



23. November 2007

„Viele Wege führen nach Rom“

Hans Schöler erklärt die neuesten Erfolge bei der Reprogrammierung von menschlichen Hautzellen in ein embryonales Stadium

Gleich zwei Forschergruppen ist es erstmals gelungen, mit einem „Cocktail“ aus vier Faktoren menschliche Hautzellen in eine Art embryonales Stadium zurückzusetzen. Viele Forscher sprechen von einem Durchbruch in der Stammzellforschung. Vor einigen Monaten schon konnten Forscher mit den gleichen vier Faktoren Hautzellen der Maus in Zellen verwandeln, die embryonalen Stammzellen sehr ähnlich sind. Im Interview erklärt Hans Schöler, Direktor des Max-Planck-Instituts für molekulare Biomedizin in Münster, die wissenschaftlichen Grundlagen und warum die Forschung an humanen embryonalen Stammzellen auch weiterhin wichtig ist.

Stellen diese neuesten Ergebnisse zur Reprogrammierung von menschlichen Hautzellen wirklich einen Durchbruch dar oder handelt es sich dabei nur um einen Medien-Hype?

Schöler: Es ist aus meiner Sicht als Biologe nicht nur ein Durchbruch, es ist es sogar eine Sensation. Zum ersten Mal können Forscher die Zeitachse der Entwicklung in der Zellkultur umkehren: Aus einer Körperzelle wird eine Zelle wie im frühen Embryo – eine pluripotente Stammzelle. Auch wenn die verjüngten, reprogrammierten Zellen noch nicht perfekt sind, geht die Tragweite dieser Entdeckung aus meiner Sicht sogar noch über die der Schaffung von Dolly hinaus.

Wie ist es den japanischen und amerikanischen Forschern gelungen, Hautzellen umzuprogrammieren?

Schöler: Die Gene für lediglich vier Faktoren wurden mit viralen Vektoren in Hautzellen eingeschleust. Einmal in die DNA eingebaut, werden diese wie die anderen Gene der Zelle abgeschrieben. Die Proteine, für die die Gene kodieren, üben dann in der Zelle ihre Funktion aus. Diese Mischung von Proteinen schaltete somit das embryonale Programm in der Zelle wieder an. Weil in Hautzellen die Pluripotenz, also die Fähigkeit, sich in alle Zelltypen des Körpers zu verwandeln, induziert wurde, sprechen wir von induzierten pluripotenten Stammzellen, oder iPS.

Warum haben die Wissenschaftler virale Vektoren zu verwendet?

Schöler: Das Einführen von Genen durch virale Vektoren ist sehr effizient und wird häufig in der genetischen Grundlagenforschung benutzt. Weil aber virale Vektoren sich in das Erbgut integrieren, stellen sie auch ein Problem dar: Wenn sich ein Vektor in der Nähe eines Tumorgens integriert, könnte sich dieses Gen einschalten und Tumore auslösen. Außerdem haben zwei der Gene, die Yamanaka und seine Kollegen in Hautzellen eingeführt haben, selber auch Eigenschaften von Tumorgenen. Das Verfahren von Thomson und seinen Kollegen ist in der Hinsicht schon besser, weil ihr Cocktail keine bekannten Tumorgene enthält. Trotzdem muss man beachten, dass beide Forschergruppen den Faktor Oct4 induzierten, der an sich kein Tumorgen ist, aber der in zu hoher Menge auch Tumore auslösen kann.

Kann man denn diese induzierten pluripotenten Zellen für Therapien verwenden?

Schöler: Für eine Therapie kann man diese Zellen nicht einsetzen. Weil es momentan nicht möglich ist, die virale und „fremde“ DNA zu entfernen, suchen Forscher jetzt nach Alternativen. Vielleicht geht es mit anderen viralen Systemen, die sich nicht integrieren oder die nachher nicht mehr in den Zellen vorhanden sind. Eine andere Erfolg versprechende Möglichkeit ist, mit dem Wissen um die vier Faktoren nach sogenannten kleinen Molekülen zu suchen, mit denen man einzeln die mit viralen Vektoren eingesetzten Faktoren ersetzen kann.

Wann wird es Alternativen zu den viralen Vektoren geben?

Schöler: Das kann ich nicht genau vorhersagen. Aber seit der Publikation von Yamanaka in der Fachzeitschrift „Cell“ von August 2006 ist die Übertragung auf das menschliche System noch schneller verlaufen, als ich vermutet habe. Wenn das auch für die nächsten Schritte zutrifft, dürfte es relativ zügig gehen. Ich gehe daher davon aus, dass es früher optimierte induzierte pluripotente Stammzellen gibt als dass von embryonalen Stammzellen abgeleitete Therapien klinische Routine sind.

Funktioniert die Reprogrammierung denn auch mit Hautzellen einer älteren Person oder mit anderen Zelltypen?

Schöler: Yamanaka und seine Forschergruppe haben Hautzellen aus Zelllinien verwendet. Die eine Linie stammt von Zellen aus dem Gesicht einer 36-jährigen Frau und die andere aus Gelenkhautzellen eines 69-jährigen Mannes. Thomson und seine Kollegen benutzten Zellen der Vorhaut eines Neugeborenen. Die Reprogrammierung dieser Zellen ist ein großer Fortschritt im Vergleich zu den Maus-Studien, in denen eine Reprogrammierung nur mit Hautzellen ungeborener Mäuse gelang. Auch Hautzellen älterer Personen lassen sich also reprogrammieren. Allerdings sehe ich ein Problem, wenn man diese induzierten pluripotenten Stammzellen für eine Therapie verwenden möchte: Im Laufe eines Lebens schleichen sich Fehler in das Erbgut ein, und diese Fehler werden durch die Reprogrammierung nicht weggebügelt. Mutationen könnte man noch relativ leicht aufdecken, aber Veränderungen in der Regulation der Gene nicht.

Hautzellen wurden erst einmal verwendet, weil sie leicht zur Verfügung stehen. Man wird jetzt untersuchen, ob sich auch andere Zellen reprogrammieren lassen, wie es auch beim Kerntransfer erfolgt ist. Grundsätzlich sollte aber jeder Zelltyp umprogrammiert werden können. Es wäre aussichtsreich, wenn sich Zellen aus dem Knochenmark verjüngen ließen, weil diese auch Stammzellen enthalten. Diese Zellen dürften ungeschädigter sein als zum Beispiel Hautzellen, die ja vielen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind.

Wie ordnen Sie diese Ergebnisse für die Zukunft ein?

Schöler: Auch wenn man das Virenproblem noch nicht im Griff hat, könnte man zum Beispiel auch die Zellen eines gealterten Patienten verwenden, um den Verlauf einer degenerativen Erkrankung in der Kulturschale zu untersuchen.

Wenn man an Zelltherapie denkt, ist es wahrscheinlich nicht praktikabel, dass jeder Patient seine eigenen induzierten pluripotenten Zellen hat. Stammzellbanken, zum Beispiel von Nabelschnurblut oder Blutbanken mit Zellen von jungen Spendern, sind nach meiner Meinung eine sinnvolle Alternative. Zum einen ist die DNA noch relativ jung und unbeschadet. Zum anderen könnte man Zellen nehmen, die wahrscheinlich keine Immunabwehrreaktion auslösen, um die Zellen in einem größeren Maßstab zu reprogrammieren und in den gewünschten Zelltyp zu differenzieren.

Welche Therapiemöglichkeiten gäbe es mit den induzierten pluripotenten Zellen?

Schöler: Im Prinzip würden sich für eine Zelltherapie mit induzierten pluripotenten Zellen solche Krankheiten eignen, bei denen Zellen verloren gegangen sind, also bei degenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel der Parkinson'schen Krankheit. Bis man aber funktionsfähige Zellen hat, die man bei einer Therapie als Ersatz einsetzen kann, müssen wir noch eine ganze Reihe von Dinge besser untersuchen. Aber wir haben im Moment das molekulare Verständnis noch nicht, um Vorhersagen treffen zu können.

Werden die induzierten pluripotenten Stammzellen die embryonalen Stammzellen in der Forschung ersetzen können?

Schöler: Ich habe immer schon gesagt, dass es wichtig ist, die Forschung an embryonalen und adulten Stammzellen gleichermaßen zu unterstützen und diese beiden Bereiche zu erforschen. Jetzt hat der Stuhl drei Beine. Die Forschung an induzierten pluripotenten Stammzellen sollte jetzt die gleiche Unterstützung bekommen wie die an embryonalen und adulten Stammzellen. Die Forschung an embryonale Stammzellen darf aber auf keinen Fall noch weiter eingeschränkt werden, ganz im Gegenteil. Erstens weiß man nicht, ob die induzierten pluripotenten Stammzellen das erfüllen können, was man jetzt von ihnen erhofft. Aufgrund der Versuche mit den Mäusezellen gibt es natürlich berechtigte Hoffnungen, aber mehr auch nicht. Zweitens wird es notwendig sein, die Verfahren, die man mit den induzierten pluripotenten Stammzellen entwickeln möchte, vergleichend an humanen embryonalen Stammzellen zu untersuchen. Immerhin sind induzierten pluripotenten Stammzellen ähnlich wie embryonale Stammzellen, aber nicht gleich. Von rund 30.000 untersuchten Genen zeigen induzierte pluripotente und embryonale Stammzellen Unterschiede in ungefähr 1000 Genen, zwischen embryonalen Stammzellen und Hautzellen sind das etwa 6000. Wir wissen beispielsweise nicht, welche der 1000 Gene für die Differenzierung in Nervenzellen besonders wichtig sind.

Die Berichte aus den Laboren von Yamanaka und Thomson sind aus verschiedenen Gründen also ein wichtiger Durchbruch, aber es gibt keine Garantie, dass man diese Zellen später einmal verwenden kann. Viele Wege führen nach Rom, und deswegen muss man verschiedene Vorgehensweisen untersuchen, um zu wissen, welche letztendlich erfolgreich sind.

Dieses Interview führte Jeanine Müller-Keuker

Zur Person



Bild: Marcus Pietrek

Hans Schöler ist seit 2004 Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster. Sein Forschungsgebiet ist die Stammzellforschung. Er untersucht die Eigenschaften von embryonalen Stammzellen, um herauszufinden, warum diese so verwandlungsfähig sind und warum sie während der Entwicklung diese Fähigkeit verlieren. Im Zusammenhang damit interessiert sich Hans Schöler auch für die Reprogrammierung: Wie kann man ausgereifte Zellen in ein frühes Stadium der Entwicklung zurückversetzen? Die Erkenntnisse der Forschung an embryonalen Stammzellen setzt er ein, um die Prozesse bei der Reprogrammierung ausgereifter Zellen besser zu verstehen.

Originalveröffentlichungen:

Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S.

Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors
Cell, online 20. November 2007

Preview:

Zaehres H, Schöler HR.

Induction of pluripotency: from mouse to human
Cell, online 20. November 2007

Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA.

Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells
Science Express, online 20. November 2007

Kontakt:

Dr. Jeanine Müller-Keuker

PR-Referentin

Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster

Tel: +49 (0)251 70 365 - 325

E-Mail: j.mueller-keuker@mpi-muenster.mpg.de