

# Stammzellen

**Stammzellen**, Ursprungszellen aller mehrzelligen Lebewesen. Es sind diejenigen Zellen, von denen alle Zellen, die zusammen die verschiedenen einzelnen Organe und Gewebe des Körpers bilden, abstammen. Stammzellen können sich fortlaufend vervielfältigen und sorgen für Nachschub von spezialisierten Zellen, die verbraucht oder geschädigt wurden. Die Einsicht, dass Zellen nicht aus toter Materie entstehen, sondern immer von anderen Zellen abstammen und durch Zellteilung aus diesen hervorgehen, setzte sich im späten 19. Jahrhundert durch. Die moderne Bedeutung des Wortes Stammzelle entstand in den 1950er-Jahren im Zusammenhang mit den ersten Untersuchungen, die später zur In-vitro-Fertilisation und zur Knochenmarktransplantation führten. Im öffentlichen Sprachgebrauch ist der Begriff Stammzelle inzwischen vor allem besetzt durch die medizinische Vision stammzellbasierter Zellersatztherapien. In diesem Zusammenhang erhielt der Begriff politische Bedeutung. In der Wissenschaft dagegen verkörpern Stammzellen ein fundamentales biologisches Prinzip, das zentrale Bedeutung für die Entwicklung und den Erhalt aller Organismen hat. Wenn die Erbinformation (Genom) als die für die Fülle aller Entwicklungsmöglichkeiten notwendige elementare Information aufgefasst werden kann, dann sind Stammzellen diejenigen Zellen, in denen sich dieses Potenzial des Genoms primär manifestiert. Wegen dieser vorrangigen Bedeutung des *Möglichen*, das Stammzellen innewohnt, gibt es keine positive Definition, die der Komplexität der Stammzellbiologie umfassend gerecht würde.

## Definierende Stammzelleigenschaften

Wissenschaftlich werden Stammzellen aus praktischen Erwägungen nur durch zwei Minimalkriterien definiert: (unbegrenzte) Selbsterneuerung und das Potenzial zur Differenzierung (Ausreifung in konkrete Zelltypen).

Unter **Selbsterneuerung** versteht man die Fähigkeit einer Stammzelle, bei einer Zellteilung immer mindestens eine Tochterzelle hervorzubringen, die wieder eine Stammzelle und identisch zur Mutterzelle ist. Entstehen dabei zwei Stammzellen, spricht man von einer symmetrischen Zellteilung, wie sie sich vor allem in frühen Stadien der Entwicklung findet, wo sie zu einer starken Expansion der Stammzellpopulation führt. Entstehen bei der Stammzellteilung nur eine Stammzelle und eine Zelle, die weiter ausreift (zumeist über ebenfalls noch teilungsfähige Zwischenstufen), spricht man von asymmetrischer Zellteilung. Theoretisch ist die Selbsterneuerung von Stammzellen unbegrenzt; sie geben ihr Potenzial unendlich weiter. In der wissenschaftlichen Praxis ist die Unbegrenztheit der Selbsterneuerung sehr schwer nachzuweisen. Unabhängig davon aber sorgt die Selbsterneuerung dafür, dass die Stammzellpopulation erhalten bleibt, auch wenn in großer Zahl Zellen entstehen, die in reife Zelltypen differenzieren. Ein wichtiges Charakteristikum von Stammzellen ist also, dass sie dem Organismus lebenslang Entwicklungspotenzial erhalten. Zellen mit Stammzelleigenschaften, aber nur einer eingeschränkten Selbsterneuerungsfähigkeit werden als Vorläuferzellen bezeichnet (englisch **progenitor cells**). Häufig wird der Begriff der Vorläuferzelle auch als Oberbegriff für alle Zellen mit Stammzelleigenschaften verwendet, unabhängig vom Grad der Selbsterneuerungsfähigkeit (englisch **precursor cells**).

## Potenzial

Alle Körperzellen (außer den kernlosen roten Blutkörperchen) besitzen eine identische genetische Information, aber in verschiedenen Zellen können jeweils nur bestimmte, für den Zelltyp charakteristische Teile des Genoms abgelesen werden. Stammzellen können als diejenigen Zellen aufgefasst werden, in denen das Genom in seiner offensten, zugänglichsten Form vorliegt. Stammzellen besitzen daher ein genetisches Programm, das ihnen die Ausreifung in verschiedene Zelltypen ermöglicht (**Potenzial**). Unabhängig vom konkreten realen Entwicklungspotenzial wird diese Fähigkeit häufig unter **Multipotenz** zusammengefasst, was dazu führt, dass der Begriff multipotent doppelt besetzt ist und Missverständnisse auslöst. Basierend auf der unterschiedlichen Breite des Entwicklungspotenzials, das Stammzellen haben können, bilden sie eine Hierarchie. Die Urstammzelle ist die befruchtete Eizelle (Zygote), die, sofern sie in einer Gebärmutter die Umgebung findet, die ihr die Verwirklichung ihres Potenzials erlaubt, ein ganzes Individuum hervorbringen kann. Diese höchste Stufe der Potenz heißt **Totipotenz** (oder vor allem in älterer Literatur auch Omnipotenz). Bereits die befruchtete Eizelle als gewissermaßen essenzielle Stammzelle verstößt allerdings gegen das definierende Kriterium der unbegrenzten Selbsterneuerung. Schon nach den ersten Zellteilungen, also nach der in drei bis fünf Tagen gebildeten kompakten Ansammlung von zwölf Zellen, die sogenannte Morula (Maulbeerkeim), verliert sich die Totipotenz. Wenn nach fünf bis sieben Tagen kurz vor der Einnistung in die Gebärmutter das 100-zellige Bläschenstadium (Blastozyste) erreicht ist, finden sich in der »inneren Zellmasse« des Bläschens, die die drei Keimblätter bilden, die sogenannten **embryonalen Stammzellen** (ES-Zellen), aus denen alle Körperzellen, insgesamt ca. 220 Zelltypen, hervorgehen können. Da die Plazenta von den Zellen der Außenwand der Blastozyste, dem sogenannten Trophoblast, gebildet wird, können embryonale Stammzellen keine Plazenta bilden und deshalb auch

nach Einbringen in eine Gebärmutter nicht zur Entwicklung eines vollständigen Organismus führen. Das Entwicklungspotenzial der embryonalen Stammzellen, die sich fünf bis zehn Tage nach der Befruchtung im frühen Embryo befinden, wird daher im Unterschied zur totipotenten Eizelle **pluripotent** genannt.

## Embryonale Stammzellen

Im Prinzip lassen sich aus embryonalen Stammzellen gezielt alle Zelltypen, die im erwachsenen Organismus vorkommen und damit auch durch Krankheit geschädigt sein könnten, züchten. Außerdem können sie in der Zellkultur praktisch unbegrenzt vermehrt werden. 1998 wurde dies erstmals durch den Wissenschaftler *J. Thomson* (Madison, Wisconsin, USA) auch für menschliche (humane) embryonale Stammzellen gezeigt. Seitdem ist es gelungen, in Zellkultur (in vitro) aus humanen embryonalen Stammzellen Vorläuferzellen von verschiedenen Nervenzellen, Herzmuskel- und Blutgefäßzellen, Blutzellen, Bauchspeicheldrüsenzellen, Leberzellen und Trophoblastenzellen zu gewinnen.

Dass embryonale Stammzellen nicht altern, ist in der hohen Telomerase-Expression begründet. Dieses Enzym stellt die Endstücke der Chromosomen, die sogenannten **Telomere**, wieder her, von denen bei jeder Zellteilung ein Stück verlorengeht. Verkürzungen in der Telomer-DNA durch eine niedrige Telomeraseaktivität spielen bei der Zellalterung eine Rolle. Deshalb rücken embryonale Stammzellen mit einer hohen Telomerase-Aktivität in den Fokus der Altersforschung (**Gerontologie**). Verschiedene Arbeitsgruppen haben Zelllinien über drei Jahre und über 600 Teilungsrunden am Leben halten können. Stammzellen können sogar ohne Verlust ihrer Teilungsaktivität eingefroren werden und – mit Wachstumsfaktoren stimuliert – zu verschiedenen Zelltypen differenzieren. Durch gezielte Transplantation von Stammzellen in einen kranken Organismus kann eine Bildung von Ersatzgewebe erreicht werden. Ein vielversprechender Ansatzpunkt ist die Züchtung der **Langerhans'schen Inseln** der Bauchspeicheldrüse aus embryonalen Stammzellen in Zellkultur. Dadurch könnten Diabetiker durch Unterhaut-Depots von Stammzellen mit neuen Insulin bildenden Zellen versorgt werden. Des Weiteren konnte man in Versuchen mit Mäusen durch Injektion von embryonalen Stammzellen aus Mäuse-Knochenmarkszellen erreichen, dass sich nach einem experimentell herbeigeführten Herzinfarkt der Maus die abgestorbenen Herzmuskelzellen regenerieren.

Generell gibt es drei Möglichkeiten, embryonale Stammzellen zum Forschungszweck zu gewinnen: 1. aus »überzähligen« Embryonen, die bei einer künstlichen Befruchtung gewonnen werden, aber nicht mehr für eine Schwangerschaft benötigt werden, 2. aus abgetriebenen oder spontan abgegangenen Embryonen oder Föten, 3. durch therapeutisches Klonen. Alle drei Möglichkeiten sind aber in Deutschland nicht zulässig bzw. ethisch bedenklich.

## Adulte Stammzellen

Bei der von den embryonalen Stammzellen ausgehenden normalen Entwicklung kommt es zu einer weiteren Einschränkung des Entwicklungspotenzials der Stammzellen. Mit der Anlage der einzelnen Organe und Gewebe entstehen **somatische** (gewebespezifische) **Stammzellen**. In Abgrenzung vom Begriff der embryonalen Stammzellen, die im erwachsenen Organismus nicht mehr vorkommen, hat man diese Zellen, die sich lebenslang im Körper finden lassen, als **adulte** (erwachsene) **Stammzellen** bezeichnet. Diese Zellen können nur die Zellen innerhalb eines der Keimblätter, eines Organs oder eines Gewebes hervorbringen und werden als multipotent bezeichnet. Dabei scheint es in einem Organ mehr als eine Stammzellenart zu geben, was für die Entwicklung von Stammzellentherapien, etwa zur Reparatur von defekten Bauchspeicheldrüsenzellen bei Diabetikern, von entscheidender Bedeutung sein dürfte. Biologisch gesehen ist die Verwendung des Begriffs der adulten Stammzellen für multipotente oder somatische Stammzellen fragwürdig, weil es adulte Stammzellen auch im kindlichen und sogar im fetalen Organismus geben kann. Stammzellen unterscheiden sich durch ihr Potenzial, während ihre Herkunft (embryonal beziehungsweise adult) meist sekundär ist und jedenfalls nicht mit dem Potenzial gleichgesetzt werden sollte.

Die Multipotenz somatischer Stammzellen wird vor allem im Zellkulturversuch deutlich. Im Organismus selbst wird das Differenzierungspotenzial durch die Umgebung der Stammzellen weiter auf mitunter nur ein oder zwei Zelltypen eingeschränkt. Somit gibt es auch innerhalb der großen Gruppe der somatischen Stammzellen weitere Abstufungen an Potenzial. Die starke Wechselwirkung mit der unmittelbaren Umgebung im Gewebe (der **Stammzellnische**) ist ein weiteres Charakteristikum für Stammzellen: Das Potenzial einer Stammzelle wird immer in Abhängigkeit von Einflüssen der zellulären Umwelt, sei es im Organismus oder in der Zellkultur, entwickelt. Stammzellen sind daher die kleinsten Einheiten des Lebens, an denen sich die Interaktionen zwischen Genen und Umwelt manifestieren.

Das Entwicklungspotenzial der im kindlichen und erwachsenen Organismus vorhandenen somatischen Stammzellen bildet die Grundlage für die Regenerationsfähigkeit von Geweben. Dabei finden sich große Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben: Die klassischen regenerativen Gewebe sind das Blut (Knochenmark), die Haut und der Darm, bei denen ein hoher Umsatz von Zellen stattfindet und die jeweiligen Stammzellen kontinuierlich für einen Ersatz der untergegangenen Zellen sorgen.

Blutstammzellen, sogenannte hämatopoetische Stammzellen, sind die ersten Stammzellen, die identifiziert wurden. Ihre Entdeckung in den 1960er-Jahren markierte den Beginn der Stammzellforschung. Blutstammzellen sind der Ursprung aller Blutzelltypen: Nach der Teilung einer Blutstammzelle können die Tochterzellen verschiedene Wege der Differenzierung beschreiten, um unterschiedlich spezialisierte Blutzelltypen (rote sowie zahlreiche weiße Blutzellen des Immunsystems) zu produzieren. Aufgrund der begrenzten Lebenszeit spezialisierter Blutzellen sorgen die Blutstammzellen, die im Mark der langen Knochen (wie die des Oberschenkels,

Wadenknochens, Beckens, Hüfte, Wirbelknochen und Brustkorbs) auftreten, lebenslang für Erneuerung und Ersatz der zellulären Blutbestandteile. Auf Körpersignale hin, wie z. B. auf das Hormon [Erythropoetin](#) (EPO), das die Erythrozyten-Produktion im Knochenmark stimuliert, oder auch als Folge von Blutverlust, generieren sie kontinuierlich neue Blutzellen, indem sie in einer asymmetrischen Teilung einerseits eine neue Stammzelle bilden, die im Gewebe verbleibt, andererseits eine neue Vorläuferzelle, die teilungsfreudig ist und die benötigten neuen Blutzellen hervorbringt. Gerät die Produktion der exakten Anzahl aller Blutzelltypen aus Blutstammzellen außer Kontrolle, kann dies zu einer Blutkrankheit (wie [Leukämie](#) oder [Anämie](#)) führen. Blutstammzellen werden bereits häufig genutzt, um derartige Krankheiten zu bekämpfen, in Europa werden mehr als 26 000 Patienten pro Jahr mit Blutstammzellen behandelt, die aus Knochenmark, der Blutbahn eines Erwachsenen oder dem Nabelschnurblut gewonnen werden können. Um dem Problem der Abstoßung des erwachsenen Spenders und der zu geringen Stammzellmenge im Nabelschnurblut entgegenzutreten, konzentrieren sich aktuellere Forschungen auf neue Möglichkeiten, um große Mengen an Blutstammzellen im Labor zu produzieren. Zudem entwickeln sie auch Methoden, um spezialisierte Blutzellen aus Blutstammzellen, wie z. B. rote Blutzellen, zu züchten, welche dann für Bluttransfusionen genutzt werden können.

## Potenzial adulter Stammzellen und Plastizität

Zur Kontrolle der Zellzahl im Körper, zur Beseitigung entarteter oder zu alter Zellen und zur Selektion von Immunzellen ist der kontrollierte Tod (Apoptose) von körpereigenen Zellen nötig. Um diese Zellen zu ersetzen, aber auch für die Regeneration von verletztem Gewebe in Form von Wundheilung, verfügt der Körper über ein Reservoir an adulten Stammzellen, die neue spezialisierte Zellen produzieren. Die adulten Stammzellen verfügen im Gegensatz zu den embryonalen nur über ein begrenztes Selbsterneuerungs- und Differenzierungspotenzial und bringen gezielt bestimmte Gewebe- bzw. Zelltypen hervor. Beispielsweise erneuern Hautstammzellen nur die Haut, und aus neuralen Stammzellen entstehen nur Zellen des Nervensystems. Auch wenn die adulten Stammzellen nicht so vielseitig und teilungsfreudig sind wie ihre embryonalen Vorläufer, ist ihr Erneuerungspotenzial für die regenerative Medizin sehr interessant. Bei Knochenmarkserkrankungen ist eine therapeutische Anwendung von adulten Stammzellen bereits Standard.

In den meisten Geweben jedoch ist die Erneuerungsfähigkeit eingeschränkt. Mesenchymale Stammzellen sind Bindegewebe-Stammzellen, die u. a. auch im Knochenmark zu finden sind, jedoch vor allem Zellen des Stütz- und Bewegungssystems bilden. In der Leber z. B. findet kein oder nur ein geringer Zellumsatz statt; nach einer Schädigung wird das Regenerationspotenzial jedoch aktiviert und kann zur Heilung des Schadens führen. Seit den 1990er-Jahren weiß man, dass auch weitgehend nicht regenerative Organe, z. B. das Gehirn, Stammzellen enthalten, die prinzipiell zu einer Regeneration beitragen könnten, wobei dies jedoch entweder gar nicht geschieht oder eine unbedeutende Rolle spielt. Der chronische Verlauf vieler Erkrankungen, die mit einem Zelluntergang verbunden sind (z. B. bei [Parkinson-Krankheit](#), bei der [Alzheimer-Krankheit](#) oder dem Inselzelluntergang in der Bauchspeicheldrüse beim [Typ-1-Diabetes](#)), erklärt sich auch aus der fehlenden endogenen Regenerationsfähigkeit. Angesichts dieser mutmaßlich nur geringen Relevanz für die Regeneration bei Schädigungen ist die Bedeutung von Stammzellen für die Funktion der meisten Organe noch weitgehend unbekannt. Dennoch tragen Stammzellen auch in nicht regenerativen Organen zur Plastizität bei. Unter Plastizität versteht man die kontinuierliche Wechselwirkung von Form und Funktion. Selbst nicht regenerative Organe sind nicht statisch, sondern unterliegen einem ständigen Umbau und funktionsabhängigen strukturellen Anpassungen. Wenn auch in minimalem Umfang und lokal sehr begrenzt, so kommt es doch beispielsweise selbst im erwachsenen Gehirn noch zu einer Nervenzellneubildung aus Stammzellen (adulte Neurogenese). Die moderne Stammzellbiologie versucht u. a. zu verstehen, wie diese lebenslange Entwicklung abläuft und welche Bedeutung sie für die Funktion der Organe hat.

Der Vorteil der Therapie mit adulten Stammzellen gegenüber der mit embryonalen Stammzellen liegt in der ethischen Unbedenklichkeit, da für die Gewinnung der Stammzellen kein Embryo verwendet werden muss, sondern beim Patienten Gewebestammzellen entnommen und diesem später gefahrlos und ohne Abstoßungsreaktion wieder übertragen werden. Inzwischen gibt es bereits Firmen, die Nabelschnurblut einfrieren und dem Spender bei potenziellem Bedarf diese zur Blutzellgewinnung rückübertragen.

## Transdifferenzierung

Der erwachsene Organismus enthält wahrscheinlich lediglich Stammzellen mit einem sehr eingeschränkten Differenzierungspotenzial. Dennoch haben einzelne Forschungsberichte nahegelegt, dass es auch z. B. im erwachsenen Knochenmark noch extrem seltene Zellen geben könnte, die quasi pluripotent sind, also in ihrem Potenzial nahezu embryonalen Stammzellen entsprächen. Sehr kontrovers wird die Frage diskutiert, ob sich multipotente Stammzellen möglicherweise direkt in Zellen anderer Organe, insbesondere in solche, die von einem anderen Keimblatt abstammen, entwickeln können (**Transdifferenzierung**). Knochenmarkstammzellen z.B. verfügen über ein noch großes Differenzierungspotenzial, da sie unter bestimmten Bedingungen im Labor nicht nur zu Blutzellen, sondern auch zu nervenähnlichen Zellen differenziert werden können. Der Vorteil dieser seit einigen Jahren intensiv erforschten Transdifferenzierung von Knochenmarkstammzellen zu Nervenzellen liegt in dem - im Vergleich zu neuralen Stammzellen - häufigeren Auftreten und leichterem Isolierung der Knochenmarkstammzellen. Außer den hämatopoetischen Stammzellen können inzwischen auch Stammzellen aus anderen Gewebetypen isoliert und im Labor kultiviert werden. Beispielsweise ist es bereits gelungen, Stammzellen aus Fettgewebe zu isolieren und in Kultur zu Insulin-produzierenden Zellen oder Knorpel-Zellen zu differenzieren.

Unter einer **Redifferenzierung** versteht man ein ähnliches Konzept, nur dass sich hier die Stammzellen zunächst auf eine Zwischenstufe in der Entwicklung zurückverwandeln, die beiden Geweben gemeinsam ist. Die Existenz des Phänomens der Trans- oder Redifferenzierung wird kontrovers diskutiert, denn für die meisten dieser Beobachtungen hat man überzeugende andere Erklärungen (vor allem Zellfusionen) gefunden.

## Somatischer Kerntransfer (therapeutisches Klonen)

Pluripotente Zellen besitzen für das biotechnologische Ziel den Vorzug, Zellen für den Zellersatz herzustellen. Ein vornehmliches Ziel der Stammzellforschung besteht gerade darin, degenerierte Zellen spezifisch zu ersetzen, um Erkrankungen, z. B. des Nervensystems oder der Nieren, zu bekämpfen. Das Fehlen pluripotenter Stammzellen im erwachsenen Organismus regte zu Überlegungen an, wie man solche pluripotenten Stammzellen eines erwachsenen Menschen herstellen könnte. Dies führte zur Methode des **somatischen Zellkerntransfers** (SCNT; somatic cell nucleus transfer), die Methode zum Klonen von Menschen und Tieren, die sowohl für das Ziel des therapeutischen als auch reproduktiven Klonens angewendet wird. Dabei wird ein Zellkern einer beliebigen Körperzelle des Patienten in eine gespendete entkernte Eizelle eingesetzt. Die entkernte Eizelle besitzt in ihrem Zytoplasma Faktoren, die zu einer »Umprogrammierung« des eingesetzten Zellkerns führen und die Erbsubstanz in einen Zustand versetzen, in dem die Gene abgelesen werden können, die charakteristisch für die ersten Stadien der Entwicklung sind.

Beim sogenannten therapeutischen Klonen werden aus der entstehenden Blastozyste oder dem Embryo Stammzellen gewonnen und in der Petrischale vermehrt, um eine Stammzellendifferenzierung in gewünschtes Gewebe zu erzielen. Die Technik des somatischen Kerntransfers, die erstmals 1952 an Fröschen durch *Robert Briggs* und *Thomas J. King*, gelang, ist prinzipiell möglich, allerdings ist die Fehlerrate extrem hoch. Die Entwicklung aus den so geformten Stammzellen scheint nur in den seltensten Fällen normal zu verlaufen. Wegen der methodischen Nähe des therapeutischen Klonens zum allgemein abgelehnten reproduktiven Klonen, bei dem nach dem Kerntransfer eine Implantation in eine Gebärmutter erfolgen würde und sich ein Klonembryo bis zum vollständigen Lebewesen entwickeln könnte – wie dies 1996 in Schottland durch das Klonschaf Dolly bestätigt wurde –, wird der somatische Kerntransfer als ethisch problematisch angesehen.

## Reprogrammierte Stammzellen und Therapieansätze

Eine weitere Methode zur Gewinnung pluripotenter adulter Stammzellen ist die **Reprogrammierung**. Dabei werden Körperzellen erwachsener Menschen in eine Art embryonalen Zustand zurückversetzt. 2006 konnte die Forschergruppe um *K. Takahashi* und *S. Yamanaka* mithilfe von Transkriptionsfaktoren (Oct3/4, Sox2, c-Myc und Klf4) eine Umprogrammierung von Maus-Fibroblasten (Hautzellen) in pluripotente Stammzellen erzielen. Diese sogenannten **induzierten pluripotenten Stammzellen** (Abkürzung **iPS**) entstehen durch die Einschleusung von vier Genen mittels **Retroviren** in das ursprüngliche Genom der Zellen. Allerdings werden die Gene dabei wahllos im fremden Erbgut verankert; das birgt die Gefahr einer möglichen Auslösung von unerwünschten Mutationen und Tumorbildung. Eine subkutane Implantation solcher iPS-Zellen in Mäuse führte zu Tumorbildung aus einer Vielzahl von Geweben aus allen drei Keimblättern.

Eine medizinische Anwendung beim Menschen zur Züchtung spezieller Körperzellen scheint möglich; Mäuse mit gentechnisch erzeugter **Sichelzellanämie** konnten bereits erfolgreich behandelt werden. Weitere Forschungen zum Verhalten der iPS sind allerdings notwendig. Wie 2008 erstmals gezeigt werden konnte, lässt sich das Problem des wahllosen Einbaus von Genmaterial bei Verwendung spezieller **Adenoviren** anstelle von Retroviren lösen; daher scheint es prinzipiell möglich, gewöhnliche Körperzellen gezielt und ohne Mutationsgefahr in iPS umzuprogrammieren. Ebenfalls im Jahr 2008 war es unter geeigneten Zellkulturbedingungen zum ersten Mal gelungen, iPS ohne Verwendung von Viren zu erzeugen, und zwar aus Keimbahnzellen des Hodens von Mäusen. Für die Umwandlung der Keimbahnzellen in die Stammzellen war nur noch ein einziges regulierendes Gen notwendig. Das sogenannte oct4-Gen steht zudem nicht im Verdacht, Krebs erzeugen zu können. 2009 gelang erstmals die Herstellung von iPS aus menschlichen Hautzellen ohne Manipulation des Genoms.

2012 erhielt *S. Yamanaka* zusammen mit *J. Gurdon* den Medizinnobelpreis für ihre Entdeckungen, dass Körperzellen sich wieder in den Embryonalzustand rückprogrammieren und diese pluripotenten Zellen alle differenzierten Zellen hervorbringen können. Perspektiven liefern diese pluripotenten Zellen im Hinblick auf die Therapie degenerativer Krankheiten, bei denen viele Zellen zerstört werden, wie bei spezifischen Erkrankungen des Nervensystems (Alzheimer- und Parkinson-Krankheit, **Chorea Huntington**, **multiple Sklerose**, etc.), Herzmuskel- und Lebererkrankungen oder Diabetes. Auch in der Augenheilkunde (Ophthalmologie) bietet die Stammzelltherapie zur Hornhaut-Regeneration Perspektiven. Im Hinblick auf die **Muskeldystrophie**-Erkrankung publizierte 2012 der Londoner Forscher Francesco Tedesco seine Arbeit über die Gewinnung von iPS-Zellen aus Patienten-Hautzellen und deren Umwandlung in Zellen, die sich wie gesunde Muskel-Vorläufer-Zellen (Mesangioblasten) verhalten, die Dystrophin-produzierende Muskelfasern bilden können.

In all diesen Fällen erhofft man sich, beim Patienten die fehlenden Zellen durch neue, körpereigene und damit nicht abstoßungsgefährdete Zellen zu ersetzen. Darüber hinaus können definierte Zelltypen in prinzipiell unbegrenzter Zahl in vitro erzeugt werden, so dass z. B. neue Medikamente an den so gewonnenen Stammzellen direkt getestet werden können. Aus den gewonnenen iPS-Zellen von gesunden und kranken Menschen lassen sich die zu untersuchenden differenzierten Gewebezellen (z. B. Nerven-, Herz- oder Leberzellen) ableiten, die dann in der Petrischale auf die Krankheitsmechanismen und auf die Wirkung von Medikamenten getestet werden können.

Trotz vielversprechender Erfolge ist die Rückprogrammierung nicht perfekt. Sowohl humane embryonale Stammzellen (hES) als auch humane induziert pluripotente Stammzellen (hiPS) sind in der Lage sich unbegrenzt selbst zu erneuern. Diese Eigenschaft muss unbedingt kontrolliert werden, um die Entstehung von Tumoren zu verhindern. Erschwerend kommt hinzu, dass bei der Reprogrammierung Gene innerhalb der Zellen manipuliert werden und dass das Alter der Hautzellen (oder anderer spezialisierter Zellen), aus denen hiPS Zellen hergestellt werden, deren Funktion beeinflussen können. Die Körperzellen, aus denen die iPS-Zellen gewonnen werden, häufen im Laufe ihres Lebens Mutationen an, die z. B. durch Umwelteinflüsse hervorgerufen werden – wie die UV-Strahlung der Sonne, die auf Hautzellen einwirkt. Werden daraus Stammzellen für die Regenerationstherapie von Organen gewonnen, so werden die Genveränderungen auch übertragen und können zu Defekten und sogar zu Krebs führen. Es ist weitere Forschungsarbeit nötig, um alle Auswirkungen der Reprogrammierung abschätzen und geeignete hiPS Zellen für klinische Anwendungen herzustellen zu können. iPS Zellen müssen nach »klinischem Reinheitsgrad« hergestellt werden – einem Qualitätsstandard, der nötig ist, um Materialien bei Patienten anwenden zu dürfen. Es wird noch einige Zeit vergehen, bis der Einsatz von reprogrammierten Zellen am Patienten durch Behörden wie der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) oder der Food and Drug Administration (FDA) in den USA bewilligt werden.

## Stammzellerkrankungen und Stammzelltherapien

Die zentrale Bedeutung von Stammzellen für die Entwicklung spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass es durch ein Versagen der Stammzellfunktionen zu Stammzellerkrankungen kommen kann; so gibt es beispielsweise Stammzelltumoren. Bei pluripotenten Stammzellen nennt man diese Tumoren, die ein Zellbild mit Anteilen der verschiedenartigsten Differenzierungen zeigen, [Teratome](#). Ein gefürchtetes Risiko von Transplantationstherapien mit pluripotenten Stammzellen ist deshalb die Entstehung von Teratomen. Daneben wird für viele Krebsarten inzwischen die Existenz von Tumorstammzellen diskutiert, wobei deren Beziehung zu den normalen Stammzellen der Gewebe unklar ist. Im Tiermodell konnten inzwischen einzelne Forscher die Existenz von Tumorstammzellen, die Auslöser von Metastasenbildung sind, nachweisen. Ein erklärtes Ziel ist es, diese Zellen besser zu charakterisieren, um die Entwicklung neuer Krebstherapien zu ermöglichen, die gezielt die Tumorstammzellen angreifen und zerstören.

Ebenfalls erst am Anfang steht die Erforschung von Störungen, die ihren Grund in einem Versagen der lebenslangen Entwicklung und der zellulären Plastizität haben. Beispielsweise werden diese Entwicklungsstörungen als Teil der biologischen Ursache komplexer neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Depression oder Schizophrenie diskutiert. Diese Ansätze sind hoch spekulativ, zeugen aber von dem veränderten Blickwinkel, den die Stammzellforschung in die Medizin gebracht hat. Die Stammzellfunktion wird nicht mehr nur in der Regeneration gesehen, sondern auch im flexiblen (plastischen) Erhalt der Organstruktur. Dies wiederum bringt die Stammzellbiologie in den Blickwinkel der Altersforschung. Theoretisch ergeben sich aus diesen Vorstellungen auch neuartige Therapieansätze, die freilich noch spekulativ bleiben. Sie sind aber nicht unrealistischer als die Vorstellung, aus pluripotenten Stammzellen zielgerichtet jeden Zelltyp züchten zu können und so auch komplexe Zellverluste ausgleichen zu können. Die Stammzelltherapie im Sinn einer Stammzelltransplantation zum Zellersatz ist bislang nur bei bestimmten Formen der Leukämie (Blutkrebs) und einigen anderen Erkrankungen des blutbildenden Systems verwirklicht worden. Blutstammzellen können aus dem Knochenmark von (immunologisch passenden) Spendern isoliert werden und nach Entfernen des erkrankten Knochenmarks durch Bestrahlung ein komplettes blutbildendes System neu entstehen lassen. In sehr geringer Zahl finden sich blutbildende Stammzellen auch im zirkulierenden (peripheren) Blut. Mit Arzneimitteln lässt sich die Freisetzung ins Blut steigern, sodass man Stammzellen zur Transplantation auch ohne Punktion des Knochenmarks des Spenders gewinnen kann.

## Die Stammzelledebatte

Seit es möglich ist, menschliche embryonale Stammzellen in der Zellkultur zu erhalten und zu vermehren, wird weltweit in nahezu allen Gesellschaften, die an dieser naturwissenschaftlichen Entwicklung teilnehmen, die Debatte geführt, inwieweit der Einsatz menschlichen embryonalen Gewebes zu Forschungs- und Therapie Zwecken ethisch statthaft sei. Dabei stehen sich im Wesentlichen zwei unvereinbare Positionen gegenüber: Auf der einen Seite, die Pflicht, Leid zu verhindern oder zu verringern, auf der anderen Seite, die Pflicht, menschliches Leben zu respektieren. Weitgehend unabhängig von gesellschaftlicher Ordnung, politischem System und religiöser Prägung spaltete der Zuspruch der beiden Positionen viele Gesellschaften nahezu hälftig. In den meisten Staaten sind daher von einem Großteil der Bevölkerung als unbefriedigend empfundene politische Kompromisse zur rechtlichen Handhabung der Situation verabschiedet worden. Den gegenwärtigen politischen Lösungen wird daher nur eine zeitlich begrenzte Wirksamkeit eingeräumt. Die Stammzelledebatte war und ist jedoch nur zum geringsten Teil eine Diskussion über Stammzellen an sich. Deren Erforschung und Nutzung wird als ethisch weitgehend unproblematisch angesehen. Die Debatte bezieht sich allein auf die Frage, ob embryonale Stammzellen aus menschlichen Embryonen (beziehungsweise den Zellstadien vor der Einnistung in die Gebärmutter) gewonnen werden dürfen.

In Deutschland orientiert sich die Forschung deshalb zunehmend auf dem Gebiet der adulten Stammzelltherapie, der Transdifferenzierung und Reprogrammierung. Bevor eine endgültige Entscheidung darüber getroffen werden kann, ob humane embryonale Stammzellen sowohl in der Forschung als auch bei zukünftigen Therapien durch humane iPS Zellen ersetzt werden können, müssen zunächst zahlreiche wissenschaftliche Fragen beantwortet werden. Weltweit sind sich die meisten Wissenschaftler einig, dass Forschungsarbeiten an beiden Zelltypen notwendig sind.

## Zur rechtlichen Situation

Weder auf der Ebene der Vereinten Nationen (UNO / UNESCO) noch auf europäischer Ebene (Europarat / Europäische Union) gibt es eindeutige Regelungen zur Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen. Jedoch gibt es auf beiden Ebenen Stellungnahmen sowie Regelungen bzw. Regulierungsbemühungen in Bezug auf die Anwendung von Klontechniken, die mittelbar auch für die Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen relevant sind. In Deutschland ist die Gewinnung von menschlichen embryonalen Stammzellen dann verboten, wenn hierfür ein Embryo erzeugt werden muss ([Embryonenschutzgesetz](#)). Die extrakorporale Befruchtung einer Eizelle und damit die Erzeugung eines Embryos in vitro ist nur zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erlaubt. Nicht verboten war nach früherem Recht die Einfuhr von embryonalen Stammzellen und die Forschung an ihnen. Das Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz) vom 28. 6. 2002, in Kraft seit 1. 7. 2002, verbietet grundsätzlich Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen. Unter engen Voraussetzungen dürfen jedoch vor dem 1. 5. 2007 im Ausland gewonnene Stammzellen importiert (§ 4 Stammzellgesetz) und zum Gegenstand von Forschungsarbeiten gemacht werden (§ 5 Stammzellgesetz). Dieser Stichtag wurde im April 2008 vom Deutschen Bundestag neu festgelegt (vorher: 1. 1. 2002). Bei der für die Genehmigung zuständigen Behörde (§ 7 Stammzellgesetz) handelt es sich um das [Robert Koch-Institut](#). Die Genehmigungsvoraussetzungen (unter anderem ethische Vertretbarkeit, Hochrangigkeit der Forschungsziele, Vereinbarkeit mit den Grundsätzen der deutschen Rechtsordnung) werfen im Hinblick auf den eingeräumten Interpretationsspielraum zahlreiche (verfassungs-)rechtliche Fragen auf. Als praktisches Problem tritt hinzu, dass die Anzahl der nach dem Stammzellgesetz für den Import grundsätzlich in Betracht kommenden Stammzellenlinien begrenzt ist. Im November 2008 hat das Europäische Patentamt mit einer Grundsatzentscheidung zu menschlichen Stammzellen ein seit 13 Jahren offenes Verfahren endgültig abgeschlossen. Demnach dürfen solche Stammzellkulturen, bei deren Erzeugung menschliche Embryonen zerstört werden, in Europa kein Patent erhalten. In Anlehnung an den Entscheid des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) vom Oktober 2011 hat der Bundesgerichtshof 2012 ein Urteil des Europagerichts zur Stammzellforschung in deutsche Rechtsprechung überführt. Wie das Gericht entschied, können Therapie- und Forschungsverfahren mit embryonalen Stammzellen patentiert werden, wenn dafür zuvor keine Embryonen getötet wurden. Im Juli 2014 hat der Generalanwalt des Europäischen Gerichtshofs (EuGH), *Cruz Villalón*, zur Definition des Embryonen-Begriffs (Rechtssache C-364/13) ein Gutachten vorgelegt: Eine Eizelle, die ohne Befruchtung zur Weiterentwicklung angeregt worden ist und die nicht fähig ist, sich zu einem Menschen zu entwickeln, könne seiner Einschätzung nach nicht als menschlicher Embryo angesehen werden. Eine Eizelle, die von Forschern genetisch so verändert wurde, dass aus ihr ein Mensch heranwachsen könnte, sei hingegen als menschlicher Embryo anzusehen.

In einigen Staaten wie Großbritannien, Südkorea und auch in den USA unter *Barack Obama*, der die unter *George W. Bush* drastisch eingeschränkte staatliche Förderung embryonaler Stammzellforschung aufhob, ist das therapeutische Klonen zu Forschungszwecken erlaubt. Eine US-Klage seitens christlicher Organisationen und Forscher adulter Stammzellen gegen die staatliche Förderung zur embryonalen Stammzellforschung wurde 2011 in einer Entscheidung des United States Court of Appeals abgewendet. Die Finanzierung der Stammzellforschung wurde durch die Regierung vor allem darin begründet, dass Millionen von schwer kranken Menschen durch die Forschung geholfen werden könnte und ein Forschungsstopp diesen Menschen erheblichen Schaden zuführen würde.

## Weiterführende Literatur:

Die Forschung an embryonalen Stammzellen in ethischer u. rechtlicher Perspektive, hg. v. *G. Maio* (2003);

Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen, hg. v. der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (2003);

Menschliche Stammzellen, bearbeitet v. *B. Hüsing* u. a. (Bern 2003);

*E. J. Wormer*: Stammzellen (2003);

*A. Paul*: Möglichkeiten u. Grenzen der Forschung an embryonalen Stammzellen und des therapeutischen Klonens (2004);

Regeneration. Stem cells and beyond, hg. v. *E. Heber-Katz* (Berlin u. a. 2004);

*K. Spitzer*: Zur Forschung an humanen Stammzellen und Klontechniken. Rechtliche u. ethische Grenzbereiche (2004);

*G. Badura-Lotter*: Forschung an embryonalen Stammzellen. Zwischen biomedizinischer Ambition u. ethischer Reflexion (2005);

Regenerative and cell therapy. Clinical advances, hg. v. *A. Keating* u. a. (Berlin u. a. 2005);

Der Status des extrakorporalen Embryos, hg. v. *G. Maio* (2007);

Was sind Stammzellen?, hg. v. der *Dt. Forschungsgemeinschaft* (2009);

Spezialisierte Gewebe, Stammzellen u. Gewebeerneuerung, in: *Molekularbiologie der Zelle*, hg. v. *U. Schäfer* (2011);

*S. u. M. Kühl*: Stammzellbiologie (2012);

Herzinfarkt, Krebs u. Stammzellen, in: *Biotechnologie für Einsteiger*, hg. v. *R. Renneberg, V. Berkling* (<sup>4</sup>2013);

*B. S. Elger, N. Biller-Andorno* u. a.: Ethik u. Recht in Medizin u. Biowissenschaften: Aktuelle Fallbeispiele aus klinischer Praxis u. Forschung (2014).

## Externe Weblinks

- [Stammzellen - Infos der DFG](#)  
Die Deutsche Forschungsgemeinschaft informiert über Stammzellen und die Problematik der Stammzellforschung
- [Stammzellen - biologische Hintergrundinfos](#)
- [Stammzell- und Klontechnologie](#)  
Umfangreicher Themenschwerpunkt in der 'Zeit'

Publiziert am: 01.10.2014

© F. A. Brockhaus / wissenmedia in der inmediaONE] GmbH, Gütersloh/München  
Alle Rechte vorbehalten