



29. Juni 2008

Sanfter Reset

Körperzellen lassen sich mit weniger Eingriffen in eine Art embryonalen Zustand zurückversetzen als bisher angenommen

Forscher des Max-Planck-Instituts (MPI) für molekulare Biomedizin in Münster haben einen wichtigen Fortschritt auf dem Weg zu patienteneigenen Stammzellen erzielt. Dem Team um Hans Schöler (MPI) und Martin Zenke von der Universität Aachen ist es gelungen, Zellen erwachsener Mäuse nicht nur schonender, sondern auch sicherer als bisher in ihren embryonalen Urzustand zurückzusetzen: Statt einem "Cocktail" aus vier Genen benötigten die Forscher lediglich zwei. Wie Schöler und seine Kollegen in der jüngsten Ausgabe des Wissenschaftsmagazins *Nature* berichten, konnten sie bei dieser so genannten Reprogrammierung zudem den Einsatz von Viren deutlich reduzieren. Vieles spricht nach Ansicht der Forscher sogar dafür, dass es möglich ist, künftig ganz ohne die heiklen "Genfähren" auszukommen. Damit wäre eines der größten Risiken künftiger Stammzelltherapien – eine Entgleisung injizierter Zellen zu Tumoren – gebannt (*Nature*, Online-Vorab-Publikation, 29. Juni 2008).

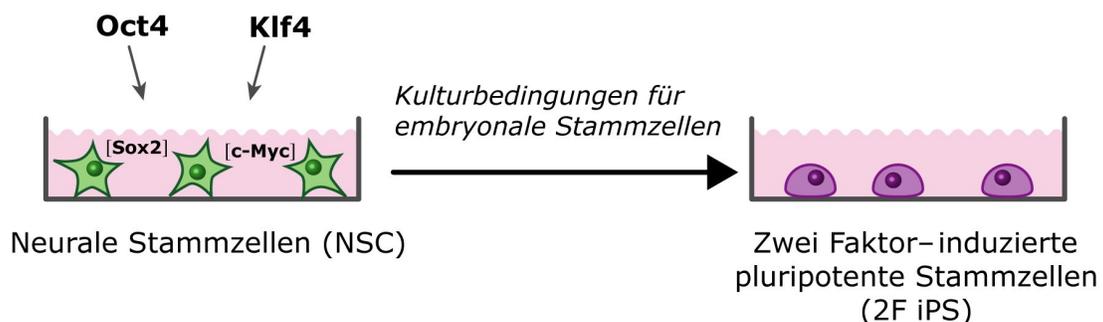


Abb. In neuralen Stammzellen sind die Gene für Sox2 und c-Myc aktiviert, so dass die Induktion von Oct4 und Klf4 ausreicht, um die Zellen in ein embryonales Stadium zurückzusetzen.

Bild: Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin/JMK

Der jüngste Erfolg der Münsteraner und Aachener Forscher ist ein weiterer Beleg dafür, wie rasant die Stammzellforschung voranschreitet: Vor gerade einmal zwei Jahren war es japanischen Forschern erstmals gelungen, ausgereifte Hautzellen einer Maus mit minimalistischen Kunstgriffen so umzuprogrammieren, dass sie sich wie embryonale Stammzellen verhalten und wie diese jeden der mehr als 200 Zelltypen des Körpers bilden können. Nicht einmal ein Jahr später zeigte sich, dass die gleiche Methode auch bei menschlichen Hautzellen funktioniert.

Das „Rezept“ war überraschend einfach: Um die so genannten induzierten pluripotenten Stammzellen (kurz: iPS) zu erzeugen, hatte das Team um Shinya Yamanaka weder Eizellen noch Embryonen benötigt. Um sie in ähnliche Alleskönner zu verwandeln, wie es die embryonalen Stammzellen sind, genügte es, vier Gene in das Erbgut der Hautzellen einzuschleusen: Oct4, Sox2, c-Myc und Klf4. Der Haken daran war nur: Viele der Tiere, denen man iPS-Zellen implantiert hatte, erkrankten wenige Wochen später an Krebs.

Zwei Mitarbeiter aus Schölers Team, die Zellbiologen Jeong Beom Kim und Holm Zaehres, fanden jedoch kurz darauf in Untersuchungen an Mäusen heraus, dass so genannte neurale Stammzellen aus dem Gehirn von Natur aus erhöhte Mengen der Produkte von Sox2 und c-Myc bilden. Neuronale Stammzellen sind Vorläuferzellen, die zu verschiedenen Zelltypen des zentralen Nervensystems wie Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten heranreifen können und die sich vergleichsweise leicht im Labor züchten lassen. Wie Kim und Zaehres jetzt zeigen konnten, reicht es für die Reprogrammierung dieser Stammzellen bereits aus, zwei der vier Gene aus dem Cocktail einzuschleusen: entweder Oct4 zusammen mit Klf4. Oder aber Oct4 in Kombination mit c-Myc.

„Dass wir jetzt nur noch zwei Faktoren brauchen, zeigt, dass wir auf dem richtigen Weg sind“, sagt Schöler. Ziel sei es letztlich, Verfahren zu finden, mit denen sich Körperzellen ganz ohne Viren zu pluripotenten Stammzellen umprogrammieren lassen. „Nur so wird es gelingen, mit Hilfe von Stammzellen Therapien für bislang unheilbare Krankheiten zu entwickeln, die nicht nur effektiv, sondern auch sicher genug sind, um sie irgendwann beim Menschen anwenden zu können.“

Die Nutzung neuraler Stammzellen für spätere Therapien sei zwar unwahrscheinlich, so Schöler. Denn die Zellen kommen vorwiegend im Gehirn vor. Sie lassen sich daher schlecht beim Menschen isolieren. „Dank der neuen Erkenntnisse können wir jetzt aber gezielter nach Zelltypen im Körper suchen, die sich ähnlich gut eignen, aber leichter zugänglich sind.“

Zudem sei es mit Hilfe neuraler Stammzellen jetzt deutlich leichter, Wirkstoffe zu suchen, die die Reprogrammierung anstelle von Viren anschieben können. Solche kleinen, biologisch aktiven Verbindungen, im Fachjargon *small molecules* oder *chemical compounds* genannt, gelten als Hoffnungsträger der Stammzellforschung. Denn anders als beim Einschleusen von Genen lässt sich die Dauer und Stärke der Wirkung kleiner Moleküle viel genauer steuern: Sobald die Zellen erst einmal reprogrammiert sind, kann in ihnen das normale Entwicklungsprogramm ablaufen. Eingeschleuste Viren dagegen bleiben für immer im Erbgut – und können jederzeit aktiv werden und zum Beispiel Krebsgene aktivieren.

Einen ersten, wichtigen Erfolg bei der Suche nach geeigneten Wirkstoffen konnte Schölers Team kürzlich bereits verbuchen (s. *Cell Stem Cell*, 2. Juni 2008). Gemeinsam mit Kollegen vom Scripps Research Institute im kalifornischen La Jolla haben die Forscher ein kleines chemisches Molekül entdeckt, mit dem sie den Effekt eines eingeschleusten Oct4-Gens ersetzen können. Und Schöler ist optimistisch, dass das auch bei den anderen Faktoren gelingen wird. „Oct4 hat eine Schlüsselrolle bei der Reprogrammierung. Wenn wir es bei diesem Gen geschafft haben, wird das in absehbarer Zeit auch bei den restlichen drei möglich sein.“ Das würde die Chance eröffnen, nicht nur einige wenige, sondern alle Zellarten des Körpers für Stammzelltherapien zu nutzen.

Verwandte Links:

- [1] [Pressemitteilung der RWTH Aachen](#)
- [2] [Embryonale Stammzellen \(11.02.2008\) – Heiß begehrte Tausendsassas](#)
- [3] [Presseinformation \(03.11.2006\) – Stammzellen auf Selbsterneuerungskur](#)
- [4] [Interview mit Hans Schöler \(23.11.2007\) – “Viele Wege führen nach Rom”](#)

Originalveröffentlichung:

Jeong Beom Kim, Holm Zaehres, Guangming Wu, Luca Gentile, Vittorio Sebastiano, Kinarm Ko, Marcos J. Araúzo-Bravo, David Ruau, Dong Wook Han, Martin Zenke, Hans R. Schöler.

Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors

Nature, 29. Juni 2008, Online-Vorab-Publikation, doi: 10.1038/nature07061

Kontakt: Dr. Jeanine Müller-Keuker, PR-Referentin
Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster
Tel: 0251 70365-325
E-Mail: presse@mpi-muenster.mpg.de