Stammzelltechnologie – vom transgenen Tier zur humanen Zelltherapie

Katja Prelle, Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie,

Mit dem Begriff „Stammzellen“ werden alle noch nicht ausdifferenzierten Zellen eines Embryos, Fetus oder geborenen Individuums bezeichnet, die eine hohe Teilungsaktivität und ein nahezu uneingeschränktes Differenzierungspotential besitzen. Während aus der totipotenten Zygote und aus einzelnen Blastomeren bis spätestens zum 8-Zellstadium ein komplettes, lebensfähiges Individuum entstehen kann, entwickeln sich aus den pluripotenten Zellen der Inneren Zellmasse einer Blastozyste die mehr als 200 verschiedenen Gewebearten des Körpers. Neben diesen sog. Embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) finden sich pluripotente Embryonale Keim-(Germ)zellen (EG-Zellen) später auch in den fetalen Keimanlagen. Die schließlich im adulten Organismus anzutreffenden multipotenten, organspezifischen Stammzellen z.B. des Knochenmarks, des Verdauungstraktes oder des zentralen Nervensystems, sind in ihrem Differenzierungspotential deutlich eingeschränkt. Sie sind bereits für einen bestimmten Zelltypus determiniert und dienen der Regeneration von Geweben.

Pluripotente Stammzellen embryonalen Ursprungs können aufgrund ihrer nahezu unbegrenzten Proliferationsaktivität unter bestimmten Bedingungen als permanente Zelllinien in vitro kultiviert werden. Sie haben die Fähigkeit, sich bei Rückführung in ein frühes Embryonalstadium wieder zu integrieren und an der normalen Embryogenese teilzunehmen. Dieses Differenzierungsvermögen behalten sie auch in vitro, wo sie über embryoähnliche Aggregate („Embryoid bodies“) Zellderivate aller drei Keimblätter bilden.

ES-Zellen ermöglichen die Erforschung dieser Differenzierungsmechanismen, die Identifizierung der dafür verantwortlichen Signale und deren mögliche Beeinflussung, und sind ein ideales Modell für die frühe Embryonalentwicklung. Zum anderen können sie als Vektoren für den Gentransfer mit deutlich weniger Nebeneffekten, wie sie bei zufälliger Integration des Transgens nach DNA-Mikroinjektion auftreten, genutzt werden. Durch die sog. „Homologe Rekombination“ ist mit ES-Zellen eine gezielte Veränderung des Erbmaterials möglich. Durch Transfektion mit entsprechenden DNA-Konstrukten können zusätzliche DNA-Abschnitte an ganz bestimmte Genorte in das Genom der ES-Zellen eingeschleust werden (additiver Gentransfer) oder endogene Gene ausgeschaltet werden („Knock-out“). Werden diese Zellen anschließend über Blastozysteninjektion in einen Embryo reintegriert, beteiligen sie sich an der Entwicklung aller Gewebe, u.a. auch der Keimanlagen. Die so erstellten sog. „Keimbahnchimären“ können dann bei entsprechender Anpaarung mit einem anderen, auch nicht transgenen Tier das Genkonstrukt an ihre Nachkommen weitergeben, so dass auf diese Weise eine transgene Linie Tiere aufgebaut werden kann.

Seit den Erfolgen mit ES-Zellen der Maus Mitte der 80-iger Jahre beschäftigen sich weltweit zahlreiche Arbeitsgruppen mit der Etablierung pluripotenter Stammzelllinien auch bei anderen Tierarten. Der Einsatz verschiedenster

Kultursysteme, Wachstumsfaktoren und Differenzierungsinhibitoren hat aber lediglich zu stammzell-ähnlichen Zellen geführt, die zwar teilweise entsprechende Morphologie und Differenzierungsmerkmale zeigten, sich aber nach Reintegration in Embryonen nicht an der Ausbildung der Keimbahn beteiligten.

Die Etablierung humaner Stammzellen aus in vitro erzeugten Embryonen bzw. aus abgetriebenen menschlichen Feten im Jahre 1998 nach der Geburt des Schafes „Dolly" regte Überlegungen zum sog. „Therapeutischen Klonen" an. Dieser Begriff verknüpft das in vitro-Differenzierungspotential pluripotenter ES-Zellen und die Reprogrammierung eines differenzierten Zellkerns während der Fusion mit einer Eizelle im Zuge des Kerntransfers. Das Konzept sieht vor, einem Patienten differenzierte Körperzellen zu entnehmen, daraus in vitro eine Zelllinie zu etablieren, um daraus wiederum einzelne Zellen als Kernspender in entkernte Eizellen zu transferieren und Embryonen zu generieren. Diese würden anschließend zur Erzeugung patienten-spezifischer ES-Zellen verwendet, die in die verschiedensten Zelltypen differenziert werden können, um z.B. für die Zelltherapie von Parkinson- oder Diabetespatienten genutzt werden zu können, ohne die üblichen Abstoßungsreaktion als Immunreaktion auf Allotransplantate hervorzurufen.

Die bekannten Probleme bei klonierten Nutztieren, die möglicherweise auf eine fehlerhafte Reprogrammierung in der frühesten Embryonalentwicklung zurückzuführen sind und wahrscheinlich auch bei der Erzeugung individualspezifischer humaner ES-Zellen und deren weiteren Verwendung zum Tragen kommen könnten, erfordern eine äußerst kritische Betrachtung dieser Strategie. Ferner lässt die geringe Effizienz der Kerntransfertechnologie, die bei der Klonierung humaner Embryonen momentan sicher nicht höher wäre, die Deckung des großen Bedarfs an humanen Eizellen logistisch äußerst schwierig erscheinen. Des weiteren bleibt zu klären, ob aus klonierten Embryonen isolierte ES-Zellen das gleiche Differenzierungspotential wie pluripotente Zellen von normal fertilisierten Embryonen besitzen. Außerdem wird über mögliche Gefahren bei der Transplantation solcher über ES-Zelldifferenzierung erzeugten Zellen diskutiert, falls diese ihre Pluripotenz nur unvollständig verloren hätten und nach Überführung in den Organismus eine unkontrolliert Vermehrung aufnehmen und als Folge Tumore bilden könnten. Neben diesen rein technischen Problemen und offenen biologischen Fragen, die möglicherweise irgendwann einmal geklärt sein werden, ist und bleibt die ethisch-moralische Vertretbarkeit dieser Technologie ein sehr kontrovers diskutierter Aspekt. Die Etablierung humaner ES-Zellen ist in Deutschland eben aus diesem Grund derzeit verboten und auch der Import ausländischer ES-Zelllinien ist nur unter strengsten Auflagen erlaubt. Eine Alternative bietet die sog. „Transdifferenzierung" somatischer Stammzellen in eine andere, für die Zelltherapie einzusetzende spezialisierte Zellart.