



02. Juli 2009

Auf Nummer sicher

Max-Planck-Forscher haben erstmals klar definierte adulte Zellen direkt und ohne Viren in pluripotente Stammzellen umgewandelt

Die Meldung hat mehrfach für Schlagzeilen gesorgt – und für Aufruhr dazu: „Forscher haben im Hoden Zellen entdeckt, die fast identisch sind mit embryonalen Stammzellen.“ Was zuerst bei Mäusen gelang, klappte wenig später auch beim Menschen. Ein zentrales ethisches Problem in der Stammzellforschung, so schien es, stehe kurz vor seiner Lösung. Doch die betreffenden Studien sind heftig umstritten. Die vorgelegten Daten seien widersprüchlich, bemängeln Experten. Die Herkunft der Zellen sei unklar. Und nicht zuletzt gebe es Zweifel an der Pluripotenz der Zellen, ihrer Fähigkeit also, alle Gewebe des Körpers zu bilden. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für molekulare Biomedizin in Münster sind deshalb auf Nummer sicher gegangen: Erstmals hat das Team um Kinarm Ko und Hans Schöler jetzt einen klar definierten Zelltyp aus dem Hoden erwachsener Mäuse gezüchtet und diesen ohne eingeschleuste Gene, Viren oder Reprogrammierungs-Proteine in pluripotente Stammzellen umgewandelt. Entscheidend für die Reprogrammierung, schreiben die Forscher in der Zeitschrift *Cell Stem Cell* (02. Juli 2009), waren allein die Kulturbedingungen.

Der Hoden ist ein empfindliches Organ und ein erstaunliches dazu. Selbst im Alter von 70, 80 oder 85 Jahren verfügen Männer über Zellen, die stetig neue Spermien produzieren. Nahezu lebenslang kann „Mann“ deshalb Embryonen zeugen und Vater werden – vorausgesetzt, er findet eine ausreichend junge Frau. Schon lange haben Forscher daher vermutet, dass in Zellen aus dem Hoden ein ähnliches Potential steckt wie in Stammzellen aus Embryonen: jene Pluripotenz, die es ihnen ermöglicht, jeden der mehr als 200 Zelltypen des Körpers zu bilden.

In der Tat sind in jüngerer Zeit mehrere Forscher auf solche Multitalente in den männlichen Keimdrüsen von Menschen und Mäusen gestoßen. Den Anfang machte 2004 ein Team um Takashi Shinohara. Die Japaner hatten entdeckt, dass bestimmte Zellen im Hoden neugeborener Mäuse wie embryonale Stammzellen in der Lage sind, sich zu verschiedenartigen Geweben zu entwickeln. 2006 berichteten Göttinger Wissenschaftler um Gerd Hasenfuß und Wolfgang Engel, dass es solche wandlungsfähigen Zellen auch in erwachsenen Mäuse-Männchen gibt. Zuletzt sorgten Thomas Skutella und seine Kollegen von der Universität Tübingen für Schlagzeilen, nachdem sie vergleichbare Zellen aus Hodengewebe von Männern gezüchtet hatten.

Verwirrende Vielfalt von Zellen

„Auf den ersten Blick scheint es daher so, als ob es längst bewiesen sei, dass es im Hoden erwachsener Menschen und Mäuse pluripotente Zellen gibt“, sagt Schöler. „Häufig ist aber unklar, um welche Zellen es sich in den jeweiligen Publikationen genau handelt und was diese Zellen tatsächlich können.“ (s. a. *Hintergrundinformation)

Das liegt nicht nur daran, dass es im Hoden eine Vielzahl unterschiedlicher Zellen gibt. Wer das Gewebe im Labor auflöst, muss die Zellen erst sorgfältig trennen und analysieren, um zu wissen, welchen Typus er unter der Lupe hat. Auch die Frage der Potenz sorgt unter Stammzellforschern immer wieder für Diskussionen. Denn: Verbindliche Maßstäbe gibt es bislang nicht. Was für die einen

schon „pluripotent“ ist, geht für die anderen gerade mal als „multipotent“, also nur eingeschränkt wandelbar, durch. Mehr Gewissheit geben zwar einschlägige Tests. Dazu zählt unter anderem eine Untersuchung, ob die Zellen nach einer Injektion in frühe Embryonen in der Lage sind, sowohl zum Aufbau des neuen Organismus als auch zur Bildung von Keimzellen beizutragen und ihre Gene über weitere Generationen zu vererben. Doch nicht jedes Team nimmt alle Prüfungen vor. Selbst bei Veröffentlichungen in renommierten Journalen bleiben mitunter wichtige Fragen offen.

Stabile Ausgangszelllinie

Ko und seine Kollegen wollten in ihrer Arbeit von Anfang an Klarheit schaffen. Dazu züchteten sie zunächst aus dem Hoden erwachsener Mäuse einen genau definierten Typus von Zellen, so genannte Keimbahn-Stammzellen (engl. germline stem cells, kurz GSCs). In ihrem natürlichen Umfeld können diese Zellen nur eines: immer wieder neue Spermien bilden. Zudem sind sie extrem rar gesät. Unter 10.000 Zellen im Hodengewebe einer Maus finden sich davon gerade einmal zwei oder drei. Dennoch lassen sie sich einzeln isolieren und als Zelllinie mit stabilen Eigenschaften vermehren. Unter üblichen Zellzuchtbedingungen behalten sie wochen- und jahrelang ihre Unipotenz. Sie sind also ausschließlich in der Lage, sich selbst zu vermehren oder aber Spermien zu bilden.

Was bislang niemand ahnte: Ein einfacher Trick genügt, um die Zellen zur Reprogrammierung anzuregen. Teilt man die Zellen auf neue Kulturschalen auf, versetzen sich einige von ihnen selbst in einen embryonalen Zustand zurück – vorausgesetzt, man lässt ihnen genügend Platz und genügend Zeit. „Jedes Mal, wenn wir ungefähr 8.000 Zellen in die einzelnen Gefäße der Zellkultur-Platten gefüllt hatten, haben sich einige der Zellen nach zwei Wochen selbst reprogrammiert“, berichtet Ko. Und ist der Schalter in diesen so genannten „germline-derived pluripotent stem cells“ (gPS) erst einmal umgelegt, fangen sie an, sich rasant zu vermehren.

Dass der „Neustart“ der Zellen tatsächlich geklappt hatte, belegten die Forscher anhand zahlreicher Tests. Aus den umgewandelten Zellen ließen sich nicht nur ebenso gut Herz-, Nerven- oder Endothelzellen züchten, wie aus embryonalen Stammzellen. Die Wissenschaftler konnten mit den neuen gPS auch Mäuse mit gemischtem Erbgut, so genannte Chimären, erzeugen und zeigen, dass die aus dem Hoden gewonnenen Zellen ihr Erbgut in die nächste Generation weiter tragen können.

Noch ist offen, ob sich das Verfahren auf den Menschen übertragen lässt. Vieles spricht jedoch dafür, dass gPS-Zellen hinsichtlich der Einfachheit ihrer Herstellung und ihrer Sicherheit alle bisher künstlich reprogrammierten Zellen übertreffen.

Originalveröffentlichung:

Kinarm Ko, Natalia Tapia, Guangming Wu, Jeong Beom Kim, Marcos J Araúzo-Bravo, Philipp Sasse, Tamara Glaser, David Ruau, Dong Wook Han, Boris Greber, Kirsten Hausdörfer, Vittorio Sebastiano, Martin Stehling, Bernd K. Fleischmann, Oliver Brüstle, Martin Zenke, und Hans R. Schöler
[Induction of pluripotency in adult unipotent germline stem cells](#)
Cell Stem Cell, 02. Juli 2009, doi:10.1016/j.stem.2009.05.025

***Hintergrundinformation:**

Mito Kanatsu-Shinohara und Takashi Shinohara
[The germ of pluripotency](#)
Nature Biotechnology 24(6), Juni 2006, doi:10.1038/nbt0606-663

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

Pressefotos

Auf Wunsch werden Ihnen Fotos zur Pressemitteilung zur Verfügung gestellt. Die Fotos können Sie telefonisch oder per E-Mail bei Dr. Jeanine Müller-Keuker anfordern.

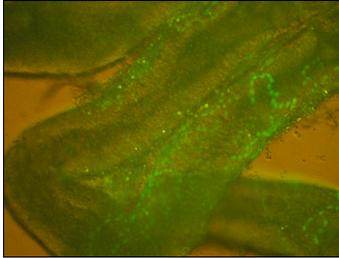


Foto 1

Unipotente Keimbahn-Stammzellen (leicht Grün fluoreszierend) in Samenkanälchen eines Maushodens (MPI Münster / Kinarm Ko)

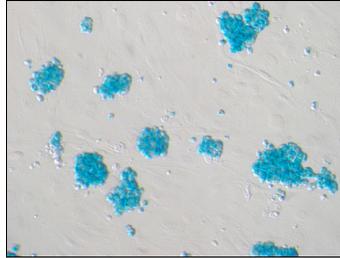


Foto 2

Unipotente Keimbahn-Stammzellen in der Kulturschale: Sie wachsen in Trauben-ähnlichen Verbänden. Dadurch, dass die Zellen ein Transgen (Lac-Z) in sich tragen, können sie spezifisch blau angefärbt und ihr weiteres Schicksal verfolgt werden. (MPI Münster / Kinarm Ko)

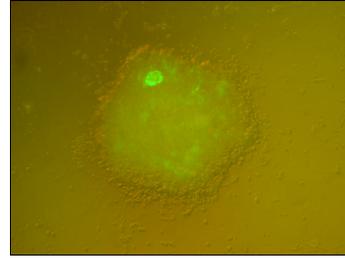


Foto 3

Reprogrammierte, pluripotente Stammzellen (stark Grün fluoreszierend) inmitten einer Kolonie Keimbahn-Stammzellen (leicht Grün fluoreszierend). (MPI Münster / Kinarm Ko)

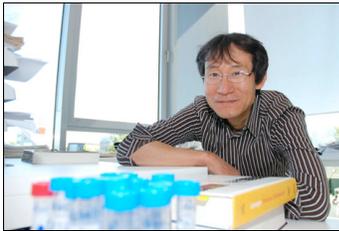


Foto 4

Dr. Kinarm Ko
(MPI Münster / Jeanine Müller-Keuker)

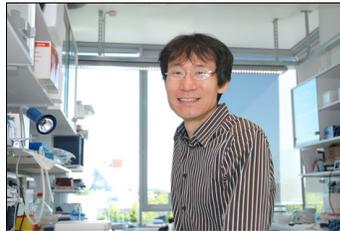


Foto 5

Dr. Kinarm Ko
(MPI Münster / Jeanine Müller-Keuker)



Foto 6

Prof. Dr. Hans R. Schöler
(MPI Münster / Sarah Eick)



Foto 7

Prof. Dr. Hans R. Schöler
(MPI Münster / Sarah Eick)

Miniglossar Stammzellen

ES oder ESC	Embryonale Stammzellen (engl. Embryonic Stem Cells) Zellen, die aus dem Inneren eines wenige Tage alten Embryos, einer so genannten Blastozyste, isoliert worden sind und im Labor nahezu unbegrenzt vermehrt werden können. Sie sind in der Lage, jeden der mehr als 200 verschiedenen Zelltypen des Körpers zu bilden.
Reprogrammierung	Rückverwandlung ausgereifter (adult) Körperzellen in einen embryonalen Zustand. Die Zellen werden dadurch in die Lage versetzt, jeden der mehr als 200 Zelltypen des Körpers zu bilden.
iPS	Induzierte pluripotente Stammzellen (engl. induced Pluripotent Stem cells) Ausgereifte Körperzellen, die <ul style="list-style-type: none">• erfolgreich reprogrammiert worden sind• sich im Labor beliebig vermehren lassen und• aus denen sich nachweislich zahlreiche spezialisierte Zellen wie Herz-, Nerven- oder Keimzellen züchten lassen
piPS	Protein-induzierte pluripotente Stammzellen Zellen, die ohne gentechnische Tricks allein durch Zugabe bestimmter Reprogrammierungs-Proteine in einen embryonalen Zustand zurückversetzt wurden.
unipotent	Stammzellen, die nur einen einzigen, bestimmten Zelltyp hervorbringen können.
multipotent	Stammzellen, die sich zu mehreren verschiedenen Zelltypen einer bestimmten Linie entwickeln können. Im Gegensatz zu pluripotenten Stammzellen, können sie nicht alle Gewebe des Körpers bilden.
pluripotent	Lateinisch für „zu vielem fähig“. Pluripotente Stammzellen sind in der Lage, jeden der mehr als 200 verschiedenen Zelltypen des Körpers zu bilden.
totipotent	Lateinisch für „zu allem fähig“. Totipotente Zellen haben die Fähigkeit, einen kompletten Organismus hervorzubringen. Über diese Eigenschaft verfügen natürlicherweise nur eine befruchtete Eizelle sowie jene Zellen, die durch die allerersten Teilungen zu Beginn der Embryonalentwicklung aus der Eizelle hervorgehen.
GSC	Keimbahn-Stammzellen (Germline Stem Cells) Genau definierter Typus von Zellen im Hodengewebe, der in seinem natürlichen Umfeld ausschließlich Spermien bildet. Obwohl die Zellen sehr selten sind, lassen sie sich gezielt isolieren und als Zelllinie mit stabilen Eigenschaften im Labor vermehren. Unter üblichen Zellzuchtbedingungen können die so gewonnenen Zellen nur zweierlei: sich vermehren oder aber Spermien bilden.
gPS	Reprogrammierte Keimbahn-Stammzellen (germline-derived Pluripotent Stem cells) Zellen, die <ul style="list-style-type: none">• aus Keimbahn-Stammzellen (GSC) hervorgegangen sind.• im Labor erfolgreich reprogrammiert wurden• sich im Labor beliebig vermehren lassen und• aus denen sich nachweislich zahlreiche spezialisierte Zellen wie Herz-, Nerven- oder Keimzellen züchten lassen