

Stammzellen; Zeit für eine nüchterne Betrachtung

Intensiv befassen sich Medien mit dem Thema Stammzellen, und die politischen Debatten in den USA, England und Deutschland laufen heiss. Emotionen werden geschürt mit Schlagworten oder mit provokativen Bildern von Embryonen. Es ist Zeit, dass die Diskussion auch in der Schweiz geführt wird. Sie wird sicher mit der Beratung über das kommende Transplantationsgesetz vermischt werden. Es wäre gut, eine Debatte könnte sachlich verlaufen. Klärung der Begriffe, Möglichkeiten und Grenzen tut Not.

Worum geht es und warum ist die Diskussion gerade jetzt so intensiv? An sich ist uns das Wunder des Lebens seit langem vertraut. Wir «wissen» seit jeher, dass aus einer befruchteten Eizelle ein ganzes Individuum mit all seinen Gliedern, seinem Denken und Handeln entstehen kann (Abb. 1). Wir kennen das Phänomen, dass bei einer ungewollten Trennung nach den ersten Zellteilungen mehrere Individuen entstehen können (eineiige Zwillinge, Vierlinge) und folglich Totipotenz nicht auf das unmittelbar befruchtete Ei beschränkt ist. Wir verstehen, dass aus dem «ungeordneten» Zellhaufen am Anfang der Ontogenese Glieder und Organe entstehen, folglich wenige Zellen das Potential für viele Organe enthalten müssen. Warum

reden wir gerade jetzt über embryonale und adulte Stammzellen und deren Anwendungspotential? Mehrere Gründe sind dafür ausschlaggebend. Die scheinbar unbegrenzten Möglichkeiten der modernen Medizin kontrastieren mit den «End-of-life»-Diskussionen in unseren Vorstellungen. Unser Verständnis um biologische Zusammenhänge nimmt laufend zu. Wir wissen heute mehr über die Regulation biologischer Vorgänge, die technische Machbarkeit des Klonierens und die «Umkehrbarkeit» biologischer Prozesse. Wir müssen diese Realität akzeptieren.

Die Regulation von Zellteilung und Zelldifferenzierung wird uns mehr und mehr vertraut. Wir kennen spezifische Wachstumsfaktoren für die Organentwicklung und können Zellen in eine gewünschte Richtung zwingen, z.B. in die Myelopoese durch den Granulozyten-Kolonienstimulierenden Wachstumsfaktor G-CSF. Wir haben auch gelernt, dass sogenannte Wachstumsfaktoren nicht nur Differenzierungshormone, sondern eigentliche Überlebensfaktoren sind. Zellen bleiben in bestimmten Abschnitten ihrer Entwicklung nur in Gegenwart ihres Faktors am Leben. Dies erlaubt umgekehrt, Zellen in Gewebekulturen «in vitro» zu erhalten und gezielt in gewünschte Richtungen ausreifen zu lassen.

Entscheidend beeinflusst wurde das Denken durch zwei Arbeiten, die bis vor ihrem Erscheinen als «undenkbar» galten. Dolly, das klonierte Schaf, hat dokumentiert, dass aus so-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Alois Gratwohl
Abteilung für Hämatologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
CH-4031 Basel

hematology@uhbs.ch

Abbildung 1.
Entwicklung vom befruchteten Ei über die ersten Zellteilungen (Totipotenz) zu Blastozysten mit der äusseren Schicht und dem inneren Zellhaufen (Pluripotenz) zum Fetus und zum vollständigen Individuum.

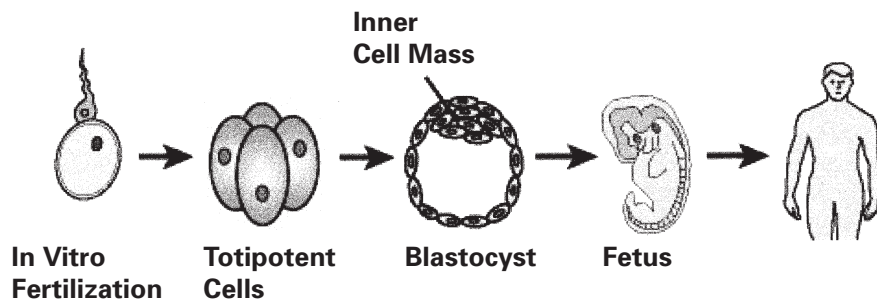


Abbildung 1

Abbildung 2.
Prinzip des Kerntransfers. Der Kern einer somatischen Zelle irgendwelcher Herkunft wird mit einer entkernten Eizelle fusioniert. Diese neu entstandene diploide Eizelle wird entweder implantiert und entwickelt sich zu einem Individuum mit der genetischen Information des Kernspenders (Abb. 1) oder wird in vitro bis zur Blastozyste ausgereift. Zellen der inneren Zellmasse können in vitro weiter propagiert werden zu spezifischen Organzellen für Organersatz. Sie besitzen die gleiche genetische Information wie der Kernspender. Abbildungen von: www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm

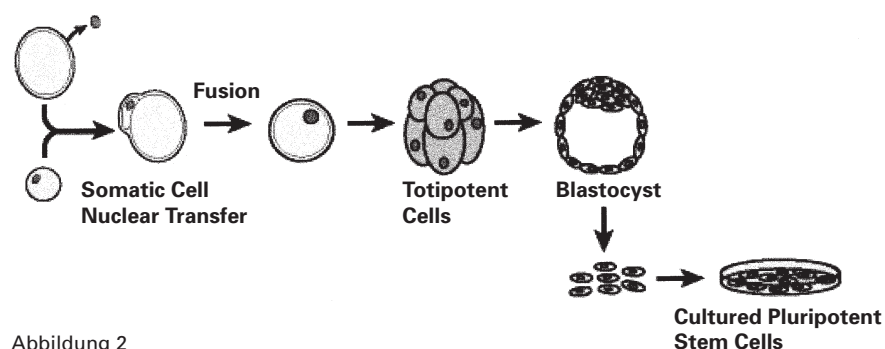


Abbildung 2

matischen Zellen ein neues Individuum mit spenderidentischem Gengehalt entstehen kann. Es leuchtet ein (Abb. 2), dass damit der Weg offen ist zu direkten therapeutischen Zwecken. Mit dem Spender identische Zellen können so aus dem Blastozysten gewonnen, in vitro expandiert und zur Spender-/Spenderin-eigenen Organogenese verwendet werden. Hochgespielt wird in den Medien die Möglichkeit, sich selbst als Individuum für die Nachwelt zu klonen oder wie in Aldous Huxleys «Schöner neuer Welt» Menschen zu züchten. Die jüngsten Erkenntnisse über die Gesundheit der Dollys relativiert diese Ängste. Sorge bereitet in den Diskussionen über therapeutisches Klonen die Tatsache, dass am Anfang immer eine Eispende Voraussetzung ist.

Die Revolution im Denken entstand durch die Arbeiten über B-Zell-Differenzierung am Institut für Immunologie in Basel. Bis dahin galt die Ansicht, dass die Entwicklung von Stammzellen zu reifen Zellen als Einbahnstrasse abläuft: Proliferation und Differenzierung von der Stammzelle zur Endzelle. Dem ist nicht immer so. Zellen können unter Umständen ihren vorgezeichneten Weg überdenken und umkehren: zu B-Lymphozyten ausreifende Zellen, mit Charakteristika der B-Zellen, wieder zu Vorläuferzellen werdend und neu als Granulozyten, Makrophagen oder Chondrozyten endend. Mit dem Schlagwort «turn brain to blood» wurde dann die Plastizität der Stammzellen ein allgemeiner Begriff. Wir wissen heute, dass aus Hirngewebe, Leber, Muskel und Fettgewebe Blutstammzellen gewonnen werden können und umgekehrt, aus blutbildenden Stammzellen Vorläuferzellen für Nervengewebe, Leber, Muskel, Knorpel oder Pankreas gewonnen werden können. Wir ahnen die therapeutischen Möglichkeiten zur Erneuerung chronisch degenerativ erkrankter Organe oder zur Gewinnung von Stammzellen aus einem gesunden Organ für die Erneuerung eines erkrankten anderen Organs. Von Beobachtungen an Patienten/Patientinnen nach einer Transplantation blutbildender Stammzellen, in deren Organe wir auch nicht-blutbildende Spenderzellen finden, wissen wir, dass diese Vorstellungen nicht nur Theorie sind.

Die Umsetzung dieser Wunschvorstellungen zur Therapie in der Praxis wird nicht einfach sein. Nach etwa 30 Jahren klinischer Erfahrung mit der Transplantation blutbildender Stammzellen kennen wir deren Möglichkeiten und Grenzen. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist eine etablierte Behandlung. Jährlich werden über 50 000 solcher Transplantationen weltweit durchgeführt. Schwere angeborene oder erworbene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems können erfolgreich behandelt werden. Autologe, syngene oder allogene Stammzellen aus Knochenmark, peri-

pherem Blut oder Nabelschnurblut werden verwendet, oft, aber nicht immer gelingt die Transplantation. Die Hauptprobleme sind bekannt. Es sind immunologische Vorgänge wie Abstossung oder Graft-versus-host-Krankheit. Es sind die funktionellen Fragen der Wiederherstellung, es braucht Zeit, bis das Immunsystem wieder kompetent arbeitet. Toxizität der Konditionierung bringt Leiden. Die Grundkrankheit ist nicht immer einfach eliminiert, Rezidive treten trotz Stammzelltransplantation wieder auf. Es darf vorausgesagt werden, dass auch bei der Anwendung von Stammzellen nicht-hämatopoetischer Art ähnliche Komplikationen auftreten werden. Immunologische Fragen der Abstossung, der Graft-versus-host-Krankheit und Fragen des Rezidivs werden im Vordergrund stehen. Ein zusätzliches Problem, bekannt von der Blutstammzelltransplantation, dürfte vorausgesagt werden: Stammzelle ist nicht gleich «Stammzelle». Blutbildende Stammzellen aus fetalem Gewebe oder aus Nabelschnurblut haben eine grössere Proliferationskapazität als solche aus adultem Knochenmark oder peripherem Blut. Blutstammzellen sind nicht identisch mit Knochenmarkstammzellen. Stammzellen aus Nabelschnurblut benötigen mehr Zeit zur Ausreifung als solche aus Knochenmark. So sind Nabelschnurbluttransplantationen von einem/-r kompatiblen Spender/Spenderin bei Kleinkindern das Vorgehen der Wahl. Bei Erwachsenen reichen die Stammzellen aus Nabelschnurblut vorläufig für ein sicheres Angehen nicht aus. Die Zahl der verwendeten Stammzellen ist zu gering, und ein Vermehren in vitro ist auch heute noch nicht möglich. Es zeigt sich, dass beide, Qualität und Quantität der Stammzellen, eine Rolle spielen. So stehen heute grossen Hoffnungen und Erwartungen noch viel mehr Fragen prinzipieller oder einfach technischer Art gegenüber. Sie reichen von Fragen des «Nabelschnurblutbankings» für jedermann bei Geburt als Reserve für spätere Übel bis zur Frage, ob Stammzellen aus adulten Individuen dedifferenzieren können bis zum Stadium der Totipotenz. Wir kennen die Antwort noch nicht. Wir wissen jedoch mit Sicherheit, dass noch weitere Überraschungen von bisher nicht vorstellbaren Mechanismen zutage treten werden. In diesem Sinne ist es notwendig, die Diskussion offen zu führen und die Forschung auf diesem Gebiet in allen Bereichen zu stützen und zu fördern. Ausschliessen können wir uns in der Schweiz nicht. Verbote halten Wissenserkenntnis nicht auf. Wir stehen als Ärztinnen und Ärzte vor der Aufgabe, die beste Anwendung für das neue Wissen zu finden. Wir sind gefordert, die neuen Erkenntnisse in unserem Denken und Handeln zu integrieren und nicht einfach die Augen zu verschliessen.

Stammzellen	= Zellen, mit der Fähigkeit, sich bei der Zellteilung selbst zu erneuern wie zu differenzieren
Klon	= Mehrere Zellen/Individuen mit der gleichen identischen genetischen Information
Totipotente/omnipotente Stammzellen	= Stammzellen mit der Fähigkeit, ein ganzes Individuum zu bilden
Pluripotente/ multipotente Stammzellen	= Stammzellen mit der Fähigkeit, mehrere unterschiedliche Organe zu bilden; Stammzellen mit der Fähigkeit, mehrere unterschiedliche Zellen eines Organs zu bilden
Kommitierte Stammzellen	= Stammzellen mit der Fähigkeit, mehrere Zellen des gleichen Zellsystems zu bilden
Autolog	= gleiches Individuum
Syngen	= eineiiger Zwilling
Allogen	= anderer Mensch
Xenogen	= andere Art (Tier)

Ausgewählte Referenzen

Shamblott M, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, et al. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:13726-31.

Thomson J, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.

Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-77.

Moore MA. Turning brain into blood – clinical applications of stem-cell research in neurobiology and hematology. *N Engl J Med* 1999;341(8):605-7.

Alison MR, Poulson R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, et al. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000;406:257.

Wilmut I. Cloning in medicine. *Sci Am* 1998;279:58-63.

Stem cells: A primer. National Institutes of Health. <http://www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm>