

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Punzel M, Ho AD

Adulte Stammzellen - Bausteine für eine neue regenerative Medizin?

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2002; 20 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 14-14*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2002; 20 (3)
(Ausgabe für Österreich), 14-17*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





Adulte Stammzellen – Bausteine für eine neue regenerative Medizin?

M. Punzel, A. D. Ho

Die Entdeckung der hämatopoetischen Stammzellen (HSC) im Knochenmark der Maus im Jahre 1963 prägt die bis heute gültige Definition, daß Stammzellen sowohl die Fähigkeit zur unlimitierten Selbsterneuerung wie auch zur Differenzierung in alle Linien der Blutzellentwicklung haben [1, 2]. Ausgehend von dieser erstmaligen Beschreibung von HSC als somatische Stammzellen konnten in dem historisch kurzen Zeitraum von weniger als 20 Jahren Transplantationen mit diesen Stammzellen in die klinische Praxis umgesetzt werden. Für die Entwicklung und den Erfolg dieser neuartigen Therapie wurde ihr Pionier E. Donnal Thomas 1990 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Weltweit werden heute an die 100.000 solcher Transplantationen pro Jahr durchgeführt. Diese Therapie hat sich inzwischen für viele maligne Erkrankungen als Routinetherapie etabliert und wird derzeit auch für Autoimmunerkrankungen geprüft [3]. Für die Transplantation können Stammzellen des Patienten selbst (autolog) oder von einem gewebesidentischen Spender (allogen) aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut gewonnen und nach einer Konditionierungstherapie transplantiert werden. Die klinischen Erfahrungen mit dieser Therapie haben gezeigt, daß die Stammzellen nach der Übertragung in ein Blutgefäß des Patienten den Weg zu ihren Nischen im Knochenmark finden, in denen sie sich einnisten und vermehren, um sich dann sehr schnell wieder in alle Zellen des peripheren Blutes zu differenzieren.

Ontogenetisch sind die hämatopoetischen Stammzellen „alt“. Im Gegensatz zu den totipotenten embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) erscheinen HSC erst nach der

5. Gestationswoche beim Menschen. Dazwischen liegen entwicklungsbiologisch unterschiedlich pluripotente Stammzellen, von denen sich die gewebsspezifischen Vorläuferzellen ableiten. Am Ende der Reifungsprozesse finden wir dann die terminal differenzierten somatischen Zellen, welche die Größe, Form und Funktion der verschiedenen Organsysteme determinieren.

Die gegenwärtigen Hoffnungen und Kontroversen, die sich mit der Stammzellforschung verbinden, gehen auf zwei bahnbrechende Entdeckungen zurück: Den Nachweis der vollständigen genetischen Reprogrammierbarkeit eines somatischen Zellkerns mit der erfolgreichen Klonierung des Schafes „Dolly“ [4], sowie die Generierung von humanen embryonalen Zelllinien (ES-Zelllinien) [5]. Selten zuvor haben wissenschaftliche Entdeckungen einen derartigen Einfluß auf die öffentliche Diskussion und die Gesellschaft gehabt, da sie Perspektiven für eine völlig neue „regenerative“ Medizin eröffnen [6].

Die Verfügbarkeit von totipotenten Zellen aus ES-Zelllinien stellt theoretisch eine nicht versiegende Stammzell-Quelle für die Forschung, aber auch für eine mögliche klinische Anwendung dar [5, 7]. Es ist inzwischen anerkannt, daß bestimmte Organfunktionen durch die Transplantation „vordifferenzierter“ ES-Zellen wiederhergestellt werden können. So konnte etwa eine Myelinisierungsstörung des Zentralnervensystems, wie sie beim Menschen z. B. bei der Multiplen Sklerose vorkommt, in einem Mausmodell durch ES-Zellen korrigiert werden [8]. Auch konnten ES-Zellen in dopaminerge Neurone differenziert werden, was neue therapeutische Möglichkeiten für die Parkinson-Erkrankung eröffnet [9]. Eine Differenzierung dieser Zellen in Insulin-produzierende Inselzellen der Bauchspeicheldrüse [10] oder in funktionsfähige Kardiomyozyten [11] konnte ebenfalls experimentell bestätigt werden. Bis zu einer möglichen klinischen Anwendung müssen aber noch viele ungelöste wissenschaftliche Fragen beantwortet werden, so z. B. die Problematik einer Abstoßung dieser Zellen oder die Gefahr der Entwicklung von malignen Tumoren (Teratome). Auch stellt die Isolierung von ES-Zellen aus menschlichen Embryonen die Gesellschaft vor schwierige ethische, moralische und rechtliche Probleme.

Verschiedene Entdeckungen der letzten Zeit lassen aber bei den ontogenetisch ältere-

ren, adulten Stammzellen völlig „neue Fähigkeiten“ vermuten. Abhängig von dem umgebenden Milieu zeigen diese Vorläuferzellen eine bisher nicht beobachtete Vielseitigkeit: Verschiedene Zelltypen sind in der Lage, sich in andere als ihre ursprünglich genetisch bestimmte Differenzierungsrichtung umzuwandeln. Fast wöchentlich erscheinen neue Forschungsberichte über dieses sogenannte Plastizitätspotential der adulten Stammzellen. Zu den adulten Stammzellen im weitesten Sinne zählen wir alle Zellen aus postembryonalen Geweben: periphere Blutzellen, Knochenmarkszellen und fötale Zellen, z. B. aus Nabelschnurblut. Die ermutigenden Ergebnisse mit adulten, also ethisch unproblematischen Stammzellen werden jedoch weitgehend von den Debatten um die embryonalen Stammzellen in den Hintergrund gedrängt. Obwohl adulte Stammzellen mit großer Wahrscheinlichkeit im Gegensatz zu den embryonalen Stammzellen nicht mehr pluripotent sind, sich also nicht von einer Einzelzelle ausgehend in sämtliche Gewebe umwandeln können, so bestätigen doch die atemberaubenden Fortschritte der adulten Stammzellforschung, daß das biologische Potential dieser Zellen zur Hoffnung berechtigt, eine zu embryonalen Stammzellen alternative Quelle für die regenerative Zelltherapie zu werden.

Im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen, die aus dem inneren Zellhaufen der Blastozyste stammen, sind adulte Stammzellen nicht durch ihre Herkunft definiert. Neben den bereits lange bekannten Blutstammzellen sind im Knochenmark auch andere sogenannte mesenchymale Stammzellen identifiziert worden [12, 13], die sich sowohl von ihren Oberflächenmerkmalen als auch funktionell von Blutstammzellen unterscheiden. Diese Zellen mesodermalen Ursprungs sind ebenfalls in der Lage, sich selbst zu erneuern, als auch in reife Zellen und Gewebe aller 3 Keimblätter zu differenzieren [14]. Da in jüngster Zeit adulte Stammzellen neben dem Knochenmark auch in vielen anderen Organen nachgewiesen wurden, u.a. im Gehirn [15], Leber [16, 17], Muskulatur [18], Haut [19], Gefäßen [20] und auch in der Bauchspeicheldrüse [21], ist es bis heute völlig unklar, in welcher Beziehung diese adulten Stammzellen zueinander stehen. Es gibt Hinweise, daß diese Zellen gewebsspezifische Vorläufer sind, die sich unter bestimmten Bedingungen auch in andere Zelltypen „trans-“ differenzieren können. So wurde experi-

mentell bestätigt, daß neuronale Stammzellen sich in reife Blutzellen umprogrammieren lassen und umgekehrt [22, 23]. Andererseits wurden multipotente adulte Vorläuferzellen, die ursprünglich aus dem Knochenmark stammen, auch in anderen Organen, wie z. B. der Skelettmuskulatur identifiziert [24]. Diese Ergebnisse machen deutlich, wie schwierig eine exakte Identifizierung und Klassifizierung von adulten Stammzellen ist, vergegenwärtigen aber auch das faszinierende biologische Potential dieser Zellen. Mit diesem neu entdeckten Plastizitätspotential der adulten Stammzellen, die schon seit Jahren in der klinischen Transplantationsmedizin sicher eingesetzt werden, sind sehr schnell, vielleicht zu schnell, Hoffnungen auf eine neue regenerative Stammzellmedizin geweckt worden. Es ist noch völlig unklar, ob adulte Stammzellen nach einer Transplantation wirklich ausgefallene Organfunktionen ersetzen können. Wir wissen, daß diese Zellen in verschiedenen Organen existieren, dort aber sehr rar und nur schwierig zu identifizieren sind. Es ist aber gelungen, diese Zellen für mehrere Monate im Labor zu kultivieren und undifferenziert zu vermehren [14]. Das biologische Prinzip der Plastizität konnte in Tierversuchen eindrucksvoll belegt werden: So konnten Zellen aus dem Knochenmark sich in Knorpel-, Knochen-, Alveolar-, Leber-, Sehnen-, Skelett- und Herzmuskelzellen umwandeln [13, 14, 25–31]. Wir wissen aber noch nicht, welche Signale für die Umprogrammierung der Stammzellen zum gewünschten Zielgewebe verantwortlich sind und woher die Signale kommen. Es gibt erste Hinweise, daß die Zellen unter Umständen selbst den Ort erkennen, „wo sie gebraucht werden“. So wandern z. B. Knochenmarkszellen im Mausmodell aus dem Blut direkt in geschädigte Herzmuskelabschnitte und regenerieren hier das Gewebe und die notwendigen Gefäße nach einem Herzinfarkt [32]. Nach diesen Erkenntnissen laufen auf diesem Gebiet inzwischen auch die ersten Versuche in der klinischen Medizin [33].

Aber auch die adulte Stammzellforschung wird sich in zunehmendem Maße ethischen Fragen stellen müssen: Basierend auf ersten wissenschaftlichen Erkenntnissen gibt es kommerzielle Bestrebungen, sogenannte Xenotransplantate mit Stammzellen zu produzieren. Es konnte gezeigt werden, daß nach der Injektion von adulten Schaf-Stammzellen in artfremde Föten (Schwein) chimäre Tiere geboren werden,

die dann nach dem Heranwachsen als gezüchteter chimärer Organlieferant für den Stammzellspender dienen können. Die Toleranz der Schafzellen in einer artfremden Spenderleber (Schwein) bildete die Grundlage für den nachgewiesenen praktischen Erfolg dieser Xenotransplantationen. Das National Institute of Standards and Technology (NIST) der USA stellte im Jahr 2000 mehrere Millionen Dollar für die Entwicklung eines Xenotransplantationsprogrammes zur Verfügung. Das Ziel ist, humane Stammzellen von Patienten, die in absehbarer Zeit eine Organtransplantation benötigen, in Schweineföten zu transplantieren und nach der Geburt und dem Heranwachsen des chimären Tieres zu einer bestimmten Größe, das benötigte Organ zu entnehmen und es dem Patienten zu transplantieren.

Mehr und mehr verabschiedet sich die Stammzellforschung auch aus dem akademischen Umfeld und transferiert in die wirtschaftlichen Zwänge des Marktes. Längst ist der Kampf um Patente und Urheberrechte entbrannt, denn das Potential erscheint grenzenlos. Das amerikanische Nachrichtenmagazin Newsweek erschien kürzlich mit der Titelseite „Stem Cell Wars“ (Stammzellkrieg). Das verdeutlicht, daß auch die Anwendung der eigentlich ethisch unproblematischen adulten Stammzellen gesellschaftliche Konflikte initiieren kann.

Vor einem halben Jahrhundert begründet, hat sich die humane Stammzellforschung in den letzten 3 Jahren als eine der wichtigsten Disziplinen der Biomedizin etabliert und hat die Fähigkeit, nicht nur die Medizin, sondern auch viele Bereiche der Gesellschaft zu revolutionieren. Um die Komplexität der Differenzierungswege und die Möglichkeiten der Beeinflussung des Zellschicksals vollständig entschlüsseln zu können, sollten wir aber alle Möglichkeiten der Forschung sowohl an adulten als auch an embryonalen Stammzellen offen halten. Nur so werden wir in der Lage sein, Stammzellen, embryonal und/oder adult, letztendlich als „regenerative“ Bausteine für bestimmte Indikationen zu etablieren.

LITERATUR

1. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *J. Cell Comp Physiol* 1963; 62: 327–32.
2. Becker A, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 452–5.
3. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Blood* 2002; 99: 768–84.
4. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810–3.
5. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145–7.
6. Vogel G. Breakthrough of the year. Capturing the promise of youth. *Science* 1999; 86: 2238–9.
7. Shambloot MJ, Axelman J, Littlefield JW, Blumenthal PD, Huggins GR, Cui Y, Cheng L, Gearhart JD. Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 113–8.
8. Bruestle O, Jones KN, Learish RD, Karram K, Choudhary K, Wiestler OD, Duncan ID, McKay RD. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 1999; 285: 754–6.
9. Lee SH, Lumelsky N, Lorenz S, Auerbach JM, McKay RD. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nature Biotech* 2000; 18: 675–9.
10. Soria B, Roche E, Berna E, Leon-Quinto T, Reig JA, Martin F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000; 49: 1–6.
11. Klug MG, Soonpa MH, Koh GZ, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J Clin Invest* 1996; 98: 216–24.
12. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143–7.
13. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369–77.
14. Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. *Blood* 2001; 98: 2615–25.
15. Morrison SJ. Neuronal potential and lineage determination by neural stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 666–72.
16. Vessey CJ, de la Hall PM. Hepatic stem cells: a review. *Pathology* 2001; 33: 130–41.
17. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Bogggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168–70.
18. Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14482–6.
19. Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering – current challenges and expanding opportunities. *Science* 2002; 295: 1009–14.
20. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhardt D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts

prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature Medicine* 2001; 7: 430–6.

21. Soria B. In-vitro differentiation of pancreatic beta-cells. *Differentiation* 2001; 68: 205–19.

22. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290: 1779–82.

23. Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999; 283: 534–7.

24. Kawada H, Ogawa M. Bone marrow origin of hematopoietic progenitors and stem cells in murine muscle. *Blood* 2001; 98: 2008–13.

25. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nature Medicine* 2000; 6: 1229–34.

26. Dennis JE, Merriam A, Awadallah A, Yoo JU, Johnstone B, Caplan AI. A quadripotential mesenchymal progenitor cell isolated from the marrow of an adult mouse. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 700–9.

27. Remy-Martin JP, Marandin A, Challier B, Bernard G, Deschaseaux M, Herve P, Wei Y, Tsuji T, Auerbach R, Dennis JE, Moore KA, Greenberger JS, Chabord P. Vascular smooth muscle differentia-

tion of murine stroma: a sequential model. *Exp Hematol* 1999; 27: 1782–95.

28. Bruder SP, Jaiswal N, Ricalton NS. Mesenchymal stem cells in osteobiology and applied bone regeneration. *Clin Orthop* 1998; 355: 247–56.

29. Fukuda K. Generation of cardiomyocytes from mesenchymal stem cells. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* 2000; 45: 2078–84.

30. Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, Leeper DB, Sokolov BP, Pollard MD, Bagasra O, Prockop DJ. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1995; 92: 4857–61.

31. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32: 11–6.

32. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li BS, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701–5.

33. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 932–8.



M. Punzel

Geboren 1963. Medizinstudium von 1985 bis 1991 an der Universität Leipzig. Mediziner-Diplom der DDR 1989 am Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Leipzig. Von 1991 bis 1995 Ausbildung in Innerer Medizin an der Medizinischen Klinik der Universität Leipzig. Dissertation 1995 am Institut für Pathobiochemie der Universität Leipzig. Postdoctoral Fellowship von 1996 bis 1998 am Department of Medicine, Division of Hematology, University of Minnesota, USA. Seit 1999 wissenschaftlicher Angestellter der Medizinischen Poliklinik der Universität Heidelberg (Prof. Dr. A. D. Ho). Seit 2000 Leiter des Stammzellforschungslabors. Seit 1998 Mitglied der International Society of Experimental Haematology (ISEH), seit 2000 Mitglied der Deutsch-Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie/Oncologie (DGHO). Zahlreiche Publikationen und Buchbeiträge.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Michael Punzel
Medizinische Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg,
D-69115 Heidelberg, Hospitalstraße 3
e-mail: michael_punzel@med.uni-heidelberg.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)