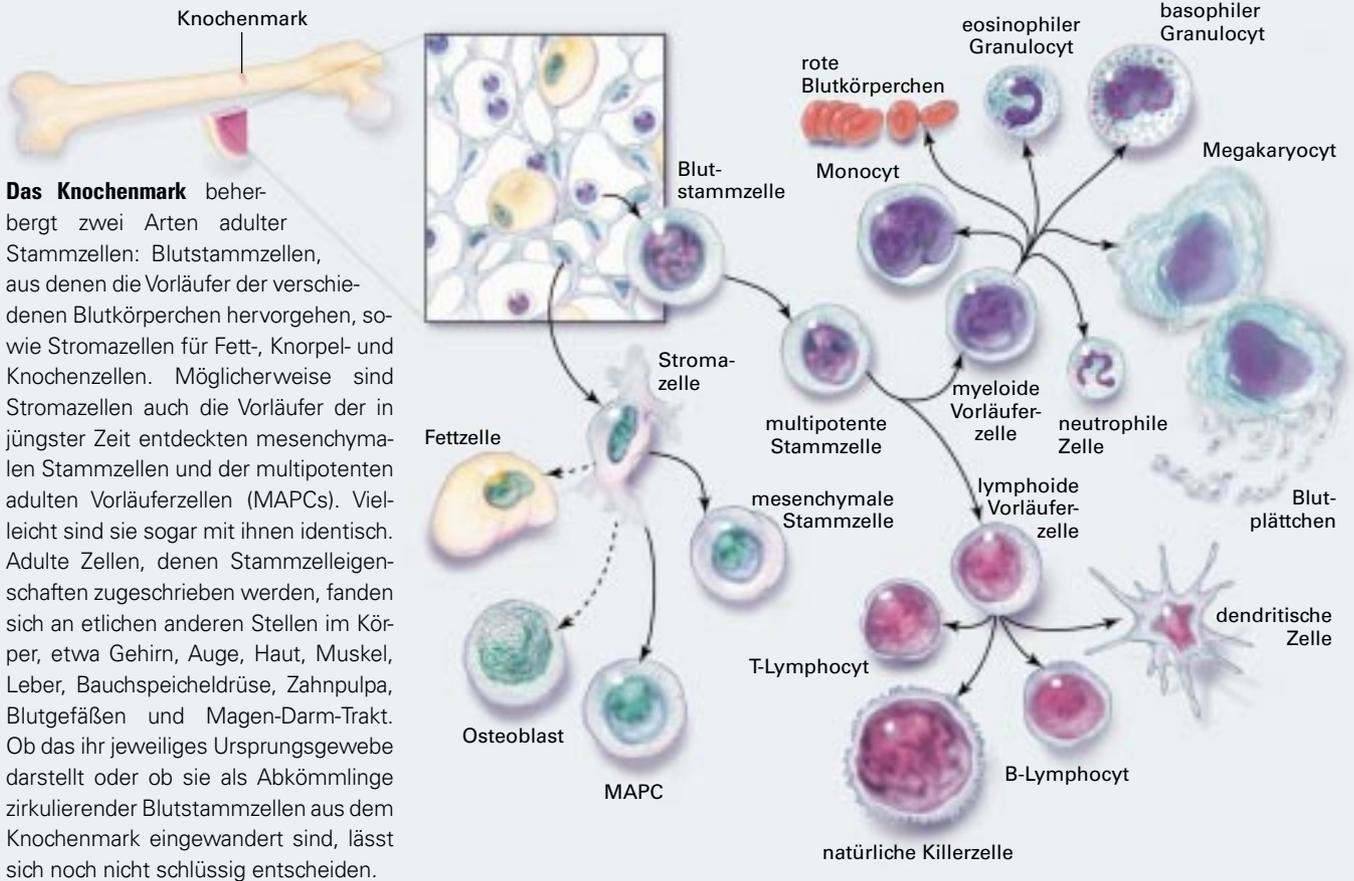
Embryo aus Jungferzeugung

Der Umstand, dass geklonte Tiere ungewöhnlich oft Missbildungen tragen und vorzeitig sterben, weckte auch Zweifel am »allgemeinen Gesundheitszustand« von ES-Zellen aus Kerntransfer-Embryonen. Allerdings: Wird das regenerative Potenzial tierischer ES-Zelllinien durch Injektion in ein Keimbläschen getestet, entstehen anscheinend völlig normale Tiere. Dies weist darauf hin, dass durch Zellkerntransfer erzeugte ES-Zellen – zumindest für therapeutische Zwecke – gewöhnlichen ES-Zellen gleichzusetzen sind. Hingegen ist das so genannte reproduktive Klonen für die Anwendung beim Menschen eindeutig zu unsicher.

Ähnliche Sicherheitsprobleme bleiben auch bei einer weiteren Technik zu lösen, bei der ES-Zellen ohne Kerntransfer oder Reagenzglasbefruchtung hergestellt werden. Unbefruchtete Eizellen lassen sich durch chemische Tricks zur Teilung anregen, als wären sie befruchtet. Bei dieser Jungferzeugung, fachlich Parthenogenese genannt, entstehen Pseudoembryonen. Sie sind viel einfacher zu züchten als Kerntransfer-Embryonen. In Tierexperimenten wurden aus ihnen ES-Zellen gewonnen, die sich in Kultur zu verschiedenen Zelltypen entwickelten und im Teratomtest Zelltypen aller drei Keimblätter ausbildeten.

Anders als normale Körperzellen, die über je einen mütterlichen und einen väterlichen Chromosomensatz verfügen, gibt es bei einem Pseudoembryo zwei identische Kopien des mütterlichen Satzes, aber keinen väterlichen. Damit hat ein solcher Embryo zwar ein numerisch vollständiges Genom, ist aber nach der Reimplantation in die Gebärmutter nicht überlebensfähig. Der praktische Vorteil nur eines »Elter«: Die Zahl möglicher Kombinationen von Antigenen reduziert

Stammzellreservoir im Knochenmark



ANDREW SWIFT

sich drastisch. Somit würde vermutlich eine Bank mit weniger als tausend verschiedenen parthenogenetisch erzeugten ES-Zelllinien ausreichen, um für den Großteil der amerikanischen Bevölkerung passende Zellen bereitzuhalten.

Wann ES-Zelltherapien erstmals beim Menschen getestet werden können, hängt mindestens im gleichen Maße von den politischen Gegebenheiten ab wie von den weiteren wissenschaftlichen Fortschritten (siehe Kasten links). Aus ES-Zellen erzeugte, gut untersuchte und einfach zu kultivierende Zelltypen wie etwa Dopamin-Neuronen oder Pigmentepithelzellen der Netzhaut könnten in weniger als zwei Jahren für Studien an Patienten bereitstehen. Angesichts des außerordentlichen Regenerationspotenzials der ES-Zellen wurde jedoch in den letzten Jahren auch die Suche nach ähnlich gearteten Zellen im »fertigen« Körper intensiviert.

Selbstreparatur ist immerhin möglich: Die menschliche Haut startet sofort nach einer Verletzung die Wundheilung, die Leber kann innerhalb weniger Wochen

50 Prozent ihrer Masse regenerieren, und unsere roten Blutkörperchen werden mit einer Rate von 350 Millionen Zellen pro Minute ersetzt. In solchen rasch regenerierenden Geweben und Systemen müssen äußerst teilungsaktive Stammzellen am Werk sein. Umso interessanter ist die Frage, weshalb andere Organe wie Gehirn und Herz dies offenbar nicht nennenswert tun, obwohl bei ihnen in jüngster Zeit ebenfalls Zellen mit Stammzellpotenzial entdeckt wurden.

Ermutigende Resultate am Herz

Am besten untersucht sind die Blutstammzellen des Knochenmarks, aus denen mehr als ein halbes Dutzend verschiedener Arten von Blut- und Immunzellen hervorgeht (siehe Kasten oben). Da sie Nachschub für mehrere Mitglieder wenigstens einer Zellfamilie liefern, werden sie als multipotent bezeichnet. Große Hoffnung besteht, dass ähnliche multipotente Stammzellen anderer Gewebe direkt zur Reparatur eines geschädigten Areals herangezogen werden könnten. Dies ersparte den Umweg über

Embryonen. Noch günstiger wäre es allerdings, wenn erwachsene – adulte – Stammzellen gefunden würden, die in ihrer Vielseitigkeit der Pluripotenz embryonaler Zellen nahe kommen.

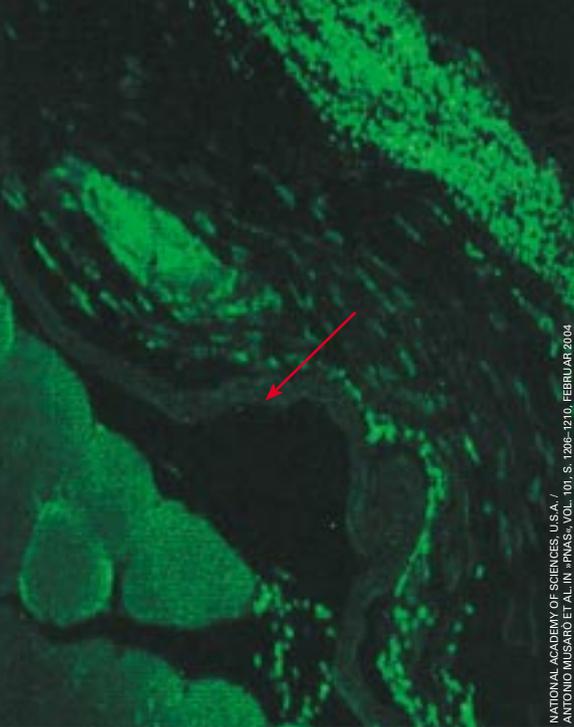
Wird eine Regeneration in den von Natur aus weniger reparaturfreudigen Geweben nur irgendwie blockiert? Und wenn ja, ließe sich diese Blockade aufheben? Die Forscher stehen erst am Anfang. Selbst der Umfang des regenerativen Potenzials adulter Stammzellen ist noch umstritten, ebenso ihre genaue Herkunft. So weiß keiner definitiv,

- ▶ ob gewebespezifische Stammzellen in den Organen selbst bereitgehalten werden oder als Abkömmlinge von Blutstammzellen aus dem Knochenmark einwandern,

- ▶ in welchem Umfang solche Zellen zur Differenzierung in Zelltypen außerhalb ihres ursprünglichen Spektrums angeregt werden können

- ▶ und ob sich eine solche im Labor erreichbare »Transdifferenzierung« in einem lebenden Organismus reproduzieren lässt.





NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, U.S.A. / ANTONIO MUSARÒ ET AL. IN „PNAS“, VOL. 101, S. 1206–1210, FEBRUAR 2004

Ein Beinmuskel einer Maus produzierte auf Grund einer Verletzung (Pfeil) das Signalprotein IGF-1. Stammzellen aus dem Knochenmark, kenntlich an einer grünen Fluoreszenzmarkierung, suchten gezielt das zerstörte Gewebe auf und begannen mit der Regeneration.

▷ Die Idee, manche adulten Stammzellen könnten mehr als gedacht, kam erstmals auf, als nach Knochenmarkspenden Abkömmlinge der fremden Zellen schließlich in ganz unterschiedlichen Geweben des Empfängers auftauchten. Daraus zogen einige Forscher den Schluss, Stammzellen des Knochenmarks seien unter geeigneten Bedingungen in der Lage, sich am Aufbau praktisch jedes Gewebes zu beteiligen. Ähnliches wurde übrigens auch für so genannte fetale Stammzellen aus Nabelschnurblut vermutet, die den Blutstammzellen ähneln.

Versuche, die erhoffte Vielseitigkeit experimentell direkt am lebenden Organismus zu belegen, lieferten allerdings kein konsistentes Bild. Wie zwei unabhängige Arbeitsgruppen – eine um Leora Balsam an der Universität Stanford (Ka-

lifornien) und eine um Charles E. Murray an der Universität von Washington in Seattle – im März 2004 berichteten, ließ sich trotz Einsatz hochsensitiver Methoden nicht nachweisen, dass Blutstammzellen zur Regeneration eines geschädigten Herzmuskels beitragen.

Was man allerdings immer öfter feststellt: Blutstammzellen fusionieren vielfach mit Zellen des Herzmuskels, der Leber oder des Gehirns. Dieses Phänomen könnte eine Transdifferenzierung vortäuschen. Daher ist bei künftigen Studien zum wahren Potenzial von adulten Stammzellen unbedingt auszuschließen, dass die Zellen nur mit den lokal vorhandenen verschmelzen, statt wunschgemäß neue zu erzeugen.

Trotz allem – zumindest mit gewebespezifischen Stammzellen wurden bereits ermutigende Ergebnisse erzielt. Im Rahmen der deutschen TOPCARE-AMI-Studie bekamen Infarktpatienten mit schweren Schäden des Herzmuskels eigene Herzmuskelvorläuferzellen injiziert, und zwar direkt in das betroffene Areal. Vier Monate später hatte es sich um durchschnittlich fast 36 Prozent verkleinert, die Herzfunktion verbesserte sich um zehn Prozent.

Leider liefern die Gewebe Erwachsener nur eine spärliche Menge an Stammzellen. Dies stellt das größte technische Hindernis dar, das der breiteren klinischen Erforschung solcher Verfahren im Wege steht. Im Knochenmark von Mäusen liegt der Anteil der Stammzellen bei 1 zu 10 000; beim Menschen ist dieses Verhältnis womöglich noch ungünstiger. Zudem gibt es in den meisten Geweben keinen festen Ort für Stammzellen, und sie anhand von Oberflächenmarkern und Genexpressionsmustern zu identifizieren ist bisher nur begrenzt möglich.

Hat man endlich Stammzellen isoliert, so wachsen sie in Kultur sehr langsam und verlangen viel Pflege. Wie gesagt: Über die Faktoren, die im Organismus über das Schicksal von Stammzellen, ob embryonal oder adult, entscheiden, wissen wir noch viel zu wenig. Somit bleibt abzuwarten, ob eine längere Kultivierung ihre Fähigkeit zur Regeneration von Gewebe beeinträchtigt.

Alarm im Gewebe

Statt adulte Stammzellen eines Patienten aufzuspüren, sie zu isolieren, zu kultivieren und dann zu reimplantieren, ist es daher möglicherweise erfolgversprechender, die im Körper versteckten Zellreserven durch Wirkstoffe zu aktivieren. Offenbar reagieren Stammzellen auf gängige chemische Signale des Körpers und lassen sich so an den Ort eines Gewebeschadens führen. Die Hinweise darauf verdichten sich. Eine von uns (Rosenthal) wies kürzlich bei Mäusen nach, dass Stammzellen von weit her zuwandern, wenn das Signalprotein IGF-1 Alarm gibt und sie anlockt (Foto oben).

Um dem Körper eines Tages Hilfe zur Selbsthilfe geben zu können, müssen jedoch die Funktionen solcher Signalfaktoren erst wesentlich besser verstanden werden. IGF-1 etwa könnte – so unser Verdacht – zu noch etwas anderem beitragen: dass einige der geschädigten Zellen im betroffenen Areal in einen multipotenten Zustand zurückkehren und sich dann in die benötigten Typen von Zellen und Geweben differenzieren. Auf diesem Phänomen, fachlich epimorphe Regeneration genannt, basiert die erstaunliche Fähigkeit von Molchen und Zebrafischen, ganze Extremitäten und Organe zu ersetzen.

Der Stein der Weisen in der regenerativen Medizin wäre eine Substanz, die Gewebe zu einer solchen kontrollierten



Entdifferenzierung bewegt – im Grunde also ausdifferenzierte Zellen vor Ort in Stammzellen zurückverwandelt. Nach Substanzen, die dieses Wunder vollbringen sollen, suchen viele Forscher. Einige Erfolge sind ansatzweise bereits zu verzeichnen. Der therapeutische Einsatz der kontrollierten Entdifferenzierung liegt jedoch in weiter Ferne. Ohne ein wesentlich genaueres Verständnis des Verhaltens von Stammzellen adulter oder embryonaler Herkunft wird er höchstwahrscheinlich nicht gelingen.

Wie so oft in der Naturwissenschaft wirft auch die Forschung an Stammzellen mindestens so viele neue Fragen auf, wie sie bisher beantwortet hat – doch sie kommt voran. Die ersten ermutigenden Tests adulter humaner Stammzellen zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden sicherlich Anreiz sein, in naher Zukunft größere Studien durchzuführen. Und angesichts viel versprechender tierexperimenteller Daten sind bereits in Kürze erste klinische Studien zum Einsatz von ES-Zellen bei degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems zu erwarten.

Was immer auch an Problemen besteht – das Ziel, Ersatzzellen zu erzeugen und Organe zu regenerieren, halten wir für realistisch und erreichbar. Die Hindernisse auf dem Weg dorthin sind groß, doch nicht unüberwindlich. ◁



Robert Lanza ist medizinischer Direktor der Firma Advanced Cell Technology und

lehrt zugleich am Institut für Regenerative Medizin an der Wake-Forest-Universität in Winston-Salem (Nordcarolina). Seine Forschungsarbeiten konzentrieren sich derzeit auf embryonale Stammzellen. **Nadia Rosenthal** leitet das Europäische Molekularbiologische Labor (EMBL) in Rom und das Mausbiologie-Programm. Sie erforscht unter anderem die Regeneration neuromuskulärer und kardialer Gewebe mit Stammzellen.

Stammzellen. Von E. J. Wormer. Lingen-Verlag, Köln 2003

Regeneration of the infarcted heart with stem cells derived by nuclear transplantation. Von Robert Lanza et al. in: Circulation Research, Bd. 94, Nr. 6, S. 820, 2004

Prometheus's vulture and the stem-cell promise. Von Nadia Rosenthal in: New England Journal of Medicine Bd. 349, Nr. 3, S. 267, 17. Juli 2003

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.