

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Kongreßbericht: ROLDUC-Workshop: "Perspectives and Potentials of Embryonic Stem Cells" - 31. März-2. April 2006. Workshop zur Emeritierung von Professor Dr.

Henning M. Beier

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2006; 3 (3), 202-204

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

ROLDUC-WORKSHOP: „PERSPECTIVES AND POTENTIALS OF EMBRYONIC STEM CELLS“

31. MÄRZ BIS 2. APRIL 2006

Workshop zur Emeritierung von Professor Henning M. Beier

VOM „STEM CELL CLUSTER“ ÜBER „STEM CELL CYSTS“ – EIN WEG AUS DEM DILEMMA DER FORSCHUNG MIT HUMANEN EMBRYONALEN STAMMZELLEN?

An Visionen zu möglichen therapeutischen Applikationen von Stammzellen herrscht kein Mangel: Die Hoffnungen reichen von Gewebetransplantationen bis hin zum Test von Medikamenten in der Gewebekultur. Jedoch hat der Transfer von somatischen Zellkernen in entkernte Eizellen beim Menschen – die Klonierung – bis heute keine humanen embryonalen Stammzell-Linien hervorgebracht. Die Forschung an embryonalen Stammzellen bleibt daher abhängig von „überzähligen“ Embryonen aus der IVF-Therapie. Von diesen scheint nur ein Teil biologisch soweit intakt zu sein, daß sich daraus Stammzell-Linien gewinnen lassen. Ein hochkarätiges „Update“ zum Stand der Forschung und zu den Perspektiven vermittelte der diesjährige ROLDUC-Workshop, der aus Anlaß der bevorstehenden Emeritierung von Professor Henning M. Beier international renommierte Wissenschaftler in das Aachener Dreiländereck führte.

Deutschland hat mit dem Embryonenschutzgesetz (ESchG) und dem Stammzellgesetz (StZG) äußerst restriktive Forschungsbedingungen geschaffen. Trotz dieser Hürden kommen zwei der aufregendsten aktuellen Entwicklungen aus unserem Lande, aus Münster und aus Göttingen: **Professor Hans Schöler** und sein Team haben einen Weg gefunden, über den sich „politisch korrekte“ Stammzell-Linien herstellen lassen. Dieser neue Weg beginnt mit der Ausschaltung eines Gens für die Trophoblastzell-Differenzierung und führt über „Stammzell-Kugelhäufen“ („stem cell cluster“) und daraus entstehende „Stammzell-

Zysten“ („stem cell cysts“), ohne daß eine totipotente Zygote oder ein normaler Embryo entsteht. In Göttingen haben die Arbeitsgruppen von **Professor Wolfgang Engel** und **Professor Gerd Hasenfuss** spermatogoniale Stammzellen aus adulten Mäusehoden isoliert und in verschiedene somatische Zelltypen differenziert. Die Göttinger Wissenschaftler arbeiten mit Hochdruck an der Herstellung vergleichbarer menschlicher Zelldifferenzierungen aus Spermatozyten.

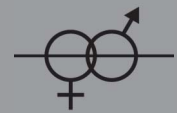
„Politisch korrekte“ embryonale Stammzellen

Die ältesten Stammzell-Linien sind dadurch gekennzeichnet, daß sie auf Feeder-Zellen tierischen Ursprungs (fetale Maus-Fibroblasten) gezüchtet wurden. Erst in der „zweiten Generation“ wurden dafür menschliche fetale Fibroblasten verwendet. Zur Herstellung von „embryoid bodies“ und damit pluripotenten embryonalen Stammzell-Linien werden weltweit die Zellen der inneren Zellmasse (Embryoblastzellen) von Blastozysten isoliert, was deutschen Forschern aufgrund des ESchG verwehrt ist.

Inzwischen gelingt es jedoch, pluripotente Stammzellen aus nicht normalen, molekulargenetisch manipulierten Entwicklungsstadien, die in einer modifizierten Kultur heranwachsen, zu gewinnen. Der Arbeitsgruppe von Hans Schöler kommt das Verdienst zu, sogenannte „Stammzell-Kugelhäufen“ oder „stem cell cluster“ aus Pronukleus-Stadien (PN-Stadien) der Maus gewonnen zu haben. Ein zentrales Forschungsbiet der Münsteraner Wissenschaftler ist die Entstehung von Pluripotenz in Säugerembryonen. In diesem Zusammenhang

konnten sie eine Methode entwickeln, die sicherstellt, daß sich PN-Stadien der Maus nicht zu implantationsfähigen Blastozysten entwickeln. Im PN-Stadium wird durch Injektion von siRNA eine Inaktivierung der Cdx2-Genaktivität bewirkt. Werden diese behandelten PN-Stadien kultiviert, entstehen Furchungsstadien, welche bis zum Tag 3 oder 4 in vitro im Lichtmikroskop morphologisch normal aussehen. Tatsächlich entwickeln sie sich weiterhin nur zu Scheinblastozysten, sogenannten „Stammzell-Zysten“. Diese schlüpfen nicht, können sich auch nicht implantieren und degenerieren im weiteren Verlauf der In-vitro-Kultur.

Erreicht wird dieses Phänomen allein durch die Inaktivierung des Transkriptionsfaktors Cdx2, weil dieser für die Differenzierung der Trophoblastzellen zu einer Plazenta essentiell ist. Die „Stammzell-Zysten“ bestehen aus einer intakten inneren Zellmasse und äußeren Zellen, die, statt sich zu Trophektodermzellen zu differenzieren, Zellen bilden, die Eigenschaften von Stammzellen aufweisen. So bewirkt interessanterweise die Ausschaltung des Transkriptionsfaktors Cdx2 eine Hochregulation des Gegenspielers Oct-4, einem der Faktoren, welche die Pluripotenz aufrechterhalten. Da zur Entwicklung eines Embryos sowohl Trophoblastzellen als auch Embryoblastzellen notwendig sind, sind „Stammzell-Zysten“ nicht entwicklungsfähig. Wenn aber bereits am Tag 2 der Kultur die Zellen in eine speziellere Kultur übertragen werden, bilden sich – nur in Gegenwart zusätzlicher Feeder-Zellen – Agglomerate aus pluripotenten Stammzellen, die sogenannten „Stammzell-Kugelhäufen“ („stem cell cluster“).



Wie Hans Schöler weiter ausführte, ist es in Münster auf diese Art auch gelungen, Agglomerate von Keimzell-Stammzellen zu gewinnen und so pluripotente Stammzell-Linien zu etablieren. Nach heutigen Vorstellungen dürfte es für eine weitere Differenzierung zu speziellen Gewebetypen tatsächlich ausreichend sein, wenn die dafür verwendeten Stammzellen pluripotent sind, ohne daß sie jemals den biologischen Normzustand der „Totipotenz“ einer Zygote durchlaufen haben.

Playing the name game – mehr Schaden als Nutzen befürchtet

Diesen intellektuellen und labor-technischen „Bypass“, der mit allen rechtlichen Vorgaben übereinstimmt, sieht **Professor Klaus Tanner** aus Halle zwar als legalen Weg an. Der Ethiker prognostizierte jedoch massiven gesellschaftlichen Widerspruch gegen diese Methode der Stammzellgewinnung: „Hier werden zuerst bewußt Schäden in der frühesten Entwicklungsstufe gesetzt, um Ausgangsmaterial für die Forschung zu erhalten.“ Die Akzeptanz für ein Verfahren, das eingreift, um die Entwicklungsmöglichkeit des Embryos zu beschränken, um danach daraus Stammzell-Linien zu produzieren, stufte er als deutlich problemträglicher ein als den direkten Weg über „überzählige“ Embryonen aus der IVF-Therapie.

Auch die semantische Verbrämung („playing the name game“) im Zusammenhang mit der Forschung an frühen Furchungsstadien sieht **Professor Beier** als eher schädlich denn nützlich an. „Die Forschung muß auf den Säulen Ehrlichkeit, Geduld, Vertrauen und Integrität ruhen“, meinte er mit Blick auf den Fälschungsskandal in Südkorea. Die propagierte Entwicklung zum „Therapeutischen Klonen“ hat durch den Hwang-Skandal einen schweren Rückschlag erlitten. Aber das Phänomen der Reprogrammierung eines differenzierten Genoms durch

den Transfer eines somatischen Zellkerns (somatic cell nuclear transfer, SCNT) wird dennoch intensiv weiter erforscht. Zahlreiche erfahrene Stammzellforscher, wie **Professor Roger Pedersen** aus Cambridge, hoffen, in Zukunft so gewonnene embryonale Stammzellen einzusetzen, deren Genom mit dem des Patienten übereinstimmt. Seine Arbeitsgruppe hatte ebenso wie **Dr. Miodrag Stojkovic** und sein Team (seinerzeit noch in Newcastle) im vergangenen Jahr mit menschlichen Eizellen gezeigt, daß die Reprogrammierung von adulten somatischen Zellen auch beim Menschen möglich ist, jedoch die verwunderliche Leichtigkeit des aus Südkorea berichteten Klonens nicht nachvollziehen können [Reprod Med Online 2005; 11: 226–31 und 740–4].

Um in der Grundlagenforschung weiterzukommen, schlägt Roger Pedersen ein mehrgleisiges Konzept vor: „Wir müssen erst einmal bei adulten menschlichen Stammzellen herausfinden, welche biochemischen Signale dazu führen, daß sich diese Zellen in ihren Nischen im normalen Gewebe selbst erneuern. Bei embryonalen Stammzellen (ESC) müssen wir die grundlegenden Mechanismen aufklären, welche die Pluripotenz aufrechterhalten.“

Pluripotenz wird bei Tier und Mensch unterschiedlich geregelt

Hier unterscheiden sich offenbar tierische und menschliche Zellen: Der leukämieinhibierende Faktor (LIF) erhält bei murinen embryonalen Stammzellen die Pluripotenz, indem er die embryonale Differenzierung hemmt – bei humanen ESC dagegen nicht. Fragezeichen gibt es noch bei der Rolle des BMP (Bone Morphogenetic Protein-4), gesichert erscheint die Notwendigkeit von Oct-4. Weiterhin offen bleibt die Frage eines „Mastergens“. Activin (nodal) wiederum steuert die Differenzierung von mesendodermalen Zellen in Endoderm und Mesoderm,

dabei ist wahrscheinlich bei humanen embryonalen Stammzell-Linien (hESC) der Fibroblast Growth Factor (FGF) ein notwendiger Kofaktor.

Auch wenn damit ein Teil der Erkenntnis für die Generierung von Zellen „klinischer“ Qualität gewonnen wurde, ist es noch ein langer Weg bis zur klinischen Applikation. Es muß sichergestellt werden, daß nicht nur der genetische, sondern auch der epigenetische Status der Zellen stabil ist, erklärte Professor Pedersen. In eigenen Studien von vier humanen embryonalen Stammzell-Linien hat sein Team in Cambridge bei langsamer und schneller „Vermehrung“ eine im Vergleich höhere epigenetische Stabilität gefunden als bei murinen Stammzellen. Untersucht wurden drei paternal (u. a. IGF2) und drei maternal geprägte Gene (u. a. H19). Bei prolongierter Passage wurde dabei in einem Fall eine bialele Expression des H19 nachgewiesen.

Stammzellen für Toleranz und Immunität

Für das Fernziel – den Einsatz von hESC-Linien beim Organersatz – sind auch noch andere Vorarbeiten notwendig. Um ein „Immun-matching“ bei Transplantatkandidaten zu erzielen, dürften nach bisherigen Untersuchungen bei Nierenempfängern für den Großteil der Patienten zehn Zell-Linien als „Ausgangsmaterial“ ausreichen.

Die Immuntoleranz ist das Ziel beim Organersatz, bei der Vakzinierung dagegen soll Immunität erzielt werden. Auch hier könnten Stammzellen hilfreich sein. **Professor Rudi Balling** von der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig kann sich vorstellen, daß mit Hilfe chimärer Mäuse, die ein humanes Immunsystem aufweisen, Infektionskrankheiten besser erforscht werden können – um letztlich die entsprechenden Impfstoffe zu entwickeln.



Immunität und Immuntoleranz – bei der Vermittlung dieser beiden gegensätzlichen Reaktionen sind die differenzierten Zellen des hämatopoetischen Systems maßgeblich involviert. Welche Reaktion induziert wird, ist unter anderem auch vom Reifegrad der dendritischen Zellen abhängig. Bei der Differenzierung aus den lymphoiden Progenitor-Zellen hat **Professor Martin Zenke** aus Aachen über Knock-out-Studien im Mausmodell zeigen können, daß die Blockade verschiedener Transkriptions- und Wachstumsfaktoren zu einem völligen Mangel der dendritischen Zellen in einem der drei Kompartimente führt. „Nebenbei“ hat diese molekularbiologische Arbeit auch dazu geführt, daß das bisherige Konzept für die „Routen“ bei der Differenzierung hämatopoetischer Zellen umgeschrieben werden mußte.

Tücken für Beamte bei Stammzellforschung im Ausland

Für Amtsträger sind Täterschaft und Beihilfe nach dem deutschen Recht

im Prinzip Straftaten. Das Embryonenschutzgesetz (ESchG) ist nach dem Territorialprinzip für Deutsche auszudehnen auf andere Länder. Das Stammzellgesetz (StZG) dagegen gilt nach persönlicher Auffassung von **Professor Albin Eser** aus Freiburg nur innerhalb unserer Landesgrenzen, „andere Juristen mögen anderer Meinung sein“.

Wenn ein Deutscher im Ausland nicht an der Gewinnung von humanen embryonalen Stammzellen (hESC) durch die Zerstörung eines Embryos beteiligt ist, sondern „nur“ mit totipotenten Zellen arbeitet, begehrt er für den Referenten keine strafbare Handlung – es sei denn, er ist Amtsträger (Beamter, Universitätsprofessor). Die Inkongruenz: Wissenschaftler und wissenschaftliche Angestellte des Robert-Koch-Institutes fallen nicht in diese Kategorie.

Um diese und andere Ungereimtheiten auszuräumen, schlug der Freiburger Jurist vor, das StZG zu ändern: Es sollte nur für den Import von hESC nach Deutschland und die Arbeiten mit den Zellen im Inland gelten. Fallen oder zumindest zeitlich nach „hinten“ verschoben werden sollte außerdem das bisher definierte „Cut-off“-Datum, wie es auch die Deutsche Forschungsge-

meinschaft nachdrücklich fordert: hESC, die vor dem 1.2.2002 entstanden sind, sind auf Feeder-Lagen murinen Ursprungs gewachsen und bergen damit potenziell mehr Gefahren als jüngere Stammzell-Linien.

Gesetze an prozeßhaftes Geschehen der Menschwerdung anpassen

Auch der Theologe **Professor Klaus Tanner** aus Halle sieht die Notwendigkeit, die bestehenden Gesetze zu ändern. Sowohl beim ESchG als auch beim StZG wird nicht berücksichtigt, daß bei Embryonen und Stammzellen die Dimension von Zeit und die Umgebung wichtig sind für die Entwicklung. Um dieses prozeßhafte Geschehen einzubeziehen, sind für den Ethiker eindeutig neue Konzepte notwendig.

Für jeden Embryologen ist klar, daß die Vorgänge prozeßhaft aufeinander folgen – jede neue Stufe der Entwicklung fußt auf der vorhergehenden. Deshalb könne auch die Ethik diese stufenweise „Menschwerdung“ eingestehen und eine abgestufte Schutzwürdigkeit befürworten, wenn es um den praktischen Schutz der Menschenwürde geht, erklärte Professor Tanner.

Dr. Renate Leinmüller,
Prof. Dr. med. Hermann M. Behre

Internationale Kollegen spannen den Bogen über vier Jahrzehnte aktiver Grundlagenforschung des designierten Emeritus Henning M. Beier

Die aktuellste Gen- und Chromatinforschung untersucht Fragen der Reprogrammierung und reicht damit in das Zentrum der embryonalen Stammzellforschung, wie der Direktor am neuen Centre for Genomic Regulation in Barcelona, **Professor Miguel Beato**, demonstrierte. Dieses faszinierende Forschungsszenario fand in seinem Vortrag „From Uteroglobulin to Chromatin – guided by progesterone“ eine angemessene und spannende Diskussion. Genaktivierung und epigenetische Modifizierung werden in erheblichem Maße dazu beitragen, die molekularen Mechanismen der Reprogrammierung des Genoms differenzierter Zellen zu



Prof. Henning M. Beier, Aachen, und Professor Miguel Beato, Barcelona

verstehen. Den Schlußpunkt einer glanzvollen Workshopveranstaltung

setzte **Professor Hans-Rudolf Tinneberg**, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, mit der Würdigung der Aktivitäten und Verdienste Henning Beiers für die deutsche und europäische Embryologie und Fortpflanzungsmedizin, von der Entdeckung des Uteroglobins 1966, dem ersten medizinischen Lehrstuhl für Reproduktionsbiologie, der Wegbereitung für die IVF in Deutschland, der Mitbegründung der ESHRE, als Präsident der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, bis zur jüngsten Berufung zum „Fellow of the International Academy of Human Reproduction“.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

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](#)