

Forschung im Überblick

Mehr als 350 Unternehmen konzentrieren sich auf diesen medizinischen Bereich.

Dem Amerikaner James Thomson gelingt erstmals im November 1998, menschliche Embryonalzellen im Labor zu kultivieren. Mit einem Mal scheinen Visionen zum Greifen nahe: neue Neuronen für Parkinson-Patienten, Nervenzellersatz für Opfer eines Schlaganfalles und des Hirnabbaus, Herzmuskelgewebe nach Infarkt und bei Herzinsuffizienz, Leberzellersatz bei Leberversagen, Hautzellen für Brandverletzte und vieles mehr. Inzwischen betreiben weltweit mehr als 350 Unternehmen die Stammzellforschung und -anwendung (davon 80 börsennotiert).

Definition, Arten, Ziel der Anwendung

Stammzellen sind unreife Zellen, deren Entwicklung noch nicht festgelegt ist und die sich in die unterschiedlichsten Zelltypen differenzieren können (prospektive Potenz). Sie können sich sowohl beliebig vermehren und dabei ihre Multipotenz behalten als auch unter dem Einfluss verschiedener Faktoren (zum Beispiel Wachstumsfaktoren, genetische Faktoren, Nährstoffe) des Umgebungsmilieus zu Organzellen und Geweben differenzieren.

Je nach den Entwicklungsperspektiven werden totipotente und pluripotente Stammzellen unterschieden. Totipotente Stammzellen (gleich omnipotent) können zu einem vollständigen Lebewesen heranreifen. Dies gilt für Zellen eines menschlichen Embryos bis zum Achtzellstadium.

Pluripotente (multipotente) Stammzellen sind solche, aus denen sich die verschiedensten Gewebe des menschlichen Körpers entwickeln können. Ein komplettes Individuum kann aus diesen Zellen jedoch nicht mehr entstehen. Zu ihnen gehören die embryonalen Stammzellen und als nichtembryo-

nale Stammzellen die Nabelschnurstammzellen, sowie die adulten – erwachsenen – Stammzellen.

Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) werden dem Embryo aus der inneren Zellmasse der Blastozyste entnommen. In diesem Stadium sind sie nicht mehr totipotent. Dies bedeutet, dass aus ih-



Eine menschliche Stammzellenkolonie wächst auf einer embryonalen Mauszelle. Foto: dpa

nen kein eigenständiges Lebewesen mehr entstehen kann (3). Sie können jedoch noch zu mehr als 200 verschiedenen Gewebetypen heranwachsen. Embryonale Stammzellen werden auf drei Arten gewonnen:

- Aus überzähligen Embryonen:

In seltenen Fällen werden bei künstlichen Befruchtungen nicht alle Embryonen in den Uterus der Frau transferiert. Sie lagern kryokonserviert in den Labors. In Deutschland sind im Unterschied zu anderen Staaten solche Fälle selten, weil hier laut Embryonenschutzgesetz keine Embryonen, sondern lediglich Vorkernstadien (Pronukleusstadien) kryokonserviert werden dürfen. Nur in seltenen Fällen, in denen eine Frau die Fruchtbarkeitsbehandlung überraschend abbrechen muss, sind aus den Vorkernstadien bereits Embryonen entstanden, die nicht übertragen wer-

den. In Deutschland wird die Anzahl dieser so genannten verwaisten Embryonen auf etwa 150 bis 200 geschätzt.

- Aus abortierten Fetten:

Primordiale Keimzellen werden nach legal induziertem oder spontanem Abort aus fünf bis neun Wochen alten Fetten isoliert und unter Kulturbedingungen zu Stammzellen weiterentwickelt. Aus hierdurch generierten pluripotenten Stammzelllinien konnten neuronale und auch myokardiale Zellarten entwickelt werden (28).

- Therapeutisches Klonen:

Dabei wird eine Eizelle entkernt und mit dem Erbmateriale einer Körperzelle versehen. Es entsteht eine Zelle, die sich wie ein normaler Embryo bis zum Blastozystenstadium weiterentwickelt. Dieses Verfahren hat für den Spender der Körperzelle den Vorteil, dass die entstehenden Stammzellen genetisch seinen Körperzellen ähnlich sind.

In Deutschland ist die Gewinnung von embryonalen Stammzellen nach den drei genannten Verfahren nicht erlaubt, sondern lediglich der Import von vorhandenen, in Laboratorien verschiedener Länder gezüchteten Stammzelllinien seit Januar 2002 gesetzlich möglich. Nicht alle bisherigen Stammzelllinien gelten jedoch als stabil genug für entsprechende Forschungen. Mit Altern der Zelllinien durch Verkürzung der Telomere ist möglicherweise zu rechnen. In-vivo-Untersuchungen zeigen, dass die Lebensdauer embryonaler Stammzellen offenbar verkürzt ist. Außerdem ist nach Transfusion embryonaler Stammzellen über das Auftreten von Teratokarzinomen berichtet worden.

Nichtembryonale Stammzellen

Die Nabelschnurstammzelle ist eine pluripotente Stammzelle. Der Vorteil gegenüber der adulten Stammzelle in späteren Lebensjahren besteht darin, dass das Nabelschnurblut noch weitgehend durch Keime und mögliche maligne transformierte Zellen unbelastet zu sein scheint. Der Nachteil ist die relativ geringe Zahl, die bei der Anwendung im Erwachsenenalter eine vorherige Vermehrung der Zellen (Expansion) erforderlich macht, sowie die noch bestehende Problematik des Alterns der Zel-

len während der Expansion. Bezüglich der Expansion von Stammzellen scheint in diesem Jahr ein Fortschritt gelungen zu sein, mit der Entwicklung eines Prototyps zur membranseparierten Kolutivierung von Stammzellen im Forschungszentrum Jülich. Nach Untersuchung noch offener Fragen kann gegebenenfalls mit einem klinischen Einsatz des Systems in zwei Jahren gerechnet werden (20). Die Frage der Gewebzüchtung aus Nabelschnurstammzellen mit unterschiedlichster Zielrichtung bietet außerordentliche Möglichkeiten.

Adulte Stammzellen: Als adulte Stammzellen werden die Zellen bezeichnet, die in einem Organ für die Regeneration dieses Organs zur Verfügung stehen und vom Organismus für diese Aufgabe vorgehalten werden. Diese Zellen wurden bisher als monopotent angesehen, nur für die eine Aufgabe vorbereitet, ihr Organ regenerationsfähig zu halten.

In den letzten zwei Jahren sind zahlreiche Ergebnisse berichtet worden, die jedoch auch für die adulten Stammzellen eine Multipotenz nachweisen. Nachdem tierexperimentell 2001 nachgewiesen werden konnte, dass Knochenmarkstammzellen nekrotische Muskelzellen nach Herzinfarkt ersetzen und Funktion sowie Überleben der Versuchstiere verbessern können (12, 21, 22, 27) wurde im Juli 2001 bereits von Strauer et al. (29) über sechs Knochenmarkstammzelltransfusionen bei Patienten mit Zustand nach Infarkt berichtet.

Mittlerweile hat die gleiche Arbeitsgruppe bereits 23 Patienten behandelt, bei denen eigene Knochenmarkzellen über den Herzkatheter in die zerstörte Herzmuskelregion eingeleitet wurden und damit die Herzmuskelfunktion erhalten werden konnte. Revaskularisation und funktionelle Wiederherstellung von Infarktmyokard werden auch von Kocher et al. beschrieben (12, 13).

Die Aufsehen erregenden Berichte folgten in den letzten Monaten. In der Januarausgabe 2002 des „New England Journal of Medicine“ (26) wurde über acht männliche Patienten nach Herztransplantation mit einem weiblichen Spenderherzen berichtet, bei denen aufgrund unterschiedlicher Todesursachen zwischen vier bis 552 Tage nach der Herztransplantation eine Autopsie

erfolgt war. Dabei zeigten sich auch hier Y-Chromosomen-positive Herzmuskelzellen in den weiblichen Spenderherzen. Dies kann nur durch mit dem Blut in die Organe herangebrachten Stammzellen erklärt werden. Diese Ergebnisse führten zu einem „Editorial“ (6) in der gleichen Ausgabe des New England of Medicine mit den Statements: „Methoden, Knochenmarkstammzellen systemisch anzuwenden, werden bereits in der klinischen Praxis erprobt. Therapieziele, die bisher in das Reich der Träume gehörten, sind jetzt realistische Ziele, die schon bald verwirklicht werden.“

Wie brisant die Thematik ist, zeigt, dass zwei Monate später in der Ausgabe vom 17. März 2002 des New England Journal über das Generieren von Hepatozyten und epithelialen Zellen durch periphere Blutstammzellen berichtet wird (14). Dies führte zu einem Editorial in der gleichen Ausgabe unter dem Thema „Can human hematopoietic stem cells become skin, Gut, or Liver Cells?“ (1). Experimentelle Ergebnisse zur Regeneration von Leberzellen aus Knochenmarkstammzellen liegen weiterhin vor (2, 9, 17, 23, 30).

Auch das Generieren von Muskelzellen (8, 11, 18), Nierenzellen (10, 24), Alveolarepithel der Lungen (15) und Purkinje-Neuronen (25) aus Knochenmarkstammzellen ist mitgeteilt. Erfolgreiche Therapieversuche bei Morbus Parkinson durch Injektionen dopaminproduzierender Nervenstammzellen wurde aus der Gruppe A. Björklund (5) berichtet. Dabei wurden aus fetalem menschlichen Zwischenhirn gewonnene Stammzellen, die aus abortierten Feten zubereitet wurden, stereotaktisch injiziert. Die Erwartung ist berechtigt, dass auch hier die adulte Stammzelle des potenziellen Empfängers Möglichkeiten eröffnet.

Weiterhin liegen Berichte über das Generieren von Knorpel- und Knochenzellen aus Blutstammzellen und darüber vor, dass in Fettzellgemischen, die bei kosmetischen Absaugverfahren von Bauchdeckenfett gewonnen wurden, Stammzellen generiert werden konnten, die Knochen-, Knorpel- und Muskelgewebe differenzierten.

Die Untersuchung der Arbeitsgruppe von Catherine Verfaillie (31) beweist in exakter Versuchsanordnung, dass aus iso-

lierten Knochenmarkstammzellen Gewebe aller drei Grundgewebeschnichten (Endo-, Meso- und Ektoderm) des Körpers gezüchtet werden können, und erhärtet so den Beweis der Multipotenz der adulten Stammzelle. Die adulte Stammzelle ist somit offensichtlich multipotent (16, 19). Dabei ist die Gesamtheit ihrer Möglichkeiten zur Differenzierung noch nicht annähernd komplett erforscht.

Möglichkeiten der Therapie

- Organersatz und Knochenmarkersatz:

Die Ersatztherapie mit Stammzellen findet in der Hämato-Onkologie seit Jahrzehnten statt. Bevor es möglich war, die Stammzellen aus dem peripheren Blut zu isolieren, wurde das Knochenmark durch multiple Punktionen eines Spenders in Narkose gewonnen. Seit der Stammzellgewinnung aus der Nabelschnur und dem peripheren Blut ist die Knochenmarktransplantation prozentual deutlich rückläufig.

- Organersatztherapie durch Stammzelltherapie:

Die neuesten Daten zeigen, dass offensichtlich die hämatopoetische Stammzelle in der Lage ist, sich unter dem Einfluss von Organgewebe oder bisher unbekannter Faktoren in Herzmuskelzellen, Leberzellen, Epithelialzellen und neuronalen Zellen zu differenzieren. Ob dies dazu führt, dass Stammzellsuspensionen einem erkrankten Organ direkt injiziert werden und dort immer sesshaft und in die organspezifischen Zellen umgewandelt werden (homing), oder ob sie gegebenenfalls vorprogrammiert werden müssen, ist zurzeit noch offen.

Noch im Versuchsstadium befindet sich der Einsatz von Nabelschnur-stammzellen zur Senkung der Rate an Hirnschädigung, insbesondere bei extrem früh geborenen Kindern (4).

- Organersatz durch Tissue-Engineering:

Eine weitere Möglichkeit bietet die Stammzelle in Form von Züchtung reimplantierbarer Körperzellen. Dazu gehören (bereits intensiv beforscht) die Generation von Hautzellen, zur Deckung von Hautdefekten, zum Beispiel nach Verbrennungen, aber auch

für die Zukunft das Generieren von anderen Zellsystemen, beispielsweise Knorpelzellen für die Behandlung der Arthrose, und viele andere Einsatzgebiete. Die bisher diskutierten Möglichkeiten des Organersatzes benutzen Stammzellen vom gleichen Spender. Sie sind also autolog. Die im Folgenden bei der Tumorthherapie zu besprechenden Stammzellen stammen von fremden Spendern, sie sind also allogene.

- **Tumorthherapie mit Stammzellen:**

In der Tumorthherapie wird ausgenutzt, dass allogene infundierte Fremdspender-Stammzellen als unerwünschte Wirkung zwar die Körperzellen des Empfängers (Spender gegen Wirt gleich Graft-versus-host-Reaktion) angreifen, aber auch als erwünschte Wirkung die Tumorzellen des Empfängers vernichten (Graft-versus-Tumor gleich Spende gegen Tumoreffekt). Es ist zu erwarten, dass mittels allogener Transplantation auch bei gewissen soliden Tumoren die Beseitigung einer minimalen residualen Erkrankung möglich werden kann.

- **Gewinnung von Nabelschnur- und adulten Stammzellen:**

Nabelschnurblutentnahme: Das Nabelschnurblut kann nach der Geburt ohne jegliche Beeinträchtigung des Neugeborenen und der Mutter gesammelt und konserviert werden. Nach Abnabelung des Neugeborenen kann die Nabelschnur unter sterilen Bedingungen punktiert und das in der Nabelschnur und Plazenta enthaltene Blut gesammelt werden. Es ist wichtig, dass das entnommene Nabelschnurblut innerhalb von 24 Stunden präpariert und in flüssigem Stickstoff kryokonserviert wird, entweder zur späteren allogenen Anwendung (ungerichtete Spende) oder zur familiär allogenen/autologen Anwendung (gerichtete Spende). Die Fähigkeit der Stammzellen, sich zu vermehren, nimmt ab, je länger das Blut unpräpariert bleibt.

Die meisten der mit Stammzellen behandelbaren Erkrankungen erfordern zwangsläufig eine Transplantation von körpereigenem Gewebe, das zum Zeitpunkt der Erkrankung oft nicht zur Verfügung steht. Die individuelle Einlagerung von Nabelschnurblut umgeht dieses Problem durch lebenslange Konservierung von körpereigenen Stammzellen nach der Geburt. Diese Stammzellen können dem Spender jederzeit auf

Abbruch zur Verfügung stehen (biologische Lebensversicherung).

Das Problem der manchmal zu geringen Zahl an Stammzellen im Nabelschnurblut, welche dann für die Therapie zahlenmäßig nicht ausreichen, scheint durch die seit kurzem mögliche In-vitro-Expansion (Vermehrung im Labor) gelöst zu werden (7, 20). In den meisten Fällen stellt sich außerhalb der Onkologie die Frage autolog oder allogene nicht, sondern die Art der Anwendung ist, wie zum Beispiel das kommende Tissue-Engineering, zwangsläufig in autologer Anwendung körpereigener Stammzellen günstiger. Die Einlagerung der Stammzellen kann lebensrettend sein, umso mehr, als sie auch Behandlungschancen für Erkrankungen darstellt, die üblicherweise erst in der zweiten Lebenshälfte auftreten.

Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen bei Erwachsenen

Grundsätzlich könnte an die Anwendung von Stammzellen aller Organe für die oben erwähnten Therapiemöglichkeiten menschlicher Erkrankungen gedacht werden. Für die praktische Anwendung bietet sich jedoch die offenbar multipotente hämatopoetische Stammzelle (die CD-34-Zelle) deshalb an, weil sie vergleichsweise einfach zu gewinnen beziehungsweise in ausreichender Zahl anzureichern ist.

Die hämatopoetische Stammzelle ist durch das Oberflächenantigen CD-34 charakterisiert und mittels monoklonaler Antikörper quantitativ zu bestimmen. Mittels Stimulationsfaktoren (zum Beispiel G-CSF) bei Normalpersonen oder in der Regenerationsphase nach Zytostatikatherapie (bei gleichzeitiger Anwendung von Stimulationsfaktoren) können die CD-34-Zellen im peripheren Blut auf das Hundert- bis Tausendfache gesteigert werden. In dieser Phase gelingt es dann leicht, durch Differenzialzentrifugation aus dem peripheren Blut den CD-34-Stammzellanteil auf die für eine Transplantation benötigte Zellzahl von über 2 Mio./kg Körpergewicht anzureichern. Danach können sie eingefroren und am Tag der Reinfusion aufgetaut und infundiert werden. Sie können aber auch un-

mittelbar nach Gewinnung in konzentrierter Zahl, zum Beispiel nach Infarkt und Zuständen nach Zelluntergang, in anderen Organen reinfundiert werden. Im Rahmen eines Tissue-Engineerings können sie in Zellkulturen zu anderen Organzellen weiterentwickelt werden.

Zusammenfassung

Die dargestellten Untersuchungen in der Stammzellforschung mit Nabelschnur-stammzellen und adulten Stammzellen weisen auf eine Multipotenz dieser Stammzellen hin. Die autolog anwendbare adulte Stammzelle und die Nabelschnurstammzelle wären als Zellersatz vieler Organe körpereigen und damit ohne Gefahr von Abstoßungsreaktionen und von geringer Gefahr einer Tumorentstehung. Die neuesten Daten lassen deshalb die Annahme zu, dass in naher Zukunft die adulte Stammzelle und die Nabelschnurstammzelle den Zellersatz aller ausfallenden Organe gewährleisten kann. Damit würde die Arbeit mit embryonalen Stammzellen, welche ethisch bedenklich ist, in vielen experimentellen und therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten ersetzt werden. Für die therapeutische Anwendung wäre dann denkbar, dass

a) das kostbare Nabelschnurblut nicht verworfen, sondern für verschiedenste Anwendungsbereiche kryokonserviert wird und

b) die Erwachsenenstammzellen, wie jetzt schon in der Hämato-Onkologie, in großer Zahl für die einzelnen Anwendungsgebiete gewonnen oder aber bereits in einem Alter, in dem Vorinfektionen und Zellalterung mit Verlust von Entwicklungspotenz seltener sind, eingefroren (kryokonserviert) werden, zum Beispiel im Alter von 18 Jahren.

Anschriften der Verfasser:

Dr. med. Georg Döhmen
IVF-Zentrum Mönchengladbach
Von-Groote-Straße 175, 41066 Mönchengladbach
E-Mail: info@kindwunsch.de

Prof. Dr. med. Hans Edgar Reis
Chefarzt der Medizinischen Klinik I
Kliniken Maria Hilf GmbH, St. Franziskus
Viersener Straße 450, 41063 Mönchengladbach

Eine Langversion des Textes sowie Literaturangaben finden Sie auf den Internetseiten des Deutschen Ärzteblattes unter www.aerzteblatt.de, Rubrik DÄ plus/Zusatzinfo