

Stammzellenforschung

Katharina STANGL und Lukas KENNER

Zusammenfassung

Die Stammzelltherapie steht ganz am Anfang ihrer Entwicklung. Die Realisierbarkeit von Heilerfolgen ist heute noch ungewiss, auch wenn diverse Ansätze im Tierversuch als erfolgversprechend beurteilt werden können. Aus wissenschaftlicher Sicht lässt sich nicht eindeutig sagen, welche Zellen, die AS-Zellen oder ES-Zellen geeigneter für Therapien sind: beide weisen Vor- und Nachteile auf. Die ethische Debatte um den Einsatz von humanen ES-Zellen in der Forschung kreist zum größten Teil darum, ob der Embryo einen moralischen Status hat, der seine „Verwendung“ in der medizinischen Forschung verwehrt, oder nicht. Ist er mit einer Person gleichzusetzen, darf er nicht in dieser Weise instrumentalisiert werden.

Schlüsselwörter: Embryonale Stammzellen (ES-Zellen), Adulte Stammzellen (AS-Zellen), Plastizität, Pluripotente Zellen, Stammzell-Therapie

Abstract

Stem Cell Therapy stands at the very beginning of its development. The realization of successful healing with its use is still uncertain today although various tests on laboratory animals have been successful. Scientifically, it cannot definitely be said whether the AS-Cells or the ES-Cells, are more suitable for therapy: both have advantages and disadvantages. The ethical debate on the use of human ES-Cells in research centers mainly on whether embryos have a moral status or not and if its being „used“ in research should be forbidden or not. If it is considered to be a person, then it may not be used in this instrumental manner.

Keywords: Embryonic Stem Cells (ES-Cells), Adult Stem Cells (AS-Cells), Plasticity, Pluripotent Cells, Stem Cell Therapy

Anschrift der Autoren: Dr. Katharina STANGL
Molekularbiologin
Institut für molekulare Pathologie
Dr. Bohrgasse 7, A-1030 Wien
stangl@imp.univie.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Lukas KENNER
Pathologe
Institut für molekulare Pathologie
Dr. Bohrgasse 7, A-1030 Wien
kenner@imp.univie.ac.at

1. Einleitung

Jährlich leiden und sterben Millionen von Menschen an degenerativen Krankheiten, die zumeist unheilbar sind: Parkinson, Alzheimer, multiple Sklerose, Schlaganfall, Herzinfarkt, Hepatitis oder Diabetes. Die im Aufschwung befindliche Stammzellforschung mit ihren überraschenden Resultaten könnte diese Situation dramatisch verändern. Die Aussicht, mit in der Kulturschale (*in vitro*) differenzierten Zellen Transplantationsmaterial für die Therapie einer bislang kaum eingegrenzten Zahl an Krankheiten zu gewinnen, lässt uns Hoffnung schöpfen und die Stammzellen als Heilsbringer preisen. Andererseits aber wird diese Forschung als moralisch verwerflich diskreditiert, da für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen Embryonen zerstört werden müssen. Bei diesem Forschungszweig geht es aber längst nicht mehr nur um humanistische, sondern auch um wirtschaftliche Interessen. Die ersten Firmen haben schon begonnen, mit den kostbaren Zellen zu handeln, und Biologen wollen sich wertvolle Patente sichern. Die emotional geführte Diskussion um Für und Wider lässt in den Hintergründen treten, was in Labors derzeit tatsächlich geschieht und mit welchen technischen Problemen die Forscher konfrontiert sind. Dieser Bericht soll eine kurze Übersicht über den heutigen Wissensstand in der Stammzellforschung geben. Im Moment findet eine kontroversiell geführte Diskussion über Vor- und Nachteile der Gewichtung von Forschung mit Embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) *versus* Adulten Stammzellen (AS-Zellen) statt.

1.1. Was sind Stammzellen?

Stammzellen vereinen drei Eigenschaften, die sie von anderen Zelltypen unterscheiden: (1) Sie sind unspezialisiert (nicht differenziert), (2) sie können sich über einen langen Zeitraum teilen und somit vermehren (sich „selbst erneuern“) und (3) sie erhalten sich dabei ihre Fähigkeit, unter bestimmten physiologischen oder

experimentellen Bedingungen in mindestens eine Art spezialisierter Zellen (wie z. B. Muskelzellen oder Nervenzellen) zu differenzieren.

Stammzellen findet man im frühen Embryo, im Fötus, im Nabelschnurblut und in Geweben des Neugeborenen, aber auch beim Erwachsenen. Während aus der totipotenten befruchteten Eizelle und aus den frühen Embryonalzellen (bis spätestens zum 8-Zellstadium) ein ganzer Mensch entstehen kann, entwickeln sich aus den nunmehr nur noch pluripotenten Stammzellen in der darauffolgenden Embryonalentwicklung die verschiedenen Gewebetypen des Körpers. Mit fortschreitender Entwicklung nimmt der Anteil an Stammzellen in den Geweben ab. Die schließlich im Fötus und im erwachsenen Menschen anzutreffenden organspezifischen Stammzellen scheinen in ihrem Differenzierungspotential schon erheblich eingeschränkt, da sie bereits nur bestimmte Zelltypen bilden können. Sie dienen dem Wachstum und der ständigen Regeneration von Gewebe und Organen.

1.2. Arten von Stammzellen, Eigenschaften und Quellen

Unter dem Begriff Stammzellen wird eine Anzahl von unterschiedlichen Zelltypen zusammengefasst, die sich in ihren Eigenschaften und ihrem Ursprung unterscheiden.

Je nach Differenzierungspotential unterscheidet man zwischen unipotenten, multipotenten, pluripotenten und totipotenten Stammzellen.

- **Unipotente Stammzellen** oder „Progenitorische Stammzellen“ sind undifferenzierte Zellen, aus denen nur ein Typ von differenzierten Zellen hervorgehen kann. So gehen aus Epidermisstammzellen ausschließlich Keratinozyten hervor.

- Aus **multipotenten Stammzellen** können dagegen mehrere Arten von Zelltypen entstehen. Ein Beispiel sind die schon seit 40 Jahren bekannten haematopoetischen Stammzellen des Knochenmarks (HSC), aus denen sich alle Blutzellen entwickeln können (rote Blut-

körperchen, B-Zellen, T-Zellen etc). Ein weiteres Beispiel sind die neuronalen Stammzellen, aus denen alle Zellen des Nervensystems hervorgehen können (Gliazellen, Neurone etc).

- **Pluripotente Stammzellen** können sämtliche Zelltypen des Körpers bilden (Blutzellen, Nervenzellen etc). Beispiel hierfür sind die embryonalen Stammzellen, sowie die embryonalen Keimzellen (EG-Zellen). EG-Zellen werden aus Vorläufern von Ei und Samenzellen, den sogenannten primordialen Keimzellen abgetriebener Föten isoliert. Im Gegensatz zu den Progenitoren und multipotenten Stammzellen kommen pluripotente Stammzellen nicht natürlich im Körper vor.

- Aus **totipotenten Stammzellen**, wie zum Beispiel einer befruchteten Eizelle und den frühen Furchungsstadien, können *in vivo* (z. B. nach Transfer in die Gebärmutter) vollständige Embryos entstehen. Diese frühen Furchungsstadien entstehen bei der *in vitro* Fertilisation (IvF). Die „übrig gebliebenen“ IvF Embryonen werden zu tausenden gelagert und per Gesetz nach einer gewissen Zeit zerstört. ES-Zellen werden dagegen als pluripotent angesehen, da sie *in vivo* kein extraembryonales Gewebe bilden können, welches für die Embryonalentwicklung notwendig ist. Eine neue Arbeit zeigte nun aber, dass aus ES-Zellen der Maus in der Kulturschale spontan Eizellen differenzieren können, die sich parthenogenetisch (daher ohne Befruchtung) zu blastozysten-artigen Strukturen weiter entwickeln¹. Es ist nun noch nicht klar, ob dies auch mit humanen ES-Zellen funktioniert, ob sich aus ihnen Embryonen entwickeln können.

Stammzellen können auch nach ihrem Ursprung oder der Methode ihrer Gewinnung in drei Gruppen eingeteilt werden:

- **Embryonale Stammzellen (ES-Zellen)** werden aus frühen Embryonen (Blastozyste) gewonnen (siehe unten).

- **Embryonale Keimzellen (EG-Zellen)** werden aus den primordialen Keimzellen 5 – 10 Wochen alter Föten isoliert. Aus diesen embryonalen Keimzellen entwickeln sich nor-

malerweise die Gameten (Ei und Spermium).

- **AS-Zellen** findet man im spezialisierten Gewebe des Kindes und des Erwachsenen. In den letzten Jahren haben Wissenschaftler AS-Zellen auch in einigen Geweben nachgewiesen, wo sie nicht erwartet worden waren, wie z. B. im Gehirn. Bis vor Kurzem hatte man angenommen, dass nur die ES-Zellen pluripotent sind. Man glaubte, dass die AS-Zellen sich nur in das Gewebe differenzieren können, aus dem sie stammen (Differenzierungs- bzw. Regenerationspotenzial). Die Entdeckung, dass AS-Zellen eines spezifischen Gewebes anscheinend auch Zellen eines anderen Gewebes hervorbringen können, zeigt einen bisher unbekanntem Grad an Plastizität dieser Zellen.

2. Embryonale Stammzellen

2.1. Historischer Überblick

Historisch gesehen hat sich die ES-Zellforschung aus zwei getrennten Gebieten entwickelt: einerseits aus der Grundlagenforschung in der Maus-Embryologie und andererseits aus der Reproduktionsbiologie bzw. der *in vitro* Fertilisation (IvF) beim Menschen.

Seit nun über zwanzig Jahren wird mit ES-Zellen Forschung betrieben. 1981 gelang es erstmals, ES-Zellen aus der Maus zu isolieren und Zellkulturbedingungen zu etablieren, die es erlaubten, diese Zellen über einen langen Zeitraum am Leben zu halten;² manche ES-Zelllinien wurden über 10 Jahre hinweg gehalten. Aber nicht nur die anhaltende Teilungsfähigkeit dieser Zellen war bemerkenswert, sondern auch, dass aus ihnen spezialisierte Zellen aller Gewebe hervorgehen konnten.

Ende der siebziger Jahre erlaubten Fortschritte bei der Unfruchtbarkeitsbehandlung erstmals die Geburt eines Kindes nach IvF. Die Möglichkeit, humane Embryonen im Reagenzglas zu erzeugen, erlaubte es, die frühe Embryogenese des Menschen und die Eigenschaf-

ten embryonaler Zellen zu erforschen. Eine neue Ära der Stammzellbiologie begann schließlich 1998. James THOMPSON von der Wisconsin-Madison University (USA) gelang es als erstem, aus humanen Blastozysten (aus IVF, zur Forschung freigegeben) Zellen zu isolieren, sie in Kultur zu halten und vor allem sie zu vermehren.³ In der Folge wurden die ersten **humanen ES-Zelllinien** etabliert. Gleichzeitig berichtete John GEARHART von der Johns Hopkins University in Baltimore (USA), dass er die ersten humanen fetalen primordiales Keimzellen aus den Gonaden abgetriebener Feten gewonnen und zwecks Erzeugung von EG-Zellen kultiviert hatte.⁴ Die aus diesen Zellen erhaltene Zelllinie behielt wie die ES-Zelllinien ihr Differenzierungspotenzial.

2.2. Was sind ES-Zellen?

ES-Zellen sind durch ihren Ursprung definiert: sie werden aus frühen Embryonen, den Blastozysten isoliert. Die Blastozyste entspricht dem Entwicklungsstadium kurz vor der Einnistung des Embryos in die Schleimhaut der Gebärmutter, wo sie sich weiterentwickeln kann. Nach der Befruchtung durchläuft der Embryo (befruchtete Eizelle) eine Reihe von Zellteilungen, bis nach etwa vier Tagen das Blastozystenstadium erreicht ist. Eine Blastozyste ähnelt einer Hohlkugel, die aus ungefähr 200 Zellen besteht. Die Blastozyste baut sich aus der äußeren Zelllage (dem Trophoblasten, aus dem sich die Plazenta entwickeln wird), aus einem mit Flüssigkeit gefüllten Hohlraum (dem Blastozoen) und aus der inneren Zellmasse, aus der der Fötus hervorgeht, auf. Zur Generierung von ES werden die 30 bis 40 Zellen der inneren Zellmasse isoliert. Der Embryo stirbt bei diesem Eingriff ab, er wird „verbraucht“.

2.3. Mögliche Quellen für embryonale Stammzellen

Beim Menschen werden die Blastozysten aus den bei der *in vitro* Fertilisation anfallen-

den überzähligen befruchteten Eizellen isoliert. ES-Zellen können auch durch somatischen Zellkerntransfer gewonnen werden. Dabei wird ein Zellkern einer somatischen Zelle (z. B. der Kern einer Hautzelle) in eine entkernte Eizelle transferiert. Durch die Überführung in das Eiplasma erfährt der Zellkern eine weitgehende „Reprogrammierung“, und es entsteht eine neue totipotente Zelle, die sich analog einer befruchteten Eizelle zur Blastozyste entwickeln kann (therapeutisches Klonen). Aus dieser können dann pluripotente ES Zellen isoliert und gezüchtet werden. Die so gewonnenen ES-Zellen hätten den Vorteil, dass sie mit dem Patienten immunologisch kompatibel sind und daher eine bessere Gewebeverträglichkeit aufweisen als die „normalen“ ES-Zellen.

2.4. ES-Zellen können routinemäßig in großen Mengen im Labor gezüchtet werden

Züchten von Zellen im Labor bezeichnet man als Zellkultur. Um ES-Zellen zu generieren, isoliert man die innere Zellmasse der Blastozyste und überführt die Zellen in eine Zellkulturschale. Die Blastozyste ist somit zerstört und kann sich nicht weiter in einen Embryo entwickeln. ES Zellen werden auf Fibroblasten (Bindegewebszellen) von Mäuseembryonen, sogenannten „feeder layers“, kultiviert. Die isolierten ES-Zellen können sich über einen langen Zeitraum weiterteilen, ohne sich zu verändern. Nach 6 Monaten sind zum Beispiel aus den ursprünglich 30 Zellen der inneren Zellmasse Millionen von ES-Zellen hervorgegangen. ES-Zellen, welche man über Monate in Kultur gehalten hat ohne sie zu differenzieren, nennt man ES-Zelllinien. Die Zellen können eingefroren und in andere Labors verschickt werden.

2.5. ES-Zellen sind pluripotent

ES-Zellen sind pluripotent, sie können sich in jede Zelle des menschlichen Körpers differenzieren. Ihre Pluripotenz kann *in vivo* nachgewiesen werden. Injiziert man undifferenzier-

te ES-Zellen in eine Maus, so bilden sich stets Teratome, das sind Tumore, die aus Geweben aller drei Keimblätter bestehen. Aus diesen Tumoren können Gewebe hervorgehen, die komplex und organisiert sind wie z. B. Zähne, Darm, Haare, Haut, Knochen oder Lungengewebe. Teratom- oder Teratokarzinombildung ist eine charakteristische Eigenschaft von ES Zellen und wird von Wissenschaftlern verwendet, um zu zeigen, dass es sich bei den isolierten Zellen tatsächlich um ES-Zellen handelt.

ES-Zellen können auch in intakte Blastozysten injiziert werden, wo sie sich in die innere Zellmasse integrieren. Die sogenannten „chimären“ Blastozysten werden in eine scheinsschwangere (durch Hormonbehandlung) Maus transferiert und ausgetragen. In den neugeborenen Mäusen können die differenzierten ES-Zellen in allen Geweben, einschließlich der Keimzellen nachgewiesen werden.

Auch in der Kulturschale wird die Pluripotenz von ES-Zellen erkennbar. Solange sie in der Zellkultur unter bestimmten Bedingungen gehalten werden, verbleiben sie in einem undifferenzierten Zustand. Verändert man allerdings die Kulturbedingungen, so aggregieren die Zellen zu kleinen Zellklumpen, die in der Fachsprache „embryoid bodies“ genannt werden. Aus diesen können sich spontan die verschiedensten Zelltypen differenzieren: sich rhythmisch kontrahierende Herzmuskelzellen, pigmentierte Epithelzellen, Insulin-produzierende Zellen oder Nervenzellen. Die Zellen werden anhand ihrer Morphologie bzw. ihrer spezifischen Oberflächenproteine charakterisiert. Allerdings sind die so erhaltenen Kulturen stets ein heterogenes Gemisch verschiedener Zelltypen.

2.6. ES-Zellen und ihre mögliche Totipotenz

Kürzlich wurde, wie bereits erwähnt, von einem Forscherteam der Universität Pennsylvania eine Arbeit veröffentlicht, in der die Entwicklung von Eizellen aus Stammzellen *in vitro* beschrieben wird.¹ Diese Eizellen differenzieren sich spontan bzw. aus nicht erkannter

Ursache zu frühen Embryonen des Morula- und Blastozystenstadiums. Interessant ist, dass im Gegensatz zu den nuklearen Transfermethoden des Klonens die Expression wichtiger Transkriptionsfaktoren wie Oct4 in den Blastozysten nicht verändert sind. Ob es allerdings zu Veränderungen epigenetischer Vorgänge („imprinting“) kommt, die entscheidend sind für die weitere normale Entwicklung des Organismus, wurde nicht überprüft. Die parthenogenetische (und somit artifizielle) Entstehung der Blastozysten wird die unmittelbare medizinische Verwendbarkeit dieser Erkenntnisse nicht erleichtern.

2.7. Gezieltes Differenzieren von ES-Zellen

Die spontane *in vitro* Differenzierung aus „embryoid bodies“ ist kein effizienter Weg, um reine Kulturen spezifischer Zelltypen zu produzieren. Einer der Schwerpunkte in der embryonalen Stammzellforschung ist es daher, reine Populationen von spezialisierten Zellen zu produzieren. Dies ist eine Voraussetzung für die therapeutische Anwendung, da ES-Zellen natürlich ein dynamisches biologisches Material darstellen und Teratome bilden. Es gibt zwei Ansätze – die auch kombiniert werden –, mit denen man versucht, Zellen gezielt in die Differenzierung zu treiben.

- Die erste und häufigste Methode ist, die Kulturbedingungen zu verändern, wie zum Beispiel die Faktoren in der Nährlösung. Man versucht das Wachstum bestimmter Zelltypen zu stimulieren, indem man spezifische Wachstumsfaktoren in das Kulturmedium gibt. Zur Zeit werden komplexe „Cocktails“ von Wachstumsfaktoren getestet, bzw. mehrstufige Protokolle erstellt.

- Die zweite Möglichkeit, unreife ES-Zellen in die Differenzierung zu treiben, ist, in die Zelle ein Fremdgen einzuschleusen. Dies wird routinemäßig im Labor mit Retroviren gemacht, die sich in die DNA integrieren. Mithilfe dieses eingeschleusten Gens können zelltyp-spezifische Gene aktiviert werden.

Ein weiterer Ansatz ist, aus einer heteroge-

nen Zell-Population die gewünschten Zelltypen zu isolieren; hier gibt es zwei Möglichkeiten:

- Man kann bestimmte Zellen (z. B. Nervenzellen), die einen spezifischen Marker aufweisen, aus der heterogenen Population „aufreinigen“.
- Weiters kann man die Zellen genetisch manipulieren, indem man einen Selektionsmarker, wie z. B. ein Resistenzgen für ein bestimmtes Antibiotikum in die Zellen einbringt, das nur in den gewünschten differenzierten Zellen angeschaltet wird.

2.8. Erste experimentelle Erfolge im Tiermodell

Neuere Studien mit ES-Zellen aus der Maus zeigen, dass man das gezielte Differenzieren von ES-Zellen schon besser im Griff hat. Die ersten therapeutischen Erfolge im Tiermodell wurden erzielt: ES-Zellen der Maus können *in vitro* gezielt in Dopamin und Serotonin produzierende Nervenzellen und in Insulin produzierende Pankreaszellen differenziert werden. Damit rückt eine Behandlungsmöglichkeit für Zuckerkrankheit und neurodegenerative Erkrankungen näher.

2.8.1. Zuckerkrankheit (Diabetes)

Diabetes stellt eine der häufigen chronischen Erkrankungen in industrialisierten Gesellschaften dar und hat lebenslange gravierende Folgen für die Betroffenen. Zugrunde liegt beim Typ 1 Diabetes die Zerstörung der Insulin produzierenden Inselzellen im Pankreas (Bauchspeicheldrüse) durch das eigene Immunsystem. Die heterologe Transplantation von Inselzellen hat bislang nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt. Es gelang nun in der Maus, aus ES-Zellen gezielt Insulin-produzierende Zellen zu differenzieren. *In vitro* ordnen sich diese Zellen zu dreidimensionalen Strukturen, die den Inselzellen im Pankreas ähneln. Diese Zellen können durch Erhöhung des Zuckergehalts in der Kulturschale zur Produktion von Insulin

angeregt werden. Transplantiert man diese Zellen in eine kranke Maus (Diabetes kann im Mausmodell künstlich induziert werden), so ordnen sich die Zellen in inselartigen Strukturen an und verbessern die Symptome der kranken Mäuse⁵. Eine ähnliche Arbeit⁶ zeigt aber auch, dass die Insulin-Produktion der transplantierten Zellen mit der Zeit verschwindet und auch die behandelten Mäuse sterben, allerdings eben etwas später als die Kontrollmäuse.

2.8.2. Morbus Parkinson

Ursache von Morbus Parkinson ist das progressive Absterben von Nervenzellen in den tiefen Hirnregionen, welche den Signalbotenstoff Dopamin produzieren. Durch den resultierenden Dopaminmangel kommt es zu schweren Bewegungsstörungen. Medikamentöser Ersatz des Dopamins ist nur bedingt möglich, und kann die Symptome lediglich teilweise unterdrücken. Versuche mit Transplantation von fetalem Gewebe hat beim Menschen nicht zu dem erwarteten Erfolg geführt. Einer amerikanischen Gruppe ist es nun gelungen, aus ES-Zellen Nervenzellen gezielt zu generieren, die nicht nur Dopamin produzieren, sondern auch nach Implantation in das Rattenhirn Synapsen bilden können. Diese Zellen können im Mausmodell die Symptome eliminieren.⁷

2.8.3. Querschnittslähmung und Multiple Sklerose

Die Lähmung der unteren Körperhälfte oder des gesamten Körpers vom Hals abwärts entsteht durch Läsion des Rückenmarkes mit permanenter Unterbrechung der Reizleitung vom Gehirn zu den peripheren Nerven durch Verletzungen oder Tumore. Derzeit gibt es dafür keine wirksame Therapie. Neuronale differenzierte ES-Zellen der Maus, die einer Ratte einige Tage nach einer traumatischen Verletzung in das Rückenmark eingepflanzt wurden, können zur Bildung von neuem Nervengewebe führen. Die Tiere waren vor der Operation völ-

lig querschnittsgelähmt, nach der Behandlung stellte sich die Funktion der Hinterbeine zum Teil wieder ein.⁸

Auch im Kampf gegen die multiple Sklerose zeigen sich erste Erfolge im Tiermodell. Bei der multiplen Sklerose greift das fehlgesteuerte Immunsystem die Umhüllung der Nervenzellen (Myelinscheide, entspricht einer Nervenisolierung) an, die Signalübertragung der Nerven ist gestört – mit katastrophalen Folgen für den MS-Patienten. Im Tiermodell für Multiple Sklerose können *in vivo* transplantierte Nervenzellen von Ratten remyelinisieren.⁹

Einer der Schwerpunkte in der ES-Zellforschung ist nun, die Differenzierung von menschlichen ES-Zellen zu steuern. Die Ergebnisse sind hier noch nicht sehr weit fortgeschritten, doch bilden Versuche zur Steuerung der Differenzierung derzeit einen Forschungsschwerpunkt.

2.9. Anwendungszwecke von humanen Stammzellen und Forschungsziele

Die vielversprechendste, aber auch meistdiskutierte Anwendung von ES-Zellen ist ihre potenzielle Verwendung bei Zelltransplantationstherapien in der regenerativen Medizin. Befürworter der ES-Zellforschung denken, dass humane ES-Zellen auch in den folgenden Bereichen von Nutzen sein könnten:

- Forschung an humanen ES-Zellen erlauben neue Einblicke in frühe Entwicklungsprozesse, die nicht direkt am humanen Embryo untersucht werden können oder wo keine Rückschlüsse vom Tiermodell möglich sind. Der Einfluss von äußeren Faktoren wie von Medikamenten und Umwelteinflüssen auf die Embryonalentwicklung könnte analysiert werden. Grundlagenforschung an humanen ES-Zellen könnte somit zu einem besseren Verständnis von Entwicklungsanomalien, Infertilität und Fehlgeburten führen.

- Detaillierte Tests tausender neuer potentieller Medikamente (sogenanntes screening) oder toxikologische Untersuchungen könnten an ES-Zellen und deren Derivaten *in vitro* durch-

geführt werden. An humanen Zellkulturen erzielte Daten werden weit zuverlässiger auf den Menschen übertragbar sein als die bislang in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse.

- Forschung an ES-Zellen würde zu einem besseren Verständnis von Proliferation, Differenzierung und Reprogrammierung von Zellen und dem zugrundeliegenden molekularen Mechanismus führen.

- ES-Zellen in der Gen-Therapie: In der Maus ist es möglich, *in vitro* ES-Zellen genetisch zu verändern, d. h. Gene auszuschalten oder durch andere zu ersetzen. Stammzellen (auch hämatopoetische, AS-Zellen) könnten somit als Vektoren in der Gentherapie genutzt werden.

2.10. Probleme mit ES-Zellen

Die Ergebnisse von Zelltherapie bei Tieren geben Anlass zur Hoffnung, doch ist die klinische Anwendung von ES-Zellen noch nicht in nächster Zukunft absehbar. Die Transplantation von fremden Zellen in ein beschädigtes oder krankes Organ bringt einige Probleme und Risiken mit sich, die größtenteils auch im Tierversuch noch nicht geklärt sind:

- **Teratom oder Teratokarzinom:** Das schon oben angesprochene Teratom ist ein Tumor, der aus einer Mischung unterschiedlichster Zelltypen besteht: Knorpel, Zähne, Haare usw. Das Teratokarzinom ist die kanzerogene Form. Schon eine sehr kleine Anzahl an undifferenzierten ES-Zellen reicht aus, um in der Maus Teratome zu generieren. Bei der Transplantation von Zellen, die aus ES-Kulturen etabliert wurden, besteht die Gefahr der Kontamination mit undifferenzierten ES-Zellen, die im Empfänger zu Teratomen heranwachsen können.

- **Abstoßungsreaktion:** Der menschliche Körper besitzt ein Immunsystem, welches fremde Zellen erkennt und abstößt, wie zum Beispiel nach der Transplantation von Organen oder Zellen eines anderen Individuums (heterologe Transplantation). Eine Stammzelltherapie müsste daher mit einer Langzeitbehandlung mit Immunsuppressiva einhergehen, was zu ei-

nem größeren Infektions- und Krebsrisiko führen würde. Eine Möglichkeit, dies zu umgehen, wäre das Etablieren von ES-Zellbanken. Hier könnten die für jeden Patienten passenden Spenderzellen gefunden werden. Allerdings wären dafür tausende ES-Zelllinien notwendig.

Der Zellkerntransfer somatischer Zellen in der regenerativen Medizin gilt als eine Möglichkeit zur Vermeidung der immunologischen Probleme nach der Transplantation. Diese Methode würde die Möglichkeit eröffnen, aus der Körperzelle eines Patienten und einer entkernten Eizelle ES-Zellen mit dem Erbgut des Patienten zu erhalten, die bei einer Transplantation keine immunologischen Probleme hervorrufen würden.

- **Infektionen:** Es besteht die Gefahr, dass über das Kulturmedium Viren in die ES-Zellen gelangen. Humane ES-Zellen werden auf Fibroblasten (Bindegewebszellen) homogenisierter Embryos („feeder layer“) von Mäusen kultiviert. Das Risiko, das von den endogenen Viren der Maus ausgeht, ist nicht einschätzbar (vergleichbar mit dem Risiko einer Xenotransplantation). Beim Kultivieren von ES-Zellen aus der Maus ist es gelungen, den „feeder layer“ durch Zugabe des Faktors LIF (leukemic inhibitor factor) zu ersetzen. Beim Menschen gelang es erst einer Gruppe, ES-Zellen ohne „feeder layer“ oder mit einem humanen „feeder layer“ zu ziehen¹⁰. Der Großteil der heute existierenden humanen Stammzellen ist mit tierischem Material, wie „feeder layer“ oder Serum in Kontakt gekommen.

- **Genetische Instabilität:** Obwohl humane ES-Zelllinien genetisch verhältnismäßig stabil sind, kommt es wie bei jeder Zelllinie mit der Zeit zur Akkumulation von Mutationen. Transplantation von solchen Zellen könnte daher langfristig zu Krebs führen und stellt ein schwer zu kontrollierendes Risiko dar.

- **Epigenetik:** ES-Zellen sind epigenetisch instabil und somit ist es auch die Kontrolle der Genexpression. Auch dies stellt ein potentiellies Krebsrisiko dar.

Es gibt daher mehrere Möglichkeiten, wie

ES-Zellen oder deren Derivate zu Krebs führen könnten. Um das tatsächliche Risiko für die Tumorbildung zu bestimmen, sollten Langzeitversuche im Tiermodell durchgeführt werden. Die meisten bisherigen Arbeiten mit ES-Zellen erstrecken sich nur über einen relativ kurzen Zeitraum. Auch wenn die Bildung von Teratomen nicht beobachtet wird, so ist der Zeitrahmen zu kurz, um ein späteres Krebsrisiko ausschließen zu können.

2.11. Ethische Aspekte

Eines der Hauptargumente gegen die Entwicklung von auf ES-Zellen basierenden neuen Therapien ist ein ethisches, da zur Gewinnung von ES-Zellen Embryonen zerstört werden müssen. Die Forschung an humanen ES-Zellen stellt die Gesellschaft vor die Frage nach der Definition von menschlichem Leben und nach dem moralischen Status des Embryos. In der Entwicklung von Stammzelltherapien könnten die AS-Zellen eine ethisch unbedenkliche Alternative zu den ES-Zellen darstellen. Im Gegensatz zu der Forschung an ES-Zellen, die auf eine nun schon über 20-jährige Tradition zurückblicken kann, ist die AS-Zellforschung mit ihren jungen und aufsehenerregenden Ergebnissen (siehe unten) noch in ein geringeres Basiswissen eingebettet. Wissenschaftler beschäftigen sich nun auch zunehmend mit AS-Zellen.

3. Adulte Stammzellen

Wie alle Stammzellen haben AS-Zellen die Fähigkeit, sich selbst zu erneuern und sich in reife Gewebe zu entwickeln. Stammzellen entwickeln sich über sogenannte Progenitorzellen (das sind Zellen, die schon determiniert sind, sich in ein bestimmtes Gewebe zu entwickeln) in differenzierte Zellen. AS-Zellen sind allerdings im Körper in nur geringer Menge vorhanden. Die frühe Forschung mit AS-Zellen konzentrierte sich auf haematopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark, was

heute schon sehr gut charakterisiert ist. Man schätzt, dass eine haematopoetische (blutbildende) Stammzelle auf 10.000 Knochenmarkszellen¹¹ vorkommt. Heute weiß man, dass Stammzellen in den meisten Organen des Körpers vorkommen, möglicherweise mit Ausnahme des Herzens. Üblicherweise macht die Stammzellpopulation höchstens 1% – 2% der gesamten Zellzahl eines Organs aus. Durch asymmetrische Zellteilungen können Stammzellen die entsprechende Anzahl an differenzierten Zellen sowie Tochter-Stammzellen produzieren, die die gleichen Eigenschaften wie die ursprüngliche Stammzelle besitzen. Sehr wichtig für die Fähigkeit der Stammzellen, in einem undifferenzierten Zustand zu verweilen, ist ihre Umgebung, ihre sogenannte „Nische“. Die „Nische“ ist eine Sub-Population von Gewebszellen und extrazellulären Substraten, welche das Überleben der Stammzellen im undifferenzierten Zustand ermöglicht. Interaktionen mit anderen Zelltypen und Bestandteilen der extrazellulären Matrix bewirken auch die Weiter-Entwicklung der Stammzellen zu differenzierten Zellen. Einer der am besten studierten Rezeptoren der extrazellulären Matrix ist das Protein b1-Integrin, das besonders für epidermale Stammzellen wichtig ist. Integrine halten die Zellen in ihrer „Nische“; wenn Integrine fehlen, verlassen die Stammzellen ihre „Nische“ durch Differenzierung oder natürlichen Zelltod (Apoptose).

3.1. Plastizität von AS

Bis vor Kurzem wurde angenommen, dass sich gewebs-spezifische Stammzellen nur im Gewebe ihres Ursprungs entwickeln können. Publikationen in der letzten Zeit haben diese Annahme aber in Frage gestellt. Es wurde gezeigt, dass sich Zellen aus dem Knochenmark offensichtlich durch Transdifferenzierung in Leber-, Herzmuskel-, Nieren-, oder Nervenzellen verwandeln können. Die meisten dieser Arbeiten entstanden durch den Nachweis von Y Chromosom-tragenden (männlichen) Zellen

in einem weiblichen Empfänger nach einer männlichen Knochenmarksspende (in Tieren und Menschen). Bisweilen wurden auch Markergene verwendet, die durch Farbmarkierung die Transdifferenzierung der transplantierten Zellen anzeigen. Schwieriger war es schon, die Funktionalität dieser transplantierten Stammzellen zu zeigen. Einer Arbeitsgruppe ist dies durch die Heilung einer potenziell tödlichen Lebererkrankung in der Maus durch Knochenmarkstransplantation gelungen.¹² Hingegen konnten heuer 2 Arbeitsgruppen an dem gleichen Modell nachweisen (s. u.), dass die Leber durch Zellfusion (Zellverschmelzung) und nicht durch Transdifferenzierung „gerettet“ wurde. Allerdings wurden in anderen Studien, so z. B. an einer Patientin mit postpartum Thyroiditis, sehr wohl Zellen in der Schilddrüse mit je einem X und einem Y Chromosom entdeckt, die offensichtlich vom Fetus stammten und durch Transdifferenzierung und nicht durch Fusion entstanden sind.¹³ Ein weiterer wichtiger Schritt zur Aufklärung des Phänomens der Plastizität von Stammzellen wäre es, den Prozess der Transdifferenzierung als einen natürlichen Prozess nachzuweisen, der nicht nur anhand *ex vivo* manipulierter Zellen vor der Transplantation gelingt.

3.2. Forschungsziele und Anwendungszwecke der AS-Zellen

Da in den letzten Jahren intensiv an AS-Zellen geforscht wurde, sollen im Folgenden einige Beispiele für neue Entwicklungen und therapeutische Erfolge im Bereich der AS-Zellenforschung präsentiert werden:

3.2.1. *Haematopoietische Stammzellen*

Seit über 40 Jahren weiß man, dass haematopoetische Stammzellen (HSC) für die Blutbildung verantwortlich sind.¹⁴ HSC Transplantationen werden in vielen Kliniken routinemäßig an Krebspatienten und Menschen mit schwerwiegenden Störungen im Blut-, bzw.

Immunsystem durchgeführt. Daneben wurde im Knochenmark eine Mesenchymale Stammzelle (MSC) identifiziert, die für die Bildung von Knochen, Knorpel, Fett, Bindegewebe und für das retikuläre Netzwerk, das die Blutbildung unterstützt, mitverantwortlich ist¹⁵. Zusätzlich konnte im Knochenmark eine weitere Stammzelle isoliert werden, die sich in Gefäßendothelzellen (Endothelzellen bilden die Innenschicht der Blutgefäße) differenzieren kann¹⁶.

Neuere Erkenntnisse, die an Tiermodellen, vor allem in der Maus, gewonnen wurden, lassen den Schluss zu, dass HSCs und MSCs nicht nur das Potenzial haben, zu Blutzellen zu differenzieren, sondern auch noch in die meisten (wenn auch nicht alle) anderen Zelltypen der drei Keimblätter. So können sich aus HSCs neue Gefäße in ischämisch geschädigten Geweben bilden.¹⁷ Aus AS-Zellen entwickelte Vorläuferzellen sind in der Lage, substanzielle Gewebserneuerung zu bewerkstelligen,¹⁸ wenn sie in infarzierte Herzmuskelareale von Ratten injiziert werden.

Auch beim Menschen konnte nachgewiesen werden, dass Stammzellen aus dem Knochenmark *in vivo* Endothelzellen bilden können¹⁹. Humane AS-Zellen aus dem Knochenmark können nach Induktion mit einem Wachstumsfaktor zur Therapie eines Herzinfarktmodells an der Ratte eingesetzt werden. Dieser Effekt war möglich durch die Differenzierung der AS-Zellen in Vorläuferzellen von Blutgefäßzellen (Angioblasten), die dann Blutgefäße in den geschädigten Infarktzone bildeten.

Nach Injektion von autologem menschlichem Knochenmark in die Herzkranzgefäße von humanen Herzinfarktpatienten konnten funktionelle Besserungen festgestellt werden²⁰, jedoch steht der Beweis in diesem Falle noch aus, dass der Effekt auf den Einsatz der AS-Zellen zurückzuführen ist.

3.2.2. Mesenchymale Adulte Progenitor Zellen

Kürzlich hat die Entdeckung einer seltenen Form der MSCs Aufsehen erregt, die sogenann-

ten Mesenchymalen Adulten Progenitor Zellen (MAPCs). Dabei handelt es sich um die jüngsten, aber erfolgsversprechendsten Hoffnungsträger der AS-Zellen, die eine Potenz ähnlich den ES-Zellen besitzen. Humane MAPCs haben das Potential für mehr als 80 Teilungen (Passagen) in der Kultur. Diese Stammzellen können sich *in vitro* in Zellen sämtlicher Keimblätter differenzieren²¹. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass nach Injektion von MAPCs in Blastocysten der Maus *in vivo* fast alle Gewebe generiert werden können. Weiters ist bemerkenswert, dass MAPCs auch nach mehr als 100 Passagen keinen Verlust der Telomerenlängen zeigen (Bisher wurde dies nur in ES beobachtet).

Die MAPCs ließen sich aus dem Knochenmark von Patienten isolieren, *in vitro* vermehren und dann direkt oder in modifizierter Form demselben Patienten zurücktransplantieren. Im Gegensatz zu ES-Zellen gibt es hier keine Abstoßungsreaktion, und auch die Gefahr von Tumorbildung ist nicht vorhanden. Leider ist die Identifikation der Zellen aus dem Knochenmark nicht einfach, da die MAPCs sehr selten sind.

3.2.3. Stammzellen aus der Leber

Die Leber hat eine sehr große regenerative Kapazität. Wenn es zu einer massiven Schädigung der Leber kommt, werden AS-Zellen in der Leber aktiviert, die sich im Bereich der kleinen Gallengänge befinden, die sogenannten „oval cells“. Diese vermehren die Population der Gallengangszellen, bevor sich diese in Leberzellen entwickeln.²² Es wurde festgestellt, dass diese „oval cells“ Marker von haematopoetische Zellen exprimieren. Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass „oval cells“ bzw. Leberzellen von zirkulierenden Knochenmarkszellen abstammen. Die Fähigkeit von Knochenmarkszellen, eine metabolische Leberschädigung zu heilen, wurde in Mäusen gezeigt, die an Tyrosinämie erkrankt waren (durch Ausschaltung des Gens *FAH*). Dadurch konnte gezeigt werden, dass haematopoetische

Stammzellen eine voll funktionierende Stammzellpopulation für Leberzellen darstellen.

Im Menschen konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass Leberzellen sich aus Knochenmarkszellen entwickeln können. Es wurden Leberzellen von männlichen Patienten, die sich vorher einer Lebertransplantation von weiblichen Spendern unterzogen hatten, entnommen und auf das Vorkommen von Y-Chromosomen untersucht.²³ Diese konnten tatsächlich nachgewiesen werden, und zwar in bis zu 40% der Leber bzw. Gallengangszellen des Empfängers. Allerdings wurde kürzlich nachgewiesen, dass die meisten durch Transplantation von Knochenmarkszellen entstandenen Leberzellen Chromosomen von Spender und Empfänger enthielten, d. h. nicht durch Differenzierung, sondern durch Fusion entstanden sind. Die Zellkerne der Knochenmarkszellen werden offensichtlich im Rahmen der Fusion mit Leberzellen reprogrammiert²⁴ (siehe unten).

3.2.4. Experimentelle Evidenz von adulten neuronalen Stammzellen und deren Plastizität

Lange Zeit galt es als gesicherte Meinung, dass sich Nervenzellen im Bereich des Zentralnervensystems nicht teilen können. Unter normalen Umständen gibt es im Gehirn 3 Arten von Zellen und ihre Vorläuferzellen: neuronale Vorläuferzellen, die sich in Nervenzellen entwickeln und Gliale Vorläufer, die sich in Astrocyten und Oligodendrocyten entwickeln. Astrocyten sind mechanische und metabolische Stützzellen; Oligodendrocyten sorgen für die Myelinscheide (Fettschicht) um die Axone der Nervenzellen, wodurch sich die Übertragungsgeschwindigkeit der Nervenzellen erhöht. Erst in den letzten 6 Jahren zeigte sich, dass es im Säugergehirn sehr wohl Stammzellen gibt und diese drei Hauptzellen generieren können.²⁵

Es wurden drei Populationen von adulten neuronalen Stammzellen in Gehirnen von Säugern charakterisiert (im Bereich der ven-

trikulären Zone,²⁶ der subventrikulären Region²⁷ und im Hypocampus²⁸).

Diese adulten neuronalen Stammzellen kann man *in vitro* als sogenannte Neurosphären (Zellaggregate neuronaler Stammzellen) kultivieren. Wenn man Neurosphären in serumfreiem Medium mit spezifischen Wachstumsfaktoren kultiviert, kann man sie in Populationen aller drei verschiedenen neuronalen Gewebe,²⁹ aber auch in haematopoetische Zellen differenzieren.

Durch Erzeugung chimärer Hühner mit AS-Zellen aus der Maus konnte gezeigt werden, dass diese blau angefärbten AS-Zellen sich in verschiedene Gewebe wie Leber, Magen und Niere entwickeln konnten.³⁰ Allerdings konnte noch nicht gezeigt werden, dass sich neuronale Stammzellen normalerweise im Organismus in andere Gewebe differenzieren. Weiters wurde nachgewiesen, dass neurale Stammzellen sich *in vitro* in alle haematopoetischen Linien entwickeln konnten.³¹ Der Beweis für das Potential neuronaler Stammzellen, auch unter normalen Bedingungen haematopoetische Zellen zu bilden, ist jedoch ebenfalls noch nicht gelungen.³²

3.3. Vorteile von AS-Zellen

Die AS-Zellen besitzen in der Praxis zwei besondere Vorteile gegenüber den ES-Zellen. Es kommt bei einer Transplantation nicht zu Abstoßungsreaktionen des Organismus, da die Zellen dem Patienten selbst entnommen werden können. Ein weiterer Vorteil ist, dass AS-Zellen keine Teratome bilden, wie dies ja bei ES-Zellen der Fall ist.

3.4. Probleme mit AS-Zellen

3.4.1. Schwierigkeit der Identifikation und Charakterisierung von AS Zellen

Anders als ES-Zellen, die durch ihren Ursprung definiert sind, gibt es für AS-Zellen kei-

ne einheitliche Definition. Wahrscheinlich sind es nicht differenzierte Zellen aus der Fetalentwicklung, die unter dem Mikroskop von differenzierten Zellen nicht zu unterscheiden sind. Daher macht man sich sogenannte Stammzell-Marker zunutze. Das sind spezialisierte Oberflächenproteine (sogenannte Rezeptoren), die für die Kommunikation der Zellen untereinander verantwortlich sind. Jede Zelle, so auch die Stammzelle, hat eine bestimmte Kombination von Rezeptoren an ihrer Oberfläche, sodass es möglich wird, anhand dieser Kombination die Zellen voneinander zu unterscheiden. Leider gibt es noch keinen Marker, der allein pluripotente Stammzellen erkennt. Genau hier liegt aber auch die Schwierigkeit, denn oft sind Stammzellen nur durch eine größere Kombination von Markern zu erkennen, was in der Anwendung sehr aufwendig ist. Um eine AS-Zelle als Stammzelle zu definieren, muss ihre Klonalität nachgewiesen werden. Es muss also gezeigt werden, dass die betreffende Stammzelle zur Selbsterneuerung während des gesamten Lebens des Organismus fähig ist. Weiters sollte eine AS-Zelle in der Lage sein, eine Reihe von genetisch identen Vorläuferzellen hervorzubringen, die sich dann in die verschiedenen Zellen des entsprechenden Gewebes differenzieren können. Genau das aber zu zeigen, ist *in vivo* sehr schwierig.

3.4.2. Im Vergleich zu ES-Zellen sind die AS-Zellen nicht unbegrenzt in Kultur zu halten

Einige AS-Zellen können sich lange Zeit ohne erkennbare Anzeichen der Seneszenz teilen.³³ Andere AS-Zellen kommen in Seneszenz, wenn sie in Kultur gehalten werden. Dieses Problem könnte allerdings darauf zurückzuführen sein, dass für viele AS-Zellen noch nicht die geeigneten Kulturbedingungen gefunden werden konnten. Stammzellen aus dem Knochenmark können z. B. in 6 Wochen um 1×10^7 vermehrt werden³⁴ und sind die bevorzugte Quelle für autologe Transplantation.

3.4.3. Nachweis der Plastizität von Stammzellen

Der Begriff Plastizität bedeutet, dass AS-Zellen eines bestimmten Gewebes sich in differenzierte Zellen eines anderen Gewebes entwickeln können. Um diese Plastizität experimentell nachzuweisen, ist es notwendig, die AS-Zellen in ihre neue Umgebung verfolgen zu können. Dafür müssen AS-Zellen aus einem Organismus entnommen werden, deren Zellen mit einem genetischen Marker versehen sind. Durch dieses molekulare Erkennungsmerkmal ist es möglich zu zeigen, dass AS-Zellen die morphologischen und biochemischen Parameter des neuen Gewebes übernommen haben. Die Plastizität der AS-Zellen ist im wissenschaftlichen Feld umstritten (siehe unten).

4. Conclusio

4.1. Wissenschaftliche Debatte

In der wissenschaftlichen Gemeinschaft findet derzeit eine Debatte statt, ob für die Entwicklung von Stammzelltherapien ES-Zellen oder aber AS-Zellen ein höheres Potential aufweisen. In den letzten Jahren wurden die Vertreter der AS-Zellforschung durch Experimente bestärkt, die den AS-Zellen eine unglaubliche Plastizität zugesprochen haben. Ihr Potential wurde daher denen der ES-Zellen gleichgesetzt. Allerdings wird im Moment darüber diskutiert, ob es sich hier nicht um eine inhärente Eigenschaft der Zellen handelt, oder es ist so, dass sie die Fähigkeit zur Umprogrammierung erst dadurch erwerben, dass sie im Gewebe mit anderen Zellen fusionieren und sich gewissermaßen ein zweites Genom einverleiben. Zwei neue Arbeiten zeigen, dass sich Stammzellen aus dem Knochenmark durch die Fusion mit reifen Leberzellen³⁵ in spezialisierte Leberzellen umwandeln können. Diese Beobachtungen scheinen frühere Studien zu re-

lativieren, die gezeigt hatten, dass Knochenmarkszellen sich in Leberzellen transdifferenzieren und somit eine hohe Plastizität aufweisen. Manche glauben nun, dass diese Arbeiten die Nutzbarkeit von AS-Zellen in Frage stellen. Andere meinen aber, dass das Potential der AS-Zellen für eine mögliche Therapie deswegen aber noch nicht als geringer eingeschätzt werden darf. Wichtig ist, dass die Therapie funktioniert (funktionstüchtige Zellen), der Mechanismus (Fusion oder Transdifferenzierung) sei weniger von Bedeutung. Außerdem könnten fusionierende Stammzellen als Vektor für Gene in der Gentherapie eingesetzt werden. Schlussendlich ist es noch vollkommen unklar, ob alle AS-Zellen, oder nur Knochenmarkszellen speziell in der Leber ihre Identität durch Zellfusion verändern. Tatsächlich zeigt eine weitere Arbeit, dass die Transplantation von Knochenmark zu einer Regeneration der Pankreas ohne Auftreten von Zellfusionen im Diabetesmodell der Maus führen kann. Die Zellen, die sich nach der Knochenmarkstransplantation im Pankreas der kranken Maus angesiedelt hatten, schienen außerdem die Regeneration der eigenen Pankreaszellen stimuliert zu haben³⁶. In Zukunft könnte es möglich sein, die AS-Zellen im Körper des Patienten selbst zu Wachstum und Differenzierung zu stimulieren, sodass das körpereigene Regenerationspotential des Patienten unterstützt wird.

Die Stammzelltherapie steht ganz am Anfang ihrer Entwicklung. Die Realisierbarkeit von Heilerfolgen ist heute noch ungewiss, auch wenn diverse Ansätze im Tierversuch als erfolgsversprechend beurteilt werden können. Aus wissenschaftlicher Sicht lässt sich nicht eindeutig sagen, welche Zellen, die AS-Zellen oder ES-Zellen geeigneter für Therapien sind: beide weisen Vor- und Nachteile auf.

4.2. Ethische Kontroverse

Befürworter der ES-Zellforschung bezeichnen die ES-Zellen als vielversprechender im Vergleich mit den sehr jungen Entwicklungen

in der Forschung an AS-Zellen. Es wird argumentiert, dass es wissenschaftlich wichtig wäre, diesen Forschungszweig voranzubringen. Ergebnisse aus der Forschung mit AS-Zellen hingegen wären noch zu neu und zu wenig Grundlagenwissen sei vorhanden, um ihr Potential einschätzen zu können. Tatsächlich befindet sich aber auch die ES-Zellforschung noch in den Kinderschuhen, d. h. vornehmlich im Grundlagenstadium, und eine mögliche klinische Anwendung liegt noch in weiter Ferne. Der Stand der Forschung wird häufig tendenziös und verkürzt dargestellt. Auch wird mit der Verwendung des Schlagwortes „Heilung für Millionen“ von unzähligen Krankheiten allzu hohe Erwartungen und Hoffnungen in diese Technik geweckt und ein großer Vertrauensvorschuss geschürt. Es steht außer Zweifel, dass die Heilung kranker Menschen oder die Linderung von Leiden ein moralisches Gut ist. Schwierig wird es hier aber, weil dieses Gut gegen andere Güter abgewogen werden muss. Die Debatte um den Einsatz von humanen ES-Zellen in der Forschung kreist zum größten Teil darum, ob der Embryo einen moralischen Status hat, der seine „Verwendung“ in der medizinischen Forschung verwehrt, oder nicht. Ist er mit einer Person gleichzusetzen, darf er nicht in dieser Weise instrumentalisiert werden. Auch andere, vor allem sozial-ethische Fragen tauchen auf.

In der Frage nach dem moralischen Status des Embryos kann in unserer pluralistischen Gesellschaft nur sehr schwer ein Konsens gefunden werden. Vereinfacht kann man zwischen drei Positionen unterscheiden: (1) Der Embryo besitzt den vollen moralischen Status, daher die absolute Schutzwürdigkeit, d. h. er ist unantastbar; (2) Der Embryo hat in den verschiedenen Entwicklungsstadien einen unterschiedlichen moralischen Status, was zu einer abgestuften Schutzwürdigkeit führt oder: (3) Der Embryo besitzt gar keinen moralischen Status und ist zu keinem Zeitpunkt und in keiner Weise schutzwürdig. Befürworter der ES-Zellforschung und des damit eng verknüpften therapeutischen

Klonens halten Embryos in der Regel für schützenswert, aber eben nicht uneingeschränkt. Sie sehen eine utilitaristische Güterabwägung für zulässig an und heben den Dienst am Leben und der Medizin als hochrangigen Zweck hervor. Die letzten Positionen relativieren das Lebensrecht ziemlich stark. Was bleibt wirklich von ihm? Wenn man für das kategoriale Gut Leben die Abwägung zulässt, dann hört es auf, kategorial zu sein. Der angebliche „Zellhaufen“ trägt von Anfang an das volle Lebensprogramm für seine Entwicklung als Mensch und ist daher eine Person. Die erste Position ist also die einzige, die mit sich selbst und mit dem naturwissenschaftlichen Befund des Embryos als Mensch konsequent ist.

Bei einer Zulassung der embryonenverbrauchenden Forschung wird es außerdem zu einem steigenden Bedarf an Embryonen kommen, die zusätzlich als biologisches Verbrauchsmaterial erzeugt werden müssten. Hier handelt es sich um eine zunehmende Instrumentalisierung von menschlichem Leben. Das Leben des Embryos, aber auch der Frau im Hinblick auf die Eizellspende wird dann nur noch unter dem Aspekt der Rohstofflieferanten gesehen.

Referenzen

- HÜBNER K. et al., *Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells*, Science (2003); Vol 300: 1251-1256
- MARTIN G. R., *Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells*, Proc Natl Acad Sci U S A (1981); Vol 78: 7634-7638
- EVANS M. J., KAUFMAN M. H., *Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos*, Nature (1981); Vol 292: 154-156
- THOMSON J. A. et al., *Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts*, Science (1998); Vol 282: 1145-1147
- SHAMBLOTT M. J. et al., *Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells*, Proc Natl Acad Sci U S A (1998); Vol 95: 13726-13731
- HORI Y. et al., *Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells*, Proc Natl Acad Sci U S A (2002); Vol 99: 16105-16110
- LUMELSKY N. et al., *Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similar to Pancreatic Islets*, Science (2001); Vol 292: 1389-1393
- STUDER L. et al., *Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats*, Nat Neurosci (1998); Vol 1: 290-295
- KIM J.-H. et al., *Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease*, Nature (2002); Vol 418: 50-56
- LIU S. et al., *Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation*, Proc Natl Acad Sci U S A (2000); Vol 97: 6126-6131
- BRÜSTLE O. et al., *Embryonic Stem Cell-Derived Glial Precursors: A Source of Myelinating Transplants*, Science (1999); Vol 285: 754-756
- RICHARDS M. et al., *Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells*, Nat Biotechnol (2002); Vol 20: 933-936
- WEISSMANN I. L., *Stem Cells: Units of Development, Units of Regeneration, and Units in Evolution*, Cell (2000); Vol 100: 157-168
- LAGASSE E. et al., *Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo*, Nat Med (2000); Vol 6: 1229-34
- SRIVATSA B. et al., *Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study*, Lancet (2001); Vol 358: 2034-2038
- BECKER A. J. et al., *Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells*, Nature (1965); Vol 197: 452-454
- PITTINGER M. F., MARSHAK D. R., *Regenerative mesenchymal stem cells of human adult bone marrow*, in: MARSHAK D. R., GARDNER D. K., GOTTLIEB D. eds., *Stem Cells*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor (2001), S. 349-373
- SHI Q., *Evidence of circulating bone marrow-derived endothelial cells*, Blood (1998); Vol 92: 362-367
- KALKA C. et al., *Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization*, Proc Natl Acad Sci (2000); Vol 97: 3422-3427
- ORLIC D., *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium*, Nature (2001); Vol 410: 701-704
- GUNSILIUS E. et al., *Evidence from a leukaemia model for maintenance of vascular endothelium by bone-marrow-derived endothelial cells*, Lancet (2000); Vol 355: 1688-1691
- STRAUER B. E., *Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction*, Dtsch Med Wochenschr (2001); Vol 126: 932-938
- JIANG Y. et al., *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*, Nature (2002); Vol 418: 41-49
- ALISON M., *Liver stem cells: a two compartment system*, Curr Opin Cell Biol (2001); Vol 10: 710-715
- THEISE N. et al., *Liver from bone marrow in humans*, Hepatology, (2000); Vol 32: 11-16
- WANG X. et al., *Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes*, Nature (2003); Vol 422: 897-901
- CAGE F. H., *Survival and Differentiation of Adult Neuronal Progenitor Cells Transplanted to the Adult Brain*, Proc Natl Acad Sci U S A (1995); Vol 92: 11879-11883
- JOHE K. K., *Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system*, Genes Dev (1996); Vol 10: 3129-3140
- McKAY R., *Stem Cells in the Central Nervous System*, Science (1997); Vol 276: 66-71
- MORSEHEAD C. M., VAN DER KOOY K. D., *A new spin on neural stem cells?*, Curr Opin Neurobiol (2001); Vol 11: 59-65
- LOIS C., ALVAREZ-BUYLLA A., *Long-distance neuronal migration*

- in the adult brain*, Science (1994); Vol 264: 1145-1148
- 28 ERIKSSON P. S. et al., *Neurogenesis in the adult human hippocampus*, Nat Med (1998); Vol 4: 1313-1317
- 29 GRITTI A. et al., *Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor*, J Neurosci (1996); Vol 16: 1091-1100
- 30 CLARKE D. et al., *Generalized Potential of Adult Neural Stem Cells*, Science (2000); Vol 288: 1660-1663
- 31 BJORNSON C. et al., *Turning Brain into Blood: A Hematopoietic Fate Adopted by Adult Neural Stem Cells in Vivo*, Science, (1999); Vol 283: 534-537
- 32 MORSHEAD C. M. et al., *Hematopoietic competence is a rare property of neural stem cells that may depend on genetic and epigenetic alterations*, Nat Med (2002); Vol 8: 268-273
- 33 REYES M. et al., *Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells*, Blood (2001); Vol 98: 2615-2625
- COLTER D. C. et al., *Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow*, Proc Natl Acad Sci U S A (2000); Vol 97: 3213-3218
- 34 LANGE C., et al., *Hematopoietic reconstitution of syngeneic mice with a peripheral blood-derived, monoclonal CD34-, Sca-1+, Thy-1(low), c-kit+ stem cell line*, J Hematother Stem Cell Research (1999); Vol 8: 335-342
- 35 WANG X. et al., *Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes*, Nature (2003); Vol 422: 897-901
- VASSILOPOULOS G. et al., *Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion*, Nature (2003); Vol 422: 901-904
- 36 HESS D. et al., *Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration*, Nature Biotech (2003); Vol 21: 763-770