

W

Deutscher Bundestag ■ Wissenschaftliche Dienste

**Zusammenhang zwischen Krebsentstehung
und adulten bzw. embryonalen Stammzellen**

- Ausarbeitung -

Susanne Donner

Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages

Verfasserin: Susanne Donner

Zusammenhang zwischen Krebsentstehung und adulten bzw. embryonalen Stammzellen

Ausarbeitung WD 8 - 36/07

Abschluss der Arbeit: 23.03.2007, zuletzt überarbeitet: 07.04.2007

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.

Inhalt

1.	Einleitung	3
2.	Gemeinsamkeiten zwischen (embryonalen und adulten) Stammzellen und Krebsstammzellen	4
3.	Bedeutung von Krebsstammzellen für das Krebswachstum	5
4.	Zusammenhang zwischen embryonalen Stammzellen und Krebs	6
4.1.	Stabilität embryonaler Stammzellen in Kultur	6
4.2.	Zusammenhang zwischen der Krebsbildung und undifferenzierten humanen embryonalen Stammzellen	10
4.3.	Zusammenhang zwischen der Krebsbildung und Vorläuferzellen, die aus humanen embryonalen Stammzellen erzeugt wurden	11
5.	Zusammenhang zwischen adulten Stammzellen und Krebs	12
5.1.	Erkenntnisse über die Entstehung von Krebsstammzellen aus Stammzellen	12
5.2.	Adulte Stammzellen in der experimentellen und klinischen Therapie	14
5.2.1.	Adulte Stammzellen zur unmittelbaren Transplantation	14
5.2.2.	Adulte Stammzellen in Zellkultur	15
6.	Fazit	16
7.	Literaturverzeichnis	19

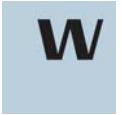
1. Einleitung

Mit dem Voranschreiten der Stammzellforschung gewinnt die Frage zunehmend an Bedeutung, ob embryonale Stammzellen¹ oder adulte Stammzellen² bei der Anwendung am Menschen sicher sind. Ein Risiko, das im Vorfeld von Therapien stets ausgeschlossen werden muss, ist die krebserregende oder krebswachstumsfördernde Wirkung.

Im zweiten Erfahrungsbericht der Bundesregierung über die Durchführung des Stammzellgesetzes heißt es, dass „Transplantate für den klinischen Einsatz am Menschen keine undifferenzierten humanen embryonalen Stammzellen mehr enthalten dürfen, da diese Tumore bilden können.“ (Bundesregierung 2007: 10) Auch bei adulten Stammzellen wird in dem Bericht auf ein mögliches Krebsrisiko hingewiesen: „(...) auch bei somatischen³ / adulten Stammzellen, wie bei embryonalen Stammzellen, kann ein Krebsrisiko bestehen, z. B. wenn sie zu lange kultiviert werden.“ (Bundesregierung 2007: 14)

Gegenwärtig wird der Zusammenhang zwischen der Krebsentstehung und Stammzellen intensiv erforscht. Dies rührt vornehmlich daher, dass das Konzept der so genannten „**Krebsstammzelle**“⁴ in der Krebsforschung eine Renaissance erfährt. Diesem Konzept zufolge sind einige wenige Zellen im Krebsgewebe Quellen immer neuen Wachstums. Diese Krebsstammzellen sterben nicht ab und widerstehen einer Chemotherapie. Aufgrund ihres Verhaltens drängt sich die Frage auf, ob sie aus einer gesunden Stammzelle hervorgegangen sind. Krebsforscher untersuchen daher, ob bösartige Zellwucherungen ihren Ursprung in adulten Stammzellen haben. Hinsichtlich der embryonalen Stammzellen wird eine Verbindung zu Embryonalkarzinomen erforscht.

-
- 1 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 Regel aus dem Inneren von etwa vier Tage alten Embryonen entnommen. Diese Embryonen können sich danach nicht mehr zum Menschen entwickeln.
 - 2 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 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.
 - 3 Eine somatische Zelle ist eine Körperzelle, deren genetische Information nicht an die folgende Generation des Lebewesens weitergegeben wird. Nahezu alle Körperzellen höherer Organismen stellen somatische Zellen dar.
 - 4 Lebende Krebszellen eines Patienten werden nach bestimmten Merkmalen sortiert und dann auf ihr Selbsterneuerungspotenzial hin geprüft. Können sie sich selbst erneuern, werden sie der Kategorie der Krebsstammzellen zugeordnet.



Darüber hinaus loten Stammzellforscher auch aus, ob embryonale, fötale⁵ oder adulte Stammzellen im Körper zur Tumorbildung beitragen, sie gar verursachen oder stimulieren können.

Krebsforscher und Stammzellforscher befassen sich von unterschiedlichen Seiten mit der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen Krebs und Stammzellen gibt. In der vorliegenden Ausarbeitung soll der Stand der Forschung näher erörtert werden. Die Erkenntnisse aus Krebs- und Stammzellforschung werden dazu nach folgenden Fragen gegliedert:

- Welche Gemeinsamkeiten bestehen zwischen Stammzellen und Krebsstammzellen?
- Können aus embryonalen bzw. adulten Stammzellen Krebsstammzellen entstehen?
- Verursachen Krebsstammzellen Krebs?
- Gibt es direkte Hinweise, dass adulte bzw. embryonale Stammzellen Krebs auslösen?

2. Gemeinsamkeiten zwischen (embryonalen und adulten) Stammzellen und Krebsstammzellen

Stammzellen und Krebsstammzellen können nahezu unbegrenzt neue Zellen hervorbringen und sich zugleich selbst erneuern. Sie dienen beide als Reservoir für neue, ausdifferenzierte Zellen und regenerieren somit das Gewebe. Beispielsweise werden im Tumor aus Krebsstammzellen Tumorzellen. Dem gegenüber verwandeln sich gesunde adulte Blutstammzellen in Blutkörperchen. Die vollständig ausdifferenzierten Zellen übernehmen eine spezifische Funktion und können sich im Gegensatz zur Stammzelle nicht mehr weiter teilen.

Neben dieser augenscheinlichen Parallele besteht eine Reihe weiterer Gemeinsamkeiten von Krebsstammzellen und gesunden (embryonalen und adulten) Stammzellen. Zum Beispiel tragen beide auf der Zelloberfläche identische Moleküle (so genannte Marker: vor allem CD133 aber auch CD34, CD44) (z. B. Atlasi et al. 2007: 1598-602 / Yin et al. 2007: 1436-42). Jüngst wurde auch entdeckt, dass sowohl Krebsstammzellen als auch Stammzellen tumorspezifische Antigene⁶ bilden. Diese werden in den übrigen Körperzellen nicht gefunden (Costa et al. 2007: 707-11). Weiterhin ist in Stammzellen wie auch in Krebszellen zum Beispiel der Gehalt an Telomerase⁷ erhöht, was zur verstärkten

5 Fötale Stammzellen stammen aus dem Nabelschnurblut oder aus dem Fötus selbst etwa aus abgetriebenen Föten.

6 Antigene sind Stoffe auf der Oberfläche von Zellen, an die die Zellen des Immunsystems spezifisch binden können.

7 Die Telomerase ist ein Enzym im Zellkern bestimmter Zellen. Sie verhindert, dass die Chromosomen mit jeder Zellteilung immer kürzer werden. Dieses Kürzerwerden führt früher oder später zum Tod der Zelle. Damit sorgt die Telomerase indirekt dafür, dass die Zelle fortbesteht und nicht stirbt.

Selbsterneuerung der Zellen führt. Auffällig ist darüber hinaus, dass beide Zelltypen sich ähnlicher Signalwege bedienen. Die Botenstoffe, auf die Krebsstammzellen und Stammzellen ansprechen, sind vielfach identisch (z. B. Widschwendter et al. 2006: 157-8). Auch im Erbgut von Stammzellen und Krebsstammzellen zeigen sich deutliche Ähnlichkeiten (Rubio et al. 2005: 3035-3037).

Diese und weitere Parallelen werden von mehreren Forschern dahingehend interpretiert, dass Krebsstammzellen unter bestimmten Bedingungen aus einer gesunden Stammzelle hervorgehen könnten. Näheres zu dieser Hypothese wird in den jeweiligen Kapiteln getrennt nach adulten und embryonalen Stammzellen ausgeführt.

Einschränkend zu den bereits genannten Parallelen zwischen Krebsstammzellen und Stammzellen wird vielfach darauf hingewiesen, dass der Mechanismus, der die Selbsterneuerung der embryonalen wie auch adulten Stammzellen steuert, bislang nur lückenhaft verstanden wird (z. B. Liu et al. 2007: 279-286).⁸

3. Bedeutung von Krebsstammzellen für das Krebswachstum

Nach bisheriger Lehrmeinung entsteht Krebs, wenn in einer Zelle bestimmte Gene entarten, sodass die Zelle sich unkontrolliert vermehrt und sich in eine Tumorzelle verwandelt. Solche Genmutationen können etwa durch Strahlung oder bestimmte Chemikalien direkt ausgelöst werden oder sie entstehen beim fehlerhaften Kopieren des Erbgutes während der Zellteilung.

Seit einigen Jahren vermutet jedoch eine zunehmende Zahl an Forschern, dass nicht irgendeine entartete Körperzelle, sondern Krebsstammzellen bei vielen Formen von Krebs der eigentliche Motor der Krankheit sind. Wenige Krebsstammzellen hätten demnach den gesamten Tumor begründet. Die Aussage wird auf Experimente verschiedener Forschergruppen gestützt, in denen aus mutmaßlichen Krebsstammzellen in Mäusen wieder der Originaltumor heranwuchs. Wenn man Tieren diese Zellen spritzt, die vorher aus menschlichem Krebsgewebe isoliert wurden, reichen häufig wenige Zellen, um einen Tumor zum Wachsen zu bringen. Dem gegenüber fehlte der Mehrzahl der übrigen Krebszellen die Fähigkeit, die bösartige Geschwulst zu regenerieren. Gleichzeitig räumen die Forscher vielfach ein, dass unklar sei, wie die Wandlung von der Krebsstammzelle zur Geschwulst im Einzelnen von statten geht (Clarke, Becker 2007: 61-62 / Li et al. 2007: 1030-7).

⁸ Fest steht, dass eine Reihe von Botenstoffen (z. B. aus der Familie der Zytokine), Transkriptionsfaktoren (u. a. Oct4, Nanog, Sox2), Zellzyklusregulatoren (Telomerase etc.), mircoRNA, mehrere Gene und die DNA-Methylierung bei diesem komplexen Vorgang eine Rolle spielen.

Weiterhin wird beobachtet, dass Krebsstammzellen resistent gegenüber Strahlen- und Chemotherapie sind. Sie begünstigen damit das Wiederauftreten des Krebses nach einer Behandlung (z. B. Wiestler 21.03.2006). Von einigen Forschern wird die Auffassung vertreten, dass Krebsstammzellen überdies für das Auftreten von Metastasen verantwortlich sind (Li et al 2007a: 3-14).

Bisher wurden Krebsstammzellen unter anderem in folgenden Krebsarten nachgewiesen (Clarke / Becker 2007: 63):

- Akute myeloische Leukämie (1994)
- Akute lymphoblastische Leukämie (1997)
- Chronische myeloische Leukämie (1999)
- Brustkrebs (2003)
- Multiples Myelom (2003)
- Hirntumoren (2004)
- Prostatatumoren (2005)
- Lungenkrebs (2005) (Li et al. 2007a: 3-14)
- Magenkrebs (2004) (Li et al. 2007a: 3-14)
- Hautkrebs (2005) (Li et al. 2007a: 3-14)
- Bauchspeicheldrüsenkrebs (Li et al. 2007b: 1030-7)

Die Zellen haben häufig nur einen Anteil von einem halben bis zwei Prozent an der gesamten Tumormasse. Das Vorkommen von Krebsstammzellen in verschiedenen Geweben alleine ist jedoch noch kein eindeutiger Beleg dafür, dass sie das Krebswachstum initiieren.

Bislang ist nicht abschließend geklärt, ob Krebsstammzellen den Startschuss zur bösartigen Entartung geben (z. B. Mimeault et al. 2007). Die Hinweise hierfür haben sich jedoch in den vergangenen beiden Jahren verdichtet.

4. Zusammenhang zwischen embryonalen Stammzellen und Krebs

4.1. Stabilität embryonaler Stammzellen in Kultur

Humane embryonale Stammzellen werden zum Aufbau einer Stammzelllinie in Kultur vermehrt⁹, dann entweder eingefroren oder sofort verwendet. Auch nach dem Auftauen werden sie jedoch vor ihrer Verwendung wieder in Kultur genommen. Bei der Kultivie-

⁹ Als Zellkultur wird die Kultivierung von Zellen in einem Nährmedium außerhalb des Organismus bezeichnet.

Die Kulturierung der Stammzellen wurde in der Vergangenheit von mehreren Forschern beobachtet, dass die Zellen nach längerer Zeit Veränderungen im Erbgut aufweisen. Dieses Phänomen wird auf eine genetische Instabilität der Zellen zurückgeführt. Im Folgenden sind wichtige Erkenntnisse zur genetischen Instabilität und Schlussfolgerungen einzelner Forscher dargestellt. Grundsätzlich tritt die genetische Instabilität auch bei anderen teilungsfähigen Zellen in Kultur nach längerer Zeit auf.

Humane embryonale Stammzellen, die 60 Mal passagiert¹⁰ wurden, zeigten in einer Studie genetische Auffälligkeiten. Dabei erinnern diese Veränderungen des Erbguts an das genetische Profil von embryonalen Krebszellen. Die Autoren sind daher der Auffassung, dass derart gealterte Stammzellen als Modell für Keimzellkrebs¹¹ herangezogen werden können (Draper et al. 2004: 53-54).

In einer weiteren Arbeit wiesen acht von neun humanen embryonalen Stammzellen, die zwischen 39 und 147 Mal passagiert wurden, diverse Veränderungen im Erbgut auf, die auch in menschlichen Krebszellen gefunden werden. Hatten dieselben Zelllinien nur 11 bis 59 Passagen durchlaufen, waren die Zellen jedoch weitgehend frei von solchen genetischen Veränderungen. Die Autoren der Studie ziehen daraus den Schluss, dass menschliche embryonale Stammzelllinien, die in Kultur gehalten werden, **regelmäßig überwacht werden müssen, bevor sie in den Körper eingebracht werden dürfen**. Weiterhin könnten einige **lang passagierte menschliche embryonale Stammzelllinien für therapeutische Zwecke unbrauchbar sein** (Maitra et al. 2005: 1099-1103).

Bezug nehmend auf diese Untersuchung stellte Baker et al. jüngst die These auf, dass die Veränderungen im Erbgut, die bei humanen embryonalen Stammzellen nach längerer Zeit der Zellteilung beobachtet werden, augenscheinliche **Parallelen zu den Veränderungen in Keimzellkrebszellen des menschlichen Körpers aufweisen**. Die Modifikationen, die in humanen embryonalen Stammzellen ablaufen, spiegeln Krebsentstehungsmechanismen wider, wie sie bei Krebs im Körper ablaufen, so die Forscher. Zur Untermauerung ihrer Behauptung führen sie eine eigene Entdeckung an: Sie konnten sowohl in einer menschlichen embryonalen Stammzelllinie als auch in Krebszellen bestimmte genetische Merkmale nachweisen, die für die Anpassung der Zellen an ihre Zellumgebung als auch für ihre Bösartigkeit verantwortlich sind (Baker et al. 2007: 207-215).

10 Nach Erreichen einer bestimmten Zelldichte teilen sich die Zellen nicht mehr. Grund hierfür ist ein Phänomen, das als „Kontakthemmung“ bezeichnet wird. Die Zellen lassen sich jedoch entweder mechanisch oder enzymatisch trennen und in neue Kulturgefäße umsetzen. Dort setzt das Wachstum wieder ein. Das erneute Aussäen bzw. Ausplattieren der Zellen wird „Passagieren“ genannt. Als Passage wird die Ablösung von Zellen vom Untergrund und das anschließende erneute Ausplattieren in einem neuen Medium bezeichnet.

11 Keimzelltumoren entstehen während der Entwicklung des Menschen im Mutterleib oder danach. Beispiele sind Hodenkrebs, Eierstockkrebs und Steißbeinkrebs.

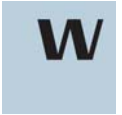
Insgesamt weist eine Vielzahl von Arbeiten auf Veränderungen im Erbgut hin, die sich bei ausgedehnter Zellvermehrung von humanen embryonalen Stammzellen anhäufen. Diese genetischen Veränderungen ähneln denen von embryonalen Krebszellen (vgl. Mitalipova 2005: 19-20 / Inzunza et al. 2004: 461-66 / Hoffmann et al. 2005: 699-708 / Pera et al. 2004: 42-43).

In einer weiteren Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass solche abnormen humanen embryonalen Stammzellen bei Mäusen mit einem gezielt geschwächten Immunsystem zu Keimzellkrebs führen (Andrews et al. 2005: 1526-30).

Von Interesse ist ebenfalls eine Studie, die die These aufstellt, dass die derzeit angewandte **Hochdurchsatzpassagierung** von humanen embryonalen Stammzellen die Schäden im Erbgut stark begünstigt. Mit diesen modernen Techniken (unter Einsatz von Enzymen und weiteren stofflichen Hilfsmitteln) umgesetzte Zellen wiesen in diesem Fall bereits ab der 15. Passage Modifikationen im Erbgut auf. Manuell umgesetzte Zellen waren dagegen selbst bis zur 105. Passage frei von Schäden. Die Autoren vermuten, dass die in den Hochdurchsatzverfahren eingesetzten Enzyme und Stoffe die genetische Stabilität der Zellen gefährden. Sie schlagen vor, die **manuelle Methode zu favorisieren und daran einige wenige Hochdurchsatzpassagen anzuschließen**, wenn große Mengen an Stammzellen benötigt werden. Die Methode der manuellen Zellkultur ist jedoch sehr aufwändig und schwierig, da Zellkolonien in Stücke geschnitten und per Hand in ein neues Nährmedium umgesetzt werden. (Mitalipova et al. 2005: 19-20).

Auf einen Einfluss der **Kulturbedingungen** weist auch eine jüngere Studie hin, in der vier von fünf humanen embryonalen Stammzelllinien auch nach 148 manuellen Passagen über 22 Monate keine Veränderungen im Erbgut aufwiesen. Allerdings begründen die Autoren nicht im Detail, weshalb beim Umsetzen per Hand keine Veränderungen auftreten (Caisander et al. 2006: 131-37).

Der Befund, dass bei der manuellen Zellkultur keine genetischen Variationen auftreten, widerspricht jedoch der These von Baker et al., wonach die genetischen Veränderungen eine unvermeidbare Anpassung an das Nährmedium darstellen und damit immer in fremdem Medium auftreten müssen. Baker et al. nehmen denn auch Stellung zu den Publikationen hinsichtlich der Theorie, manuell passagierte Zellen seien genetisch stabil: „Obwohl die Ideen plausibel sind, fehlt bisher der Beweis für diese Hypothesen. (...) Die Gründe für den Vorteil (der manuellen Methode) liegen im Dunkeln.“ Baker et al. vermuten, dass das geringere Zellwachstum in manueller Kultur dazu beiträgt, dass Mutationen seltener auftreten, da die Häufigkeit von Mutationen mit der Teilungsrate der Zellen steigt. Zugleich könnte die manuelle Auswahl der Zellkolonieabschnitte, die weiter in Kultur genommen werden, dazu beitragen, morphologisch auffällige, womög-



lich defekte Zellabschnitte von der weiteren Kultur auszuschließen (Baker et al. 2007: 213).

Die These, dass humane embryonale Stammzellen im Laufe der Kultur genetische Veränderungen ansammeln, die dem Genprofil von Krebszellen ähneln, wird von einigen Stammzellforschern grundsätzlich bestritten. In Reaktion auf die Publikation von Maitra et al. im angesehenen Fachjournal Nature Genetics dementierte das Unternehmen ES Cell International mit Sitz in Singapur, dass die eigenen embryonalen Stammzelllinien nach langer Kulturzeit gravierende genetische Veränderungen aufwiesen, die diese unbrauchbar machen würden. Zwei Linien des Unternehmens waren Gegenstand von Maitras Untersuchung gewesen. Weiter schreibt das Unternehmen in seiner Presseerklärung vom 2. September 2005: „Aus der Studie geht mit Blick auf künftige klinische Anwendungen der humanen embryonalen Stammzellen hervor, dass die Kultur von humanen embryonalen Stammzellen über einen langen Zeitraum zu irreversiblen genetischen Veränderungen führen kann, aber diese Veränderungen sind nicht unvermeidbar (...). Sie (die Studie) macht deutlich, dass ein Vorsorgeprinzip von Nöten ist: **Zum einen sollten bevorzugt Zellen verwendet werden, die wenige Passagen durchlaufen haben, zum anderen sollten solche (wenig passagierten) Zellen mit Blick auf die Lagerung in (Stammzell)banken generiert werden.**“ (ES Cell International 2005).

Im Rahmen einer umfassenden Untersuchung verglichen verschiedene Forscher – darunter auch Wissenschaftler von ES Cell International – das epigenetische¹² Muster in 14 humanen embryonalen Stammzellen mit dem von 24 Krebszelllinien, vier adulten Stammzelllinien, vier Lymphoblastenzelllinien, fünf normalen Gewebezellen und einer Embryonalkrebslinie. Im Ergebnis heißt es, dass alle humanen embryonalen Stammzelllinien ein **eigenes epigenetisches Muster aufweisen**, das sich von dem von Krebszellen unterscheidet. Die Forscher folgern: Diese Ergebnisse könnten helfen, Bedenken gegenüber humanen embryonalen Stammzellen auszuräumen, die darauf beruhen, dass menschliche embryonale Stammzellen gewisse Eigenschaften mit Krebszellen teilen (Bibikova et al. 2006: 1075-1083). In der Untersuchung wurde jedoch – neben der Epigenetik – nicht auf genetische Parallelen zwischen lange kultivierten embryonalen Stammzellen und Krebszellen eingegangen. Auf diese Parallelen (Chromosomenaberrationen¹³ etc.) war in den eingangs genannten Studien verschiedentlich aufmerksam gemacht worden.

12 Epigenetik befasst sich nicht mit dem Aufbau des Erbgutes selbst, sondern mit der Frage: Wie aktiv oder passiv sind Gene? Gene können mittels einer Art Schalter „ausgeschaltet“ oder „angeschaltet“ werden. Im ausgeschalteten Zustand, werden die Baupläne in den Genen nicht abgelesen und die darin enthaltene Information ist für den Organismus nicht relevant.

13 Der Ausdruck Chromosomenaberration (lat. aberrare = abweichen) ist der Oberbegriff für Veränderungen in der Struktur und/oder in der Anzahl der Chromosomen eines Organismus.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in mehreren Untersuchungen nach langer Kultivierung von humanen embryonalen Stammzellen Veränderungen im Erbgut auftraten. Diese genetischen Veränderungen zeigen Ähnlichkeiten mit embryonalen Krebszellen und konnten in einer Untersuchung entsprechende Tumoren im Tier hervorrufen. Gleichwohl entsprachen die abnormen humanen embryonalen Stammzellen nicht eins zu eins den Krebszellen. Vermutlich kann das Ausmaß der genetischen Instabilität durch die Kulturbedingungen beeinflusst werden. Dies ist gegenwärtig noch Gegenstand der Forschung.

Vor diesem Hintergrund ist die Forderung der Stammzellforscher zu verstehen, junge, geringfügig passagierte humane embryonale Stammzellen für künftige Therapien zu verwenden. Weiterhin verlangen einige Forscher, Stammzellen vor ihrer Verwendung generell auf genetische Stabilität zu prüfen.

4.2. Zusammenhang zwischen der Krebsbildung und undifferenzierten humanen embryonalen Stammzellen

In Tierversuchen entwickeln sich beim Verabreichen von undifferenzierten embryonalen Stammzellen regelmäßig **Teratome**¹⁴ (z. B. Asano et al. 2006: 459-67). Deren Entstehung wird als Folge einer Differenzierung der Stammzellen angesehen. Der zugrunde liegende Mechanismus der Entstehung der Geschwulst ist jedoch noch nicht aufgeklärt.

Generell richtet sich das Verhalten von (adulten wie embryonalen) Stammzellen im Körper vorrangig nach ihrer Zellumgebung. Damit Stammzellen sich in unterschiedliche Zelltypen differenzieren können, benötigen sie Signale von außen, die ihnen mitteilen, zu welcher Zelle sie werden. Diese starke Abhängigkeit der Stammzellen von ihrer **Nische** gilt für embryonale und adulte Stammzellen gleichermaßen.

Auf dem Einfluss der Nische beruhte die Hoffnung, eine adäquate Zellumgebung könnte die Differenzierung der embryonalen Stammzellen in geeigneter Weise kontrollieren und so die Teratombildung zuverlässig verhindern. Dies hat sich jedoch bislang nicht bestätigt. Auch in der Umgebung eines Infarkttherzens traten im Tier beispielsweise Teratome auf, nachdem humane embryonale Stammzellen injiziert wurden. Es genügt daher wahrscheinlich nicht, die Stammzellen nur mit dem Zielorgan zu umgeben, um eine kontrollierte Ausbildung von – in diesem Fall - Herzmuskelzellen zu erreichen (Nussbaum et al. 2007).

14 Ein Teratom oder Teratokarzinom ist eine Tumorbildung, die aus Keimzellen entsteht. Meist stellt es eine Mischgeschwulst dar, die aus verschiedenen differenzierten und undifferenzierten Zellen besteht. Typische Orte der Entstehung sind die Eierstöcke oder Hoden.

Gleichwohl trägt der natürliche Gewebeverband, in dem humane embryonale Stammzellen im Mutterleib vorkommen, durchaus dazu bei, dass diese Zellen in der natürlichen Umgebung äußerst selten zu Krebszellen entarten. Die Anwesenheit des natürlichen Gewebes ist jedoch nicht der einzige Einflussfaktor (Koch et al. 2006: 4803-9).

Gegenwärtig herrscht Konsens unter den Forschern, dass **nur ausdifferenzierte Zellen für künftige Therapien beim Menschen in Frage kommen** (z. B. Takahashi et al 2006: 449-58), da undifferenzierte embryonale Stammzellen schon in einer Zahl von 100 bis 1000 zur Bildung von Teratomen führen können (Chung et al 2006: 1467-80).

4.3. Zusammenhang zwischen der Krebsbildung und Vorläuferzellen, die aus humanen embryonalen Stammzellen erzeugt wurden

Unklar ist bislang, wie stark ausdifferenziert menschliche embryonale Stammzellen sein müssen, um bösartige Wucherungen zu verhindern. Da es lange Zeit nicht möglich war, weiter ausdifferenzierte Zellen, genauer gesagt: Vorläuferzellen¹⁵, komplett von undifferenzierten Zellen zu trennen, haben die Forschungsarbeiten zu dieser Frage erst in jüngster Zeit begonnen.

In einer Studie mit Dopamin¹⁶-Nervenzellen, die aus menschlichen embryonalen Stammzellen kultiviert wurden, wurden verschiedene Zellstadien auf ihre Fähigkeit, Teratome zu bilden, getestet. 16 Tage alte Dopamin-Nervenzellen verursachten dabei in Ratten bösartige Wucherungen. Dagegen blieben die Nager mit 20 bis 23 Tage alten Zellen bis zum Ende des Experiments gesund. Die Autoren der Studie leiten daraus ab, dass eine ausreichend lange Züchtung der Zellen in Kultur erforderlich ist, um Teratome zu vermeiden (Brederlau et al. 2006: 1433-40). Dieses Ergebnis deckt sich mit einer weiteren Untersuchung, in der mit 14 Tage alten Dopamin-Nervenzellen, die aus humanen embryonalen Nervenzellen differenziert wurden, bei zwei von fünfzehn Mäusen Tumoren gefunden wurden (Thinyane et al. 2005: 80-87).

Eine andere Forschergruppe berichtet jedoch, dass selbst zehn Tage alte Dopamin-Nervenzellen keine Tumoren hervorrufen würden, wenn sie nur vollständig von Verunreinigungen mit undifferenzierten Zellen befreit würden. Die Reinigung der zu transplantierenden Zellen könne die Krebsbildung verhindern (Chung et al 2006: 1467-80).

15 Eine Vorläuferzelle ist der Abkömmling einer Stammzelle. Sie kann sich zwar ähnlich einer Stammzelle vollständig regenerieren, aber nur noch zu bestimmten Zelltypen differenzieren.

16 Dopamin ist Stoff (genauer gesagt: Neurotransmitter), der die Information von einer Nervenzelle zur nächsten weitergibt.

Zusammenfassend deuten die bisherigen Untersuchungen mit Vorläuferzellen aus humanen embryonalen Stammzellen darauf hin, dass die vollständige Abtrennung von undifferenzierten Stammzellen wichtig ist, um Teratome zu verhindern. Wie sich die Vorläuferzellen im Körper verhalten, kann anhand der vorliegenden Erkenntnisse nicht beurteilt werden.

Mit Blick auf die Erkenntnisse bei adulten Stammzellen erscheint es zumindest fraglich, weshalb, wie von Thinyane und Brederlau dargestellt, ausgerechnet länger kultivierte Vorläuferzellen sicherer sein sollten als jüngere. Wie in den folgenden Kapiteln beschrieben, hat sich bei adulten Stammzellen, die ebenso wie die Vorläuferzellen nur noch begrenzt teilungs- und differenzierungsfähig sind, der umgekehrte Zusammenhang bewahrt: Je länger die Zellen außerhalb des Körpers in Kultur genommen werden, desto größer die Wahrscheinlichkeit genetischer und damit potenziell krebserregender Veränderungen.

5. Zusammenhang zwischen adulten Stammzellen und Krebs

5.1. Erkenntnisse über die Entstehung von Krebsstammzellen aus Stammzellen

Bei adulten wie embryonalen Stammzellen unterliegt das Potenzial zu unbegrenztem Wachstum und vielfältiger Diversifizierung einer strengen genetischen Kontrolle (**intrinsische Kontrolle**) einerseits und der Kontrolle von Botenstoffen in der unmittelbaren Zellumgebung, der Nische, (**extrinsische Kontrolle**) andererseits. Bei einem Versagen beider Formen der Kontrolle könnte aus der adulten Stammzelle eine Krebsstammzelle entstehen (Gudjonsson et al. 2005: 922-929).

Einige Forscher glauben, dass gerade adulte Stammzellen besonders anfällig für die Anhäufung genetischer Schäden und damit für einen Verlust intrinsischer Kontrolle sind, da sie ein Leben lang bestehen (Clarke / Becker 2007: 61). Je älter die adulte Stammzelle, desto größer wäre damit die Gefahr von potenziell krebserregenden Erbgutveränderungen. Dem gegenüber sterben ausdifferenzierte Zellen nach einer gewissen Zeit ab, etwa Zellen der Haut nach vier Wochen. Erbgutveränderungen in diesen Zellen werden quasi mit deren Tod beseitigt.

Dass sich adulte Stammzellen durch Alterung in Krebszellen verwandeln könnten, wird durch experimentelle Befunde gestützt: In einer Studie wurden gesunde adulte Nervenzellen aus dem Gewebe von Hirntumoren entnommen und alterten dann in Zellkultur (replikative Seneszenz). Die gealterten Zellen hatten typische genetische Eigenschaften von Krebsstammzellen und konnten im Gehirn Tumoren bilden. In den Augen der Autoren zeigt die Studie die entscheidende Rolle der genetischen Instabilität, die zur

Bildung von Krebsstammzellen führt (Shiras et al. 2007). Diese Arbeit ist auch insofern bemerkenswert, als hier der Wandel von einer bestimmten Stammzelle zur krebsauslösenden Zelle im Labor tatsächlich nachvollzogen wurde.

Im Vergleich zur intrinsischen Kontrolle hat die Bedeutung der extrinsischen Kontrolle in der Wissenschaft eine Aufwertung erfahren. Die Nische ist vermutlich maßgeblich daran beteiligt, ob die Stammzelle entartet oder nicht. In der natürlichen Umgebung im Körper herrscht eine genau abgestimmte Balance zwischen Botenstoffen, die das Zellwachstum hemmen, und solchen, die zur Zellteilung anregen (Li et al. 2006: 4553-7). Einige Wissenschaftler vertreten die Hypothese, dass ein chronischer Entzündungszustand die Entartung der Stammzelle zur Krebsstammzelle begünstigt (z. B.: Li et al 2006: 363-371). Bei einer Entzündung in einem bestimmten Gewebe wandern adulte Stammzellen in das Gewebe ein, um untergegangene Zellen zu ersetzen. Die andauernde Erneuerungstätigkeit der Stammzellen führt zur Veränderung der Zellregulation in der Weise, dass aus den Stammzellen nicht mehr ausschließlich gesunde Gewebszellen werden, sondern auch Krebsstammzellen hervorgehen (z. B. Wu et al. 2007). Dieses Versagen wird von verschiedenen Botenstoffen der Zell-Zell-Kommunikation (Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Integrine, Neurofibromin etc.) getrieben.

Trotz solch plausibler Erwägungen und starker Indizien einschließlich der in Kapitel 2 genannten, gilt die These, dass Krebsstammzellen aus Stammzellen hervorgehen, in der Fachliteratur noch nicht als vollständig erwiesen.

Als Gegenhypothese wird diskutiert, dass **Vorläuferzellen** zur Krebsstammzelle werden, indem sich ihr Erbgut so verändert, dass sie das Krebswachstum auslösen und zugleich die Fähigkeit zur Selbsterneuerung zurückerobert oder diese schlichtweg erhalten bleibt (Martinez-Climent et al. 2006: 647-63). Bei Blutkrebsstammzellen konnte 2006 nachgewiesen werden, dass diese aus Vorläuferstammzellen entstehen können. Nur vier dieser Krebsstammzellen reichten aus, um in Mäusen eine Leukämie auszulösen (Krivtsov et al. 2006: 818-22).

Einige Autoren ziehen auch in Erwägung, dass sowohl Stammzellen als auch Vorläuferzellen der Ursprung einer Krebsstammzelle und damit eines Tumors sein könnten (z. B. Burkert et al. 2006: 287-97).

5.2. Adulte Stammzellen in der experimentellen und klinischen Therapie

5.2.1. Adulte Stammzellen zur unmittelbaren Transplantation

Adulte Stammzellen werden bei der Therapie von bestimmten Leukämien und Lymphomen seit vier Jahrzehnten eingesetzt (vgl. Donner 2007). Unter den Bedingungen der Therapie werden diese Zellen als sicher angesehen.¹⁷ Auch bei der Bewertung des Nutzens dieser Therapie seitens des unabhängigen Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wurden keine Hinweise für eine Krebsbildung infolge der Stammzelltransplantation beschrieben (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2006).

In den meisten klinischen Studien werden die adulten Stammzellen unmittelbar oder kurz nach der Entnahme dem Patienten (autologe Transplantation) oder einem anderen Patienten (allogene Transplantation) verabreicht, ohne dass die Stammzellen in einem Nährmedium vermehrt würden und darin altern könnten. **Unter diesen Voraussetzungen wurden keine Beweise für ein signifikantes krebserzeugendes Potenzial der adulten Stammzellen gefunden.**

In Bezug auf die Therapie von Schädigungen nach einem Herzinfarkt heißt es in einer Übersichtsarbeit: „Über eine Tumorbildung in Tierversuchen oder Studien am Menschen bei Stammzelltherapien wurde bislang nichts berichtet, wenn die Passagen Standardperioden von sechs bis acht Wochen betragen.“ Jedoch gibt es eine Arbeit von Rubio et al., die mit adulten Stammzellen, die 16 bis 20 Wochen passagiert wurden, Veränderungen im Erbgut und spontane Krebsbildung festgestellt hat. Diese Publikation wird im folgenden Kapitel besprochen. Die Autoren der Übersichtsarbeit halten vor diesem Hintergrund fest, dass es unbedingt notwendig sei, **bei Studien am Menschen rigorose Sicherheitsanalysen der zu transplantierenden Zellen vorzunehmen, um maligne Entartungen und chromosomale Veränderungen auszuschließen** (Boyle et al. 2006: 339-352).

Gleichwohl zeigen einige Untersuchungen, dass die Umgebung, auf die die Zellen im Körper treffen, von entscheidender Bedeutung ist: Deutsche Forscher konnten jüngst nachweisen, dass adulte Stammzellen im Körper gezielt zu bestehenden Tumoren im Gehirn wandern und deren Wachstum sogar hemmen können. Der menschliche Körper

17 Durch die Chemotherapie werden nicht nur die Krebszellen abgetötet, sondern auch die Stammzellen des Knochenmarks bei den Leukämiepatienten. Die Stammzellen werden jedoch 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 zurückgegeben. Diese Stammzellen bilden dann rote und weiße Blutkörperchen.

bedient sich damit der adulten Stammzellen als Waffe gegen bösartige Veränderungen (Kettenmann 2005: 2637-2646).

Andere Untersuchungen zeigen jedoch, dass dies nicht zur vorschnellen Annahme verleiten darf, adulte Stammzellen würden per se das Krebswachstum hemmen: „Wurden adulte Stammzellen mit einer künstlichen malignen Entartung in gesundes Gewebe eingepflanzt, brachten sie keinen Tumor hervor. Wurden hingegen gesunde Stammzellen in ein durch Strahlen vorgeschädigtes Gewebe eingebracht, so gingen aus ihnen Tumoren hervor.“ (Clarke und Becker 2007: 62) Dies zeigt, dass das Verhalten adulter Stammzellen hochgradig von der Umgebung abhängt, auf die sie treffen.

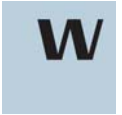
Ähnliches belegt ein weiteres Experiment: Bei Mäusen wuchs der Tumor viel schneller, wenn ihnen Krebszellen und Knochenmarksstammzellen gemeinsam injiziert wurden, als wenn die Krebszellen alleine verabreicht wurden. **Dies veranlasst die Forscher zu der Warnung, Knochenmarksstammzellen bei einem bestehenden Tumor nur mit größter Vorsicht einzusetzen** (Ramasamy et al. 2007: 304-10).

Ingesamt kristallisiert sich damit heraus, dass adulte Stammzellen, die nicht weiter kultiviert werden, in den bisherigen Studien keinen Hinweis auf Tumorbildung geliefert haben. Ob die Stammzellen der Gesundheit tatsächlich zuträglich sind, richtet sich jedoch auch nach der Zellumgebung, auf die sie treffen.

5.2.2. Adulte Stammzellen in Zellkultur

In einer Untersuchung der Autonomen Universität Madrid haben adulte Stammzellen aus dem menschlichen Fettgewebe, die vier bis fünf Monate außerhalb des Körpers gezüchtet wurden, bei Versuchstieren Krebs ausgelöst. Die Zellen hatten sich während des mehrmonatigen Zeitraums 90 bis 140 Mal in dem Nährmedium geteilt. Zellen, die für sechs bis acht Wochen außerhalb des Körpers kultiviert wurden, verursachten dagegen keine bösartigen Wucherungen. Nur die ältesten verursachten Krebs, was die Forscher zu der Schlussfolgerung veranlasst, dass **adulte Stammzellen sicher sind, wenn die Anzahl der Zellteilungen außerhalb des Körpers begrenzt wird**. Die Forscher der Autonomen Universität Madrid fordern daher, die Zellkulturen nicht zu lange außerhalb des Körpers zu halten. Sie schlagen eine Grenze von 60 Generationen vor, betonen aber, dass dies weiter erforscht werden müsse (Rubio et al. 2005: 3035-3039).

Die Ursache für das zunehmende Krebsrisiko mit wachsender Kulturzeit der Zellen könnte unter anderem im Enzym Telomerase liegen, das sich in den älteren Stammzellen verstärkt bildet (Kassem et al. 2006: 9601-9601). Andere Forscher bestätigen dies



und berichten auch von einer erhöhten Konzentration des Eiweißstoffes c-Myc¹⁸ in alternden adulten Stammzellen (Miura et al. 2006: 1095-1103).

Gleichzeitig wird wiederum deutlich, wie entscheidend die Umgebung der Stammzellen für deren weitere Entwicklung ist. Offensichtlich können **die künstlichen Bedingungen in Zellkulturen über einen längeren Zeitraum das Krebspotenzial adulter Stammzellen erhöhen.**

Diese Aussage wird durch weitere Studien unterfüttert: Beispielsweise entwickelten Mäuse in einer anderen Studie Krebs, genauer gesagt: Sarkome¹⁹ (vorwiegend in der Lunge), nachdem ihnen bestimmte Knochenmarksstammzellen verabreicht wurden. Die Forscher wiesen nach, dass das Erbgut der Stammzellen (Chromosomenaberrationen, erhöhte Chromosomenzahl) nach mehreren Passagen außerhalb des Körpers geschädigt war. Die kritischen Ereignisse traten damit nach der Entnahme der Stammzellen aus den Tieren und vor der Injektion der Zellen auf. Ein krebserregendes Potenzial lange kultivierter Knochenmarkstammzellen wird durch weitere Forschergruppen bestätigt (Tolar et al. 2007: 371-379 / Zhou et al. 2006: 10849-10854 / Miura et al. 2006: 1095-1103).

6. Fazit

Nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis kommen nur ausdifferenzierte humane **embryonale Stammzellen** für eine potenzielle Therapie in Frage, da undifferenzierte embryonale Stammzellen schon im Tier zur Bildung von krebsartigen Geschwüren, den Teratomen, führen. Bislang wurden erst wenige Untersuchungen mit weiter ausdifferenzierten Zellen durchgeführt, die aus embryonalen humanen Stammzellen erzeugt wurden. Dabei zeichnet sich ab, dass die vollständige Abtrennung von undifferenzierten Stammzellen entscheidend ist, um Teratome tatsächlich zu verhindern. Ob die aus humanen embryonalen Stammzellen gewonnenen weiter ausdifferenzierten Zellen sicher sind, kann anhand der vorliegenden Erkenntnisse noch nicht beurteilt werden. Es erscheint plausibel, dass analog zu den Beobachtungen bei adulten Stammzellen eine Abhängigkeit von der Dauer der Kultivierung besteht.

Hinsichtlich der genetischen Stabilität embryonaler Stammzelllinien kann festgehalten werden, dass sich nach langer Kultivierung Veränderungen im Erbgut anhäufen. Diese

18 c-Myc ist ein so genannter Transkriptionsfaktor. Er aktiviert und unterdrückt die Bildung verschiedener Eiweißstoffe in der Zelle.

19 Das Sarkom ist ein bösartiger Tumor, der vom Stützgewebe (Bindegewebe, Knochen, Knorpel, Muskel, Fettgewebe) ausgeht.

Veränderungen zeigen Parallelen mit embryonalen Krebszellen. In einer Studie lösten denn auch spezifische, gealterte Stammzellen im Tier Krebs aus.

Vermutlich kann das Ausmaß der sich anhäufenden genetischen Modifikationen in den humanen embryonalen Stammzellen durch die Kulturbedingungen beeinflusst werden. Dies ist Gegenstand laufender Forschung. Einige Forscher rufen dazu auf, Stammzellen vor ihrer Verwendung auf ihre genetische Stabilität zu prüfen.

Die genetische Instabilität bei langen Kulturzeiten ist ein wichtiger Grund für die Forderung der Stammzellforscher, junge, nur kurzzeitig kultivierte humane embryonale Stammzellen für künftige Therapien zu verwenden. Kämen jedoch per se nur kurzzeitig kultivierte Stammzellen für eine potenzielle Therapie in Frage, würde dies implizieren, dass die Zellen nicht beliebig oft weiter geteilt werden können. Somit würden immer wieder frische Stammzellen und damit neuerlich Embryonen benötigt.

Adulte Stammzellen, die unmittelbar transplantiert wurden, haben in den bisherigen Studien keine signifikanten Hinweise dafür geliefert, dass sie Tumoren hervorrufen. Das Verhalten adulter Stammzellen im Körper richtet sich jedoch maßgeblich nach der Zellumgebung, der Nische, auf die sie treffen. Einige Forscher warnen davor, adulte Stammzellen in die Nähe unzerstörter Tumoren zu bringen. Dies könnte das Tumorstadium beschleunigen.

Werden adulte Stammzellen nicht unmittelbar verwendet, sondern über mehrere Monate in Zellkultur vermehrt, so häufen die Zellen im Laufe der Zeit genetische Veränderungen an, die denen in Krebszellen ähneln. Sollten adulte Stammzellen in Kultur gehalten werden, so müssten daher auch sie - ähnlich wie embryonale Stammzellen - auf Modifikationen im Erbgut geprüft und ein krebserzeugendes Potenzial ausgeschlossen werden, bevor sie verwendet werden.

Hinweisen aus der Krebsforschung zufolge könnten verschiedene Tumoren ihren Ursprung in körpereigenen adulten Stammzellen haben, deren Erbgut beschädigt wurde und deren Umgebung sie zur Krebszelle werden lässt. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, auch adulte Stammzellen nach längerer Kulturzeit auf genetische Defekte zu untersuchen.

Für Stammzellen aus Nabelschnurblut wurden keine einschlägigen Studien hinsichtlich ihres Risikos für die Tumorbildung identifiziert. Im Zusammenhang mit der Transplantation dieser Stammzellen bei Kindern wurde bislang über keine Häufung von Tumoren berichtet. Wollte man diese Stammzellen jedoch auch für Erwachsene verfügbar machen, so müssten sie aufgrund ihrer zu geringen Zellzahl zunächst in Kultur vermehrt

werden. In diesem Fall wäre in Analogie zu den Erkenntnissen bei den anderen Stammzellarten vermutlich eine vorherige Prüfung der genetischen Stabilität angebracht.

A blue square logo containing the white letter 'W'.

(Susanne Donner)

7. Literaturverzeichnis

- Andrews, P.W. et al. (2005). Embryonic stem (ES) cells and embryonal carcinoma (EC) cells: opposite sides of the same coin. In: *Biochem Soc Trans.*, Bd. 33, Nr. 6, Dezember 2005, S. 1526-30.
- Asano, Takayuki et al. (2006). In vivo tumor formation from primate embryonic stem cells. In: *Methods Mol Biol.*, 2006, Bd. 329, S.459-67.
- Atlasi, Yaser et al. (2007). OCT-4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer. In: *International Journal of Cancer*, Band: 120, Nr. 7, 1. April 2007, S. 1598-602.
- Baker, Duncan et al. (2007). Adaptation to culture of human embryonic stem cells and oncogenesis in vivo. In: *Nature Biotechnology*, Bd. 25, Nr. 2, 7. Februar 2007, S. 207-15.
- Bibikova, Marina et al. (2006). Human embryonic stem cells have a unique epigenetic signature. In: *Genom Research*, Bd. 16, 9. August 2006, S. 1075-1083.
- Boyle, Andrew; Schulman, Steven; Hare, Joshua (2006). Is stem cell therapy ready for patients? Stem Cell Therapy for Cardiac Repair. Ready for the Next Step. In: *Circulation*, Bd. 114, S. 339-352.
- Brederlau, Anke et al. (2006). Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cells to a Rat Model of Parkinson's Disease: Effect of In Vitro Differentiation on Graft Survival and Teratoma Formation. In: *Stem Cells*, Bd. 24, Nr. 6, Juni 2006, S. 1433-1440.
- Burkert, J.; Wright, NA; Alison, MR (2006). Stem cells and cancer: an intimate relationship. In: *J. Pathol.*, Bd. 209, Nr. 3, Juli 2006, S. 387-97
- Burns, Jorge et al. (2005). Tumorigenic Heterogeneity in Cancer Stem Cells Evolved from Long-term Cultures of Telomerase-Immortalized Human Mesenchymal Stem Cells. In: *Cancer Research*, Bd. 65, 15. April 2005, S. 3126-3135.
- Caisander, Gunilla et al. (2006). Chromosomal integrity maintained in five human embryonic stem cell lines after prolonged in vitro culture. Bd. 14, Nr. 2, 17. März 2006, S: 131-37.
- Chung, S. et al. (2006). Genetic selection of sox1GFP-expressing neural precursors removes residual tumorigenic pluripotent stem cells and attenuates tumor formation after transplantation. In: *Journal of Neurochemistry*, Bd. 97, Nr. 5, S. 1467-80.
- Clarke, Michael; Becker, Michael (2007). Krebs – sind Stammzellen schuld? In: *Spektrum der Wissenschaft*, Januar 2007, S. 56-63.
- Costa, FF; Le Blanc, K.; Brodin, B. (2007). Concise review: cancer/testis antigens, stem cells, and cancer. In: *Stem Cells*, Bd. 25, Nr. 3, März 2007, S. 707-11.
- Draper, Jonathan et al. (2004). Recurrent gain of chromosomes 17q and 12 in cultured human embryonic stem cells. In: *Nature Biotechnology*, Bd. 22, Nr. 1, Januar 2004.
- Donner, Susanne (2007). Stand der Forschung und Potenziale von embryonalen und adulten Stammzellen. Ausarbeitung der Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages, 17. Januar 2007: Im Internet: http://www.bundestag.de/bic/analysen/2007/Der_Stand_der_Forschung_von_embryonalen_und_adulten_Stammzellen.pdf [Stand: 19.03.2007].
- ES Cell International (2005). Es Cell International Statement on Nature Genetics paper "Genomic Alterations in Cultured Human Embryonic Stem Cells". Media Statement, 2. September 2005. Im Internet: http://www.escellinternational.com/pdfs/inthenews/ESI_02Sep05.pdf [14.03.2007].
- Gudjonsson, T; Magnusson, MK. (2005). Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. In: *APMIS*, Bd. 113, Nr. 11-12, 2005, S. 922-929.

- Hoffmann, L. M. et al. (2005). Characterization and culture of human embryonic stem cells. In: Nature Biotechnology, Bd. 23, 2005, S.699-708.
- 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. März 2007].
- Inzunza, J. et al. (2004). Comparative genomic hybridization and karyotyping of human embryonic stem cells reveals the occurrence of an isodicentric X chromosome after long-term cultivation. In: Mol Hum Reprod, Bd. 10, 2005, S. 461-466.
- Kettenmann, Helmut et al. (2005). Glioblastoma-induced attraction of endogenous neural precursor cells is associated with improved survival. In: Journal of Neuroscience, Bd. 25, Nr. 10, S. 2637-46.
- Koch, Cody et al. (2006). Complement-Dependent Control of Teratoma Formation by Embryonic Stem Cells. In: The Journal of Immunology, Bd. 177, 2006, S. 4803-4809.
- Krivtsov, Andrei et al. (2006). Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. In: Nature, Bd. 442, Nr. 7104, 17. August 2006, S. 818-22.
- Li, Han-Chen; Stoicov, Calin; Rogers, Arlin; Houghton, JeanMarie (2006). Stem cells and cancer: Evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. In: World of Gastroenterology, Bd. 12, Nr. 3, 21. Januar 2006, S. 363-371.
- Li, L; Neaves, WB (2006). Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. In: Cancer Research, 1. Mai 2006, Bd. 66, Nr. 9, S. 4553-4557.
- Li, Feng; Tiede, Benjamin; Massagué, Joan; Kang, Yibin (2007) a. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. In: Cell Research, Bd. 17, 2007, S. 3-14.
- Li et al. (2007) b. Identification of pancreatic cancer stem cells. In: Cancer Research, Bd. 67, Nr. 3, 1. Februar 2007, S. 1030-7.
- Liu, Na; Min, Lu; Xuemei, Tian; Zhongchao, Han (2007). Molecular Mechanisms Involved in Self-Renewal and Pluripotency of Embryonic Stem Cells. In: Journal of Cellular Physiology, Bd. 211, Mai 2007, 279-86.
- Maitra, Anirban et al. (2005). Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells. In: Nature Genetics, Bd 37, 4. September 2005, S. 1099-1103.
- Martinez-Climent, JA; Andreau, EJ; Propser, F (2006). Somatic stem cells and the origin of cancer. In: Clin. Transl. Oncol., Bd. 8, nr. 9, September 2006, S. 647-63.
- Mimeault, Murielle; Batra, SK (2007). Functions of tumorigenic and migrating cancer progenitor cells in cancer progression and metastasis and their therapeutic implications. In: Cancer Metastasis Rev., 2007, 2. Februar 2007.
- Mitalipova, Maisam et al. (2005). Preserving the genetic integrity of human embryonic stem cells. In: Nature Biotechnology, Bd. 23, Nr. 1, Januar 2005, S. 19-20.
- Miura, Masako et al. (2006). Accumulated Chromosomal Instability in Murine Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Leads to Malignant Transformation. In: Stem Cells, Bd. 24, Nr. 4, 1. April 2006, S.1095-1103.
- Nussbaum, Jeannette et al. (2007). Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. In: FASEB Journal, Online-Ausgabe, 6. Februar 2007.
- Pera, M. F. (2004). Unnatural selection of cultured human ES cells? In: Nature Biotechnology, Bd. 22, 2004, S.42-43.
- Ramasamy et al. (2007). Mesenchymal stem cells inhibit proliferation and apoptosis of tumor cells: impact on in vivo tumor growth. In: Leukemia, Bd. 21, Nr. 2, S. 304-10.



- Rubio, Daniel; Garcia-Castro, Javier; Martín, María; de la Fuente, Ricardo; Cigudosa, Juan; Llyod, Alison; Bernad, Antonio (2005). Spontaneous Human Adult Stem Cell Transformation. In: *Cancer Research*, Bd. 65, 15. April 2005, S. 3035-3039.
- Takahashi, K. et al. (2006). Identification of genes involved in tumor-like properties of embryonic stem cells. In: *Methods Mol Biol.*, Bd: 329, 2006, S. 449-58.
- Thinyane, Keneuoue et al. (2005). Fate of pre-differentiated mouse embryonic stem cells transplanted in unilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rats: Histological characterization of the grafted cells. In: *Brain Research*, Bd. 1045, 2005, S.80-87.
- Tolar, Jakub et al. (2007). Sarcoma Derived from Cultured Mesenchymal Stem Cells. In: *Stem Cells*, Bd. 22, 2. Februar 2007, S. 371-379.
- Wiestler, Otmar (2007). Krebsforscher setzen auf Stammzell-Forschung. Interview mit Otmar Wiestler (Deutsches Krebsforschungszentrum in Heidelberg). In: *Ärzte Zeitung*, 21. März 2006. Im Internet: <http://aerztezeitung.de/docs/2006/03/21/052a1601.asp?cat=/medizin/krebs> [Stand: 6. März 2007].
- Widschwendter, Martin et al. (2007). Epigenetic stem cell signature in cancer. In: *Nature Genetics*, Bd. 39, Nr. 2, Februar 2007, S. 157-58.
- Wu et al. (2007). Bone marrow cells: The source of hepatocellular carcinoma? In: *Med. Hypotheses*, 12. Februar 2007, elektronische Publikation.
- Yin et al. (2007). CD133 positive hepatocellular carcinoma cells possess high capacity for tumorigenicity. In: *International Journal of Cancer*, Bd. 120, Nr. 7, 1. April 2007, S. 1436-42.
- Zhou et al. (2006). Spontaneous Transformation of Cultured Mouse Bone Marrow-Derived Stromal Cells. In: *Cancer Research*, Bd. 66, 15. November 2006, S. 10849-10854.