



23. Juni 2010

„Durchbruch“ oder Trugschluss?

Die Zweifel an den „Tübinger“ Stammzellen aus menschlichen Hoden wachsen. Eine neue Analyse zeigt: Die Daten wurden falsch gedeutet

Nur wenn die Erkenntnisse eines Forschers von anderen Kollegen wiederholt – reproduziert – werden können, gelten sie als relevant und gesichert. Genau das aber gestaltet sich bei einer 2008 von Thomas Skutella und seinem Team vom Zentrum für Regenerationsbiologie und Regenerative Medizin (ZRM) in Tübingen publizierten Studie als äußerst schwierig. Zudem bitten andere Stammzellforscher, darunter das Team von Hans Schöler vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster (MPI), seit mehr als einem Jahr vergeblich um eine Probe dieser Zellen. In der online Ausgabe von Nature berichten das Team um Hans Schöler und eine Forschergruppe um Martin Zenke von der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen über eine eigene Bioinformatik-Analyse der komplexen publizierten Daten. Ihr Fazit: Die Tübinger Zellen sind nicht pluripotent, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach schlichte Bindegewebszellen. (Nature online, 24. Juni 2010)

Aus körpereigenen Zellen gezüchtetes Ersatzgewebe ist seit Jahren ein Traum vieler Forscher, Mediziner und Patienten. Kein Wunder also, dass der Fund von Thomas Skutella für Aufsehen sorgte: Erstmals, so schien es, war es seinem Team 2008 gelungen, aus Keimzellen eines Erwachsenen pluripotente Stammzellen zu gewinnen. Die Zellen hätten viele Gemeinsamkeiten mit menschlichen embryonalen Stammzellen, so Skutella, und könnten sich in mehrere spezialisierte Gewebezellen entwickeln – und das alles ohne ethische Probleme und ohne Gene oder sonstige Moleküle, die man in die Zellen einschleusen musste. Erste Untersuchungen deuteten zudem darauf hin, meldete das ZRM in März 2009, „dass mit den Zellen so unterschiedliche Krankheiten wie Diabetes oder degenerative Defekte im Bewegungsapparat und im Gehirn therapiert werden könnten“.

Seither jedoch fragen sich immer mehr Stammzellforscher, was die so genannten haGSCs-Zellen tatsächlich können. Skutellas Arbeit, so der US-Forscher Rudolf Jaenisch vom Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge, „hat eine Reihe von Fragen hinsichtlich der Deutung einiger der publizierten Experimente aufgeworfen“. Zudem wächst inzwischen der Zweifel bei Stammzellforschern, ob die Zellen überhaupt existieren.

Schölers Team hatte Skutella bereits Mitte 2008 um eine Probe der Zellen gebeten, nachdem dieser seine Entdeckung zum ersten Mal auf einem Stammzellkongress in Dresden vorgestellt hatte. Doch Skutella lehnte eine Lieferung der Zellen monatelang ab. Seit Anfang Januar 2009 wurde Skutella auch von Nature mehrfach gebeten, einen Teil seiner haGSCs anderen Forschern zur Verfügung stellen. Wer in Journalen wie Nature publiziert, ist dazu explizit verpflichtet (1). Trotzdem tat sich lange nichts. „Das Vorgehen, so hochrangig publizierte Zellen nicht an ein interessiertes Labor zur Verfügung zu stellen“, sagt der Zellbiologe Albrecht Müller von der Universität Würzburg, „halte ich für untragbar“.

Im August 2009 publizierten die Tübinger Forscher eine Berichtigung in Nature (2): Man habe bei der Veröffentlichung versäumt mitzuteilen, dass die ursprüngliche Einverständniserklärung der Gewebespenders es nicht erlaube, die Zellen und alle daraus gewonnenen Zelllinien an Dritte weiterzugeben, heißt es darin. Nun sei das Team dabei, Zellen von neuen Spendern zu züchten, die eine umfassendere Zustimmung zur Verwendung ihrer Proben unterzeichnen. Doch auch bis heute - neun Monate später - sind die haGSCs aus Tübingen für andere Forscher nicht erhältlich.

Widersprüchliche Daten

Anders dagegen die von Skutellas Gruppe gewonnenen Originalergebnisse. Sie müssen von jedem Forscher in eine öffentlich zugängliche Datenbank gestellt werden. Sonst wird seine Arbeit nicht in Nature publiziert.

In den Daten stießen die Teams von Zenke und Schöler gleich auf mehrere Überraschungen: In einem der aussagekräftigsten Tests, der Zelltyp-Charakterisierung oder so genannten Globalen Genexpressionsanalyse (oder Microarray), lässt sich bei den Zellen keinerlei Ähnlichkeit mit menschlichen embryonalen Stammzellen finden. Vielmehr ist das Profil der in den Zellen aktiven Gene identisch mit dem von Bindegewebszellen (Fibroblasten).

Mit Zufall lässt sich derlei Übereinstimmung nicht erklären. Denn bei dem Verfahren wird gleichzeitig die Aktivität von rund 40.000 verschiedenen Genen bestimmt. Und ob Haut-, Leber- oder embryonale Stammzelle – jede Art von Zelle zeigt darin ihr charakteristisches, unverwechselbares Profil von hochaktiven, schwach aktiven oder still gelegten Genen.

Andere Ergebnisse der Tübinger Forscher wie etwa Messungen von mRNA- und Protein-Level widersprechen sich. Zudem ist unklar, ob es sich bei den in der Veröffentlichung abgebildeten Geweben tatsächlich um die für pluripotente Stammzellen charakteristischen Teratome handelt. „Für mich ist nicht nachvollziehbar, wie die Kollegen in Tübingen aus ihren Daten den Schluss ziehen konnten, dass ihre Zellen pluripotent sind“, sagt Zenke.

Nahe liegender ist, dass Skutellas Team statt Stammzellen versehentlich Fibroblasten gezüchtet hat. Tatsächlich weiß man seit mehr als 35 Jahren, dass sich solche Zellen leicht aus menschlichem Hodengewebe gewinnen und vermehren lassen (3).

Schölers Team hat sich daher in der aktuellen Studie daran gemacht, genau solche Fibroblasten aus menschlichem Hodengewebe zu züchten – und deren Eigenschaften mit denen der Tübinger Zellen zu vergleichen. Das Resultat: In allen relevanten Tests gleichen sich die beiden Zellarten wie ein Ei dem anderen.

Auch die von Schölers Team gezüchteten Bindegewebszellen waren zwar in der Lage, Tumore zu bilden, wie die Pathologin Rebekka Schneider aus Zenkes Team nachwies. Feingewebliche Analysen zeigen jedoch, so die Forscherin, „dass es sich eindeutig nicht um die für Teratome charakteristischen Gewebe aus den drei verschiedenen Keimblättern der Embryonalentwicklung handelt. Vielmehr waren es reine Bindegewebstumore.“

Originalveröffentlichung:

Kinarm Ko, Marcos J. Araúzo-Bravo, Natalia Tapia, Julee Kim, Qiong Lin, Christof Bernemann, Dong Wook Han, Luca Gentile, Peter Reinhardt, Boris Greber, Rebekka K. Schneider, Sabine Kliesch, Martin Zenke, Hans R. Schöler

[Human adult germline stem cells in question.](#)

Arising from S. Conrad et al. Nature 456, 344–349 (2008)

Nature, 24. Juni 2010, doi:10.1038/nature09089

Nachweise:

1. http://www.nature.com/authors/editorial_policies/availability.html
2. Editorial (doi:10.1038/460933a) und Corrigendum (doi:10.1038/nature09089) von Nature, 20. August 2009, Seiten 933 und 1044
3. Chen AT, Fu YS, Reidy JA. Human testicular cultures. II. Sertoli cells. *In vitro* 11(5):313-321, 1975
4. Sabine Conrad, Markus Renninger, Jörg Hennenlotter, Tina Wiesner, Lothar Just, Michael Bonin, Wilhelm Aicher, Hans-Jörg Bühring, Ulrich Mattheus, Andreas Mack, Hans-Joachim Wagner, Stephen Minger, Matthias Matzkies, Michael Reppel, Jürgen Hescheler, Karl-Dietrich Sievert, Arnulf Stenzl, Thomas Skutella. Reply. Nature, 24. Juni 2010, doi:10.1038/nature09090

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