

W

Deutscher Bundestag ■ Wissenschaftliche Dienste

**Der Stand der Forschung zu und Potenziale von
embryonalen und adulten Stammzellen**

- Ausarbeitung -

Susanne Donner

Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages

Verfasserin: Dipl.-Chem. Susanne Donner

Stand der Forschung zu und Potenziale von embryonalen und adulten Stammzellen

Sachstand WD 8 – 235/06

Abschluss der Arbeit: 21.12.2006, zuletzt ergänzt und aktualisiert am: 17.01.2007

Fachbereich WD 8: Umwelt, Naturschutz, Reaktorsicherheit,
Bildung und Forschung

Ausarbeitungen und andere Informationsangebote der Wissenschaftlichen Dienste geben nicht die Auffassung des Deutschen Bundestages, eines seiner Organe oder der Bundestagsverwaltung wieder. Vielmehr liegen sie in der fachlichen Verantwortung der Verfasserinnen und Verfasser sowie der Fachbereichsleitung. Die Arbeiten der Wissenschaftlichen Dienste sind dazu bestimmt, Mitglieder des Deutschen Bundestages bei der Wahrnehmung des Mandats zu unterstützen. Der Deutsche Bundestag behält sich die Rechte der Veröffentlichung und Verbreitung vor. Diese bedürfen der Zustimmung des Direktors beim Deutschen Bundestag.

Inhaltsverzeichnis

A blue square containing the white letter 'W' in a bold, sans-serif font.

1.	Einleitung	4
2.	Definitionen und Hintergründe	5
3.	Stand der Forschung	6
3.1.	Adulte Stammzellen	6
3.2.	Stammzellen des Nabelschnurblutes	9
3.3.	Embryonale Stammzellen	11
4.	Erwartungen an die Erforschung embryonaler Stammzellen	13
5.	Fazit	14
6.	Literatur- und Quellenverzeichnis	15

1. Einleitung

Mit der Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Stammzellforschung vom 10. November 2006 wurde die Diskussion um die rechtliche Regelung der Forschung mit embryonalen Stammzellen neu entfacht. Die DFG fordert in ihrem Positionspapier unter anderem die Abschaffung der Stichtagsregelung¹, eine Erlaubnis der Einfuhr von humanen embryonalen Stammzellen aus dem Ausland und die Straffreiheit für Forscher, die mit humanen embryonalen Stammzellen arbeiten. Die DFG begründet ihre Position mit „wichtigen neuen Erkenntnissen der internationalen Stammzellforschung – vor allem für die Forschung mit embryonalen Stammzellen. Sie (die Forschung) hat das Wissen über die Eigenschaften von Stammzellen, beispielsweise im Zusammenhang mit regenerativen Zelltherapien oder der Untersuchung genetischer Krankheiten, wesentlich erweitert und präzisiert.“ Weiterhin wird angeführt, dass nach dem 1. Januar 2002 „neue Stammzelllinien etabliert wurden, die frei von Verunreinigungen (gemeint sind: Viren, Keime und tierische Produkte) und auch in der Europäischen Union zulassungsfähig sind.“ Deutsche Forscher müssten dringend Zugriff auf diese Zellen erhalten (DFG 2006). Dieser Argumentation liegt die Annahme zu Grunde, dass nur solche Stammzellen für klinische Studien (Studien am Menschen) in Frage kommen, die frei von Keimen und tierischen Produkten sind.

Ebenfalls am 10. November 2006 schlug der Vorsitzende des Rates der Evangelischen Kirche, Bischof Wolfgang Huber, eine Verschiebung des Stichtags vor: „Dabei müsste es sich, wie auch schon 2002, um einen zurückliegenden Stichtag, also beispielsweise den 31. Dezember 2005, handeln.“ (Frankfurter Rundschau 17.11.2006). Für Aufsehen sorgte auch der Vorstandschef des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie, Bernd Wegener, mit der Aussage: „Die Verarbeitung embryonaler Stammzellen ist aus Pharmasicht heute nicht relevant.“ Seiner Meinung nach drängen viele Wissenschaftler nur deshalb auf die Erforschung embryonaler Stammzellen, weil die experimentelle Bandbreite größer sei als bei adulten Stammzellen. Adulte Stammzellen könnten dagegen nur mit Zustimmung des Spenders entnommen und müssten dann zur Behebung von Krankheiten einem Empfänger zugeführt werden. Und weiter: „Man sollte nicht so tun, als hänge das Heil der Forschung an embryonalen Stammzellen.“ (Der Tagesspiegel 23.11.2006).

Auch die Bundesforschungsministerin, Annette Schavan, hat jüngst zur Regelung der embryonalen Stammzellforschung Stellung genommen und dabei eine Verschiebung

1 Nach dem Stammzellgesetz dürfen humane embryonale Stammzellen aus dem Ausland importiert werden, wenn sie vor dem 1. Januar 2002 gewonnen wurden (Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen – StZG vom 28. Juni 2002, BGBl I, Nr. 42, S. 2277, zuletzt geändert am 25. November 2003, durch BGBl I, Nr. 56, S. 2304).

des Stichtags nicht ausgeschlossen. 2007 soll dazu eine Anhörung im Deutschen Bundestag stattfinden (Michel in Berliner Zeitung 15.12.2006).

Neben ethischen Fragen spielt die Aussicht auf mögliche Anwendungen embryonaler Stammzellen in der Debatte eine maßgebliche Rolle. Daher soll der Stand der Anwendungen (klinische Studien sowie zugelassene Therapien) im Folgenden dargestellt werden, wobei embryonale Stammzellen, adulte Stammzellen und Stammzellen aus Nabelschnurblut jeweils gesondert behandelt werden. Der Stand der Grundlagenforschung wird am Ende jedes Kapitels knapp umrissen. Im Anschluss daran werden im vierten Kapitel die Erwartungen an die medizinische Anwendung von embryonalen Stammzellen erörtert.

2. Definitionen und Hintergründe

Embryonale Stammzellen kommen nur im frühen Embryo vor. Sie sind Ursprungszellen, die sich unbegrenzt vermehren und viele Zelltypen des Körpers bilden können, eine Leber- ebenso wie eine Hautzelle. Diese Fähigkeit der Stammzellen bezeichnet man als Pluripotenz. Humane embryonale Stammzellen werden in der Regel² aus dem Inneren von etwa vier Tage alten Embryonen entnommen. Diese Embryonen können sich danach nicht mehr zum Menschen entwickeln.

Adulte Stammzellen sind bislang in mehr als zwanzig verschiedenen Geweben des Körpers gefunden worden: beispielsweise im Knochenmark, Blut, in der Haut, im Haarfollikel, im Fettgewebe, im Nabelschnurblut, im Gehirn, der Leber, den Muskeln und der Bauchspeicheldrüse. Im Unterschied zu embryonalen Stammzellen können sich adulte Stammzellen nur in bestimmte gewebetypische Zellen verwandeln (differenzieren). Zum Beispiel können sich neuronale adulte Stammzellen zu allen Zelltypen des Nervengewebes (Neuronen, Glia (=Hilfszellen des Gehirns) etc.) entwickeln, jedoch konnten bislang keine Leber- oder Muskelzellen daraus hervorgehen. Der Körper bedient sich der Stammzellen als eine Art „Ersatzteillager“ nach Verletzungen, um beispielsweise Wunden zu schließen, indem aus adulten Stammzellen neues Gewebe gebildet wird.

Da embryonale und adulte Stammzellen die Fähigkeit besitzen, neue Körperzellen zu bilden, werden sie in erster Linie dahingehend erforscht, inwieweit sie zerstörte Zellen, Gewebe oder Organe ersetzen, heilen oder zur Selbstheilung anregen können.

2 Humane embryonale Stammzellen können auch aus unbefruchteten Eizellen, aus primordialen Keimzellen beispielsweise aus abgetriebenen Föten oder mittels therapeutischem Klonen gewonnen werden.

3. Stand der Forschung

Im Folgenden wird der Stand der Forschung und der Anwendungen von adulten Stammzellen, Stammzellen aus Nabelschnurblut und embryonalen Stammzellen beschrieben.

3.1. Adulte Stammzellen

Die Therapie mit adulten Blutstammzellen und adulten Stammzellen des Knochenmarks ist für bestimmte Blutkrankheiten wie **Leukämien** und **Lymphome**³, aber auch bei Anämien und Immundefekten seit vier Jahrzehnten etabliert⁴ (Wobus et al. 2006). Hierbei werden zunehmend mehr adulte Blutstammzellen eingesetzt, während die Zahl der Transplantationen mit Knochenmarksstammzellen leicht rückläufig ist. 2005 erhielten etwa 1800 Patienten in Deutschland adulte Stammzellen von einem Fremdspender (allogene Transplantation). Hinzu kommen rund 2600 Stammzelltransplantationen, bei denen Spender und Empfänger identisch sind (autologe Transplantation) (Ottinger et al. 2006). Diese Therapie wird im Rahmen klinischer Studien und in Forschungsarbeiten weiterentwickelt, wie eine Suche in der internationalen Meta-Datenbank für klinische Studien⁵ belegt.

Um die Stammzellspende bei bestimmten Leukämien ist in Deutschland eine Kontroverse entbrannt, nachdem das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen in einem Vorbericht im Juni 2006 die Schlussfolgerung zog, dass kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantationen gegenüber konventioneller Chemotherapie bei zwei Leukämieformen (akute myeloische Leukämie AML und akute lymphatische Leukämie ALL) vorliegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2006: 154). Evidenzbasierte Studien, die einen solchen Beleg liefern, würden fehlen. Diverse Fachgesellschaften, Verbände und Organisationen haben diese Einschätzung unisono dementiert. Das Institut habe zu wenige Studien einer eingehenden Analyse unterzogen, und die unterschiedlichen Verlaufsformen von ALL und AML

3 häufige Indikationen: Akute myeloische Leukämie (AML), chronische myeloische Leukämie (CML), akute lymphatische Leukämie (ALL), Muskeldysplasie

4 Während einer Chemotherapie werden nicht nur die Krebszellen abgetötet, sondern auch die Stammzellen des Knochenmarks. Sie werden jedoch nach dem Eingriff benötigt, um neue Blutkörperchen zu produzieren. Deshalb werden vor der Chemotherapie Stammzellen aus dem Knochenmark des Patienten entnommen. Kommt dies nicht in Frage, weil diese selbst defekt sind, werden die Knochenmarksstammzellen eines Spenders verwendet. Nach der Chemotherapie werden die blutbildenden Stammzellen dem Patienten gespritzt. Diese Stammzellen bilden dann rote und weiße Blutkörperchen, wodurch das Blut gesund erhalten wird und Infektionen besser abgewehrt werden.

5 Meta-Datenbank zu kontrollierten klinischen Studien: <http://www.controlled-trials.com/mrct/>



bei verschiedenen Patienten seien nicht berücksichtigt worden, lauten zwei der Kritikpunkte.

Adulte Muskel- und Bindegewebestammzellen werden zur Regeneration des Muskel- und Bindegewebes der Harnröhre bei der Therapie der **Blasenschwäche** verwendet.⁶ In Innsbruck wird diese Therapie seit drei Jahren angewandt. Neuerdings wird sie auch in München (Klinikum rechts der Isar und Fakultät für Medizin der Technischen Universität München 26.10.2005) und an Schweizer Zentren praktiziert.

Weitere Anwendungen sind im Stadium klinischer Studien (Pessina 2006: 2287-300). Kontrollierte klinische Studien mit adulten Stammzellen bei diversen Erkrankungen werden bei einer Suche in der internationalen Meta-Datenbank für klinische Studien⁷ angezeigt (Stand: 14.12.2006, 517 Treffer mit dem Suchwort „stem cells“).⁸ Die überwiegende Zahl der gefundenen klinischen Studien betrifft allerdings Untersuchungen zu Lymphomen und Leukämien und damit eine Weiterentwicklung der eingangs genannten Stammzelltransplantation.

Mehrfach wurde die Wirkung von adulten Stammzellen nach einem **Herzinfarkt** oder nach **Bypass-Operationen** untersucht. Mehrere placebokontrollierte klinische Studien konstatierten nach der Verabreichung von adulten Knochenmarkstammzellen, dass sich die Funktion des geschädigten Herzens verbessert habe. In einige Studien konnte dagegen kein signifikanter Effekt beobachtet werden. Der Mechanismus einer möglichen positiven Wirkung ist überdies bislang nicht aufgeklärt (u. a. Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, 14.11.2005 / Wobus et al. 2006: 124-25 / Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 11.04.2006). Es ist unklar, wie die Knochenmarksstammzellen sich in der Umgebung des Herzens verhalten. Fest steht, dass sie sich nicht in Herzmuskelzellen umwandeln. Es wird diskutiert, ob sie sich mit Muskel- oder Nervenzellen vereinigen oder ob sie Wirkstoffe freisetzen, die die Heilung stimulieren (Hollricher 2006: 23).

Adulte Blutstammzellen werden beispielsweise in Kombination mit einer Chemotherapie nach Brustkrebs von einem britischen Unternehmen erprobt. Eine französische Forschergruppe führt eine Phase-III-Studie⁹ zu demselben Zweck durch. In Deutschland ist

6 Die körpereigenen Stammzellen werden in den Schließmuskel eingespritzt. Dort integrieren sich die neuen Zellen in den Zellverbund und übernehmen die spezifischen Aufgaben der Muskel- und Bindegewebszellen in Harnöhre und Schließmuskel.

7 Meta-Datenbank zu kontrollierten klinischen Studien: <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

8 Das Weiße Haus weist in einem jüngst erschienenen Stammzellbericht 1.229 laufende klinische Studien (Stand: 09.01.2007) aus. Weitere Informationen unter: www.whitehouse.gov/infocus/healthcare/stemcel_010907.pdf

9 Bevor neue Arzneimittel in die Apotheke kommen, muss ihre Wirksamkeit zunächst in Tier- oder Zellversuchen bewiesen werden. Sind diese Versuche erfolgreich und das Medikament wirkt ohne gefährliche Nebenwirkungen, wird es in klinischen Studien am Menschen getestet. Diese klinischen

die Anwendung von adulten Stammzellen bei Brustkrebs rückläufig, da sie sich nicht bei allen Patientinnen bewährt hat. Jedoch würden adulte Stammzelltransplantationen nach Chemotherapie bei **Hochrisikoformen des Brustkrebses** mit Metastasen in den Lymphknoten ansprechen. Dies wird in klinischen Studien überprüft (mündliche Auskunft: Schrezenmeier 2006).

Eine britische Studie mit adulten Blutstammzellen bei **rheumatoider Arthritis** wurde von der University of Leeds im Juli 2006 abgeschlossen. Die Feinberg School of Medicine in Chicago hat im Januar 2006 eine klinische Studie der Phase II mit Blutzellen bei Patienten mit **Multipler Sklerose** begonnen, die nicht auf gängige Medikamente mit dem Wirkstoff Interferon A ansprechen. Im September 2005 starteten amerikanische Forscher zusammen mit der Firma Osiris Therapeutics eine Studie der Phasen I und II, in der Patienten nach einer **Meniskusoperation** Knochenmarkstammzellen erhalten. Das Unternehmen hat zugleich klinische Studien mit adulten Knochenmarkstammzellen gegen **Morbus Crohn**¹⁰ und für die Therapie nach einem Herzinfarkt begonnen. Eine klinische Studie der Phase I zu einer Erkrankung des Herzmuskels (**Kardiomyopathie**) für eine Behandlung mit adulten Stammzellen läuft seit 2004 am Texas Heart Institute. Eine Studie der klinischen Phase I mit Blutstammzellen an einem Patienten mit **Leberversagen** habe gerade begonnen, wurde vom Imperial College London auf dem Workshop des Konsortiums EuroStemCell am 20. März 2006 mit (EuroStemCell 2006: 1). Eine weitere klinische Studie wurde zur Behandlung von **Osteogenesis imperfecta**¹¹ mit Stammzellen des Knochenmarks initiiert (Horwitz et al. 2002: 8932 - 8937). In dieser Studie konnte bei den behandelten Kindern eine Verringerung der Anzahl der Knochenbrüche und ein gesteigertes Wachstum erzielt werden.

Weitere klinische Untersuchungen mit adulten Stammzellen der Hornhaut zielen darauf ab, **Hornhautdefekte an einem Auge** durch ein Zelltransplantat vom gesunden Auge zu korrigieren. Wie der Fachliteratur zu entnehmen ist, wird diese Anwendung von mehreren Forschergruppen erkundet. Zum Beispiel hat das Epithelial Stem Cell Research Centre der Veneto Eye Bank Foundation im April 2006 auf einer Konferenz mitgeteilt, knapp 200 Patienten, die eine Verätzung eines Auges davon getragen hatten, mit Stammzellen aus dem gesunden Auge behandelt zu haben. Dadurch habe sich das Augenlicht auf dem beeinträchtigten Auge verbessert (McCook 2006¹²). Japanische Forscher publizierten 2004 im New England Journal of Medicine, vier Patienten mit Hornhauttrübung mittels Stammzellen aus der Mundschleimhaut zu einer besseren Sehfähig-

Studien gliedern sich in drei Phasen bis zur eventuellen Zulassung. Weitere Informationen unter <http://www.quarks.de/dyn/21772.phtml> [Stand:09.01.2007].

10 Morbus Crohn ist eine chronische, schubweise verlaufende Entzündung aller Schichten der Darmwand.

11 Im Volksmund: „Glasknochen“-Krankheit.

12 Hinweis: Es wurde keine Publikation in einem Fachjournal hierzu gefunden.

keit verholffen zu haben (Nishida et al. 2004: 1187-1196). Einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 in Nature Neuroscience zufolge konnte einem blinden Mann mittels Stammzellen wieder zum Sehen verholffen werden (Gregory 2003: S. 909-910). Bei den erprobten Verfahren treten jedoch häufig Abstoßungsreaktionen durch das Immunsystem auf (Kruse / Reinhard 2001: 818-831).

Das Epithelial Stem Cell Research Centre der Veneto Eye Bank Foundation legt in der Dezemberausgabe von Nature Medicine dar, wie einem Mann mit der Hauterkrankung **Epidermolysis bullosa**¹³ ein Stammzelltransplantat seiner eigenen Hautstammzellen verabreicht worden sei, deren Erbgut vorher mittels Gentechnologie korrigiert wurde. Die gentechnisch veränderten Zellen wurden dem Patienten auf das Bein transplantiert. An diesen Stellen sei es zu einer vollständigen Regeneration der Haut gekommen. Diese Arbeit ist das erste klinische Beispiel dafür, wie Stammzell- und Gentherapie miteinander kombiniert werden (de Luca 2006: 1397-402).

Weitere potenzielle Einsatzgebiete wie die Verwendung von adulten Stammzellen nach der Strahlentherapie bei Krebspatienten, die Verabreichung bei diabetischen Beschwerden, bei Muskeldystrophie und bei neurologischen Erkrankungen wie Morbus Parkinson befinden sich im Stadium der Forschung (vgl. Recherchen in der Datenbank PubMed¹⁴ sowie Presseinformationen des Informationsdienstes Wissenschaft¹⁵). Im Bereich der Grundlagenforschung versucht man herauszufinden, in welche Zelltypen sich adulte Stammzellen aus verschiedenen Geweben differenzieren können. Daneben suchen Forscher nach Mechanismen und Substanzen, die körpereigenen Stammzellen zu aktivieren und beispielsweise nach einem Schlaganfall ins Gehirn zu lotsen (Lanza / Rosenthal 2004: 40; Sprigg et al. 2006).

3.2. Stammzellen des Nabelschnurblutes

Nabelschnurblutstammzellen und adulte Stammzellen haben unterschiedliche Eigenschaften: Bei den Zellen aus dem Nabelschnurblut dauert es nach der Transplantation etwas länger, bis die Stammzellen sich im Empfänger angesiedelt haben und ihre neue Funktion übernehmen. Die Stammzellen im Nabelschnurblut sind im Gegensatz zu denen im Knochenmark noch nicht so stark differenziert. Sie sind dadurch vielfältiger und immunologisch weniger ausgereift, weshalb Abstoßungsreaktionen schwächer ausfallen als bei Knochenmarkstammzellen.

13 Erbliche Hauterkrankungen, bei denen es zur Blasenbildung der Haut und der Schleimhäute kommt.

14 Zugang zur Datenbank PubMed unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>

15 Zugang zum Informationsdienst Wissenschaft: <http://www.idw.de>

Stammzellen des Nabelschnurblutes werden seit 1989 zur Behandlung von seltenen angeborenen Immunerkrankungen (Notarangelo 2006: 443-448), **Anämien**, **Leukämien** und **Lymphomen** bei Kindern eingesetzt. Allerdings nur dann, wenn für den Patienten keine passende Blut- oder Knochenmarkstammzellspende zur Verfügung steht. Voraussetzung für eine passende Spende mit adulten Stammzellen ist, dass bestimmte gewebespezifische Faktoren (HLA¹⁶) beim Spender und beim Empfänger übereinstimmen, weil andernfalls das Transplantat abgestoßen wird. Findet sich unter diesen Voraussetzungen kein passender Spender für einen Patienten, so verwenden die Ärzte Nabelschnurblut.

Über 4.000 Transplantationen von Nabelschnurblut wurden weltweit bereits durchgeführt (Ballen 2005). In Deutschland wurden von 1998 bis 2005 43 Transplantationen mit Stammzellen aus Nabelschnurblut beim Deutschen Register für Stammzelltransplantationen gemeldet (Deutsches Register für Stammzelltransplantation 2005: 30).

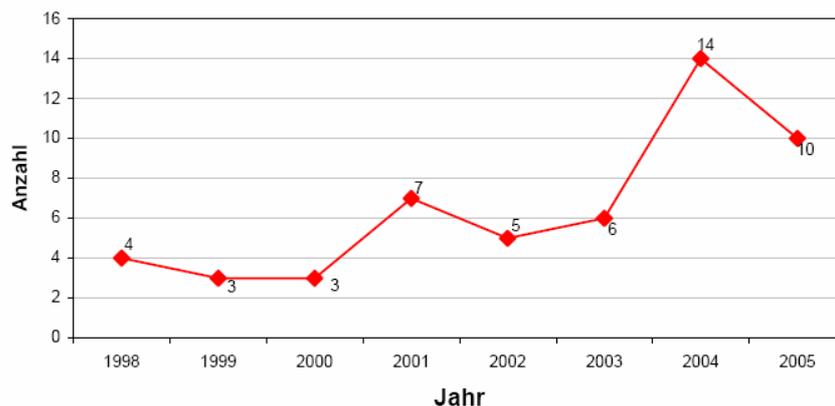


Abbildung 1: Zahl der Transplantationen von Stammzellen aus Nabelschnurvenenblut in Deutschland (Quelle: Deutsches Register für Stammzelltransplantation 2005: 30)

An der Medizinischen Hochschule Hannover werden jährlich etwa 40 Kinder mit den oben genannten Indikationen behandelt. Bei einem bis zweien dieser Patienten muss auf Stammzellen aus der Nabelschnur zurückgegriffen werden. Nabelschnurblut kann in Deutschland inzwischen an eine von fünf öffentlichen Banken an den Standorten München, Düsseldorf, Mannheim, Freiburg und Dresden gespendet werden.

In einer Nabelschnurblutspende sind rund eine Milliarde einkernige Zellen enthalten. Für eine Transplantation wird eine minimale Zelldosis von 15 Millionen pro Kilogramm

16 Humane Leukozyten Antigene: Oberflächenmoleküle auf den Körperzellen, die diese für das eigene Immunsystem als „nicht-fremd“ markieren.

Körpergewicht benötigt, um mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Heilung zu erzielen. Aufgrund der Mindestzahl an kernhaltigen Zellen werden die Nabelschnurblutzellen bislang vorrangig für Kinder verwendet. Nabelschnurblut als Stammzellquelle für Empfänger mit mehr als 66 Kilogramm Körpergewicht wird in experimentellen Therapien erprobt.

In klinischen Studien wird die Anwendung der Nabelschnurblutstammzellen bei oben genannten Indikationen mit dem Einsatz adulter Stammzellen verglichen, um die Nabelschnurblut-Stammzelltherapie weiterzuentwickeln (Kurtzberg et al. 2005: 842-855). In diesem Sinne ist auch eine Studie der amerikanischen Emory University zu verstehen. In dieser Studie wird getestet, welche Wirkung bei der Behandlung von schweren Formen der **Sichelzellanämie** bei Kindern mit Stammzellen des Nabelschnurblutes im Vergleich zu Stammzellen aus dem Knochenmark erzielt werden kann. Es gibt derzeit in der internationalen Metadatenbank für kontrollierte klinische Studien¹⁷ keine Einträge über Studien mit Nabelschnurblutstammzellen für andere Indikationen.

Verschiedene Forschergruppen arbeiten an der Vermehrung der Stammzellen aus Nabelschnurblut, um die Zahl kernhaltiger Zellen zu erhöhen und so auch Therapien für Erwachsene entwickeln zu können. Eine Reihe von Wissenschaftlern befasst sich mit den Eigenschaften und der Charakterisierung von Nabelschnurblutstammzellen.

3.3. Embryonale Stammzellen

Arbeiten mit humanen embryonalen Stammzellen befinden sich im experimentellen Stadium, erste Forschungsansätze zur Gewebe- oder Organregeneration werden entwickelt (Wobus 2006). Kontrollierte klinische Studien mit embryonalen Stammzellen gibt es nach Aussagen von Fachleuten und entsprechend einer Suche in der internationalen Meta-Datenbank für klinische Studien¹⁸ bislang nicht (Stand: 15.01.2007). Die Untersuchungen werden häufig an Tieren bzw. Tiermodellen¹⁹ durchgeführt. Ergebnisse dieser Experimente werden nicht ausführlich dargestellt, da im Folgenden der Stand der Forschung mit Blick auf klinische Studien²⁰ im Vordergrund stehen soll.

Den zuständigen Behörden in den USA und in Großbritannien sollen Anträge zu klinischen Studien mit embryonalen Stammzellen vorliegen (Hollricher 2006: 20). Die US-

17 siehe: <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

18 siehe: <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

19 In der biomedizinischen Forschung wird für bestimmte Tierarten oder Zuchtlinien, die spontan oder nach einer gezielten Behandlung eine bestimmte Erkrankung entwickeln, auch der Begriff Tiermodell verwendet. Beispiele: Diabetes-Mäuse oder Mäuse mit menschlichem Immunsystem.

20 Bevor neue Arzneimittel in die Apotheke kommen, muss ihre Wirksamkeit zunächst in Tier- oder Zellversuchen bewiesen werden. Sind diese Versuche erfolgreich und das Medikament wirkt ohne gefährliche Nebenwirkungen, wird es in klinischen Studien am Menschen getestet.

Biotechnologiefirma Geron gilt als einer der Vorreiter, hat aber bislang keine klinische Studie begonnen. Eine Stammzelltherapie bei Rückenmarksverletzungen wurde 2006 in präklinischen Versuchen an Mäusen getestet.²¹ Weitere präklinische Untersuchungen wurden von dem Unternehmen angekündigt (Geron 19.07.2006).

Als potenzielle Anwendungsgebiete haben die Stammzellforscher unter anderem die Parkinsonsche Krankheit, die Alzheimersche Krankheit, Multiple Sklerose, Erkrankungen der Netzhaut, Diabetes und die Geweberegeneration beispielsweise des Herzens sowie die Gewebezucht im Allgemeinen im Blick.

Was die Zahl der weltweit vorhandenen humanen embryonalen Stammzelllinien angeht, so kommt Guhr et al. zum 1. Januar 2006 auf eine Zahl von 414 Linien (Guhr et al. 2006: 2187-2191). Die International Society for Stem Cell Research gibt auf ihren Seiten Informationen zu rund 140 embryonale Stammzelllinien an (International Society for Stem Cell Research 2006)²².

Ein Großteil der Forschungsarbeiten konzentriert sich darauf, die Qualität und Pluripotenz von humanen embryonalen Stammzellen nachzuweisen und zu messen.²³ Des Weiteren geht es darum, embryonale Stammzellen gezielt und vollständig zu Zellen eines Gewebetyps zu differenzieren und dann deren Funktion sowie Eigenschaften zu erfassen. So lassen sich aus embryonalen Stammzellen relativ leicht Herzzellen entwickeln, dagegen konnten funktionstaugliche Zellen der Bauchspeicheldrüse bisher nicht hergestellt werden (Lanza / Rosenthal 2004: 35). Zellen, die aus embryonalen Stammzellen erzeugt werden, müssen außerdem für die klinische Anwendung in reiner Form vorliegen und nicht als Zellgemisch. Daher suchen die Forscher nach spezifischen Wachstumsfaktoren. Dies sind Stoffe, die dazu beitragen, dass sich aus embryonalen Stammzellen ein genau definierter Zelltyp hervorgeht. Ein Zellgemisch wäre für eine mögliche spätere Anwendung unerwünscht, da dann statt der gewünschten Zellen (z. B.: Herz) auch unerwünschte andere Zellen (z. B.: Knochen oder Haut) wachsen könnten. Bei Neuronen soll es bereits gelungen sein, diese in reiner Form zu erzeugen (Müller 2006).

Vor der klinischen Anwendung müssen die verwendeten Zellen frei von Krankheitserregern und Fremdstoffen sein und unter standardisierten Bedingungen kultiviert werden, was bei der Mehrzahl der vorliegenden embryonalen Stammzelllinien nicht der Fall ist (z. B. Weber 2006: 410-430). Im Jahr 2005 gelang es einer amerikanischen For-

21 Eine Veröffentlichung in einem Fachjournal wurde angekündigt.

22 Siehe: <http://www.isscr.org/science/sclines.htm>

23 Bei tierischen embryonalen Stammzellen kann die Pluripotenz durch folgenden Test nachgewiesen werden: Die Zellen werden ins Gewebe eines Tieres gespritzt. Bildet sich dort ein spezifischer Tumor, das Teratom, ist die Pluripotenz bewiesen. Mit humanen Stammzellen würden auf diese Weise Mischwesen aus Tier und Mensch entstehen, was ethisch umstritten ist.

schergruppe erstmals, sechs humane embryonale Stammzelllinien ohne ein tierisches Nährmedium zu züchten (Klimanskaya et al. 2005). Wenige Wochen später meldeten kalifornische Forscher, dass ihnen dies ebenfalls gelungen sei. Im Januar 2006 veröffentlichten amerikanische Forscher im Fachmagazin Nature, zwei embryonale Stammzelllinien erstmals unter definierten Bedingungen sowie ohne tierische Produkte hergestellt zu haben (Ludwig 2006: 185-87).

4. Erwartungen an die Erforschung embryonaler Stammzellen

Die Potenziale der embryonalen Stammzellen werden in den Medien regelmäßig als sehr groß dargestellt und Anwendungen nicht selten binnen einiger Jahre in Aussicht gestellt. Doch sind die Einschätzungen der Fachleute heterogen und teilweise nüchterner.

Stammzellforscher Robert Lanza äußerte 2004: „Aus embryonalen Stammzellen erzeugte, gut untersuchte und einfach zu kultivierende Zelltypen wie Dopamin-Neuronen oder Pigment- Epithelzellen der Netzhaut könnten in weniger als zwei Jahren für Studien an Patienten bereit stehen.“ (Lanza / Rosenthal 2004: 39). Diese Einschätzung hat sich als zu optimistisch erwiesen. Der Verband forschender Arzneimittelhersteller gibt sich in Bezug auf die Erwartungen an die embryonale Stammzellforschung zurückhaltender: „Die Forschung mit humanen Stammzellen befindet sich derzeit noch im Stadium der Grundlagenforschung und hat keine Marktrelevanz. Sie verspricht aber große Chancen für die Therapie vieler bisher nicht oder nur unzureichend behandelbarer Krankheiten.“ (Verband Forschender Arzneimittelhersteller 2006). Dass es eine solche Therapie eines Tages geben werde, glaubt der Direktor des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in Göttingen. Allerdings äußert er sich kritisch zum avisierten Zeithorizont: „Ich bin absolut pessimistisch, dass es schon in fünf oder zehn Jahren soweit sein kann“ (Resenhoeft 2005: 60-65). Auch die Biologin und Wissenschaftsautorin Karin Hollricher attestiert der Stammzellforschung grundsätzlich „immense Potenzialen“. Sie ist aber zugleich der Auffassung, dass die entsprechende Grundlagenforschung noch „... in den Kinderschuhen steckt.“ Zu den zeitlichen Perspektiven schreibt sie: „Die meisten Forscher sind entschieden der Meinung, dass man noch fünf bis zwanzig Jahre in die Grundlagenforschung investieren muss, bevor klinische Studien beginnen können.“ (Hollricher 2006: 24).

Die Untersuchungen mit embryonalen Stammzellen befinden sich derzeit, wie im Kapitel 3 dargelegt, im Stadium der Grundlagenforschung. 2006 wurden humane embryonale Stammzelllinien unter definierten Bedingungen gezüchtet, die frei von tierischen Stoffen sind. Sie oder nachfolgende Linien müssen zunächst in Tierversuchen darauf

geprüft werden, ob sie den Anforderungen für den Einsatz am Menschen genügen. Klinische Studien haben bisher nicht begonnen. Von der Entwicklung eines Medikamentes bis zur Zulassung vergehen zwischen zehn und zwölf Jahren (Miller 2004: 8). Bedenkt man zudem, dass von 5.000 bis 10.000 Wirkstoffkandidaten lediglich einer zu einem anwendungsreifen Medikament führt, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass sich humane embryonale Stammzellen in den kommenden Jahren nicht als zugelassene Therapie in der Medizin etablieren werden. In Anbetracht der Tatsache, dass noch keine klinische Studien begonnen wurde, erscheint es plausibel, dass eine medizinische Therapie mit embryonalen Stammzellen, wenn überhaupt, dann eher in einem Zeithorizont von 20 Jahren zu realisieren sein könnte.

Eine abschließende Aussage, ob die embryonale Stammzelltherapie zur Anwendung gelangen wird oder nicht, kann nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung nicht getroffen werden. Diese Frage wird auch von Fachleuten unterschiedlich beurteilt und selten konkret beantwortet. „Wir wissen wirklich nicht, was am Ende aus der Forschung mit embryonalen Stammzellen herauskommen wird“, so Robert Schwartz, Herausgeber des New England Journal of Medicine (Schwartz 2006). Solche Aussagen spiegeln die Tatsache wider, dass sich das Potenzial von noch nicht bis zur Anwendungsreife entwickelten Technologien generell nur schwer abschätzen lässt. Embryonale Stammzellen haben in Tierversuchen Eigenschaften an den Tag gelegt, von denen einige als therapeutische Chance, andere als mögliche Risiken und Limitationen gewertet wurden.

5. Fazit

Adulte Stammzellen werden seit vier Jahrzehnten in der Therapie angewandt und in diversen klinischen Studien erprobt. Dabei wird über positive Effekte bei verschiedenen Indikationen berichtet. Ob sich eine therapeutische Wirkung im Sinne der evidenzbasierten Medizin in allen Fällen bestätigen lässt, bleibt abzuwarten. Insbesondere ist in einigen Fällen nicht abschließend geklärt, auf welche Weise eine gesundheitsfördernde Wirkung zu Stande kommt.

Stammzellen aus Nabelschnurblut werden seit einigen Jahren vorwiegend bei Kindern eingesetzt. Klinische Studien zielen auf einen Vergleich von adulten Stammzellen mit Nabelschnurblutstammzellen. Gemessen an der Zahl der Publikationen zu adulten und embryonalen Stammzellen sind Publikationen zu Nabelschnurblutstammzellen deutlich unterrepräsentiert.

Embryonale Stammzellen werden derzeit nicht in klinischen Studien oder Therapien eingesetzt. Laufende Arbeiten der Grundlagenforschung beschäftigen sich damit, Zelli-

nien zu etablieren, die den Anforderungen für klinische Studien näher kommen sollen als bisherige Linien. 2006 wurden embryonale Stammzelllinien etabliert, die frei von tierischen Nährmedien sind und unter definierten Bedingungen kultiviert wurden. In den kommenden Jahren kann nicht mit zugelassenen Anwendungen der Stammzellen in der Behandlung von Patienten gerechnet werden. Diese wären, wenn überhaupt, dann vermutlich in einem Zeithorizont von 20 Jahren zu realisieren.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

Ballen, Karen et al. (2005): New trends in umbilical cord blood transplantation. In: Blood, Band 105, Nr. 10: S. 3786-3792.

De Luca, Michele et al. (2006) Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. In: Nature Medicine, 12. Dezember 2006, Band 12: S. 1397-402.

Der Tagesspiegel (2006). „Es geht auch um das Ego der Forscher“. Interview mit dem Vorstandschef des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie, Bernd Wegener, 23.11.2006.

Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG (2006). Pressekonferenz "Stammzellforschung in Deutschland - Möglichkeiten und Perspektiven", 10. November 2006, Pressemappe: Pressemitteilung, Statements, Informationen, im Internet: http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2006/stammzellen_0611.htm [Stand: 18.12.2006].

Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (2006). Jahresbericht 2005. Juni 2006, Essen und Ulm, im Internet: <http://www.drst.de/download/jb2005.pdf> [Stand: 18.12.2006].

Die Bundesregierung (2007). Zweiter Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes. Im Internet: http://www.bmg.bund.de/cln_040/nn_605030/SharedDocs/Download/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Biomedizin-Stammzellenforschung/2-Stammzellbericht.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/2-Stammzellbericht.pdf [Stand: 15.01.2007].

EuroStemCell (2006). Current Clinical Applications of Stem Cells. Clinical Workshop held at the Royal Society, London, in association with the Academy of Medical Sci-



ences, 20. März 2006, im Internet: <http://www.eurostemcell.org/Documents/Research/ClinicalWorkshopMarch06-Report.pdf> [Stand: 15.12.2006].

Frankfurter Rundschau (2006). Bischof prescht bei Stammzellen vor. In: Frankfurter Rundschau, 17.11.2006.

Geron (2006). Geron announces publication of study results supporting safety and utility of human embryonic stem cell-derived therapeutic product for treatment of spinal cord injury. Im Internet: <http://www.geron.com/pressview.asp?id=769> [Stand: 13.12.2006].

Gregory, Richard (2003). Seeing after blindness. In: Nature Neuroscience, September 2003, Band 6, Nr. 9, S. 909-910.

Guhr, Anke et al. (2006). Current State of Human Embryonic Stem Cell Research: An Overview of Cell Lines and Their Use in Experimental Work. In: Stem Cells, Bd. 24, S. 2187-2191.

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2006). Bilanz nach 5 Jahren: Stammzelltherapie nach Herzinfarkt. In: Informationsdienst Wissenschaft, 11.04.2006, im Internet: <http://www.uni-protokolle.de/nachrichten/id/116068/> [Stand: 09.01.2007].

Hollricher, Karin (2006). Nach Hwangs Betrug: Die große Inventur. In: bild der wissenschaft, 6/2006, S. 18 – 24.

Horwitz, Edwin et al. (2002): Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. In: Proceedings of the National Academy of Sciences, Band 99, Nr. 13: S. 8932 - 8937.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2006). Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen. Vorbericht, 22.06.2006, Köln, im Internet: http://www.iqwig.de/download/N05-03-A_Vorbericht.pdf [Stand: 19.12.2006].

Klimanskaya, Irina; Chung, Young; Meisner, Lourraine; Johnson, Julie; West, Michael; Lanza, Robert (2005): Human embryonic stem cells derived without feeder cells. In: Lancet, online veröffentlicht: 8. März 2005, im Internet: <http://image.thelancet.com/extras/04art11036web.pdf> [Stand: 19.12.2006].

Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main (2005). Bahnbrechender Erfolg in der Behandlung des Herzinfarkts - Stammzellen reparieren Herz-



schaden. In: Informationsdienst Wissenschaft, 14.11.2005, im Internet: <http://idw-online.de/pages/de/news136455> [Stand: 09.01.2007].

Kruse, Friedrich; Reinhard, Thomas (2001). Die Limbustransplantation zur Rekonstruktion der Augenoberfläche. Band 98, Nr. 9, September 2001, In: Der Ophthalmologe, im Internet: <http://www.springerlink.com/content/1eupfnuj8l2wp22p/> [15.12.2006].

Kurtzberg, Joanne et al. (2005): Results of the cord blood transplantation (COBLT) study unrelated donor banking program. In: Transfusion, Juni 2005, Band 45, Nr. 6: S. 842-55.

Lanza, Robert; Rosenthal, Nadia (2004). Die Verheißungen von Stammzellen. In: Spektrum der Wissenschaft, Dezember 2004, S. 34-40.

Ludwig, Tenneille (2006) Derivation of Human Embryonic Stem Cells in Defined Conditions, Nature Biotechnology, Band 24, Januar 2006, S. 185-187.

McCook, Alison (2006). Glimpses of stem cell medicine. Blog vom 1. April 2006, im Internet: <http://www.the-scientist.com/blog/display/23262/> [Stand: 15.12.2006].

Michel, Jörg (2006). Mehr Stammzellen für die Forscher. In: Berliner Zeitung, Artikel vom 15.12.2006.

Miller, Franz (2004). Schneller zum besseren Medikament. FraunhoferMagazin 3/2004, S. 8-12, Im Internet: http://www.fraunhofer.de/fhg/Images/mag3-2004-08_tcm5-10551.pdf [Stand: 12.12.2006].

Müller, Thomas (2006). Neuronen aus embryonalen Stammzellen - im Labor klappt's bereits. In: Ärzte Zeitung, Hintergrund vom 27.09.2006, im Internet: <http://www.aerztezeitung.de/docs/2006/09/27/172a0301.asp?cat=/medizin/stammzellen> [Stand: 13.12.2006].

Notarangelo, Luigi et al. (2006). Stem cell transplantation in primary immunodeficiencies. In: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. Dezember 2006, Band 6, Nr. 6, S. 443-8.

Nishida, Kohji (2004). Corneal Reconstruction with Tissue-Engineered Cell Sheets Composed of Autologous Oral Mucosal Epithelium. In: The New England Journal of Medicine, 16. September 2004, Band 351, Nr. 12, S. 1187-1196.

Ottinger, Hellmut; Müller, Carlheinz; Beelen, Dietrich W.; Ehniger, Gerhard; Schmitz, Norbert; Zander, Axel; Schrezenmeier, Hubert (2006). Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Developments and quality assurance in stem cell



transplantation – data from the German national registry. Deutsches Ärzteblatt 103, Ausgabe 37 vom 15.09.2006, Seite A-2381 / B-2065 / C-1986, revidierte Fassung angenommen: 13. 4. 2006.

Pessina, Augusto et al. (2006). The key role of adult stem cells: therapeutic perspectives. In: Current Medical Research and Opinion. November 2006, Band 22, Nr. 11, S. 2287-2300.

Resenhoef, Thilo (2005). Das Wunder wird noch dauern. In: MaxPlanckForschung 4/2005, S. 60-65.

Schwartz, Robert (2006). The Politics and Promise of Stem-Cell Research. In: The New England Journal of Medicine, Band 355, Nr. 12: 1189-1191.

Sprigg, Nikola; Bath, Philip; Zhao, Lian; Willmot, Mark; Gray, Laura; Walker, Marion; Dennis, Martin; Russell, Nigel (2006). Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Mobilizes Bone Marrow Stem Cells in Patients With Subacute Ischemic Stroke. In: Stroke, 2006, 37: S. 2979 ff.

Verband Forschender Arzneimittelhersteller (2006). Forschung mit humanen Stammzellen. Stellungnahme vom 31.10.2006, Im Internet: http://www.vfa.de/de/presse/positionen/pos_stammzellforschung.html [Stand: 12.12.2006].

Weber, Darin (2006). Manufacturing considerations for clinical uses of therapies derived from stem cells. In: Methods in Enzymology, 2006, Band 420: S. 410-30.

Wobus, Anna; Hucho, Ferdinand; van den Daele, Wolfgang; Köchy, Kristian; Reich, Jens; Rheinberger, Hans-Jörg; Müller-Röber, Bernd; Sperling, Karl; Boysen, Mathias; Kölsch, Meike (2006). Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, 2006.