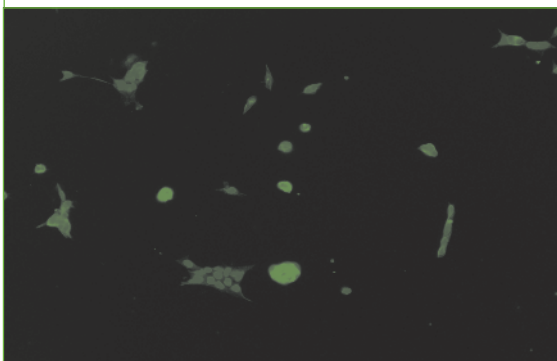


GEN DIALOG

Stammzellforschung

Kultiviert man **embryonale Stammzellen** (Bild) mit den passenden Faktoren, können aus ihnen verschiedene ausgereifte Zelltypen entstehen. Das Team um Professor Karl-Heinz Krause untersucht, wie man einen speziellen Typ von Nervenzellen züchten kann, um diese dereinst zur Therapie von Parkinson-Patienten einzusetzen.
Quelle:
Dr. Olivier Preynat-Seauve



Kaum ein anderer Forschungszweig innerhalb der Biowissenschaften entwickelt sich derart dynamisch wie die Stammzellforschung. In den Medien lösen sich Erfolgsmeldungen über neue Therapien, kritische Stimmen und ethische Bedenken in regelmässigen Abständen ab. Ende 2007 musste ein biologisches Dogma endgültig über Bord geworfen werden: die Unmöglichkeit, Zellen zu reprogrammieren. Zwei Forschungsteams in Japan und den USA konnten ausgereifte Hautzellen durch die Zugabe von vier Genen in einen quasi-embryonalen Zustand zurückversetzen. Diese sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS), die den embryonalen Stammzellen sehr ähnlich sind, warfen hohe Wellen bis weit über die Fachwelt hinaus.

Die Faszination für embryonale Stammzellen liegt in ihrer Fähigkeit, sich zu allen rund 200 Zelltypen des menschlichen Körpers zu entwickeln. Genau diese Fähigkeit interessiert die Forscher. Sie untersuchen, welche Bedingungen nötig sind, damit sich Stammzellen zu Herz-, Nerven-, Muskel- oder Insulin produzierenden Zellen entwickeln. Das Wissen über diese grundlegenden biologischen Abläufe eröffnet neue Möglichkeiten in der Medizin: Mit Zellersatztherapien wollen die Wissenschaftler in Zukunft Krankheiten wie Diabetes behandeln, bei denen gewisse Zelltypen fehlen oder nicht funktionieren. Dazu züchten sie im Labor die benötigten Ersatzzellen, die im Körper des Patienten den Defekt beheben. Ein Beispiel für einen solchen Forschungsansatz bei der Parkinson-Krankheit beschreibt Professor Karl-Heinz Krause im nachfolgenden Interview.

Der Weg von der Grundlagenforschung mit embryonalen Stammzellen zu erfolgreichen Therapien ist lang. Die Stammzellforscher sind sich bewusst, dass noch viel Arbeit im Labor nötig ist, bevor wir mit klinischen Anwendungen rechnen können. Auch die ethischen Fragen sind mit der

Züchtung von iPS nicht einfacher geworden. Es wäre ein Trugschluss, zu meinen, die Wissenschaft könne jetzt auf die umstrittenen embryonalen Stammzellen verzichten. Erst detaillierte Analysen und langfristige Vergleiche mit embryonalen Stammzellen werden zeigen, ob sie durch iPS tatsächlich ersetzt werden können.

In der Schweiz legt seit 2005 das Stammzellenforschungsgesetz strenge gesetzliche Rahmenbedingungen für Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen fest. Erlaubt ist ihre Gewinnung aus überzähligen Embryonen, die für eine künstliche Befruchtung gewonnen wurden, jedoch nicht mehr zu diesem Zweck verwendet werden. Nur ein einziges Projekt widmete sich bisher diesem Ziel: Einer Forschungsgruppe der Universität Genf gelang es, eine humane embryonale Stammzelllinie zu gewinnen. Sechs weitere Projekte, die vom Bundesamt für Gesundheit bewilligt wurden, arbeiten mit importierten Zelllinien. Will die Schweiz auf internationaler Ebene mithalten, müssten die Forscher auch Zugang zu frischen überzähligen Embryonen haben – was aktuell kaum möglich ist. Dazu müssten das Stammzellenforschungs- und das Fortpflanzungsmedizingesetz neu diskutiert werden. Wie stark dieses Thema insbesondere die Ethik herausfordert, erläutert Professor Alberto Bondolfi im zweiten Interview. Trotz all den komplexen und schwierigen Fragen gilt es bei der Diskussion um Stammzellen kühlen Kopf zu bewahren.

Kurt Bodenmüller
Geschäftsführer der Stiftung Gen Suisse

Zellen werden als **totipotent** bezeichnet, wenn sie zu einem kompletten Individuum heranwachsen können. Die Zellen eines Embryos bis spätestens zum Acht-Zell-Stadium gelten als totipotent. Aus **pluripotenten** Zellen können sich alle Zellarten des Körpers, aber keine Individuen entwickeln. Man findet sie in einem frühen Entwicklungsstadium des Embryos, der Blastocyste, die aus ca. 100 Zellen besteht. Zu den **multipotenten** Zellen gehören unter anderem adulte Stammzellen. Sie können nur ein eingeschränktes Repertoire an Zelltypen generieren wie Knochenmarkstammzellen, aus denen sich weisse und rote Blutkörperchen bilden.

«Dank den embryonalen Stammzellen haben wir sehr gute Fortschritte erzielt.»



Prof. Dr.

Karl-Heinz Krause

Leiter einer Forschungsgruppe im Departement für Pathologie und Immunologie der medizinischen Fakultät der Universität Genf und im Departement für Genetik und Labormedizin des Genfer Universitätsklinikums
<http://pathology.unige.ch/group-krause-members.html>

Herr Krause, was sind Stammzellen?

Stammzellen sind Vorläuferzellen, welche einerseits Arbeitszellen generieren und gleichzeitig sich selbst erneuern. Arbeitszellen sind die spezialisierten Zellen unseres Körpers, z.B. Nerven-, Muskel- oder Hautzellen. Man nennt sie auch differenzierte Zellen. Bei der sogenannten asymmetrischen Zellteilung einer Stammzelle entstehen zwei Tochterzellen: Eine entwickelt sich zu einer Arbeitszelle, die andere Tochterzelle ist wiederum eine Stammzelle. Stammzellen machen also keine spezialisierte Arbeit. Sie dienen als Lieferanten für weitere Stammzellen und für solche, die sich zu ausgereiften Zellen entwickeln.

Was ist der Unterschied zwischen embryonalen und adulten Stammzellen?

Allein embryonale Stammzellen haben die Fähigkeit, jede Art von Zelle eines Körpers zu generieren. Man spricht von Pluripotenz. Das macht sie einzigartig. Sie stammen aus der Blastocyste, einem sehr frühen embryonalen Entwicklungsstadium. Später in der Entwicklung des Embryos findet man diese Zellen nicht mehr. Adulte Stammzellen hingegen sind spezifischere Vorläuferzellen, die man im erwachsenen Körper findet. Sie generieren nur das Gewebe, in dem sie vorkommen. So wird z.B. aus einer Nervenstammzelle eine Zelle des zentralen Nervensystems, aus einer Knochenmarkstammzelle werden weisse und rote Blutkörperchen.

Woran forschen Sie und Ihr Team?

Wir wollen die Entwicklung des menschlichen Nervensystems verstehen. Uns interessiert besonders, welche Faktoren für die Entwicklung eines bestimmten Untertyps von Nervenzellen, der sogenannten dopaminergen Zellen, notwendig sind. Diese Zellen fehlen bei Patienten mit Parkinson. Langfristiges Ziel ist, dopaminerge Zellen, die wir aus embryonalen Stammzellen züchten, Parkinson-Patienten zu injizieren, um diesen Mangel zu beheben. Im Rahmen des interdisziplinären Genfer Parkinson-Projekts arbeiten wir zusammen mit einem Neurologen, Bioethiker, Radiologen, Infektionsbiologen und Immunologen. Die Arbeitsgruppe untersucht, wie solche Zellen in die klinische Anwendung gebracht werden können. Dank der Forschung mit embryonalen Stammzellen haben wir sehr gute Fortschritte erzielt.

Wie beurteilen Sie die gesetzlichen Rahmenbedingungen in der Schweiz?

Vonseiten der Wissenschaftler wurde das Stammzellenforschungsgesetz prinzipiell sehr positiv beurteilt, denn alle waren froh, endlich eine klare rechtliche Grundlage zu haben. Verglichen mit England ist das Gesetz zwar sehr restriktiv, doch ich persönlich kann mit den uns zur Verfügung stehenden embryonalen Stammzelllinien gut forschen. Was allerdings die Gewinnung von neuen embryonalen Stammzelllinien angeht, erlaubt das Gesetz zwar theoretisch die Verwendung von überzähligen Embryonen, praktisch sind wir jedoch sehr eingeschränkt.

Was heisst das konkret?

Es gibt zwei Quellen für überzählige Embryonen: Einerseits hat die Forschung Zugang zu jenen, die vor 2001 eingefroren wurden und teilweise schon über 15 Jahre aufbewahrt werden. Diese Embryonen waren jedoch wegen des Einfrierungsprozesses von schlechter Qualität. Die zweite und einzige Quelle von frischen Embryonen für die Stammzellgewinnung andererseits sind jene Embryonen, die für eine Übertragung im Rahmen einer künstlichen Befruchtung vorbereitet werden, jedoch im letzten Moment nicht verwendet werden können. Das kann vorkommen, wenn die Empfängerin plötzlich erkrankt oder wenn der Embryo offensichtlich defekt ist, sodass er für eine In-vitro-Fertilisation nicht in Frage kommt. Solche Fälle treten nur sehr selten ein und erfordern sofortiges Handeln. All die befruchteten Eizellen, die im Rahmen der Fortpflanzungsmedizin in den ersten 24 Stunden ihres Lebens eingefroren werden, sind vom Gesetz her für die Forschung nicht zugänglich. Selbst dann nicht, wenn diese sogenannten imprägnierten Eizellen nie gebraucht werden und damit keine Überlebenschance haben. Das Problem ist, dass diese «Prä-Embryos» nicht den Status eines überzähligen Embryos haben. Das ist absurd und sowohl wissenschaftlich als auch ethisch falsch. Dieser Punkt – zusammen mit der Tatsache der mangelnden finanziellen Unterstützung – macht die Arbeit für Schweizer Stammzellforscher schwierig. Der Status des Embryos muss daher im Gesetz neu und korrekt definiert werden.

Hat das Verbot des Kerntransfers, auch therapeutisches Klonen genannt, Auswirkungen auf die hiesige Stammzellforschung?

Ich denke nicht, dass der Kerntransfer etwas Unethisches ist, und würde befürworten, dass diese Technik auch in der Schweiz erlaubt wird. Das grosse Potenzial des Kerntransfers besteht darin, dass es möglich ist, Stammzelllinien zu generieren, die mit dem Patienten genetisch identisch sind und daher im Falle einer Transplantation vom Körper nicht abgestossen werden. Allerdings ist die Erfolgsrate dieser Technik relativ niedrig und das Prozedere sehr zeitaufwendig. Inzwischen gibt es mit den induzierten pluripotenten Stammzellen eine vielversprechende Alternative.

Was sind induzierte pluripotente Stammzellen?

Jede differenzierte Zelle im Körper hat ganz besondere Eigenschaften und Fähigkeiten. Man könnte auch sagen, in ihr läuft ein bestimmtes genetisches Programm ab. In einer Muskelzelle z.B. ist es ein muskelspezifisches Programm, in einer Herzzelle ein herzspezifisches. Noch vor etwas mehr als zehn Jahren dachte man, es sei unmöglich, differenzierte Arbeitszellen zurück in nicht spezialisierte, pluripotente Zellen zu verwandeln. In der Wissenschaft nennt man das «reprogrammieren». 1997 klonete man das Schaf Dolly: Man transferierte den Kern einer spezialisierten Körperzelle in eine zuvor entkernte Eizelle, woraus ein lebensfähiger Embryo entstand.

Die Geburt des Schafes Dolly machte klar, dass Reprogrammierung möglich ist. Die nächste Frage war: Welche und wie viele Faktoren braucht es dazu? Wissenschaftler haben nun gezeigt, dass Hautzellen durch die Zugabe von nur vier Genen so reprogrammiert werden können, dass sie embryonalen Stammzellen sehr ähnlich sind. Diese Zellen werden induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) genannt, um sie von den ebenfalls pluripotenten embryonalen Stammzellen zu unterscheiden. Man untersucht nun, ob sich iPS ähnlich wie embryonale Stammzellen wiederum zu spezialisierten Zellen entwickeln lassen.

Was ist der Vorteil von iPS, z.B. im Hinblick auf eine therapeutische Anwendung?

Für eine therapeutische Anwendung von iPS ist es zu früh. Dazu sind diese Zellen noch zu wenig charakterisiert und nicht sicher genug. Man weiss auch nicht, ob sie sich auch langfristig gleich verhalten wie embryonale Stammzellen. Ein Unsicherheitsfaktor liegt in der Art und Weise, wie iPS hergestellt werden. Bis jetzt liefert man die vier Faktoren mithilfe von virenähnlichen Genfähren in die Arbeitszellen. Diese sogenannten Vektoren können das Erbgut verändern und sind daher ein Sicherheitsrisiko. Die iPS könnten beispielsweise zu Krebszellen entarten. Falls es gelingt, diese Hürden zu überwinden, wären iPS eine hervorragende Quelle für embryonale Stammzellen, die ohne die ethisch umstrittene Verwendung von Embryonen oder die Kerntransfertechnik auskommt. Im Augenblick können wir aber auf keine dieser Optionen verzichten. Vergessen wir nicht: Die Entwicklung der iPS war nur auf der Basis der Arbeiten mit embryonalen Stammzellen möglich.

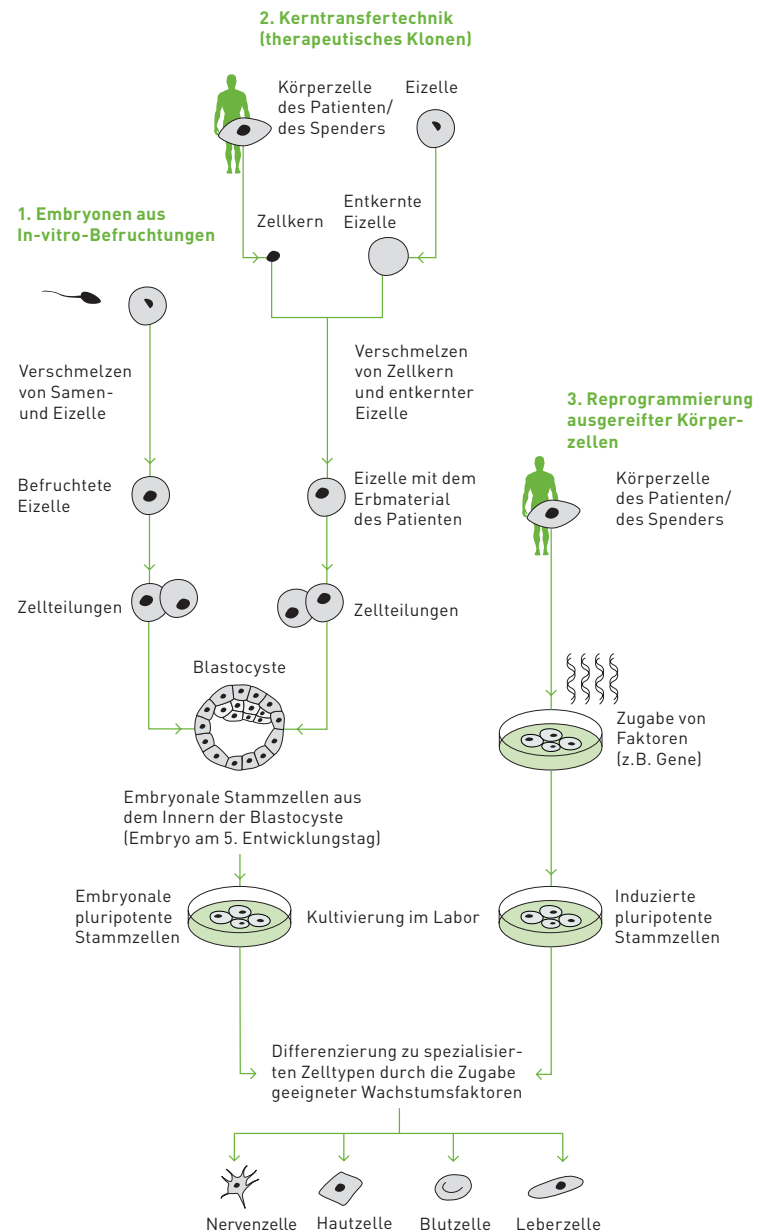
Welche Möglichkeiten bieten adulte Stammzellen? Diese werden routinemässig klinisch angewendet.

Richtig. Knochenmarkstammzellen werden schon lange medizinisch eingesetzt. Bei gewissen Geweben, z.B. Haut, Fett, Knorpeln und Knochen, scheinen adulte Stammzellen Erfolg versprechend zu sein. Bei anderen Geweben wie Herz, Muskeln und Nerven ist ihre Anwendung limitiert oder funktioniert einfach nicht. Hier hofft man auf die embryonalen Stammzellen. Diese Hoffnungen sind auch realistisch: Bei der Behandlung von Parkinson mit embryonalen Stammzellen haben Tierexperimente bis hin zu den Primaten sehr gute Erfolge gezeigt. Um auf das Genfer Parkinson-Projekt zurückzukommen: Wir hoffen, in drei bis vier Jahren mit klinischen Studien anfangen zu können.

Zum Schluss ein kurzer Blick in die Zukunft: An welchen Themen wird verstärkt geforscht?

Die Gewinnung eines gewünschten Zelltyps in Reinkultur ist aktuell eine der zentralen Aufgaben. Dies ist nicht nur für die Grundlagenforschung interessant, sondern ist auch für eventuelle therapeutische Anwendungen essenziell. Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Herstellung von komplexen Geweben. Diese Aufgabe ist eine sehr grosse Herausforderung, denn verschiedene Zelltypen müssen miteinander kommunizieren und räumlich korrekt angeordnet werden. Die Forschung steht hier erst am Anfang.

Gewinnung pluripotenter Stammzellen



Überzählige Embryonen aus der In-vitro-Befruchtung

bestehen aus etwa 100 Zellen. Zellen aus dem Innern der winzigen Zellkugel können im Labor als Stammzelllinien kultiviert werden. Werden ausgewählte Wachstumsfaktoren dazugegeben, entwickeln sich spezialisierte Zelltypen wie Nerven-, Muskel-, Herz- oder Leberzellen.

Beim **Kerntransfer (therapeutisches Klonen)** wird der Zellkern eines Patienten in einen embryonalen Zustand zurückversetzt. Dazu wird der Kern mit einer Eizellhülle verschmolzen. Aus der entstehenden Blastocyste können Stammzellen gewonnen werden, welche die gleichen genetischen Eigenschaften aufweisen wie der Patient.

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) ähneln embryonalen Stammzellen. Ausgereifte Körperzellen eines Spenders werden im Labor durch Zugabe von mehreren Faktoren zu iPS entwickelt. Bislang gelang dies dank der Übertragung von drei bis vier Genen. Ziel ist, die Zellen in Zukunft ohne genetische Veränderung zu reprogrammieren (z.B. mit Proteinen).

«Respekt gegenüber dem Leben ist sinnvoller als systematisches Misstrauen.»

Herr Bondolfi, wie hat sich seit der Annahme des Stammzellenforschungsgesetzes 2005 die Diskussion entwickelt?

Es gab und gibt leider keine grosse Diskussion, vor allem nicht auf politischer Ebene. Obwohl das Gesetz diese vorschreibt. Gemäss Evaluationsartikel muss spätestens nach fünf Jahren ein Bericht zuhänden des Bundesrats verfasst werden, der Vorschläge zur Änderung von Gesetz und Verordnung beinhaltet. Diskutiert wird vor allem unter Forschern und Ethikern. Die Wissenschaftler sind einerseits zufrieden, dass sie mit embryonalen Stammzellen arbeiten dürfen. Gleichzeitig sind sie mit technischen Schwierigkeiten konfrontiert und sehen Änderungsbedarf für die geltende Gesetzgebung. Andererseits, und das ist sehr erfreulich, sind sie sich der ethischen Dimension dieses Themas durchaus bewusst. Was die Öffentlichkeit betrifft, besteht in der Schweiz noch viel Klärungs- und Diskussionsbedarf.

Welche ethischen Aspekte stehen bei der Stammzellgewinnung aus Embryonen im Zentrum?

Hier stehen sich zwei Grundhaltungen gegenüber: Ein Standpunkt stellt den Schutz des menschlichen Embryos über alles. Die andere Position betrachtet die Stammzellforschung zwar als delicate Forschung, die angesichts ihres therapeutischen Potenzials aber innerhalb strenger Leitplanken erlaubt sein soll. Zentral ist hier die Einwilligung des betroffenen Paares, einen überzähligen Embryo für die Gewinnung von Stammzellen der Forschung zur Verfügung zu stellen. Ich bin der Meinung, dass hinsichtlich der Menschenwürde ein Embryo nicht mit einer erwachsenen Person oder einem neugeborenen Kind gleichzusetzen ist. Die Mehrheit des Schweizer Stimmvolkes befürwortet diesen Standpunkt.

Welchen Status hat ein menschlicher Embryo?

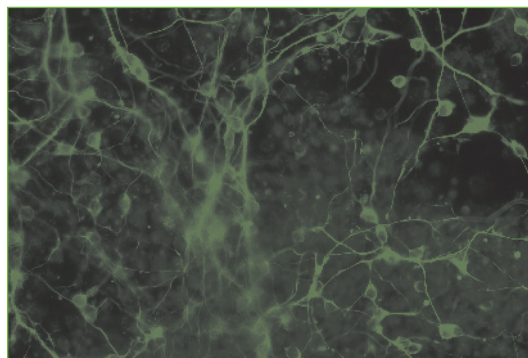
Die schwierige Frage «Was ist ein Embryo?» konnten wir uns in der Debatte über das Stammzellenforschungsgesetz zum Teil sparen. Es gab überzählige Embryonen, die vor dem Jahr 2001 eingefroren wurden und gemäss Fortpflanzungsmedizinengesetz nach einer gewissen Zeit ohnehin hätten vernichtet werden müssen. Wenn ein Gesetz eine gebotene Vernichtung der überzähligen Embryonen vorsieht, kann der Schutz desselben doch nicht absolut verstanden worden sein. Doch jetzt müssen wir uns präzisere Fragen stellen, denn die Zusammenhänge zwischen Fortpflanzungsmedizin- und Stammzellenforschungsgesetz werden immer klarer. Soll die Forschung auch Zugang haben zu frischen Embryonen? Wollen wir die Präimplantationsdiagnostik, die es erlaubt, einen Embryo vor der Übertragung in die Gebärmutter auf Erbkrankheiten oder Chromosomenfehler zu untersuchen, zulassen? Falls ja, müssen wir unsere Auffassung von Überzähligkeit überdenken. Und der Gesetzgeber muss Lösungen finden, wie betroffene Paare angefragt werden sollen, jene Embryonen, die für die Erfüllung ihres Kinderwunsches nicht verwendet werden können, allenfalls der Forschung zur Verfügung zu stellen.

Unlängst ist es gelungen, Körperzellen in einen quasi embryonalen Zustand zurückzusetzen. Was für einen ethischen Status haben induzierte pluripotente Stammzellen?

Die Gleichsetzung dieser zwei Zelltypen ist fragwürdig, da man noch nicht weiss, ob sie wirklich die gleichen Eigenschaften besitzen. Sollten iPS tatsächlich die Qualitäten und das Potenzial von embryonalen Stammzellen aufweisen, werden mit ihnen auch die gleichen therapeutischen Erwartungen verbunden sein. In diesem Fall könnte die Forschung darauf verzichten, menschliche Embryonen zur Gewinnung von embryonalen Stammzellen zu benützen. Und es gäbe eine Entflechtung von Fortpflanzungsmedizin und Stammzellforschung. Ethisch gesehen haben iPS meiner Meinung nach keinen besonderen Status. Da sie ausgehend von Körperzellen gewonnen werden können, haben sie den Status von biologischem Material, vergleichbar mit adulten Stammzellen.

Eine weitere Methode ist der Kerntransfer. Wie beurteilen Sie diese Technik?

Die Diskussion über den Kerntransfer erinnert aus ethischer Sicht an die Universalienfrage, die schon im Mittelalter gestellt wurde: Können wir sagen, der durch den Kerntransfer hergestellte Zellhaufen ist kein Embryo, weil wir nie die Absicht haben, daraus Leben entstehen zu lassen? Oder ist der Zellhaufen ein menschlicher Embryo wie jeder andere, weil er mit einer minimalen Chance ein Lebewesen werden könnte? Ich persönlich bin der Meinung, dass diese embryoiden Wesen, die durch einen Kerntransfer entstehen, menschlichen Embryonen nicht gleichzusetzen sind. Aber diese Diskussion steckt bei uns noch in den Kinderschuhen.



Welche ethische Grundhaltung könnte man angesichts dieser komplexen Fragen einnehmen?

Der deutsche Theologe Rudolf Otto hat vor rund 200 Jahren die Religion definiert als ein Faszinosum und ein Tremendum. Ich denke, das Gleiche gilt auch für diese Diskussion: Wir sind zerrissen zwischen Faszination und Angst. Angst allein ist aber eine schlechte Ratgeberin. Respekt gegenüber dem Leben scheint mir weitaus sinnvoller als systematisches Misstrauen gegenüber der Naturwissenschaft.



Prof. Dr.

Alberto Bondolfi

Professor für Ethik an der Universität Lausanne und Mitglied der Nationalen Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin
<http://www.unil.ch/theol/page43517.html>

Durch die Zugabe von geeigneten Faktoren werden im Labor aus embryonalen Stammzellen **ausgereifte Nervenzellen** entwickelt. Typisch für Nervenzellen sind die langen Fortsätze der Zellkörper.
Quelle:
Dr. Olivier Preynat-Seauve

Kontaktadresse:

Stiftung
GEN SUISSE
Postfach
3000 Bern 14
Tel.: +41 31 356 73 84
Fax: +41 31 356 73 01
kontakt@gensuisse.ch
www.gensuisse.ch