

## Adult oder embryonal?

Zu gegenwärtigen Trends in der Stammzellforschung

Nach einer mit großem Einsatz geführten Bundestagsdebatte<sup>1</sup> hat unser Land nun seit dem 25. April 2002 sein Stammzellgesetz. Seither ist es in der Presse eher ruhig geworden um diesen bisweilen fast weltanschaulich geführten Streit: Teilnahme am internationalen Forschungserfolg bei embryonalen Stammzellen oder nationale Konzentration auf das Potential adulter Stammzellen. War das Ganze ein Sturm im Wasserglas? Wenn man vom Verhalten der großen Biotech-Firmen ausgeht, sicher nicht. Bei ihnen zeigt sich eine zunehmende Tendenz, Forschungsprojekte, die möglicherweise den Einsatz menschlicher Embryonen betreffen könnten, ins liberalere Ausland zu verlagern. Nach den jüngsten Richtungskämpfen für bzw. gegen eine gesamteuropäische Finanzierung von Embryonenforschungsprojekten heißt das nichts anderes als: weg vom unsicheren europäischen Boden hin ins „gelobte Land“ der USA. Ohne handfeste wirtschaftliche Erwartungen geschähe eine derartige Umstrukturierung freilich nicht. Das kann man als Indiz dafür werten, daß die medizinische Nutzung embryonaler Stammzellen in greifbare Nähe gerückt ist:

Der zu Anfang des Jahres noch lautstarke Unkenruf, Therapie mit embryonalen Stammzellen sei völlig utopisch und bar jeder realistischen Grundlage, hat angesichts der jüngsten Fortschritte seine Grundlage verloren. Aber auch an der Front adulter Stammzellforschung tun sich – nach zwischenzeitlichen Irritationen – neue Perspektiven auf. Beide Lager haben also ihre Berechtigung behauptet. Die Situation ist damit scheinbar nicht viel anders als zu Beginn des Jahres – allerdings mit dem Unterschied, daß das Gelände in seinen Einzelheiten bekannter geworden ist: Zeit also für einen Zwischenbericht, der das tatsächlich Erreichte sortiert.

### Was Stammzellen eigentlich sind

Unter einer Stammzelle versteht man ganz allgemein einen Zelltyp, der die Fähigkeit hat, durch *ungleiche* Zellteilung sich zum einen selbst zu erneuern und zum anderen gleichzeitig einen weiteren, veränderten Zelltyp hervorzubringen. Biologisch gesehen ist dies die eine große Strategie, mit der ein Organismus die Verschiedenheit seiner Zellsorten aufbaut und erhält. Ihr steht die zweite Strategie der Determinierung eines ganzen Zellbezirks gegenüber, die durch gleichzeitige Veränderung

des genetischen Regulationszustandes einer Mehrheit von schon vorhandenen Zellen erfolgt. Kennzeichnend für Gewebekonstruktion aus Stammzellen ist in der Regel, daß die ausdifferenzierten Endprodukte ihre Teilungsfähigkeit verloren haben und sich auch im ausgewachsenen Organismus nur aus weiter vorhandenen Stammzellen regenerieren können. Genau darum spricht man hier von „adulten Stammzellen“, obwohl man sie eigentlich besser „somatische“ Stammzellen nennen müßte, denn diese Funktion der Gewebekonstruktion im Körper („Soma“) haben sie bereits im späten Embryo. Auch die viel beredeten Stammzellen aus dem Nabelschnurblut gehören zu diesem Typ und dürfen nicht mit den „eentlichen“ embryonalen Stammzellen verwechselt werden.

Unklar ist, wie im Körper ruhende Stammzellen, die nicht an aktueller Gewebekonstruktion beteiligt sind, aber bei Bedarf wieder aktiviert werden können, ihr latentes Entwicklungspotential inmitten einer differenzierten Umgebung bewahren. Sind es einfach Überbleibsel aus vergangenen Tagen der embryonalen Gewebedifferenzierung, die durch von außen kommende Zellsignale an der Teilung gehindert werden? Oder sind sie gar nicht immer vorhanden, sondern werden erst bei Bedarf durch entsprechende Umgebungssignale aus schon differenzierten Zellen rückgebildet? An dieser Unklarheit scheitert weitgehend auch die Kultur adulter Stammzellen im Labor. Hier liegt wohl auch die Ursache dafür, daß adulte Stammzellen bisweilen ein viel umfangreicheres Entwicklungspotential zeigen können, als es ihnen im Organismus eigentlich zukommt. Es sind (wohl) Faktoren des umgebenden zellulären Milieus, die adulte Stammzellen zur „multipotenten“ Entwicklungsquelle machen können, und für den medizinischen Einsatz kommt es zunächst einmal darauf an, die Wirkung dieser Faktoren zu verstehen und im Kulturgefäß zu simulieren.

Vor dem Hintergrund adulter Stammzellen läßt sich auch die Besonderheit der embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) charakterisieren. Als Derivate jenes Teils der noch nicht implantierten Blastocyste, aus dem der eigentlichen Embryo gebildet wird, der sogenannten Inneren Zellmasse (ICM), sind sie definitionsgemäß pluripotent – aus der Inneren Zellmasse gehen ja tatsächlich sämtliche Zellsorten des Organismus hervor. Wenn man aber fragt, wo denn diese embryonalen Stammzellen im Organismus zu finden sind, so heißt die Antwort: gar nicht! Die Zellen der Inneren Zellmasse (früher auch Embryoblast genannt) bilden nicht nach Stammzellart die verschiedenen Zellsorten des Organismus, die sich dann zu guter Letzt in ein Ganzes fügen würden, sondern die Innere Zellmasse stellt so etwas wie den noch ungeformten Ausgangszustand des Organismus dar, der als Ganzes nach und nach eine immer stärker gegliederte und schließlich auch in definierte Zellsorten differenzierte Form annimmt. Nur wenn man die Innere Zellmasse der schützenden (und den Entwicklungsverlauf auch steuernden) Embryonalhülle, dem Trophoblasten, entnimmt (und dabei die Ganzheit des Embryos zerstört), entwickeln sich diese Zellen in künstlicher Zellkultur auf Differenzierungswegen, die vom natürlichen Entwicklungsverlauf verschieden sind, zu einem mehr oder weniger beliebigen Allerlei von Zellsorten.

Es ist natürlich nicht ganz ausgeschlossen, daß nach der Implantation der Blastocyste einige undifferenzierte Innere Zellmasse-Zellen von der Weiterentwicklung ausgenommen werden und als „ruhende“ embryonale Stammzellen im Organismus verbleiben. Beobachtungen über die Verteilung von Zellmarkern, die für Innere Zellmasse-Zellen typisch sind, sprechen allerdings dagegen. Ein solcher Marker ist das Protein Oct-4, das im implantierten Embryo bis zur Einleitung der Gastrulation, dem Beginn der eigentlichen embryonalen Differenzierung, nachweisbar ist. Danach wird es in allen Zellen mit Ausnahme der Vorläufer der Urkeimzellen herunterreguliert. Außerhalb der Keimbahn gibt es somit keinen Hinweis auf ein Bestehenbleiben des ursprünglichen embryonalen Entwicklungspotentials<sup>2</sup>.

Embryonale Stammzellen kommen also in der Natur nicht vor, und sie sind eigentlich auch keine Stammzellen, weil sie sich nicht bei gleichzeitiger Selbsterneuerung differenzieren, sondern vollständig in immer differenziertere Zustände übergehen. Daß man überhaupt vom embryonalen „Stammzellen“ spricht, hat seinen Grund in einer nur oberflächlichen oder, wenn man so will, quantitativen Übereinstimmung des Teilungsverhaltens kultivierter Innere Zellmasse-Zellen und eigentlichen Stammzellen. Da in der Zellkultur immer nur ein Teil der embryonalen Stammzellen die Differenzierung beginnt, der Rest aber in seinem ursprünglichen Zustand verbleibt und sich so vermehrt, sieht es aufs Ganze betrachtet innerhalb des Kulturschälchens wie bei echten Stammzellen aus: Es entstehen differenzierte Abkömmlinge bei gleichzeitiger Reproduktion ihrer Vorläufer. Dies betrifft aber, wie gesagt, nur die Zellkultur insgesamt und nicht, wie bei echten Stammzellen, die einzelne Zelle.

Kurz gesagt sind also adulte Stammzellen die Ausgangspunkte für die Erzeugung definierter Gewebe, deren Zellen aufgrund verlorengegangener Teilungsfähigkeit immer wieder erneuert werden müssen (sogenannte Wechselgewebe). Das Entwicklungspotential adulter Stammzellen ist normalerweise auf eine oder nur wenige Differenzierungsrichtungen beschränkt. Unter experimentellen Bedingungen erweist sich ihr Entwicklungsspektrums als erweiterbar, was man als „multipotent“ bezeichnet – fähig, einige verschiedene Zelltypen zu produzieren. Embryonale Stammzellen sind die in Kultur genommenen Abkömmlinge der Inneren Zellmasse von Blastocysten und als solche „pluripotent“ – fähig, sämtliche Zellsorten des Organismus zu bilden. Von „totipotenten Stammzellen“ zu sprechen, wie das manchmal geschieht, ist terminologischer Unsinn. Mit Totipotenz bezeichnet man in der Entwicklungsbiologie seit jeher die Fähigkeit einer Zelle, das Ganze (lat. totum) eines Organismus hervorzubringen und nicht nur dessen viele (lat. plures) verschiedenen Bestandteile. Als totipotent gelten beim Säuger nur die befruchtete Eizelle und deren erste Teilungsprodukte (Furchungszellen) nach künstlicher Isolation. Weil aber eine totipotente Zelle als Ausgangszustand des Organismus vollständig in dessen Bildung aufgeht, ohne sich dabei selbst zu regenerieren, ist es

unsinnig, hier von „Stammzelle“ zu sprechen. Allenfalls kann man von totipotenten Embryonalzellen sprechen, um damit deren latentes uneingeschränktes Entwicklungspotential auszudrücken.

### Wunderbare Welt der Transdifferenzierung

Stammzellen sind also eigentlich dazu da, verbrauchte Zellen eines Gewebes zu erneuern. Da ist es naheliegend, diese Funktion auch therapeutisch auszunützen, wie dies bei der Knochenmarksspende ja schon seit langem geschieht. Man verwendet die dort vorkommenden Ausgangszellen unseres Blutes und unseres Immunsystems, die sogenannten hämatopoetischen Stammzellen, um Patienten mit Blutkrebs zu heilen bzw. deren zerstörtes Knochenmark zu regenerieren. In den letzten fünf Jahren wurde nun wiederholt beschrieben, daß sich Knochenmarkszellen nicht nur zu Blut- und Immunzellen, sondern auch zu Zellen fremder Gewebe umwandeln lassen. Aufsehen erregte hier eine Arbeit mit dem Titel „Turning blood into brain“ („Aus Blut mach Gehirn“), die zeigte, daß Knochenmarksstammzellen der Maus, die in bestrahlte Versuchstiere implantiert worden waren, im Gehirn als Nervenzellen nachgewiesen werden konnten<sup>3</sup>. Andere Gruppen berichteten in vergleichbaren Tierexperimenten von einer Umwandlung von Stammzellen aus dem Blut in Muskelzellen<sup>4</sup> oder sogar in Endothelzellen, die Blutgefäße bilden<sup>5</sup>.

Neben diesem traditionellen Stammzelldepot Knochenmark taten sich aber auch noch weitere Quellen auf. Hatte es bis vor kurzem noch als ein Dogma der Neurobiologie gegolten, daß sich Nervenzellen im Gehirn des Erwachsenen nicht regenerieren, konnten jetzt auf einmal Stammzellen aus dem Gehirn erwachsener Mäuse isoliert werden<sup>6</sup>. Wenig später wurden solche Stammzellen dann auch beim Menschen nachgewiesen, vor allem in den Regionen des Hippocampus und den sogenannten paraventriculären Regionen. Und es gelang sogar, neuronale Vorläuferzellen aus Leichen junger Menschen zu isolieren, wobei die Autoren der Arbeit allerdings selbst betonen, daß die von ihnen gewonnenen Zellen zwar Eigenschaften von Stammzellen besitzen, es sich dabei aber nicht um eigentliche Stammzellen handelt<sup>7</sup>.

Auch diese neuronalen Stammzellen zeigten ein größeres Entwicklungspotential, als für die Regeneration von Nervengewebe erforderlich ist. So veröffentlichten Wissenschaftler schon ein Jahr vor den Ergebnissen über die Umwandlung von Knochenmarkszellen in Nervenzellen Ergebnisse mit dem umgekehrten Titel: „Turning brain into blood“. Neuronale Stammzellen, die Tieren mit beschädigtem Knochenmark injiziert worden waren, hatten sich offenbar zu frühen Zellen des hämatopoetischen Systems umgewandelt<sup>8</sup>. Andere Gruppen konnten die Umwandlung neuronaler Vorläuferzellen in Muskelzellen zeigen<sup>9</sup>. Jüngst gelang es sogar, Stammzellen der Leber in Insulin produzierende Zellen zu transformieren. Wurden

die Zellen Versuchstieren gespritzt, sanken deren Zuckerwerte<sup>10</sup>. Dabei ist bemerkenswert, daß hier die Transdifferenzierung der Stammzellen nicht wie in allen anderen erwähnten Ansätzen *in vivo*, d. h. im Körper der Versuchstiere erfolgte, sondern *in vitro*, im Kulturschälchen. Lediglich das Vorhandensein einer hohen Zuckerkonzentration im Kulturmedium war dafür erforderlich. Das sind Ergebnisse, wie sie sonst nur mit embryonalen Stammzellen erzielt werden.

Auch wenn die meisten der diskutierten Ansätze tierische Zellen verwenden bzw. Zellen im Körper von Versuchstieren nachweisen, scheinen angesichts solcher Erfolge bei der Herstellung verschiedenster Zelltypen erste therapeutische Anwendungen beim Menschen vor der Haustür zu stehen. Bei Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson oder dem Typ-I-Diabetes, die in diesem Zusammenhang immer wieder genannt werden, kommt es ja zu einem relativ eng begrenzten Verlust einer bestimmten Zellpopulation, so daß sich theoretisch eine Zelltransplantation anbietet. Dabei liegen die Vorteile der Verwendung adulter Stammzellen auf der Hand. Schließlich werden diese ja dem Patienten selbst entnommen, so daß zur ethischen Unbedenklichkeit die immunologische hinzukommt: Im Gegensatz zu Zelltransplantaten aus embryonalen Stammzellen würden die verwendeten Zellen nicht als körperfremd erkannt. Ein vergleichbares Ergebnis bei embryonalen Stammzellen wäre nur mit Hilfe therapeutischen Klonens, also der Erzeugung von embryonalen Stammzellen mit der genetischen Information des Patienten, zu erreichen. Kein Wunder, daß die Berichte über immer neue Erfolge bei der Umwandlung adulter Stammzellen zeitweise zu einer regelrechten Euphorie führten. So meinten Düsseldorfer Kardiologen gar, mit Hilfe der Injektion von Knochenmark ins Herz eines Infarktpatienten dessen Herzmuskel teilweise wieder herstellen zu können<sup>11</sup>. Allerdings blieb das Ausmaß der Regeneration im Rahmen des auch natürlicherweise Möglichen, und es wurde auch keinerlei Nachweis über die cytologische Herkunft des erneuerten Muskelgewebes geführt.

### Zweifel an den Alleskönnern

Es sind nicht nur solche wissenschaftlich dubiosen Äußerungen, die Kritiker auf den Plan rufen, sondern in der Freude über die gemachten Entdeckungen wurden oft grundlegende wissenschaftliche Standards mißachtet. So ist bei vielen beobachteten Umwandlungen nicht eindeutig geklärt worden, inwieweit daran tatsächlich nur ein Zelltyp beteiligt ist, oder ob die Ergebnisse ihren Grund im Zusammenwirken ganz unterschiedlicher Zelltypen haben. Ebenso wurde häufig zu wenig kontrolliert, ob die durch Transdifferenzierung entstandenen Zellen nur morphologische Eigenschaften der erwünschten Zelle besitzen oder auch die funktionellen, ob sie also nur so aussehen, als wären sie verändert, oder sich auch so verhalten. Es zeigte sich ebenso, daß zumindest in einigen Fällen nachfolgende Arbeiten die pu-

blizierten Transdifferenzierungsergebnisse nicht bestätigen konnten oder andere Erklärungen als die nahegelegte Umwandlung einer Stammzelle in einen anderen Zelltyp fanden.

Wasser auf die Mühlen der Skeptiker waren dann zwei Veröffentlichungen der Arbeitsgruppen um Edward Scott in den USA und Austin Smith in England, die im März 2002 in der Fachzeitschrift „Nature“ erschienen<sup>12</sup>. In beiden Arbeiten war es ursprünglich darum gegangen zu untersuchen, wie sich die gemeinsame Kultur von adulten Stammzellen mit embryonalen Stammzellen auf das Potential der adulten Zellen auswirkt. Forscher vermuteten schon lange, daß die Entwicklung einer Stammzelle entscheidend durch die Umgebung geprägt wird.

So hatte es Hinweise darauf gegeben, daß embryonale Stammzellen einen Einfluß auf die adulten Zellen im Sinn einer Reprogrammierung in Richtung embryonale Zellen haben könnten. Die Forscher gaben nun also Stammzellen aus dem Gehirn von Mäusen bzw. Knochenmarksstammzellen zusammen mit embryonalen Stammzellen der Maus in Kultur. Tatsächlich schienen die adulten Zellen sich unter dem Einfluß der Umgebung zu embryonalen Stammzellen reprogrammieren zu lassen und nahmen Eigenschaften von embryonalen Stammzellen an, weshalb die Forscher auch von „embryonalen Stammzellen-ähnlichen Zellen“ sprachen. Aber eine nähere Untersuchung der Zellen brachte Erstaunliches an den Tag. Es stellte sich nämlich heraus, daß sich die adulten Stammzellen die Fähigkeiten der embryonalen Stammzellen nicht durch Reprogrammierung ihres eigenen Genoms angeeignet hatten, sondern durch bloße Fusion mit den embryonalen Stammzellen. Die adulten Stammzellen besaßen damit in Wahrheit gar nicht das bei ihnen beobachtete Transdifferenzierungspotenzial, sondern spiegelten es nur durch die Vereinnahmung der embryonalen Stammzellen vor! Daß es die Möglichkeit einer solchen somatischen Zellfusion gibt, war schon 1961 bekannt geworden<sup>13</sup>, zwischenzeitlich aber wieder in Vergessenheit geraten. Der therapeutische Wert solcher fusionierter Zellen ist allerdings mehr als fragwürdig. Namhafte Stammzellforscher meinten nun, daß die gesamten bisher gesammelten Daten über adulte Stammzelldifferenzierung einer Revision zu unterziehen seien. Solche Äußerungen wurden von den Medien nur allzu begierig aufgenommen und bereits als das Ende der adulten Stammzellforschung verkündet.

### Embryonale Stammzellen auf ungebremstem Erfolgskurs

Einen derartigen Einschnitt in der Erfolgskurve haben die embryonalen Stammzellen nicht zu verzeichnen. Wenngleich auch hier noch längst nicht alle Probleme gelöst sind, die einer therapeutischen Anwendung im Weg stehen (erinnert sei vor allem an die Auslösung von Tumoren bei ungereinigter Anwendung von embryonalen Stammzellderivaten), so steht ihr uneingeschränktes Differenzierungspoten-

tial doch außer Frage. Es kann hier nicht alles wiederholt werden, was in der Presse an sensationellen Möglichkeiten berichtet wurde, seit James A. Thomson seinen epochemachenden Erfolg mit der Kultivierbarkeit humaner embryonaler Stammzellen<sup>14</sup> publiziert hatte. Nur auf einige wenige Highlights aus jüngster Zeit sei hier hingewiesen.

1. *Die Verwendbarkeit humaner embryonaler Stammzellabkömmlinge zum gezielten Zellersatz ist im Tiermodell bewiesen.* Hier ist an erster Stelle der Bonner Neuropathologe Oliver Brüstle zu nennen, durch dessen Antrag bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft die ganze Stammzelldebatte bei uns ausgelöst worden war. Ihm war es bereits 1999 gelungen, mit neuronalen Vorläufern, die aus embryonalen Stammzellen von Mäusen gewonnen worden waren, die histologische Wiederherstellung markdefekter Nervenzellen im Gehirn von Ratten zu zeigen<sup>15</sup>. Zwei Jahre später konnte er in einer aufsehenerregenden Arbeit die Erzeugung gereinigter neuronaler Vorläuferzellen aus menschlichen embryonalen Stammzellen präsentieren, die sich *in vitro* zu definierten Nervenzellarten differenzieren ließen. Verpflanzt in neugeborene Mäuse trugen sie zur Gewebebildung in den verschiedensten Gehirnregionen bei, ohne dabei Tumore zu verursachen<sup>16</sup>. Was Wunder, daß Brüstle darauf aus ist, seine bisherigen Erfolge weiter auszubauen.

2. *Fortschritte auf dem Gebiet des „tissue engineering“.* Am Beginn des Forschens mit embryonalen Stammzellen war die Vision der Erzeugung von Ersatzorganen oder doch wenigstens -geweben in aller Munde. Das bisherige Spektrum zelltherapeutischer Einsatzmöglichkeiten ist davon noch weit entfernt. Immerhin ist es zwei weiteren Stammzell-Pionieren, Robert Langer aus Cambridge, Massachusetts, und Joseph Itskovitz-Eldor aus Haifa gelungen, mittels *in vitro* erzeugter Endothelzellen die Bildung neuer Blutgefäße im Organismus auszulösen<sup>17</sup>. Allerdings ist Gefäßbildung auch schon mit adulten Stammzellen realisiert worden, so daß das Besondere dieser Arbeit eher in der definierten Differenzierung von embryonalen Stammzellen in funktionsfähige Endothelzellen besteht.

3. *Embryonale Stammzellen lassen sich zum somatischen Kerntransfer und therapeutischen Klonen verwenden.* Der therapeutische Einsatz von Stammzellen ist letztlich davon abhängig, ob es gelingt, die Schranke der Immunabwehr des Patienten zu überwinden. Hier sind die adulten Stammzellen im Vorteil, weil sie grundsätzlich aus dem Körper des Patienten gewonnen werden können bzw., wie beim Nabelschnurblut, vorsorglich für einen therapeutischen Einsatz aufgehoben werden. Bei den embryonalen Stammzellen bieten sich zwei andere Möglichkeiten an. Entweder verändert man die embryonalen Stammzellen gentechnisch derart, daß ihre Oberflächenproteine keine Abstoßungsreaktion durch ein fremdes Immunsystem mehr auslösen. Oder man greift auf das therapeutische Klonen zurück und erzeugt körpereigene embryonale Stammzellen aus dem Fusionsprodukt eines vom Patienten stammenden Zellkerns mit einer gespendeten unbefruchteten Eizelle. Unabhängig von der ethischen Problematik war dieses Verfahren bisher noch

weniger effektiv als das Pendant des reproduktiven Klonens nach dem Dolly-Verfahren. Eine Forschergruppe um Rudolf Jaenisch hat inzwischen gezeigt, daß beides zusammen möglich ist – die genetische Manipulation von embryonalen Stammzellen zusammen mit ihrem Einsatz für den Kerntransfer in Oozyten. Daraus resultierte eine neue Stammzelllinie, die ihrerseits zelltherapeutisch bei Mäusen mit einem entsprechenden genetischen Defekt einsetzbar war<sup>18</sup>.

4. *Embryonale Stammzellen lassen sich auch aus entwicklungsdefekten Embryonen und unbefruchteten Eizellen gewinnen.* Entscheidende Befunde hierzu stammen von John B. Gurdon, der durch seine Klonexperimente an Fröschen schon vor 40 Jahren Berühmtheit erlangt hat. Er konnte zeigen, daß die Erfolgsrate beim reproduktiven Klonen entscheidend davon abhängt, aus welchem Gewebetyp der für den somatischen Kerntransfer verwendete Zellkern stammt<sup>19</sup>. Das in den einzelnen differenzierten Zellsorten verschieden ausgebildete Blockademuster bestimmter Gene läßt sich offenbar nicht unterschiedslos in den embryonalen Ausgangszustand reprogrammieren. Je nach verwendetem Kerntyp entstehen so beim somatischen Klonieren Embryonen, die bereits im Einzell-Stadium keine Totipotenz besitzen und damit nicht mehr zu einem vollständigen Organismus werden können. Bei ihnen ist eine Anzahl essentieller Entwicklungsgene offenbar unwiderruflich blockiert, und entsprechend sterben sie früher oder später ab.

Dennoch, und das ist für unseren Zusammenhang das Entscheidende, lassen sich aus solchen Embryonen noch Stammzellen gewinnen, die in der Lage sind, eine ganze Reihe normaler Differenzierungswege einzuschlagen. Der Grund dafür ist, daß die Differenzierung der Zellsorten erst zu einem späteren Zeitpunkt einsetzt als die Ausbildung des embryonalen Körperbauplans. Wenn nun die fehlenden Entwicklungsgene nur die frühembryonale Organisation betreffen, sind sie für die künstlich ausgelöste Differenzierung einer embryonalen Stammzellkultur (womöglich) unerheblich, und die daraus gewonnenen Zelltypen sind so intakt wie diejenigen gesunder Embryonen, die ja im differenzierten Zustand ihre frühen Entwicklungsgene auch nicht mehr brauchen.

Nun sind die Beobachtungen an Fröschen nicht ohne weiteres auf Säugetiere übertragbar. Immerhin gibt es aber bei Klonexperimenten an Mäusen Hinweise darauf, daß auch dort die zelluläre Differenzierung erstaunlich tolerant gegenüber der Expression früher Entwicklungsgene ist<sup>20</sup>. Sollten sich diese Befunde bestätigen und auf den Menschen übertragen lassen, wären die ethischen Bedenken gegen das therapeutische Klonen grundsätzlich vom Tisch. Man könnte zur Gewinnung von körpereigenen Stammzellen von solchen Geweben ausgehen, bei denen durch Kerntransfer erwiesenermaßen keine totipotenten Embryonen zu erzielen sind. Solche Konstrukte, wiewohl fähig, eine Blastocyste zu bilden, hätten von ihren Voraussetzungen gar nicht mehr das Potential zur Bildung eines Organismus, und damit auch nicht „zum Menschsein“, um ein viel benutztes Schlagwort zu bemühen.

Sie wären aber dennoch geeignet, einen gewünschten Zelltyp zu produzieren, der dann ohne Angst vor einer Verletzung der Menschenwürde therapeutisch genutzt werden könnte. Das sind zwar noch weit in die Zukunft reichende Perspektiven, aber doch geeignet, die Ablehnung derer zu hinterfragen, die im therapeutischen Klonen keinen Unterschied zum reproduktiven sehen wollen<sup>21</sup>.

Einen etwas anderen Ansatz – ohne Umweg über einen somatischen Kerntransfer – verfolgt J. B. Cibelli von der mit Klonexperimenten nicht eben zimperlichen Firma Advanced Cell Technology. Ihm ist es gelungen, bei Affen Stammzellen aus unbefruchteten Eiern herzustellen<sup>22</sup>. Normalerweise ist die parthenogenetische Entwicklung des Säugetiereies durch die Blockade mehrerer für die Einnistung notwendiger Gene unterbunden. Diese werden erst nach der Befruchtung durch ihre männlichen Pendanten komplementiert. Für die Entwicklung bis zur Blastocyste ist dies freilich ohne Belang. Wenn es gelingt, die Eizelle durch andere Mittel als die Befruchtung zur Entwicklung anzuregen (daß dies möglich ist, zeigt die bisweilen vorkommende spontane Entwicklung unreifer Eizellen im Ovar<sup>23</sup>), steht einer Stammzellproduktion nichts mehr im Weg, weil deren weitere Differenzierungswege von den „Einnistungsgenen“ genauso unabhängig sind wie die defekt geklonten Embryonen Gurdons. Da ausgefeilte Protokolle zur Aktivierung unbefruchteter Säuger-Eizellen existieren<sup>24</sup>, konnte Cibelli sein Vorhaben ohne weiteres realisieren. Er hat damit tatsächlich einen Weg eröffnet, der die ethischen Probleme bei der Produktion embryonaler Stammzellen umgeht.

### MAPC – die Rehabilitierung der adulten Stammzellen

Sowohl in der Eindeutigkeit der Transdifferenzierungsbefunde als auch im Spektrum der Möglichkeiten zeigen sich die embryonalen Stammzellen den adulten gegenüber überlegen. Das war zumindest der kaum bezweifelbare Stand der Dinge bis zur Mitte dieses Jahres. Am 20. Juni wartete dann – wieder – die Fachzeitschrift *Nature* mit einer Überraschung auf, auf die Kenner der Szene schon lange gehofft hatten. Cathérine Verfaillie von der University of Minnesota Medical School lieferte die ausführliche Bestätigung für die Existenz jener „ultimativen adulten Stammzellen“, die sie bereits im Januar in einer kurzen Notiz im „*New Scientist*“ vorgestellt hatte. MAPCs nennt sie ihre Zöglinge etwas übervorsichtig und terminologisch unscharf: Multipotent Adult Progenitor Cells. Nachdem ihre Mitarbeiter in mehreren vorausgehenden Arbeiten die Existenz von „multipotenten Progenitor- (=Vorläufer-)Zellen“ im Knochenmark des Menschen nachgewiesen hatten, die zum Beispiel fähig waren, sich zu Leberzellen zu transdifferenzieren<sup>25</sup>, wurde nun am Ratten- und Mausmodell der Umfang des Differenzierungsspektrums dieser MAPCs in aller Breite ausgetestet<sup>26</sup>. Vier Eigenschaften sind es, die diesen adulten Stammzelltyp im wesentlichen auszeichnen.

1. Sie sind ebenso vermehrungsfähig und bleiben in Kultur ebenso stabil wie embryonale Stammzellen. Das wurde in über 80 Vermehrungsrunden nachgewiesen.

2. Sie sind *in vitro* bei Verwendung spezifischer Wachstumsfaktoren in Zelltypen aller drei embryonalen Keimblätter differenzierbar. Das wurde durch die Erzeugung von Endothelzellen (entstammen dem Mesoderm), neuronalen Vorläuferzellen (Ektoderm) und Leberzellen (Entoderm) exemplarisch gezeigt.

3. Dieselbe Breite der Differenzierungsfähigkeit wurde *in vivo* nachgewiesen. Dazu wurden eine bis mehrere markierte MAPCs in Blastocysten verbracht und die daraus entstandenen chimären Individuen auf Abkömmlinge der markierten Stammzellen untersucht. Der histologische Nachweis fiel für praktisch alle Organe positiv aus. Damit ist für die MAPCs dieselbe Breite des Entwicklungspotentials anzunehmen wie für embryonale Stammzellen; sie sind pluripotent, wie der Titel der Veröffentlichung richtig sagt, und nicht bloß multipotent, wie ihre Bezeichnung insinuiert.

4. Sie sind zu gewebespezifischer Differenzierung im entwickelten Organismus fähig. Dazu wurden MAPCs in die Schwanzvene von gewebedefekten Mäusen injiziert und später als voll integrierte Differenzierungsprodukte in den jeweils betroffenen Organen identifiziert. Mit Ausnahme des Gehirns – und dies erklärt sich applikationsbedingt durch die Blut-Hirn-Schranke – war auf diesem Weg eine Transplantation in alle Organe des Tierkörpers möglich.

Damit haben die MAPCs ihre prinzipielle Eignung zum zelltherapeutischen Einsatz im selben Umfang wie die embryonalen Stammzellen bewiesen – mit zwei großen Vorteilen: Anders als bei der Verwendung undifferenzierter embryonaler Stammzellen war bei den Transplantationsexperimenten mit MAPCs keine Tumorbildung zu beobachten. Und die MAPCs finden, genau wie andere adulte Stammzellen auch, über die Blutbahn selbst ihren Weg zum Einsatzort, während das embryonale Stammzellen erst nach eingeleiteter In-vitro-Differenzierung können.

Ein Nachteil oder, besser gesagt, eine Ungewißheit bleibt allerdings noch bestehen. Der natürliche Phänotyp der MAPCs ist unbekannt. Man weiß zwar, daß durchschnittlich eine von 1000 Vertretern einer bestimmten Zellsorte des Knochenmarks (den sogenannten Bone Marrow Mononuclear Cells = BMMNCs) in Kultur zum Ausgangspunkt für die MAPC-Linie wird, kann diese aber innerhalb des natürlichen Milieus des Knochenmarks nicht identifizieren. Womöglich entstehen die MAPCs erst in der Kultur. Eines ist allerdings ausgeschlossen: Das Differenzierungspotential dieser adulten Stammzellart kann zumindest *in vitro* nicht durch die Fusion mit anderen Zelltypen vorgetäuscht worden sein, weil sie zu keinem Zeitpunkt ihrer Kultur mit gewebespezifischen oder embryonalen Stammzellen zusammengekommen waren. Über ihr Verhalten bei der Transplantation *in vivo* ist damit freilich noch keine verbindliche Aussage gemacht.

## Ausblick

Nicht ganz ohne Hintergedanken haben die Herausgeber von *Nature* in derselben Nummer eine weitere Erfolgsmeldung plazierte, die wieder für die embryonalen Stammzellen punktet. Ron McKay und Mitarbeiter vom National Institute of Health in Bethesda, Maryland, haben Parkinson-krankte Ratten mit Dopamin-produzierenden Nervenzellen aus embryonalen Stammzellen geheilt.<sup>27</sup> Dabei geht es diesmal im Gegensatz zu den erwähnten Arbeiten von Brüstle nicht nur um eine korrekte histologische Substitution der kranken Stelle im Gehirn, sondern auch um die funktionelle Wiederherstellung sowohl der Gehirntätigkeit als auch des ganzen Organismus – und das anhaltend über mehrere Monate. Die Ratten sind tatsächlich und auf Dauer gesund! Überflüssig zu sagen, daß durch den Einsatz bereits neuronal differenzierter Zellen aus der Stammzellkultur auch die Gefahr der Tumorbildung gebannt war, wie sie bei früheren Heilungsversuchen mit noch undifferenzierten embryonalen Stammzellen häufig aufgetreten war. Damit ist die embryonale Stammzellforschung zweifellos wieder in Führungsposition, denn einen echten Heilerfolg kann man bei den adulten Stammzellen bisher nicht vorzeigen.

Welches Fazit soll man aus diesem Forschungswettlauf ziehen? Das bisherige Denkschema: embryonale Stammzellen – therapeutisch erfolgreich, aber ethisch bedenklich; adulte Stammzellen – ethisch unbedenklich, aber therapeutisch zweifelhaft, ist jedenfalls nicht länger aufrechtzuerhalten. Das pluripotente Entwicklungspotenzial der MAPCs hat die therapeutische Einsatzfähigkeit der adulten Stammzellen in greifbare Nähe gerückt, und neue Wege in der Gewinnung embryonaler Stammzellen können die Embryonenforschung vom Vorwurf der Vernichtung menschlichen Lebens befreien. Man mag allerdings bezweifeln, ob diese Auswege von merklichem Einfluß auf das internationale Geschäft der Stammzellforschung sind. Solange der bei der In-vitro-Fertilisation produzierte Embryonenüberschuß dermaßen leicht zuhanden ist, wie gegenwärtig zumindest in einer ganzen Reihe von Ländern, werden nur wenige Forscher aus freien Stücken auf unerprobte und kostspieligere Alternativen ausweichen. Die Möglichkeit einer ethischen Entschärfung der embryonalen Stammzell-Gewinnung ist also wohl eher etwas für prinzipielle Diskussion als für die tatsächliche Praxis. Insofern verdienen die adulten Stammzellen aus ethischer Perspektive auch weiterhin den Vorzug, und nach Verfaillies MAPC-Erfolg wäre eine Beschränkung darauf kein unzumutbarer Eingriff in die Forschungsfreiheit.

Indessen sind aber auch die adulten Stammzellen nicht frei von ethischer Brisanz. Verfaillies MAPCs sind ein deutlicher Beleg für die hierarchische Staffelung des Entwicklungspotentials bei adulten Stammzellen. Je nach inner- und außerzellulären Einflüssen rangiert dieses Potential von der Beschränkung auf einen oder wenige Differenzierungswege bis hin zu vollständiger Pluripotenz. Warum sollte dann nicht auch noch der letzte Schritt, die Totipotenz, in manchen dieser Zellen

induzierbar sein? Spätestens seit den Klonexperimenten wissen wir, daß Totipotenz keine exklusive Eigenschaft bestimmter Zellen ist, sondern ein reversibler, an- und abschaltbarer Zustand. Wir kennen zwar nicht alle dafür notwendigen Faktoren, aber im Cytoplasma der Eizelle sind sie vorhanden, und es ist wohl nur noch eine Frage der Zeit, bis diese ihr „Wissen“ an uns preisgibt. Dann schlummert die Totipotenz latent in wer weiß wie vielen Stammzellen unseres Körpers. Es wäre aberwitzig, daraus irgendwelche Konklusionen für den ontologischen Status dieser Zellen zu ziehen. Dann ist aber auch der Zeitpunkt gekommen, die Frage, ob eine einzelne Zelle bereits ein „potentieller Mensch“ ist, generell nicht mehr von ihrem entwicklungsmäßigen *Potential* her zu beantworten, sondern von ihrer *Funktion*. Für die embryologische Forschung wäre eine solche Veränderung der Sichtweise freilich von erheblicher Konsequenz.

#### ANMERKUNGEN

- <sup>1</sup> Vgl. Ch. Kummer, Stammzellimport, in dieser Zs. 220 (2002) 217f.
- <sup>2</sup> Vgl. M. Pesce, M. K. Gross & H. R. Schöler, In line with our ancestors: Oct-4 and the mammalian germ, in: *BioEssays* 20 (1998) 722–732.
- <sup>3</sup> E. Mezey et al., Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow, in: *Science* 290 (2000) 1779–82.
- <sup>4</sup> G. Ferrari et al., Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors, in: *Science* 279 (1998) 1528–30.
- <sup>5</sup> M. B. Grant et al., Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization, in: *Nature Medicine* 8 (2002) 607–12.
- <sup>6</sup> B. A. Reynolds & S. Weiss, Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system, in: *Science* 255 (1992) 1707–1.
- <sup>7</sup> T. D. Palmer et al., Cell culture. Progenitor cells from human brain after death, in: *Nature* 411 (2001) 42–43.
- <sup>8</sup> C. R. Bjornson et al., Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo, in: *Science* 283 (1999) 534–37.
- <sup>9</sup> R. Galli et al., Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells, in: *Nature Neuroscience* 3 (2000) 986–91.
- <sup>10</sup> L. Yang et al., In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99 (2002) 8078–83.
- <sup>11</sup> B. E. Strauer et al., Intracoronary human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction, in: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126 (2001) 932–38.
- <sup>12</sup> N. Terada et al., Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion, in: *Nature* 416 (2002) 542–45; Q. L. Ying et al., Changing potency by spontaneous fusion, in: *Nature* 416 (2002) 545–48.
- <sup>13</sup> G. Barski, S. Sorieul & F. Cornefert, „Hybrid“ type cells in combined cultures of two different mammalian cell strains, in: *Journal of the National Cancer Institute* 26 (1961) 1269–91.
- <sup>14</sup> J. A. Thomson et al., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, in: *Science* 282 (1998) 1145–47.
- <sup>15</sup> O. Brüstle et al., Embryonic stem cell-derived glial precursors: A source of myelinating transplants, in: *Science* 285 (1999) 754–56.
- <sup>16</sup> S. C. Zhang et al., In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells, in: *Nature Biotechnology* 19 (2001) 1129–33.
- <sup>17</sup> S. Levenberg et al., Endothelial cells derived from human embryonic stem cells, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99 (2002) 4391–96.
- <sup>18</sup> W. M. Rideout 3rd et al., Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy, in: *Cell* 109 (2002) 17–27.

- <sup>19</sup> J. A. Byrne, S. Simonsson & J. B. Gurdon, From intestine to muscle: Nuclear reprogramming through defective cloned embryos, in: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99 (2002) 6059–63.
- <sup>20</sup> W. M. Rideout 3rd, K. Eggan & R. Jaenisch, Nuclear cloning and epigenetic reprogramming of the genome, in: *Science* 293 (2001) 1093–1098.
- <sup>21</sup> So z. B. M. Beck, *Hippokrates am Scheideweg* (Paderborn 2001) 147.
- <sup>22</sup> J. B. Cibelli, Parthenogenetic Stem Cells in Nonhuman Primates, in: *Science* 295 (2002) 819.
- <sup>23</sup> Vgl. K. Illmensee & L. C. Stevens, Teratomas and Chimaeras, in: *Scientific American* 240 Nr. 4 (1979) 87–98.
- <sup>24</sup> S. M. Mitalipov, K. D. Nusser & D. P. Wolf, Parthenogenetic activation of rhesus monkey oocytes and reconstructed embryos, in: *Biology of Reproduction* 65 (2001) 253–59.
- <sup>25</sup> R. Schwartz et al., Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells, in: *Journal of Clinical Investigation* 109 (2002) 1291–1302.
- <sup>26</sup> Y. Jiang et al., Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow, in: *Nature* 418 (2002) 41–49.
- <sup>27</sup> J. H. Kim et al., Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease, in: *Nature* 418 (2002) 50–56.