



Antonio Musarò

GESCHICHTEN ÜBER STAMMZELLEN

Vom Mythos des Prometheus
bis zur regenerativen Medizin





Antonio Musarò

GESCHICHTEN ÜBER STAMMZELLEN

Vom Mythos des Prometheus
zur regenerativen Medizin

© copyright 2025 by Carocci editore, Rom

Originalausgabe: *Storie di cellule staminali. Dal mito di Prometeo alla medicina rigenerativa* (Carocci, 2024)

Grafische Gestaltung von Ulderico Iorillo und Valentina Pochesci

Reproduktion gesetzlich untersagt (Art. 171 Gesetz 22. April 1941, Nr. 633). Dieser Band darf ohne Genehmigung nicht, auch nicht teilweise, reproduziert werden, und zwar mit keinem Mittel einschliesslich Fotokopie, auch nicht für eigene oder Lehrzwecke.



05 Vorwort

07 ERSTER TEIL GESCHICHTEN ÜBER STAMMZELLEN

08 Einführung

09 Was ist eine Zelle?

13 Die Rolle der Epigenetik

14 Ein bisschen Geschichte

15 Die Geheimnisse der Stammzellen

18 Das Differenzierungspotenzial der Stammzellen

20 Der seltsame Fall einer erwachsenen Zelle, die zum Kind wird

22 Der Mythos des Prometheus und die Regeneration von Geweben

24 Wenn wir Würmer wären, hätten wir die Fähigkeit, einen ganzen Organismus zu regenerieren

25 Warum kann der Mensch seine Organe nicht regenerieren?

27 Kann sich das adulte Gewebe von Säugetieren regenerieren?

30 Die Rolle der Mikroumgebung

34 Wenn eine Stammzelle „böartig“ wird: das Thema Tumore

34 Was wird bisher mit Stammzellen behandelt?

37 Die Zukunft der regenerativen Medizin: Drucken von Organen und Geweben mit Stammzellen als Tinte

39 Vom Mythos des Prometheus bis zur Kommerzialisierung der Wissenschaft

41 ZWEITER TEIL AMOS' TRAUM: DIE GEHEIMNISSE DER STAMMIS

55 Glossar



VORWORT

Was wissen wir über die Auswirkungen der wissenschaftlichen Forschung und der medizinischen Praxis auf unser tägliches Leben? Von welcher „Leidenschaft“ und von welchen Motivationen werden Forschende und Angehörige der Gesundheitsberufe angetrieben? Was wissen wir über ihren Beruf?

Die Gesellschaft ist in vielerlei Hinsicht bemüht, der Allgemeinheit die Wissenschaft und ihre Leistungen näherzubringen. Denken wir beispielsweise nur an die zahlreichen Broschüren, welche die Bedeutung eines gesunden Lebensstils und ganz allgemein das Wohlbefinden anpreisen. Die Schule trägt natürlich auch ihren Teil dazu bei, indem sie die Grundsätze der wissenschaftlichen Alphabetisierung lehrt und für eine Reihe von Themen sensibilisiert, die den Aufbau einer wissenschaftlichen Kultur für junge Menschen fördert.

Das Projekt *Let's Science!* – realisiert durch die IBSA Foundation für wissenschaftliche Forschung in Zusammenarbeit mit dem Dipartimento dell'educazione, della cultura e dello sport des Kantons Tessin (DECS – Departement für Bildung, Kultur und Sport) – ist auf der Grundlage eben dieser Überlegungen entstanden. Durch diese Partnerschaft konnten interessante Themenbereiche ermittelt werden, die unter Einbeziehung der im Kanton tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Angriff genommen wurden. So begegneten sich zwei häufig weit voneinander entfernte Realitäten – die wissenschaftliche Forschung und die Schule. Dadurch wurde der Dialog zwischen Fachkräften und Lernenden, die an den thematischen Workshops teilnahmen, gefördert und die Sensibilität für dieses Thema und seine Kommunikation weiterentwickelt.

Aber worum geht es denn genau in dem Projekt und was waren die Gründe für bestimmte strategische Entscheidungen? In der Wissenschaft und Forschung werden grosse Fortschritte erzielt, insbesondere in den Fachbereichen der Biomedizin. Die stetige Erweiterung der Forschungsgebiete erfordert ein permanentes Engagement, um stets auf dem neuesten Stand zu bleiben und sowohl eine historische Perspektive zu bewahren als auch die zahlreichen neuen Erkenntnisse zu integrieren. Wissenschaftlich korrekte Informationen in einer verständlichen Sprache eröffnen Jugendlichen die

Möglichkeit, sich den allgemein als „schwierig“ geltenden Themen anzunähern und sich dafür zu begeistern.

So entstand die Buchreihe *Let's Science!*, die das Panorama der wissenschaftlichen Themen, die in der Schule vertieft werden können, erweitern soll. Die fachübergreifenden und direkt mit der Gesundheit und dem Wohlbefinden des Menschen verbundenen Themenbereiche werden innovativ präsentiert.

So wird der wissenschaftliche Text von einer Geschichte begleitet, die auf den Erfahrungen von kantonalen Mittelschulklassen beruht. Diese haben mit Unterstützung ihrer Lehrkräfte Originalskripte verfasst, die anschliessend von Fachleuten der Branche jeweils in Comics übertragen wurden.

Wir möchten die Jugendlichen einladen, sich von den spannenden Forschungsgebieten von *Let's Science!* überraschen zu lassen, die wiederum neue Fragen aufwerfen und Anlass zu weiterführenden Diskussionen bieten. Und wer weiss, vielleicht wird ja eine oder einer dieser Leserinnen und Leser eines Tages selbst einen grossen Beitrag dazu leisten, die Komplexität des Lebens und das empfindliche Gleichgewicht zu verstehen, das ein gesundes und glückliches Leben ermöglicht. Viel Spass beim Lesen!

SILVIA MISITI

Direktorin der IBSA Foundation für wissenschaftliche Forschung

NICOLÒ OSTERWALDER

Pädagogischer Berater der Schulabteilung Naturwissenschaften (DECS)

Geschichten über Stammzellen

ERSTER TEIL



Bereits 1868 – dem Jahr, in dem der deutsche Biologe Ernst Haeckel den Begriff „Stammzellen“ einführte – wurde erkannt, dass es sich um ganz besondere Zellen handeln musste. Seitdem hat man viel über ihre biologischen Eigenschaften, ihre besonderen Qualitäten und ihre möglichen Anwendungen in der Medizin herausgefunden. Aber einige Studien auf diesem Gebiet haben Verwirrung gestiftet und unnötige sowie gefährliche Illusionen geschürt.

Seit einigen Jahren sind Stammzellen nicht mehr nur ein Thema für die Wissenschaft, sondern auch für die öffentliche Meinung, für politische und religiöse Institutionen, für kommerzielle Interessen und für therapeutische Entscheidungen. Warum so viel Lärm um diese Zellpopulationen? Was ist das Besondere an ihnen?

In diesem Buch werden wir versuchen, klare Antworten zu geben, indem wir auf einfache, aber präzise Weise die wissenschaftlichen Fortschritte aufzeigen, die es uns ermöglicht haben, die biologischen Eigenschaften von Stammzellen und ihr tatsächliches therapeutisches Potenzial besser zu verstehen.

Wir werden die biologische Geschichte dieser Zellen und ihre grundlegende Rolle im Verlauf der Entwicklung eines Organismus erzählen. Wir werden Geschichten von Kinderzellen (Stammzellen) erzählen, die sich spezialisieren und, sobald sie erwachsen sind, wieder zu Kindern werden können. Wir werden den antiken Mythos des Prometheus erzählen, der sich heute mit der regenerativen Medizin erneuert.

Wir betrachten all dies als Teil einer korrekten Information und als Grundlage dessen, was den „Wert des Wissens“ ausmacht.

Dieses Buch soll jungen Menschen die Möglichkeit bieten, wirklich Wissen zu erwerben, indem es ihre Neugier weckt und ihnen den richtigen Ansatz zum Erlangen von Wissen aufzeigt, nämlich die Bedeutung wissenschaftlicher Quellen, die rigoros korrekte und richtige Informationen garantieren.

Dies ist die Grundlage für den wissenschaftlichen, kulturellen und sozialen Fortschritt eines Landes und muss ein Ansporn für jeden Einzelnen sein, in seinem spezifischen Kompetenzbereich sein Wissen zu vertiefen, damit er

⊙ versteht, um zu kommunizieren;

- ⊙ versteht, um zu wählen;
- ⊙ versteht, um Gesetze zu erlassen;
- ⊙ versteht, um zu heilen.

Wir lernen, uns für die Wahrheit zu begeistern und den Zweifel zu lieben.

WAS IST EINE ZELLE?

Die **Zelle** stellt die strukturelle und funktionelle Einheit aller lebenden Organismen dar. Die einfachsten Organismen, wie z. B. Bakterien, bestehen aus einer einzigen Zelle und werden daher als einzellig bezeichnet. Komplexere Organismen hingegen, die aus zahlreichen Zellen bestehen, werden als mehrzellig bezeichnet.

Die Zelle hat eine klar definierte Struktur: Sie besteht aus einem **Kern**, in dem das genetische Material, d. h. die DNA, gespeichert ist, und dem **Zytoplasma**, das die zytoplasmatischen Organellen (Mitochondrien, Lysosomen, Ribosomen, endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat usw.) enthält, die für die Funktionen der Zelle sehr wichtig sind. Sie ist von einer Membran, der **Plasmamembran**, umgeben, die eine halbdurchlässige Barriere zwischen dem Zytoplasma und der extrazellulären Umgebung bildet [**Abbildung 1** 

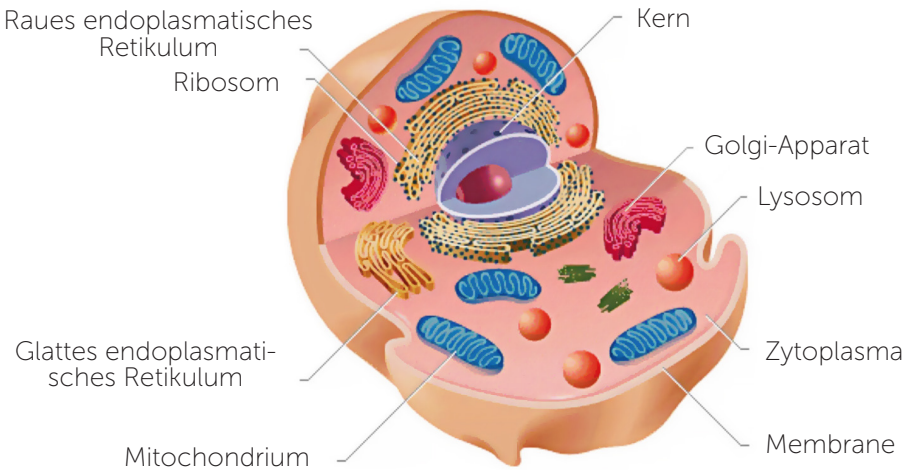
Sowohl der Zellkern als auch das Zytoplasma enthalten RNA, die direkt an der Proteinsynthese beteiligt ist.

Wir müssen uns die Zelle als eine Werkstatt vorstellen, in der verschiedene Abteilungen und Maschinen (die zytoplasmatischen Organellen) verschiedene Materialien produzieren, zusammensetzen, verändern, sortieren und recyceln, die nicht nur für die Zelle nützlich sind, die sie produziert, sondern auch für andere Zellpopulationen. Die Informationen für all dies befinden sich im Zellkern, der als Schaltzentrale die verschiedenen Aktivitäten der Zelle programmiert, koordiniert und reguliert.

Die **Mitochondrien**, die in grossen Mengen in der Zelle vorhanden sind, dienen als Kraftwerk, denn sie produzieren das ATP-Molekül (Adenosintriphosphat), d. h. die für alle Zellreaktionen und -funktionen benötigte Energie.



Abbildung 1 Darstellung einer Zelle



Mitochondrien sind auch für die interne Rückführung überschüssiger Kalziumionen (wichtige Botenstoffe) von entscheidender Bedeutung, da sie an der Regulierung der Konzentration dieser Ionen im Zytoplasma der Zelle beteiligt sind.

Die **Ribosomen** und das **raue endoplasmatische Retikulum** (so genannt, weil es unter dem Elektronenmikroskop Reliefs zeigt, die von Ribosomen gebildet werden, die an seiner Membran befestigt sind) stellen eine kleine Werkstatt dar, in der Proteine hergestellt und verarbeitet werden, die eigentlichen Bausteine des Lebens, d. h. die Moleküle, die die verschiedenen Funktionen der Zelle, der Gewebe und der Organe aktivieren, regulieren und steuern.

Das **glatte endoplasmatische Retikulum** hingegen hat keine Ribosomen und ist an der Synthese der Lipide, aus denen die Zellmembranen bestehen, und von Cholesterin und Steroidhormonen beteiligt. Das glatte endoplasmatische Retikulum ist besonders im Muskelgewebe ausgeprägt, wo es als Speicher für Kalziumionen dient, die auch für die Muskelkontraktion wichtig sind.

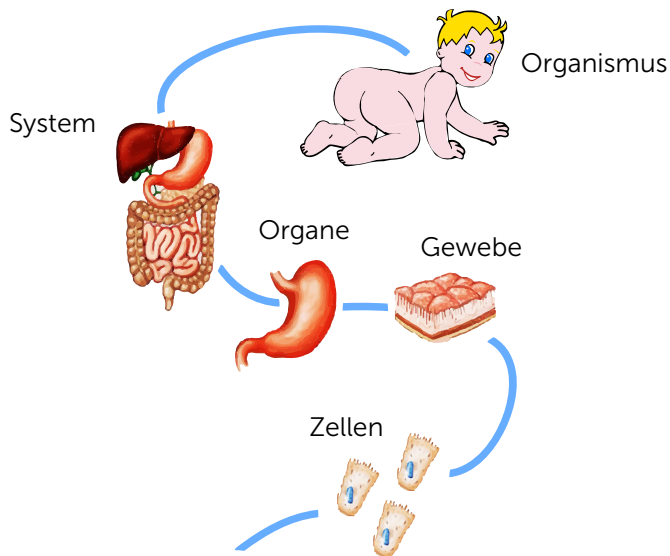
Der **Golgi-Apparat** besteht aus einer Reihe von verdichteten und gestapelten Membranblättchen. Er ist zusammen mit dem endoplasmatischen Retikulum an der Proteinmodifikation und -sortierung beteiligt. Viele Proteine müssen verändert werden, bevor sie ihre Funktion erfüllen können. Sie werden zu-

nächst im endoplasmatischen Retikulum umgewandelt und gelangen dann in den Golgi-Apparat, wo sie weitere und unterschiedliche Veränderungen erfahren. Sobald sie fertig sind (reife Proteine), werden sie sortiert und erreichen ihren „operativen“ Bestimmungsort: Sie können aus der Zelle ausgeschieden werden (in diesem Fall sprechen wir von Sekretion), oder sie verbleiben in der Zelle, die sie produziert hat, und werden ein integraler Bestandteil der Zellmembran oder der Zellorganellen.

Die **Lysosomen** sind wahre Entsorgungszentren für zelluläre Bestandteile, die beseitigt werden müssen: eine zelluläre „Verbrennungsanlage“! Man kann sie sich als Membranbeutel vorstellen, in denen spezielle Proteine und hydrolytische Enzyme eingeschlossen sind, die in der Lage sind, gezielt und kontrolliert grosse Moleküle, Mikroorganismen und gealterte Zellfragmente sowie Organellen abzubauen.

Zellen sind in der Regel nicht isoliert, sondern verbinden sich (in einer Art hierarchischer Organisation) zu Geweben, die sich wiederum zu Organen zusammenschliessen, welche komplexere Strukturen wie Apparate und Systeme bilden [**Abbildung 2** .

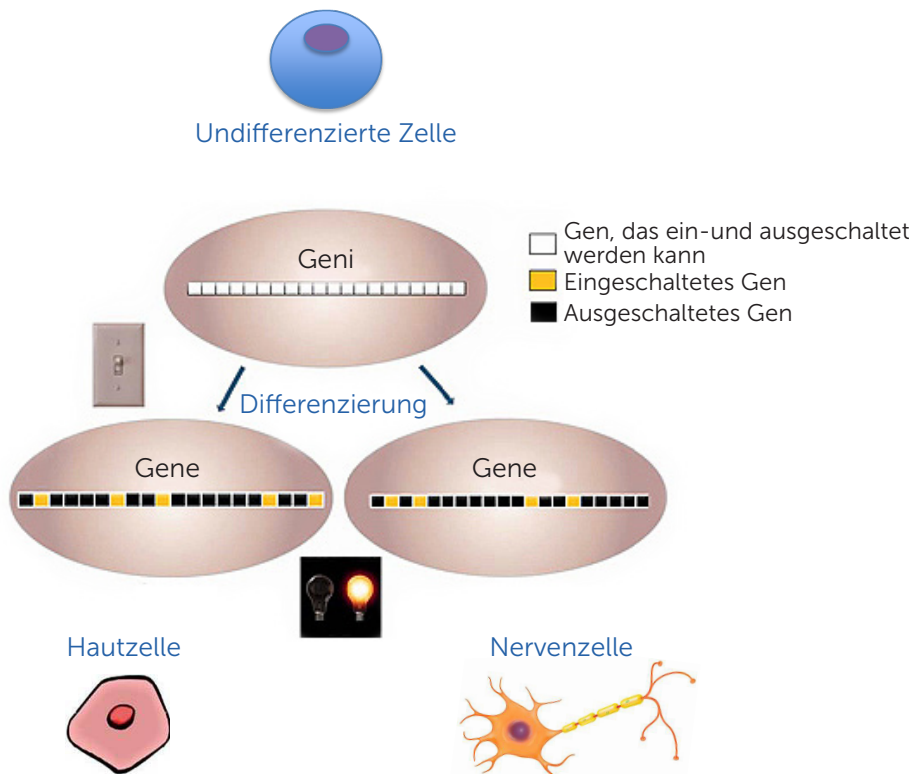
 **Abbildung 2** Hierarchische Darstellung eines lebenden Organismus: von der Zelle zum Organismus



In unserem Organismus haben die verschiedenen Gewebe, aus denen die Organe bestehen, **ausgereifte Zellen** (differenzierte Zellen), die sich morphologisch und funktionell stark voneinander unterscheiden (wie z. B. ein Neuron und ein rotes Blutkörperchen), obwohl sie alle aus einer einzigen befruchteten Eizelle (der Zygote) hervorgegangen sind. Aus molekularer Sicht ist **zelluläre Differenzierung** die Folge der unterschiedlichen Aktivierung einer kleinen Anzahl von Genen in ungleichen Zellen, im gleichen Organismus und zu unterschiedlichen Zeiten.

In einer differenzierten Zelle sind nur 10-20 % der Gene aktiv (d. h. sie werden in RNA transkribiert); der Rest ist inaktiv. Das bedeutet, dass in verschiedenen Zelltypen einige Gene eingeschaltet und andere unterschiedlich ausgeschaltet sein müssen [**Abbildung 3** ]. Insbesondere werden bestimmte Bereiche des

 **Abbildung 3** Epigenetische Aktivierung und Inaktivierung von Genen



Genoms dauerhaft **nicht exprimierbar** gemacht, so dass eine Zelle, die beispielsweise eine Differenzierung in eine Hautzelle vorgenommen hat, nicht die Gene aktivieren kann, die für die Differenzierung in Neuronen, die Zellen des Gehirns, erforderlich sind und umgekehrt. Durch die Wiederholung dieser Auswahl kann die Differenzierung immer weiter verfeinert werden, bis eine Zelle ihren endgültigen Differenzierungszustand erreicht.

DIE ROLLE DER EPIGENETIK

Wenn alle Zellen in unserem Körper die gleiche genetische Information, d. h. die gleiche DNA, enthalten, wie kommt es dann, dass sie sich in Form und Funktion unterscheiden? Wie kann sich eine „undifferenzierte“ Zelle gegenüber einer anderen spezialisieren?

Die Antwort liegt in der Epigenetik (im Griechischen bedeutet die Vorsilbe „epi“ „über“). Folglich bezeichnet der Begriff „Epigenetik“ etwas, das „über“ den Genen, also der DNA, liegt.) Epigenetik ist also der Prozess, **der es ermöglicht, bestimmte Gene ein- oder auszuschalten** und so die Differenzierung einer unreifen Zelle in Richtung eines bestimmten Phänotyps zu steuern. Alle verschiedenen Zellen eines Organismus haben eigentlich dasselbe genetische Erbe oder Genom; die phänotypische (auf das Aussehen bezogene) Vielfalt zwischen den verschiedenen Zelltypen ist jedoch auf die unterschiedliche Expression eines Teils des Genoms und seine **epigenetische Regulierung** in jedem Zelltyp zurückzuführen; dies bestimmt die unverwechselbaren morphologischen und funktionellen Merkmale, d. h. die Zellidentität.

Mindestens drei Systeme werden als Schlüsselemente für die Einleitung und Aufrechterhaltung epigenetischer Veränderungen angesehen:

- ⊙ DNA-Methylierung;
- ⊙ Chromatin-Modifikationen;
- ⊙ nicht-codierende RNAs.

Diese Systeme arbeiten oft zusammen, um bestimmte Gene zu einem bestimmten Zeitpunkt oder in einem bestimmten Zelltyp ein- oder auszuschalten.

Bei der **DNA-Methylierung** wird eine chemische Gruppe, die sogenannte Methylgruppe, an bestimmte Regionen der DNA angelagert. Dadurch wird die Transkription eines Gens unterdrückt.

Der Begriff **Chromatin-Modifikation** bedeutet, dass chemische (Acetyl-) Gruppen an Histone angefügt werden. Histone sind die Proteine, um die sich der DNA-Strang wickelt.

Die **nicht-codierenden RNAs** (ncRNAs) sind Moleküle, die im Gegensatz zur codierenden RNA nicht zur Herstellung von Proteinen verwendet werden. Unter den ncRNAs sind die microRNAs oder miRNAs, die aus 18 bis 22 Nukleotiden bestehen, die am häufigsten vorkommende Klasse (1 bis 5 %). Die miRNAs erkennen bestimmte Ziel-mRNAs und steuern deren Abbau oder die Unterdrückung der Proteintranslation. Für die Entdeckung der miRNAs im Jahr 1993 erhielten Victor Ambros und Gary Ruvkun 2024 den Nobelpreis für Medizin.

Nach Abschluss des Entwicklungsprozesses können die Zellen in unseren Geweben durch andere Zellen ersetzt werden, z. B. aufgrund der Alterung der Zellen selbst oder weil sie beschädigt sind. Gewebe sind in der Tat dynamische Strukturen, da sie sich in einem dynamischen Gleichgewicht zwischen Zelltod und Zellerneuerung befinden, um die Grösse und die funktionellen Eigenschaften des Gewebes während des Erwachsenenlebens zu erhalten.

Blut- oder Hautzellen zum Beispiel erneuern sich im Laufe eines Lebens mit einer ziemlich hohen Geschwindigkeit. Das bedeutet, dass das Gewebe eine Reserve von Zellen haben muss, die bereit sind, einzuspringen, wenn Zellpopulationen erneuert oder ersetzt werden müssen, weil sie altern, beschädigt oder tot sind: die **Stammzellen**!



EIN BISSCHEN GESCHICHTE

Der Begriff Stammzelle tauchte in der wissenschaftlichen Literatur erstmals 1868 in den Arbeiten des bedeutenden deutschen Biologen Ernst Haeckel auf, der den Begriff in zweierlei Hinsicht verwendete: als Bezeichnung für die einzelligen Vorfahren aller mehrzelligen Organismen und für die befruchtete Eizelle, aus der alle Zellen des Organismus hervorgehen.

In der Folge begannen andere führende Wissenschaftler wie August Weismann (1885), Alexander Maximow (1908), Wera Dantschakoff (1908) und Ernst Neumann (1912), den Begriff Stammzelle zu verwenden, um einzelne Vorläuferzellen einer Zelllinie (wie beispielsweise Blutzellen) zu bezeichnen.

In den letzten Jahren ist das Interesse an Stammzellstudien sowohl in der Wissenschaft als auch in der Öffentlichkeit enorm gestiegen. Allerdings herrscht oft grosse Verwirrung darüber, was Stammzellen wirklich sind, wie sie zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden können und welche Risiken bei unsachgemässer Verwendung bestehen.

DIE GEHEIMNISSE DER STAMMZELLEN

Die Stammzelle hat besondere Eigenschaften, die sie von anderen Zellen unterscheiden. Insbesondere muss sie in der Lage sein:

1. sich durch Mitose mehrfach zu teilen und dabei den undifferenzierten Zustand beizubehalten.

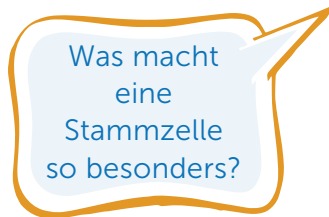
Diese Eigenschaft der Selbsterhaltung (im Englischen self renewal, Selbsterneuerung) wird oft mit der Fähigkeit in Verbindung gebracht, Zellen zu bilden, die in Gruppen zusammen bleiben und, von einer einzigen Mutterzelle abstammend, Zellklone bilden. Wenn eine Tochterzelle dann zur Differenzierung (Spezialisierung) veranlasst wird, tritt sie zunächst in einen vorüber-

gehenden Zustand schneller Proliferation ein, verlässt dann den Zellzyklus und führt ihr endgültiges Differenzierungsprogramm aus, d. h. sie spezialisiert sich [**Abbildung 4** 

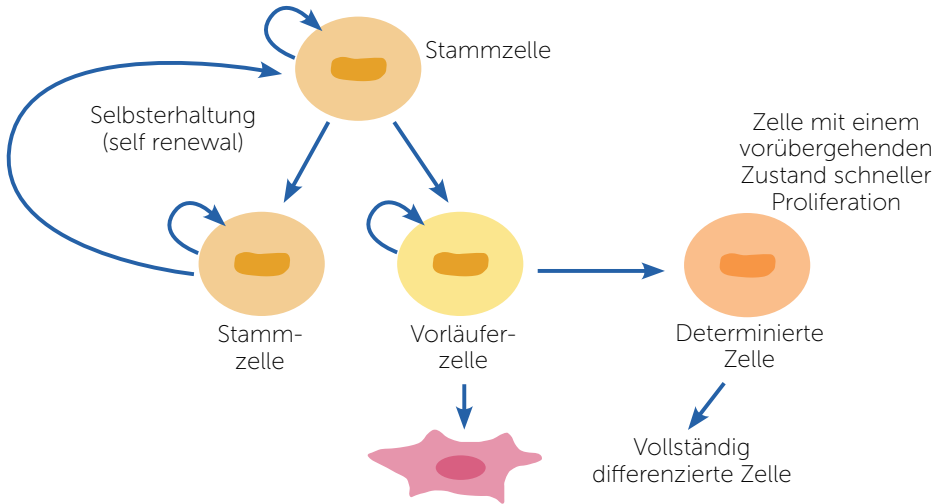
2. sich in reife Zelltypen zu differenzieren/zu spezialisieren;

3. sich sehr langsam zu teilen.

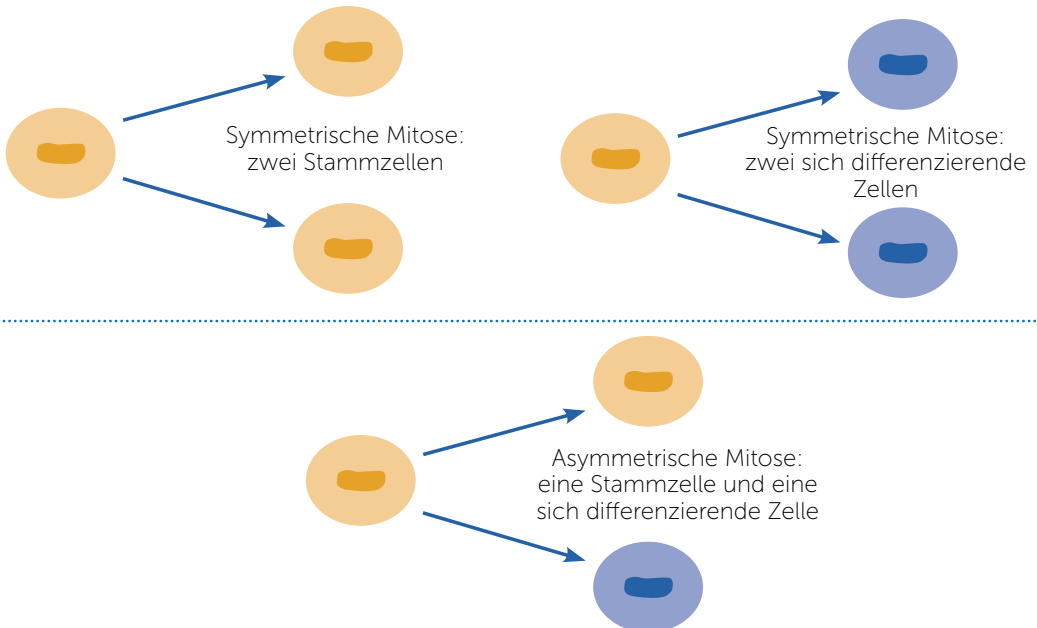
Wie können sich Stammzellen vermehren, ohne sich zu differenzieren, und gleichzeitig differenzierungsfähige Zellen erzeugen? Basierend auf diesen Eigenschaften gibt es zwei Arten der **mitotischen Teilung**, die als symmetrisch und asymmetrisch bezeichnet werden [**Abbildung 5** 



 **Abbildung 4** Schematische Darstellung der Eigenschaften einer Stammzelle



 **Abbildung 5** Symmetrische und asymmetrische Mitose



Bei der **symmetrischen Mitose** bringt eine Stammzelle zwei Tochterzellen hervor, die entweder beide wie die Mutterzelle Stammzellen bleiben oder beide anschliessend zur Differenzierung, d. h. zur Spezialisierung, veranlasst werden.

Symmetrische Stammzellteilungen werden z. B. während der Embryonalentwicklung beobachtet oder wenn im Erwachsenenalter eine Erhöhung der Stammzellenzahl erforderlich ist, um umfangreiche Schäden zu reparieren.

Die **asymmetrische Mitose** ermöglicht es der Stammzelle, zwei Tochterzellen mit unterschiedlichen Bestimmungen hervorzubringen: Eine bleibt eine Stammzelle und ermöglicht so die Aufrechterhaltung eines konstanten Vorrats an Stammzellen; die andere wird zur ersten Vorläuferzelle und schlägt den Weg zur Differenzierung ein, der sie zu einer spezialisierten Zelle innerhalb eines Gewebes werden lässt. Die Vorläuferzelle kann sich wiederum teilen und dann differenzieren.

Die Störung von Mechanismen, die das Gleichgewicht zwischen Stammzellenerneuerung und -differenzierung gewährleisten, ist die Ursache für einige Krankheiten.

Im einfachsten Fall verlieren die Stammzellen die Fähigkeit, sich selbst zu erhalten, wodurch das Gewebe die Fähigkeit verliert, reife Zelltypen zu erneuern und so seine Funktionalität zu bewahren.

In anderen Fällen ist das gleiche Ergebnis (Verlust von Funktionselementen) zu beobachten, jedoch aus diametral entgegengesetzten Gründen: Wenn ein Gewebe wiederholt oder chronisch geschädigt wird, werden die Stammzellen „überlastet“, da sie die ständige Nachfrage nach neuen reifen Zellen bewältigen müssen, und das Fortbestehen dieses Zustands kann zu einer allmählichen Erschöpfung des Stammzellenbereichs führen.

Wenn schliesslich eine Stammzellpopulation beginnt, sich unkontrolliert zu erneuern, weil sie z. B. Genveränderungen/Mutationen erfahren hat, könnte ein Mechanismus in Gang gesetzt werden, der die Entstehung von Tumoren verursacht.



DAS DIFFERENZIERUNGSPOTENZIAL DER STAMMZELLEN

Stammzellen werden nach ihrem Spezialisierungspotenzial klassifiziert, d. h. nach ihrer Fähigkeit, sich in die verschiedenen Zelltypen eines Organismus zu differenzieren [**Abbildung 6** 

- ⊙ Totipotenz: Fähigkeit zur Differenzierung in alle Zelltypen;
- ⊙ Pluripotenz: Fähigkeit zur Differenzierung in viele Zelltypen;
- ⊙ Multipotenz: Fähigkeit zur Differenzierung in eine begrenzte Anzahl von Zelltypen;
- ⊙ Uni-Bi-Potenz: Fähigkeit zur Differenzierung in einen oder zwei Zelltypen.

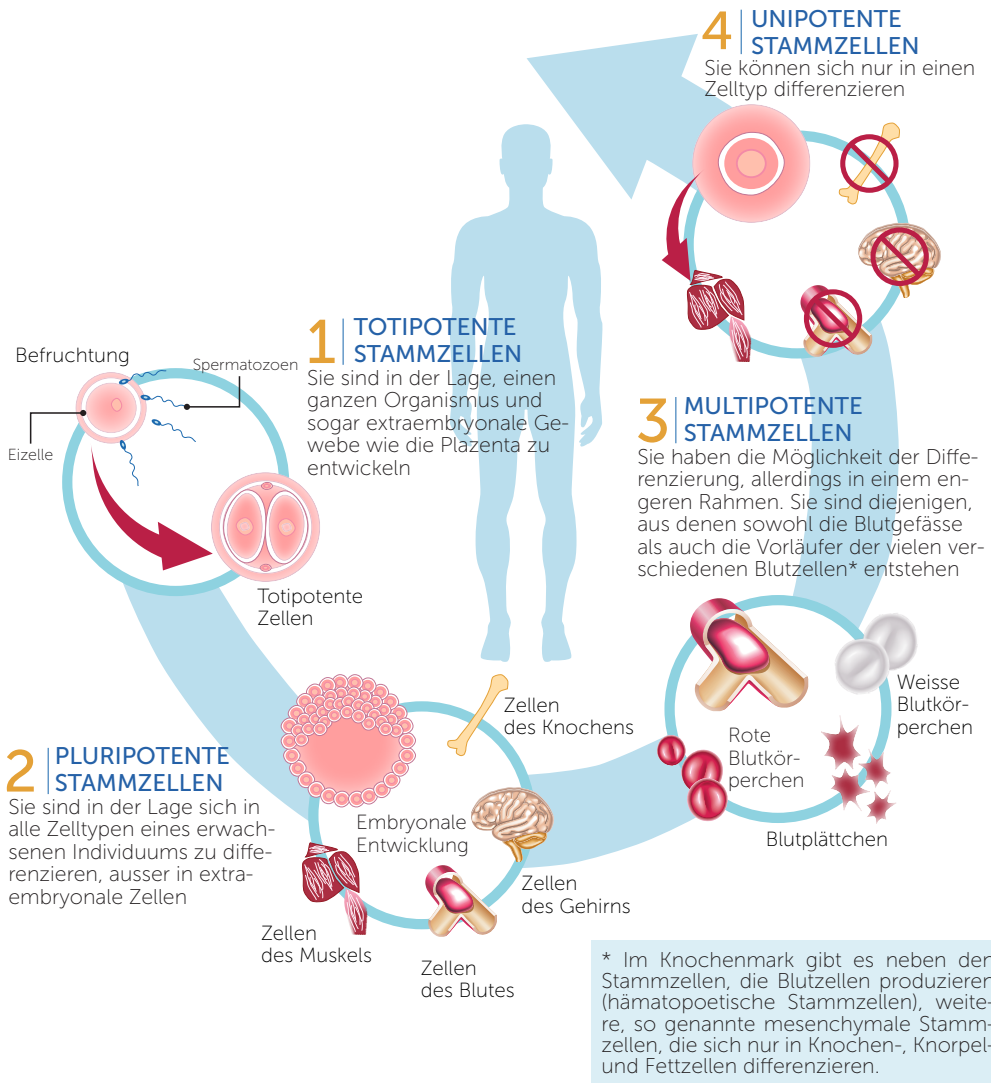
Das Entwicklungspotenzial von Stammzellen nimmt im Laufe der Embryonalentwicklung bis hin zum Erwachsenenalter ab.

Die einzigen Zellen, die als **totipotente** Stammzellen betrachtet werden können, sind die befruchtete Eizelle, die als Zygote definiert ist, und die Blastomere, d. h. die Zellen der Morula (Embryo von 2-4 Tagen Entwicklungszeit). Totipotente Stammzellen sind in der Lage, einen ganzen Embryo hervorzubringen.

Die **pluripotenten** Stammzellen befinden sich im innersten Teil der Blastozyste, d. h. des eine Woche alten Embryos, und lassen die 3 Keimblätter (Endoderm, Mesoderm und Ektoderm) entstehen, aus denen alle Zelltypen der verschiedenen Gewebe, Organe und Apparate eines lebenden Organismus hervorgehen.

Bei der Geburt verringert sich das Potenzial für eine Spezialisierung der Stammzellen noch mehr. Die **multipotenten** Stammzellen sind in der Tat bei Erwachsenen zu finden und haben die Fähigkeit, verschiedene Zelltypen hervorzubringen, aber nur innerhalb des Gewebes, in dem sie sich befinden. Ein typisches Beispiel sind hämatopoetische Stammzellen (die im Knochenmark ansässig sind), die alle Arten von reifen Blutzellen erzeugen, oder mesenchymale Stammzellen (ebenfalls im Knochenmark ansässig, aber mit anderen Funktionen), aus denen verschiedene Arten von Bindegewebszellen entstehen können, wie z. B. die Zellelemente des eigentlichen Bindegewebes (Fibroblasten und Adipozy-

 **Abbildung 6** Schematische Darstellung des Spezialisierungspotenzials einer Stammzelle



ten), die Chondrozyten des Knorpels und die Osteoblasten des Knochengewebes. Die **unipotenten** Stammzellen sind schliesslich diejenigen des adulten Gewebes, die sich in eine einzige Linie differenzieren können. Hautstammzellen oder Satellitenzellen der Skelettmuskulatur sind ein typisches Beispiel für unipotente Stammzellen.



DER SELTSAME FALL EINER ERWACHSENEN ZELLE, DIE ZUM KIND WIRD

1998 war das Jahr der grössten technologischen Erfolge bei der Erforschung der Stammzellen und ihres therapeutischen Potenzials.

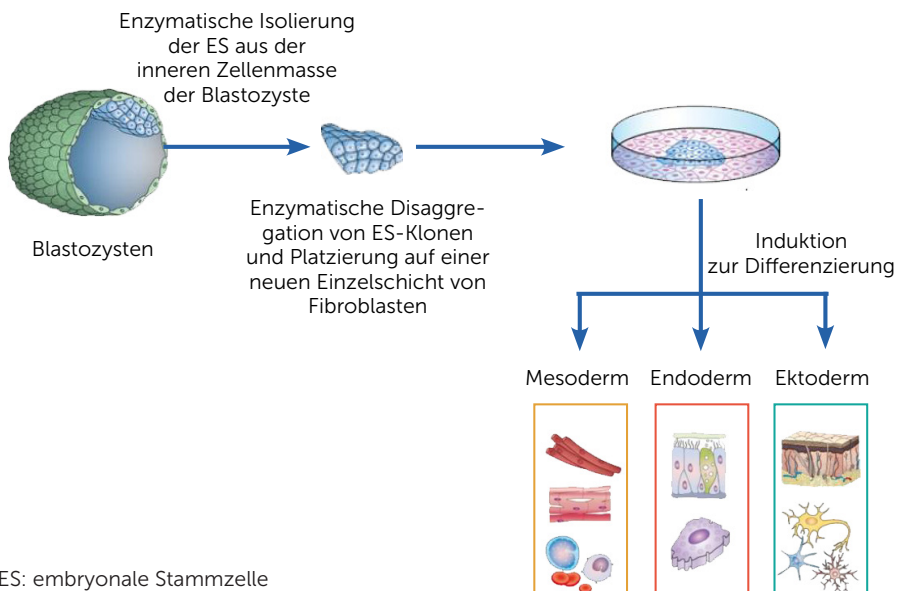
Können Stammzellen zur Heilung von Krankheiten eingesetzt werden?

James Thomson isoliert und kultiviert zum ersten Mal embryonale Stammzellen aus menschlichen Blastozysten, nachdem Martin Evans in den 70er Jahren bahnbrechende Studien an murinen Blastozysten (d. h. von Mäusen) durchgeführt hatte.

Embryonale Stammzellen werden aus der inneren Zellmasse der Blastozyste isoliert, durch Verdauungsenzyme aufgespalten und auf einem Nährboden aus Fibroblasten oder anderen Zellpopulationen, den sogenannten Nährzellen, kultiviert [Abbildung 7].



Abbildung 7 Isolierung, Disaggregation und Induktion der Differenzierung einer Stammzelle



Es wurde nachgewiesen, dass eine embryonale Stammzelle, um ihren undifferenzierten Zustand zu bewahren, embryonale Transkriptionsfaktoren (die wie Dirigenten die Expression anderer Gene regulieren!) wie Oct4 und Nanog exprimieren und im Wachstumsmedium ständig das Zytokin LIF (Leukemia Inhibitory Factor) erhalten muss.

Die einfache Entfernung von LIF aus dem Kulturmedium reicht aus, um die Expression von Oct4 und den Proteinen des Nanog-Kreislaufs zu reduzieren und die spontane Differenzierung der embryonalen Stammzellen in Richtung der drei für den Embryo typischen Differenzierungsschichten zu fördern: Ektoderm (z. B. Keratinozyten der Haut, Neuronen und Gliazellen), Mesoderm (z. B. Skelettmuskelzellen, Herz- und Blutzellen) und Endoderm (z. B. Leber- und Darmepithelzellen).

Auf der Grundlage dieser wichtigen Studien gelang es der Forschungsgruppe von Shinya Yamanaka an der Universität Kyoto im Jahr 2006, adulte Zellen zu reprogrammieren.

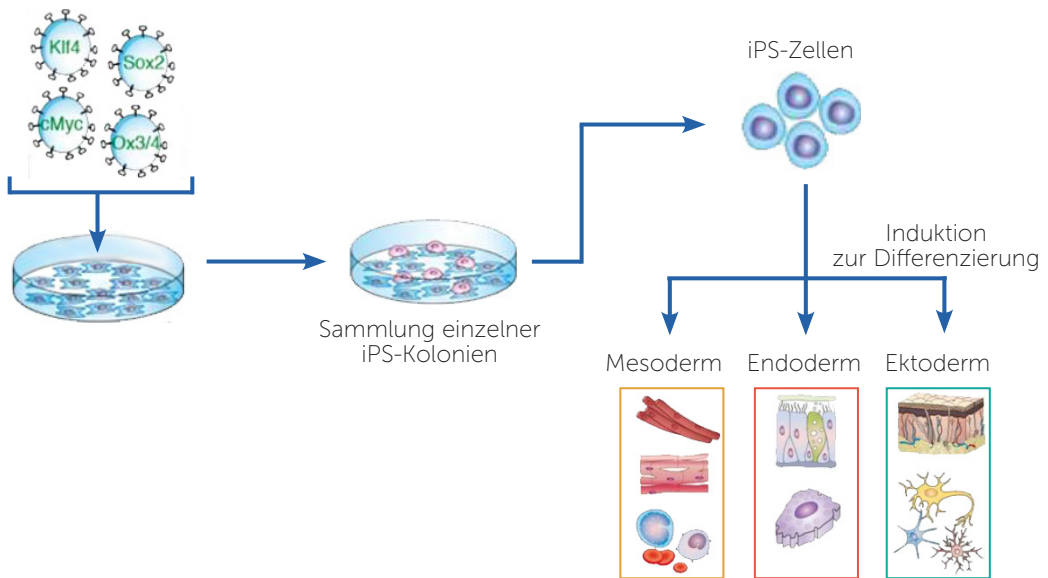
Durch die Einführung von vier Schlüsselgenen embryonaler Stammzellen (Oct-3/4, Sox2, c-Myc und Klf4) in adulte Fibroblasten versetzt Yamanaka die Fibroblasten in das Pluripotenzstadium zurück, das dem der embryonalen Stammzellen in der Blastozyste ähnelt.

Diese Zellen, die **induzierte pluripotente Stammzellen** (iPS, induced Pluripotent Stem Cell) genannt werden, verhalten sich wie embryonale Stammzellen und sind in der Lage, alle Zelltypen in einem Organismus hervorzubringen. Es wird auch gezeigt, dass die iPS der Maus, die wieder in eine Blastozyste eingesetzt werden, wie echte embryonale Stammzellen in der Lage sind, sich in alle Gewebe des Fötus zu differenzieren und auch lebensfähige und fruchtbare Nachkommen zu erzeugen [**Abbildung 8** 

Die Entdeckung zeigte, dass es möglich ist, eine bereits spezialisierte Zelle mit nur vier Transkriptionsfaktoren in den pluripotenten Zustand zu versetzen. Eine erwachsene Zelle kann also umprogrammiert werden, um wieder zu einem „Kind“ zu werden.

Diese Technik hat die Forschung auf dem Gebiet der **regenerativen Medizin** revolutioniert, d. h. dem Zweig der Medizin, der darauf abzielt, durch Krankheit oder Trauma geschädigtes Gewebe oder Organe durch Regeneration

Abbildung 8 Schematische Darstellung der Erzeugung und Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS)



oder Ersatz von Zellen zu reparieren. Heute ist es möglich, ausgehend von einer einfachen Hautzelle, in wenigen Wochen iPS-Zellen zu erhalten und in vitro jeden beliebigen differenzierten Zelltyp zu erzeugen.

Das Potenzial der iPS ist enorm und kann eine brauchbare Alternative für die Behandlung degenerativer Krankheiten sein. Allerdings weisen die iPS noch einige Nachteile auf, darunter die Möglichkeit, Tumore zu erzeugen. Bevor die iPS zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden können, sind daher weitere wissenschaftliche Grundlagenkenntnisse und klinische Studien erforderlich.

DER MYTHOS DES PROMETHEUS UND DIE REGENERATION VON GEWEBEN

Stammzellen sind sowohl während der Embryonalentwicklung wichtig, um alle Zelltypen im Körper hervorzubringen und die Gewebe selbst zu entwickeln,

Wie repariert ein Gewebe eine Verletzung? Können sich alle Gewebe regenerieren?

als auch im Erwachsenenalter, um Gewebe zu erneuern. Denn adulte Gewebezellen haben die Fähigkeit, abgestorbene Zellen zu ersetzen oder beschädigtes Gewebe zu reparieren.

Das Konzept der Geweberegeneration taucht wahrscheinlich zum ersten Mal in einer berühmten Figur der griechischen Mythologie auf, Prometheus, von dem Hesiod, Aischylos und Platon sprechen

[**Abbildung 9**]. Prometheus, einer der Titanen, Sohn des Japetus und der Klymene, versties gegen eines der strengsten Gesetze der alten Götter, indem er ihnen das Feuer stahl, um es den Menschen zu geben.

Die Strafe war schrecklich: Jupiter kettete Prometheus an einen riesigen Felsen des Kaukasusgebirges, wo jeden Tag ein grosser Adler seinen Bauch aufriss und seine Leber mit seinem Hakenschnabel verschlang; in der Nacht wuchs die Leber nach, die Wunden heilten, und am nächsten Morgen musste sich Prometheus erneut der Tortur unterziehen. Zum Glück für Prometheus waren seine Haut und seine Leber gut auf die tägliche Erneuerung vorbereitet, denn sowohl Haut als auch Leber gehören zu den Geweben mit dem höchsten Regenerationspotenzial.

 **Abbildung 9** Der Mythos des Prometheus (6. Jahrhundert v. Chr.).



Sicherlich wussten die alten Griechen nichts von den molekularen und zellulären Mechanismen, die der Wundheilung und Leberregeneration zugrunde liegen, oder vielleicht war die Wahl nicht ganz zufällig. Hätte der Adler als Mahlzeit ein anderes Organ als die Leber gewählt, z. B. das Herz oder das Gehirn, hätte der arme Prometheus die schreckliche Strafe nicht überlebt!

Heute wissen wir, dass die Gewebe unseres Körpers während unseres gesamten Lebens einem **kontinuierlichen Erneuerungsprozess** unterliegen und bestimmte Schäden, die durch Krankheiten oder Traumata verursacht wurden, reparieren können.

Wir wissen auch, dass sich die Hautzellen ständig erneuern, auch ohne Trauma, und dass jedes Jahr etwa 10 % aller Knochen in unserem Körper erneuert werden; das Skelett, das wir mit vierzig Jahren haben, ist völlig anders als das zwanzig Jahre alte Skelett!



WENN WIR WÜRMER WÄREN, HÄTTEN WIR DIE FÄHIGKEIT, EINEN GANZEN ORGANISMUS ZU REGENERIEREN

In *Also sprach Zarathustra* schrieb der Philosoph Friedrich Nietzsche:

„Ihr habt den Weg vom Wurm zum Menschen gemacht, und vieles ist in euch noch Wurm“.

Diese einzigartige Überlegung könnte auch auf die menschliche Genetik zutreffen und legt nahe, dass der Mensch vielleicht viele Dinge vom Wurm übernommen hat (nicht nur den Charakter!).

Viele der Gene, die die Entwicklungs- oder Alterungsprozesse eines Wurms regulieren, zum Beispiel des als *Caenorhabditis elegans* bekannten Wurms, sind auch bei Säugetieren, einschliesslich des Menschen, gefunden worden. Es ist also wahr, dass noch ein Wurm im Menschen steckt, wie Nietzsche behauptete!

Warum regenerieren sich manche Gewebe besser als andere, und können manche Tiere ganze Organe in wenigen Tagen regenerieren?

Anders als der Wurm hat der Mensch jedoch die Fähigkeit verloren, ganze Körperteile zu regenerieren, wenn diese amputiert oder schwer beschädigt sind.

👉 WARUM IST DER MENSCH NICHT IN DER LAGE, SEINE ORGANE ZU REGENERIEREN?

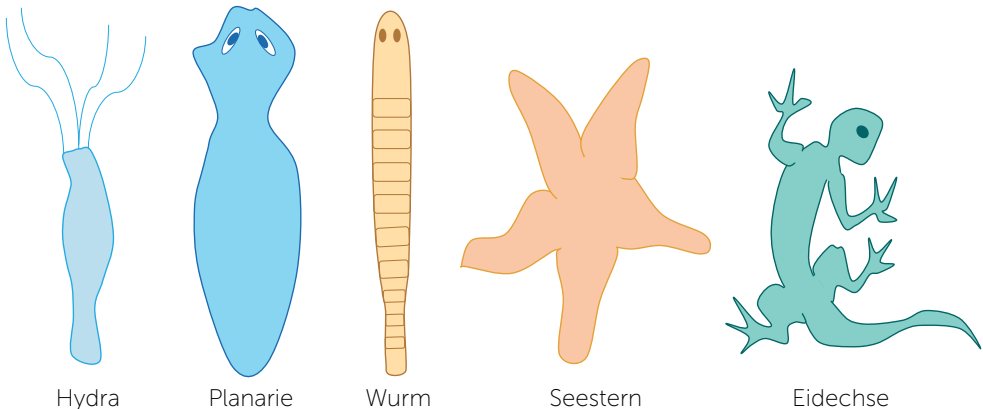
Der Schweizer Naturforscher Abraham Trembley führte im 18. Jahrhundert eine Reihe von Studien über die Hydra, einen Süßwasserpolyphen, durch. Dank seiner aussergewöhnlichen Geschicklichkeit gelang es Trembley, die Hydra sowohl horizontal als auch vertikal zu zerschneiden und so experimentell zu beweisen, dass sich aus jeder Hälfte der fehlende Teil regenerieren konnte.

Dieser erstaunliche Regenerationsmechanismus (bekannt als **bidirektionale Regeneration**) wurde auch bei anderen einfachen Tierarten wie den Planarien beobachtet, dem Seestern und dem Meereswurm [Abbildung 10 📖].

Das aussergewöhnliche Regenerationspotenzial, das bei diesen Tierarten zu beobachten ist, hat sich im Laufe der Evolution leider nicht erhalten.

Tierarten, die auf der Evolutionsskala eine Stufe höher stehen als die Hydra, die Planarie oder der Wurm, wie die **Amphibien** und die **Reptilien**, sind

📖 **Abbildung 10** Tierarten mit hoher Regenerationsfähigkeit



nicht in der Lage, einen ganzen Körper zu regenerieren, wenn er halbiert wird. Sie haben sich jedoch die erstaunliche Fähigkeit bewahrt, ganze Körperteile zu regenerieren, wie z. B. Gehirn, Herz, Rückenmark, Darm, Netzhaut und sogar ein Gliedmass (unidirektionale Regeneration).

Weiter oben auf der evolutionären Leiter kommen wir zu Säugetieren und dann zum **Menschen**, der die Fähigkeit verloren hat, ganze Körperteile zu regenerieren, während er die Fähigkeit behalten hat, verschiedene Gewebe nach einem Trauma oder einer Krankheit zu reparieren.

Wir können daher die Geweberegeneration als einen uralten Prozess betrachten, der im Laufe der Evolution aus noch nicht vollständig geklärten Gründen verloren gegangen ist oder zum Schweigen gebracht wurde.

Die grundlegende Frage lautet daher: Was unterscheidet die Geweberegeneration einer Amphibie von der eines höheren Organismus?

Wir wissen heute, dass der Kern der Regeneration bei den Schwanzlurchen (einer Klasse von Amphibien) eine Struktur ist, die **Blastem** genannt wird. In diesem Regenerationszentrum verlieren die Zellen, aus denen die verschiedenen Gewebe bestehen (z. B. Haut, Muskeln, Knochen, Knorpel, Nervenenden), ihre Spezialisierung als differenzierte Zellen und „kehren zurück“, indem sie einen **Prozess der Entdifferenzierung** und Proliferation durchlaufen.

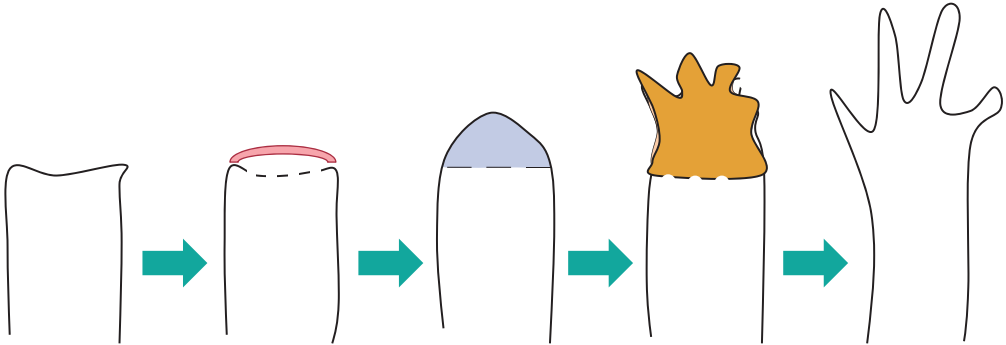
Das Endergebnis ist, dass selbst vollständig spezialisierte Zellpopulationen sich entdifferenzieren, erneut in den Zellzyklus eintreten und einen neuen Differenzierungsprozess durchlaufen, um eine getreue Nachbildung des amputierten Körperteils zu rekonstruieren [**Abbildung 11** 

Das Besondere an der Blastembildung ist, dass die Zellen, die sich entdifferenzieren, zum Teil die Erinnerung an das verlieren, was sie vorher waren, und zu Zellen mit einer grossen Entwicklungsvariabilität werden. Mit anderen Worten: Eine Muskelzelle, die sich entdifferenziert und dann zur erneuten Differenzierung veranlasst wird, ist in der Lage, sowohl neue Muskeln als auch andere Zelltypen als die ursprünglichen zu bilden, beispielsweise Knochen und Knorpel.

Dies zeigt, dass das Blastem ein erstaunliches Beispiel für zelluläre Plastizität darstellt, bei dem mehrere Faktoren einen effizienten Reparaturprozess orchestrieren.



Abbildung 11 Schematische Darstellung der morphologischen Veränderungen bei der Regeneration eines amputierten Gliedes bei Amphibien



48 Stunden nach der Amputation ist die dünne Epidermisschicht (rosafarbenes Segment) zu erkennen, die die Amputationsregion bedeckt. Nach etwa 14 Tagen beginnt sich ein Blastem zu bilden, das durch Entdifferenzierung und Zellproliferation gekennzeichnet ist. In den späteren Stadien (35-40 Tage nach der Amputation) beginnen die Blastem-Zellen sich erneut zu differenzieren und bilden eine exakte Kopie des amputierten Gliedes.

Für die moderne Wissenschaft ist es daher faszinierend, die Entwicklung eines Blastems bei höheren Arten nachzuahmen und die molekulare Grundlage der Entdifferenzierung zu ermitteln.



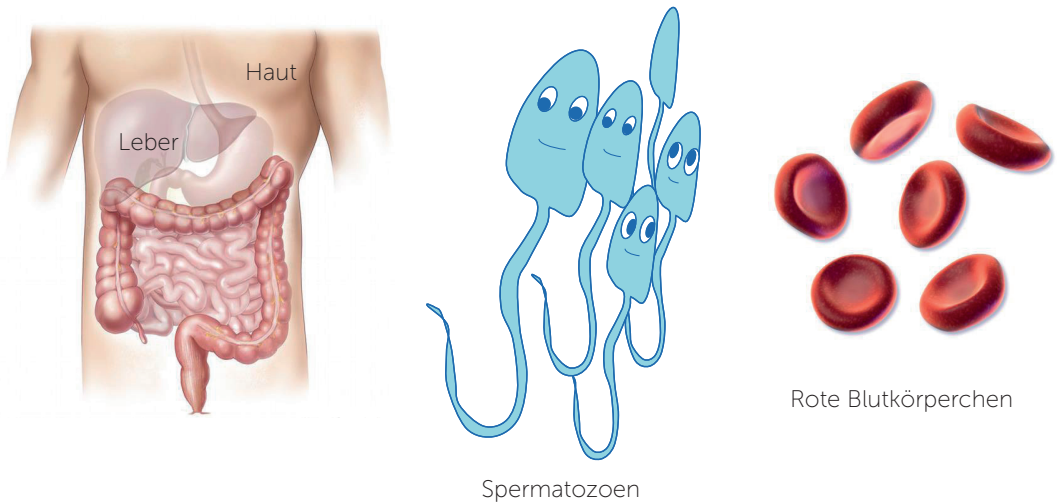
KANN SICH DAS ADULTE GEWEBE VON SÄUGETIEREN REGENERIEREN?

Bei höher entwickelten Tierarten scheinen Reparatur- und Regenerationsprozesse durch Mechanismen zu erfolgen, die sich weitgehend von denen der Blastembildung unterscheiden.

Die Geschichte der Geweberegeneration und -erneuerung findet ihren berühmtesten Forscher in Giulio Bizzozero, dem bedeutendsten italienischen Histologen und Hygieniker des 19. Jahrhunderts. Gerade aus seiner ersten Intuition heraus wird sich das Studium der Stammzellen später systematisch entwickeln.

Bizzozero hatte festgestellt, dass einige Zellen im Körper, wie z. B. die roten Blutkörperchen, Spermatozoen, Keratinozyten [Abbildung 12 , ständig

Abbildung 12 Gewebe mit hohem Zellumsatz



ersetzt werden, allerdings ging man davon aus, dass diese Fähigkeit nur für bestimmte Teile des Organismus möglich sei und dass Muskeln, Herz und Gehirn Einschränkungen in ihren Reparaturmechanismen aufweisen würden.

Er unterschied daher zwischen labilen und stabilen Geweben. Zellen von labilen Geweben, wie Haut und Blut, haben eine kurze Lebensdauer und werden durch andere, nicht differenzierte Zellen ersetzt. Zellen von stabilen Geweben hingegen bleiben ein Leben lang erhalten. Beispiele für stabile Elemente sind laut Bizzozero die willkürlichen Muskeln, das Herz und das Nervengewebe.

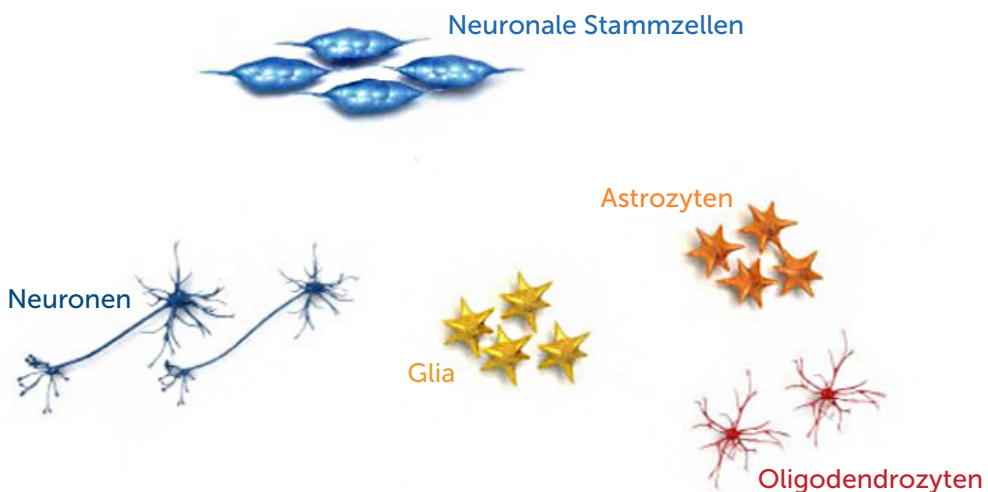
Es besteht kein Zweifel daran, dass einige Organe wie die Leber und die Haut oder Zelltypen wie Blutzellen ein höheres Regenerationspotenzial haben als andere Organe wie das Herz oder das Gehirn. Es ist jedoch inzwischen erwiesen, dass auch Gewebe, die ursprünglich als stabil galten, ihre Zellen erneuern können.

Jahrzehntelang wurde die Neurobiologie von dem Dogma des Nobelpreisträgers Santiago Ramón y Cajal beherrscht, der Anfang des 20. Jahrhunderts schrieb: „Sobald die Embryonalentwicklung abgeschlossen ist, sind die Quellen für Wachstum und Regeneration unwiederbringlich erschöpft.“ In der Praxis ging man davon aus, dass das Gehirn nur Neuronen verlieren, aber keine

neuen Neuronen produzieren kann. Erst Ende der 90er Jahre konnte zunächst an Modellorganismen wie Mäusen eindeutig nachgewiesen werden, dass auch das erwachsene Gehirn über Stammzellreserven verfügt, die Prozesse der **Neurogenese**, d. h. Prozesse der Regeneration von geschädigtem Nervengewebe oder der Zellerneuerung, aktivieren können. Es hat sich gezeigt, dass neuronale Stammzellen, die aus dem erwachsenen Gehirn isoliert und in vitro kultiviert wurden, das Potenzial behalten, sich in Zelltypen zu differenzieren, die für das Nervensystem typisch sind, wie Neuronen und Gliazellen (hauptsächlich Astrozyten und Oligodendrozyten) [**Abbildung 13** ].

Produziert das erwachsene menschliche Gehirn wirklich neue Neuronen, wie es zum Beispiel bei Mäusen und anderen einfacheren Tierarten der Fall ist? Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten, vor allem weil es schwierig ist, die Neurogenese (die Bildung neuer Neuronen) in einem Organismus wie dem Menschen zu untersuchen. In Studien wurde beobachtet und geschätzt, dass im erwachsenen menschlichen Gehirn täglich etwa 1'400 Hippocampus-Neuronen (eine der aktivsten Regionen des Gehirns, Sitz von Gedächtnis und Lernen) gebildet werden. Neue Erkenntnisse beim Menschen, die in der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht wurden, dämpfen jedoch den Enthusiasmus. Es wurde nachgewiesen,

 **Abbildung 13** Neuronale Stammzellendifferenzierung



dass ein alternativer Mechanismus zur Neurogenese darin besteht, bestimmte Nervenzellen in einem Zustand der „Unreife“ zu halten.

Diese „unreifen Neuronen“ können nach langer Zeit erwachen und reifen, Teil der Nervenbahnen werden und so die neuronale Plastizität gewährleisten.

Wir wissen also, dass alle Gewebe die Fähigkeit haben, sich selbst zu erneuern, und dass sie über eine mehr oder weniger grosse Reserve an Zellen verfügen, die bereit sind, das Gewebe umzubauen oder es nach kleineren Verletzungen zu reparieren. Diese Zellen sind die Stammzellen, auch **Vorläuferzellen** genannt, die **inaktiv** bleiben und als Reaktion auf einen Erneuerungs- und Reparaturreiz aktiv werden.

Jüngste Experimente haben auch gezeigt, dass das Herz eines erwachsenen Säugetiers über Regenerationsmechanismen verfügt, die denen von einfachen Organismen wie dem Salamander oder dem Zebrafisch sehr ähnlich und in der Lage sind, differenzierte Herzzellen zu entdifferenzieren und zur Vermehrung zu bringen.

Leider hat nur ein kleiner Prozentsatz der erwachsenen Herzzellen die Fähigkeit zur Selbstheilung, aber es ist ermutigend zu wissen, dass es diese Zellen gibt! Wenn das erwachsene Herz in der Lage ist, neue Herzzellen zu produzieren, kann man versuchen, die Regenerationsfähigkeit eines geschädigten Herzens zu verbessern.



DIE ROLLE DER MIKROUMGEBUNG

Viele der Probleme, die mit der Unfähigkeit eines Gewebes zusammenhängen, eine Verletzung zu reparieren, sind nicht so sehr auf das Vorhandensein oder Fehlen von Stammzellen zurückzuführen, sondern auf eine feindliche Mikroumgebung, die **Stammzellnische**, und den Mangel an Faktoren/Molekülen, die in der Lage sind, ruhende Zellen aufzuwecken.

Warum ist es nicht immer möglich, einen effizienten Regenerationsprozess zu aktivieren?

Die Nische hat nicht nur die Funktion, die Selbsterneuerungsfähigkeit der Stammzellen zu erhalten, sondern spielt auch eine Rolle bei der Regulierung ihrer Differenzierung und der Koordinierung der Stammzellaktivität mit dem Rest des Gewebes und des Organismus.

So verlieren erwachsene Herzzellen, anders als im Verlauf der Embryonalentwicklung, unmittelbar nach der Geburt fast vollständig ihre Teilungsfähigkeit und fallen in einen Ruhezustand, aus dem sie bisher nicht mehr geweckt werden konnten.

Bei der genauen Untersuchung der molekularen Unterschiede zwischen den teilungsfähigen Zellen eines embryonalen Herzens und denen eines erwachsenen Herzens haben Mauro Giacca und sein Team gezeigt, dass es kleine Moleküle von **nicht-codierender RNA** gibt, die als microRNAs bekannt sind (Nukleinsäuren, die keine Proteine produzieren, aber wichtige Moleküle, die die Aktivität von Zellen und Geweben regulieren). Sie sind normalerweise während der Embryonalentwicklung aktiv (d. h. wenn sich das Herz bildet und seine Zellen noch in der Lage sind, sich zu replizieren), ihre Funktion wird aber unmittelbar nach der Geburt „stillgelegt“.

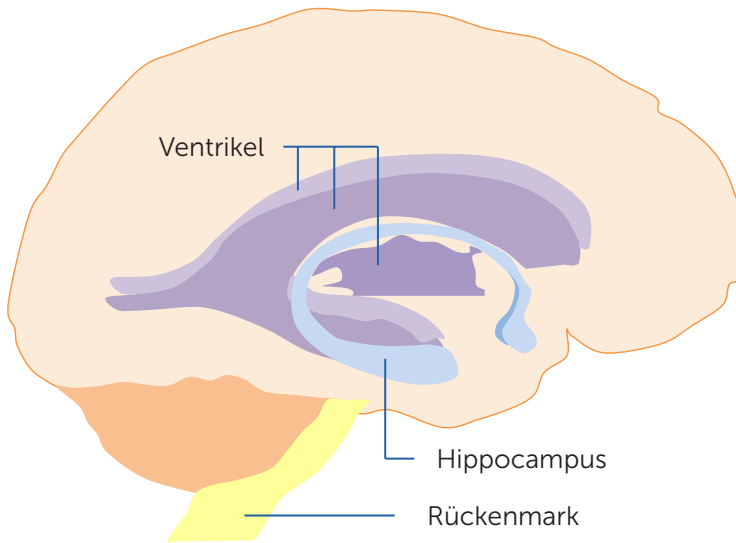
Durch die Verabreichung von microRNAs an ein Herz, das einen Infarkt erlitten hat, ist es also möglich, die Replikation der ansässigen Kardiomyozyten zu reaktivieren und dadurch die Reparatur des geschädigten Gewebes anzuregen, was zu einer deutlichen Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens führt.

Auch bei Mäusen wurde gezeigt, dass bestimmte Regionen des erwachsenen Gehirns, wie z. B. der Hippocampus (Sitz des Lernens) und der Ventrikelbereich (Hohlräume innerhalb der Gehirnhälften, in denen sich der Liquor befindet) [**Abbildung 14** , aktiver sind bzw. kontinuierlich neue Neuronen produzieren im Vergleich zu anderen Bereichen wie dem Rückenmark.

Was ist dann der Unterschied zwischen den verschiedenen Regionen des Gehirns? Ist es der Mangel an Stammzellen im Rückenmark, der diese Region wenig neurogen macht?

Oder ist es vielleicht das Fehlen geeigneter Nischensignale? Leider sind diese Fragen noch nicht endgültig geklärt. Es muss jedoch immer bedacht werden, dass die Stammzellen nicht nur vorhanden sein müssen, sondern auch die richtigen Signale aus der Mikroumgebung erhalten müssen, um optimal funktionieren zu können.

 **Abbildung 14** Schematische Darstellung des menschlichen Gehirns

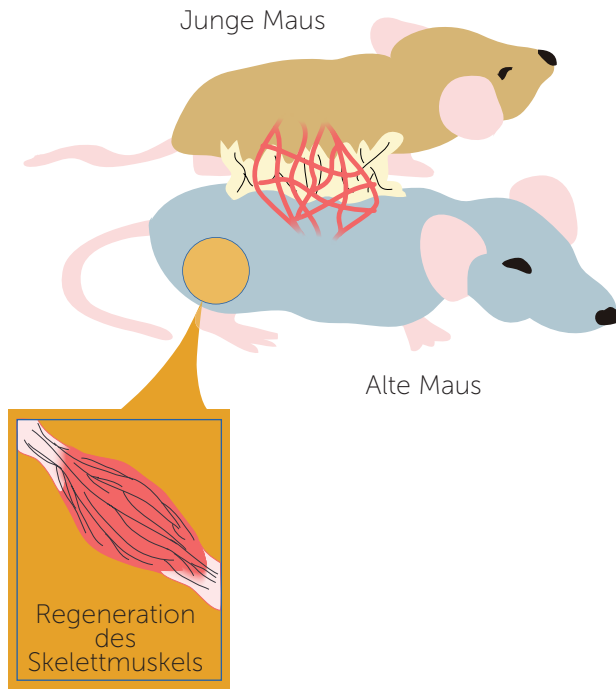


Paradigmatisch in dieser Hinsicht ist die Beobachtung, dass die Muskeln alter Mäuse, die einer jungen Umgebung ausgesetzt sind, in der Lage sind, normale Regenerationsprozesse wiederherzustellen, die normalerweise durch das Altern beeinträchtigt werden.

Dies wurde nachgewiesen, indem man eine alte und eine junge Maus in **Parabiose**-Experimenten das Kreislaufsystem teilen liess, d. h. die Verbindung von zwei Individuen derselben Art, die experimentell durchgeführt wurde, um die wechselseitige Wirkung jedes Individuums auf das andere zu untersuchen [**Abbildung 15** 

Viele Jahre lang ging man davon aus, dass eine der Einschränkungen bei der Regeneration und Reparatur alter Muskeln ausschliesslich auf der fortschreitenden Verringerung der Anzahl der Stammzellen beruht. Jüngste Ergebnisse haben jedoch gezeigt, dass der begrenzende Faktor zwischen Jung und Alt nicht die Anzahl der Muskelstammzellen ist. Und in jedem Fall sollte die, wenn auch geringe, Anzahl von Stammzellen des alten Muskels ausreichen, um einen diskreten Regenerationsprozess auszulösen. Warum geschieht dies nicht? Was bietet also eine junge Umgebung für alte Muskeln?

 Abbildung 15 Schematische Darstellung von zwei Mäusen in Parabiose



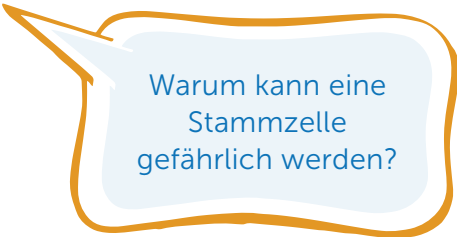
Es liegt nahe, dass alternden Muskeln die **induktiven Signale** fehlen, die notwendig sind, um Stammzellen wieder zu erwecken, sie zur Proliferation und dann zur Differenzierung zu veranlassen, um neue Muskelfasern zu bilden oder sie dazu zu bringen, mit geschädigten Fasern zu verschmelzen, um sie zu reparieren.

Werden dagegen die Muskelstammzellen einer jungen Maus einer alten Mikroumgebung ausgesetzt, bilden sie keine Muskeln mehr, sondern fibrotisches Gewebe, was zu einer morphologischen und funktionellen Veränderung des Muskels selbst führt.

Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung der Gewebenische (Mikroumgebung), in dem die verschiedenen Stammzellpopulationen agieren.

Das bedeutet, dass die Transplantation von Stammzellen im „falschen“ Kontext nicht nur nutzlos ist, sondern auch gefährlich sein kann.

Es ist ein bisschen wie die Arbeit eines Bauern, der sein Feld säen muss, damit ein Tulpenfeld entstehen kann. Vor der Aussaat muss der Boden vorbereitet werden: Unkraut entfernen und pflügen. Nur dann wird er eine optimale Ernte erzielen.



Warum kann eine Stammzelle gefährlich werden?

Wir müssen uns erkranktes Gewebe wie einen Boden voller Unkraut vorstellen: Zunächst muss der Boden aufbereitet werden, um eine qualitativ günstige Mikroumgebung zu gewährleisten, dann können die am besten geeigneten Stammzellen für die morphologische und funktionelle Wiederherstellung des geschädigten Gewebes transplantiert werden.

Stammzellen werden aufgrund ihrer Beschaffenheit oft als Babyzellen bezeichnet. Um einen weiteren Vergleich anzustellen, könnte man sagen, dass es sich bei Stammzellen um **Zellen handelt, die noch nicht ausgebildet** (noch ungebildet, uninformiert) sind, die jedoch über ein grosses Lernpotenzial verfügen. Je nach Anregung können sie zu grossartigen Fachleuten oder gefährlichen Terroristen werden.



WENN EINE STAMMZELLE „BÖSARTIG“ WIRD: DAS THEMA TUMORE

Kürzlich haben verschiedene experimentelle Erkenntnisse darauf hingedeutet, dass Stammzellen eine Rolle bei der Entstehung vieler Neoplasien spielen könnten. Auf diese Weise wurde der Begriff **Krebsstammzellen** (auf Englisch, CSC, cancer stem cell) eingeführt. In einer Hinsicht sind diese Zellen mit normalen Stammzellen identisch: Sie sind klonogen (in der Lage, sich sowohl unabhängig zu vermehren als auch in verschiedene Zellpopulationen zu differenzieren) und vermehren sich viel langsamer als andere zyklische Zellpopulationen.

Aber gerade in diesem letzten Merkmal liegt ihre Gefahr. Die derzeitige Hypothese ist, dass die Chemotherapeutika – , die heute allgemein zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden, – entscheidend auf die Krebszellen einwirken,

die eine hohe Proliferationsaktivität aufweisen, aber keine Wirkung auf die Stammzellen haben, die langsam und träge sind. Verrückt gewordene Stammzellen können so den Tumor auslösen und ernähren, während sie gegenüber herkömmlichen Krebsbehandlungen „unverwundbar“ bleiben.

Bis heute ist die Frage nach dem Ursprung von Krebsstammzellen und allgemeiner von Krebszellen ungelöst: Es handelt sich um Zellen, die jedoch Mutationen in ihrer DNA angehäuft haben und nach Ansicht der einen direkt aus den normalen Stammzellen eines Gewebes hervorgehen; nach Ansicht der anderen gehen CSCs aus Vorläuferzellen oder differenzierten Zellen hervor, die in einem abnormen Differenzierungsprozess einen Teil der Fähigkeiten der normalen Stammzellen des Gewebes zurückgewinnen.



WAS WIRD BISHER MIT STAMMZELLEN BEHANDELT?

Es gibt noch sehr wenige zugelassene Stammzelltherapien. Dazu gehören Behandlungen für bestimmte Blutkrebsarten, Hautverbrennungen, bestimmte Hornhauterkrankungen, Knorpel- und Knochentransplantationen [Abbildung 16

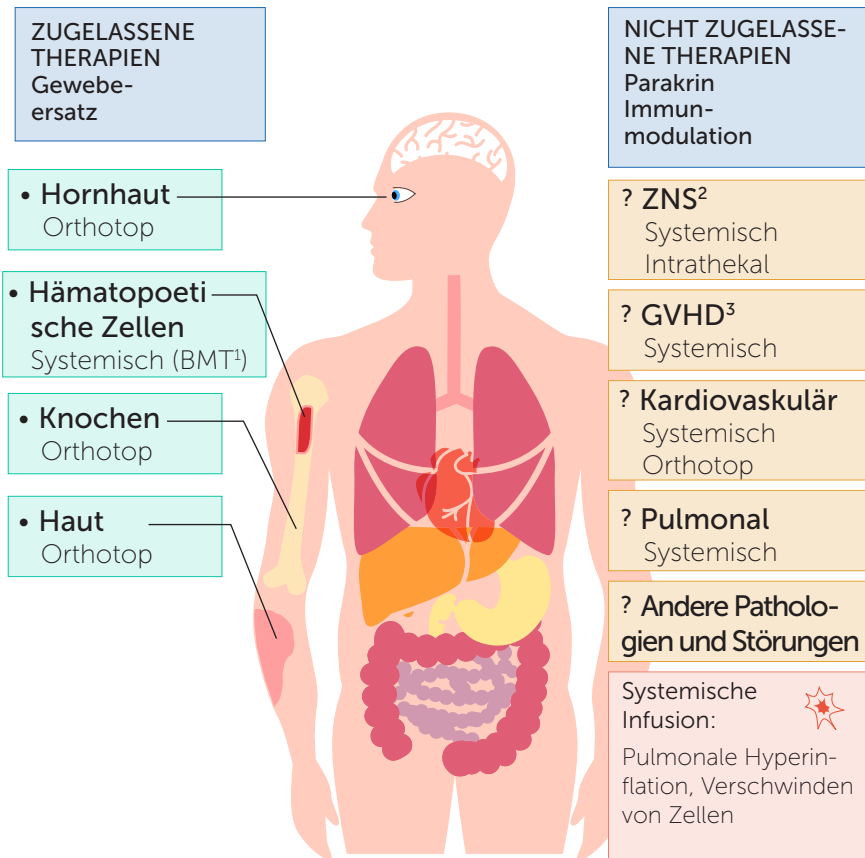
Für den Gewebeersatz werden dem Patienten Stammzellen aus der **Epidermis** entnommen, in Kultur gezüchtet und vermehrt und dann im Labor zur Bildung von Epidermislapen verwendet. Diese Epidermisschichten können dann dem Patienten als Hauttransplantat eingepflanzt werden.

Es ist auch möglich, das in vitro gezüchtete **Hornhautepithel** zu transplantieren, das aus Stammzellen des Hornhautrandes gewonnen wird, die durch eine kleine Biopsie aus dem Auge des Patienten selbst entnommen werden, um irreversible Schäden der Hornhaut zu behandeln, die mit der alleinigen Technik der Hornhauttransplantation von Spendern nicht heilbar sind [Abbildung 17

Verschiedene Arten von **Blutkrebs** wie chronisch-myeloische Leukämie, akute Leukämie und Lymphome werden seit langem mit Hilfe von hämatopoetischen Stammzellen durch Knochenmarktransplantation geheilt.

Aus diesen bewährten therapeutischen Ansätzen geht hervor, dass Stammzellen das Gewebe „heilen“, dem sie entnommen wurden: Hautstammzellen

Abbildung 16 Zugelassene und nicht zugelassene Stammzelltherapien

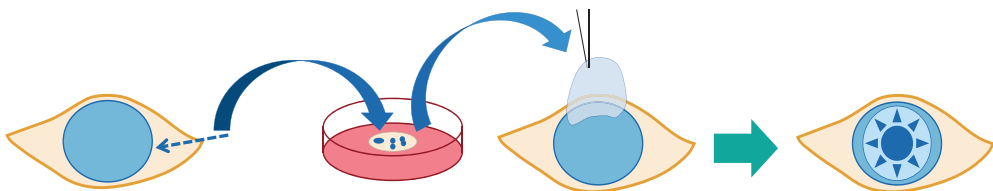


¹ BMT: Bone Marrow Transplantation, Knochenmarkstransplantation.

² ZNS: Zentrales Nervensystem.

³ GVHD: Graft versus Host Disease, Spender-gegen-Empfänger-Reaktion.

Abbildung 17 Schematische Darstellung der Regeneration einer Hornhaut, die (z. B. durch Chemikalien) geschädigt wurde



Die Stammzellen werden aus der Limbusregion des Patientenauges entnommen (gestrichelter Pfeil), in vitro auf einem Scaffold gezüchtet und auf das Auge des Patienten transplantiert. In der Regel erlangen die Patienten ihr Sehvermögen vollständig und stabil zurück.

heilen Hautverbrennungen, Hornhautlimbus-Stammzellen heilen Hornhautschäden, hämatopoetische Stammzellen heilen Krankheiten, die mit Blutzellen zusammenhängen.

Die Vorstellung, man könne neurodegenerative Krankheiten wie ALS (Amyotrophe Lateralsklerose), Multiple Sklerose oder Rückenmarksverletzungen heilen, indem man mit mesenchymalen Stammzellen (die für die Bildung von Knochen-, Knorpel- und Fettgewebe zuständig sind) Neuronen bildet, ist also reine Fiktion und eine gefährliche Illusion.

Wie der verstorbene Professor Paolo Bianco, ein führender Experte auf dem Gebiet der mesenchymalen Stammzellen, feststellte:

„Die potenziell wundersamen Wirkungen der mesenchymalen Zellen sollen durch eine intravenöse oder intrathekale Infusion der Zellen erreicht werden, aber mesenchymale Zellen, die in eine Vene infundiert werden, überleben nicht und verschwinden innerhalb von 72 Stunden, nachdem sie Prozesse wie die Blutgerinnung aktiviert haben, die für den Patienten schädlich sind.“

Mesenchymale Stammzellen können wie viele andere adulte Stammzellen ein Vehikel für neurotrophe Faktoren sein, und das ist es, woran wir arbeiten müssen, um Stammzellen zu nutzen und nicht zu missbrauchen und gleichzeitig ihre therapeutische Wirksamkeit zu gewährleisten.



DIE ZUKUNFT DER REGENERATIVEN MEDIZIN: DRUCKEN VON ORGANEN UND GEWEBEN MIT STAMMZELLEN ALS TINTE

Eines der ehrgeizigsten Ziele der regenerativen Medizin ist die Möglichkeit, über „Ersatzteile“ zu verfügen, d. h. über Gewebe und Organe, die im Labor gezüchtet werden und sicher transplantiert werden können, wenn geschädigtes Gewebe nicht mehr in der Lage ist, effiziente Regenerations- und Reparaturprozesse zu aktivieren.

In den letzten Jahren wurden auf der Suche nach therapeutischen Alternativen zur Wundheilung *ex vivo* Konstruktionsmethoden für verschiedene Gewebetypen entwickelt. Im Jahr 1988 prägte die National Science Foundation den Be-

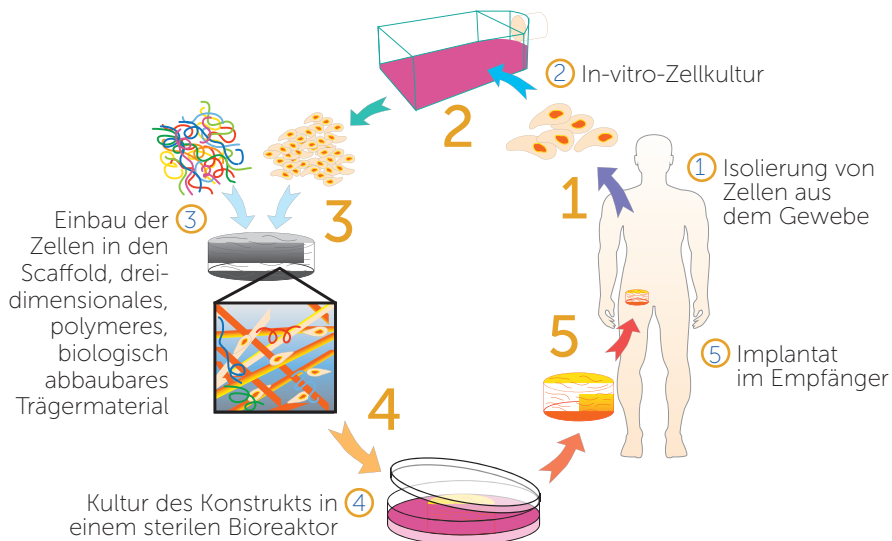
griff **Tissue Engineering** (Gewebezucht), um ein multidisziplinäres Gebiet der regenerativen Medizin zu definieren, das verschiedene Aspekte der Medizin verbindet, Zell- und Molekularbiologie, Materialwissenschaft und Ingenieurwesen mit dem Ziel, im Labor „Gewebestücke“ zu konstruieren, um krankes Gewebe zu reparieren, zu regenerieren oder zu ersetzen [Abbildung 18 

Das Ziel des Tissue Engineering ist es, ein dreidimensionales (3D) Konstrukt zu erzeugen, das die Form, Struktur und Funktion eines Gewebes *in vivo* nachahmt und als therapeutisches Implantat im Körper eingesetzt werden kann.

Im Tissue Engineering müssen drei Hauptkomponenten zusammenwirken: die **Zellen**, die **Matrix**, die das Zellwachstum unterstützt, die **Nährstoffverteilung**, d. h. die Vaskularisierung, sowie mechanische und molekulare Signale, damit die für das In-vivo-System typische Gewebenische wiederhergestellt wird.

Konventionelle Tissue-Engineering-Techniken verwenden ein künstliches Gerüst, den **Scaffold**, das die extrazelluläre Matrix (ECM) nachahmt, um die Proliferation und Differenzierung von Zellvorläufern zu unterstützen. Das

 **Abbildung 18** Die Schritte eines Tissue-Engineering-Prozesses



Gerüst fördert nämlich die dreidimensionale Organisation der Zellen bis zur vollständigen Bildung des Gewebes.

Im Laufe der Jahre hat das Tissue Engineering eine Reihe von Gerüsten mit unterschiedlichen Eigenschaften entwickelt. Die wichtigsten sind Porosität (um Zellwachstum, Nährstofftransport und Ausscheidung von Abfallstoffen zu ermöglichen), Biokompatibilität (um eine Abstossung durch das Wirtsgewebe zu vermeiden), kontrollierte biologische Abbaubarkeit und die Bioresorbierbarkeit (um eine Oberfläche zu erreichen, die chemisch für Zelladhäsion, -proliferation und -differenzierung geeignet ist), mechanische Eigenschaften, die denen des zu transplantierenden Gewebes ähneln, und Reproduzierbarkeit.

Ein innovativer Aspekt des Tissue Engineering sind moderne Technologien, die 3D-Drucker verwenden, sogenannte **Bioprinting**-Verfahren, bei denen zur Herstellung von Organen und Geweben anstelle von Kunststoffen und Polymeren menschliche Zellen verwendet werden. Diese Technologie verbindet Materialwissenschaft, Fertigungstechnik und Biologie.

Der Pionier dieser Technologie ist Shaochen Chen, ein Professor an der Universität von San Diego in Kalifornien (USA).

Bei der Herstellung der Organe dienen die verschiedenen Zellen, aus denen ein bestimmtes Gewebe besteht, als Tinte.

Man beginnt zum Beispiel mit Stammzellen, die vom Patienten isoliert wurden, und lädt sie wie Tinte in den Bioprinter. Die Bioprinter haben zwei Köpfe: Der eine erstellt das Trägermodell, die Matrix, die aus einem speziellen biokompatiblen Hydrogel besteht, der andere breitet die Zellschicht aus.

Es gibt derzeit zwei Einschränkungen bei der Erzeugung komplexer Organe wie Herz, Niere, Leber und anderen: Die erste ist die **Vaskularisierung** des Gewebes, ein sehr kritischer Aspekt in der regenerativen Medizin, da die gedruckten Organzellen ohne die Blutgefäße, die sie mit Nährstoffen versorgen, absterben würden; die zweite ist die Möglichkeit, **biologische Strukturen aus verschiedenen Zellen** zu erzeugen, die den echten Organen und Geweben des Körpers gleichen.

Natürlich bleibt noch viel zu tun, aber, wie Seneca sagte, es wird noch viel bleiben, und niemandem, auch nicht in vielen Jahrhunderten, wird die Möglichkeit verwehrt werden, etwas beizutragen.



VOM MYTHOS DES PROMETHEUS BIS ZUR KOMMERZIALISIERUNG DER WISSENSCHAFT

Eine wirksame Behandlung setzt daher eine umfassende Kenntnis der Vorteile, Risiken und Grenzen von Stammzellen voraus. Das Anliegen von Forschenden sowie Ärztinnen und Ärzten ist, den Patientinnen und Patienten wirksame und sichere Therapien zur Verfügung zu stellen und keine kommerziellen Therapien.

Wissenschaftliche Forschung basiert auf logischem Denken, und dies setzt voraus, dass der Mensch sich nach dem Grund für alles fragt, was er beobachtet. Wir können uns nicht mit Mythen, Legenden oder dem Wirken eines Gottes zufrieden geben, um Phänomene zu erklären. Es besteht kein Zweifel, dass die Zelltherapie auf der Grundlage der Stammzellen-Transplantation eine **vielversprechende Strategie** zur Behandlung verschiedener degenerativer Krankheiten darstellt. Dieser Ansatz ist jedoch noch nicht ausgereift und viele Hindernisse stehen seiner unmittelbaren Anwendung in der klinischen Praxis im Wege. Dazu gehört, wie wir gesehen haben, die feindliche Mikroumgebung, die das Überleben der Stammzellen beeinträchtigen und ihre Wirksamkeit einschränken könnte.

Die therapeutische Anwendung von Stammzellen zur Reparatur eines gealterten oder pathologischen Gewebes im Rahmen der regenerativen Medizin erfordert daher ein besseres Verständnis der Biologie der Stammzellen selbst, der Mikroumgebung des Gewebes und der Wechselwirkung zwischen beiden.

Stammzellen sollten kein Geschäft sein, sondern sie müssen Wirksamkeit und therapeutische Sicherheit garantieren, bevor sie den Patienten transplantiert werden. Wenn sie gefährlich werden können, sollten sie nicht in die Therapie aufgenommen und aussortiert werden.

Erinnern wir uns an die Lehre von Leonardo da Vinci:

„Studiere zuerst die Wissenschaft und folge dann der Praxis, die aus der Wissenschaft entsteht. Wer sich in die Praxis ohne Wissenschaft verliebt, ist wie der Steuermann, der ein Schiff ohne Ruder und Kompass betritt und nie Gewissheit hat, wohin er fährt.“

Amos' Traum: Die Geheimnisse der Stammis

ZWEITER TEIL



TEXTE

Von den Schülerinnen und Schülern der dritten Klassen der Sekundarschule des Istituto Comprensivo Statale Poggiardo (Lecce):

Angelica Bruno	Martina Picci
Maria Grazia Circhetta	Elena Puce
Domiziana Coluccia	Simone Rizzello
Sofia Contino	Laura Ruggeri
Viviana Contino	Paola Settembre
Chiara Maggiore	Giada Gabriella Spagnola
Lucrezia Merico	Caterina Zacheo

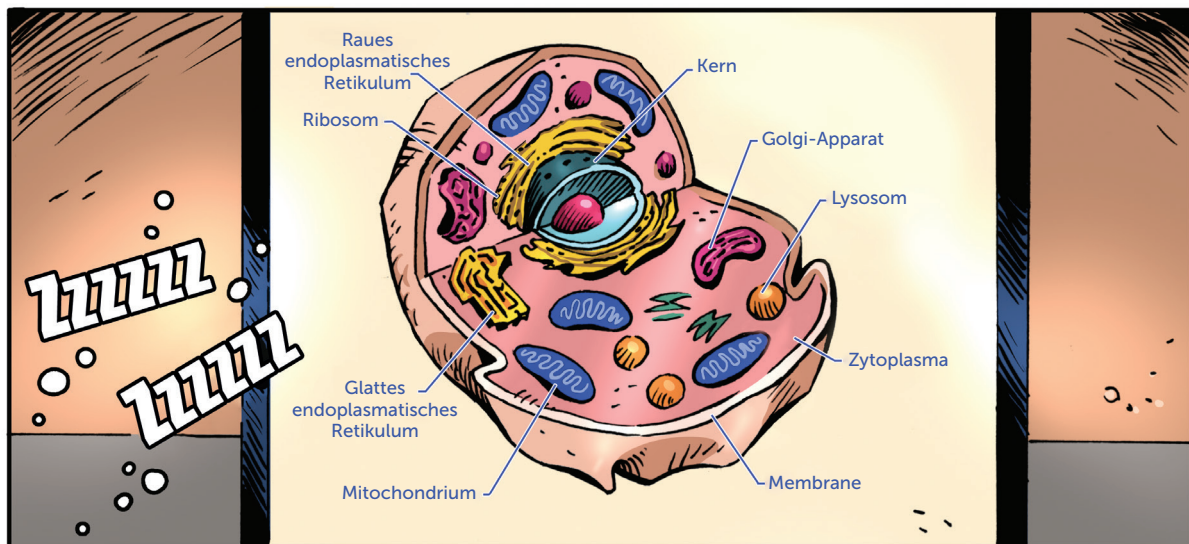
Koordiniert von den Lehrerinnen:

Elisa Accogli (Lehrerin für Mathematik und Naturwissenschaften)
Maria Rita Macrì (Lehrerin für Mathematik und Naturwissenschaften)
Luigina Petracca (Lehrerin für Mathematik und Naturwissenschaften)
Maria Concetta Pizzoleo (Lehrerin für Sprache und Literatur)
Rita Anna Rosaria Pizzoleo (Lehrerin für Sprache und Literatur)

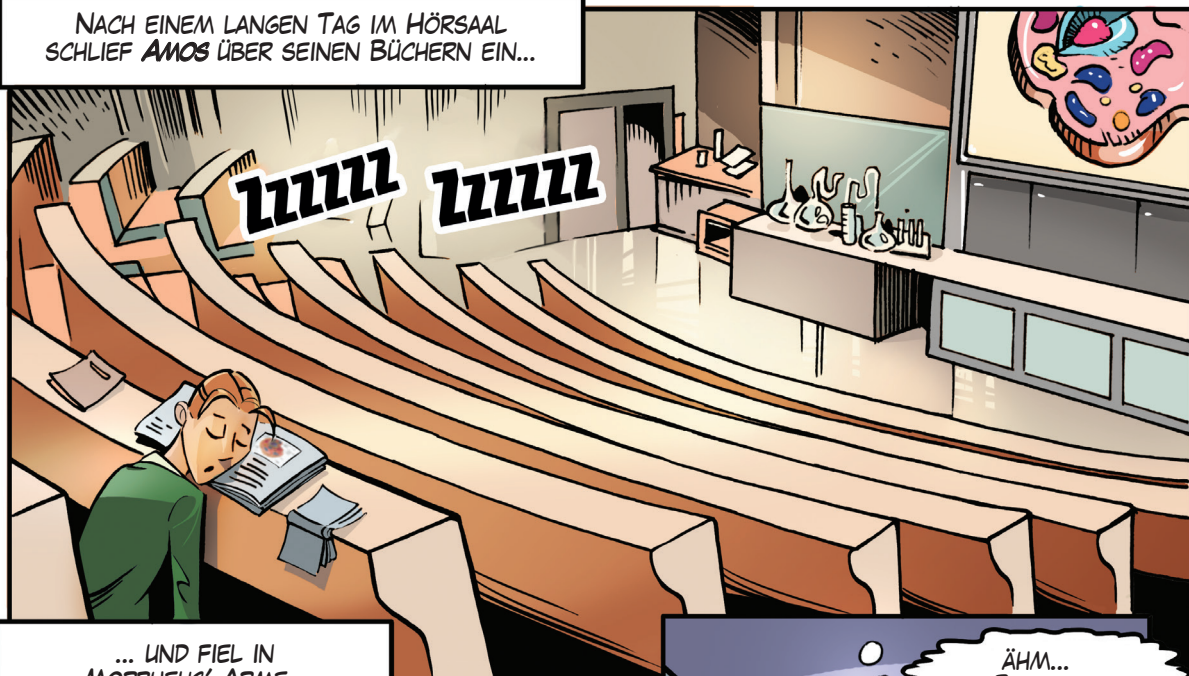
Istituto Comprensivo Statale Poggiardo
Poggiardo (Lecce)
leic88000b@istruzione.it
www.comprensivopoggiardo.gov.it
Schuldirektor: Prof. Ubaldo Cursano

ZEICHNUNGEN

Zeichnungen von Fabio Redaelli und Alessandro Telve für die Scuola Romana dei Fumetti.



NACH EINEM LANGEN TAG IM HÖRSAAL
SCHLIEF AMOS ÜBER SEINEN BÜCHERN EIN...



... UND FIEL IN
MORPHEUS' ARME...







ES WAR
TATSÄCHLICH
GANZ EINFACH!



HE... WAS IST
HIER LOS?



DU GEHST DURCH DAS **RAUE ENDOPLASMATISCHE
RETIKULUM**... ACHTE AUF DIE **RIBOSOMEN**... SIE
SIND WICHTIG... SIE LIEFERN UNS DIE **PROTEINE**...
DIE BAUSTEINE DES LEBENS!

AH!

RUMS!

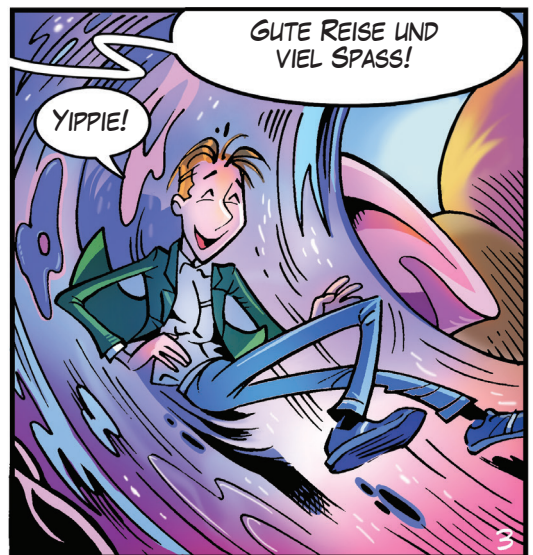


HIER UNTEN WIRD
GEARBEITET...
HÖR AUF, UNS ZU
TRETEN!

ENTSCULDIGUNG...
ICH HABE SIE NICHT
GESEHEN!



NIMM EINEN ANDEREN WEG, AMOS... DEN, AUF
DEM **FETT** SYNTHETISIERT UND DIE FREISETZUNG
VON **KALZIUM-IONEN** REGULIERT WIRD... DAS
GLATTE ENDOPLASMATISCHE RETIKULUM!

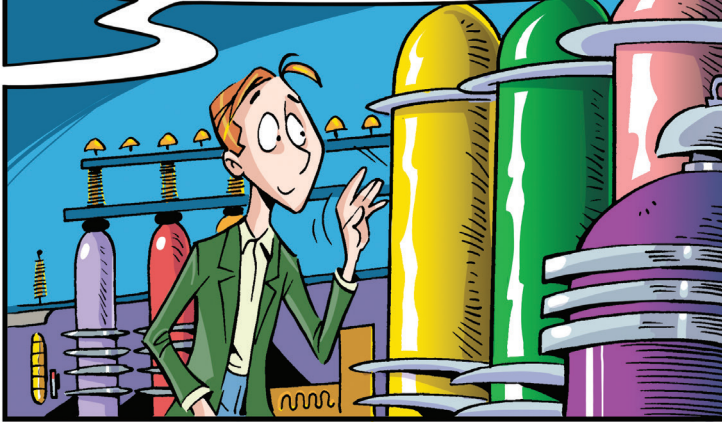


GUTE REISE UND
VIEL SPASS!

YIPPIE!



DAS KRAFTWERK DER ZELLE, DIE **MITOCHONDRIEN**... UNSERE **ENERGIEQUELLE**... WIR ERZEUGEN SIE AUS ZUCKER UND ETWAS **SAUERSTOFF**... NICHT ANFASS...

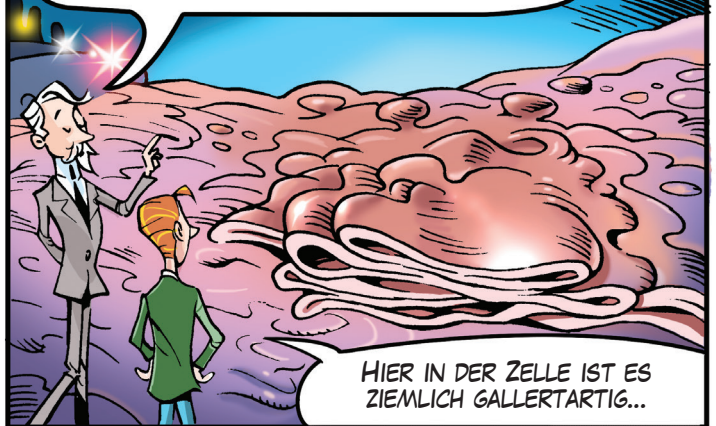


KOMM... WIR GEHEN ZUM **GOLGI-APPARAT**...

TUT VERDAMMT WEH!



HIER WERDEN MOLEKÜLE VERÄNDERT UND ORGANISIERT, DIE DANN NACH AUSSEN TRANSPORTIERT WERDEN... ABER WENN WIR SIE BRAUCHEN, BEHALTEN WIR SIE...



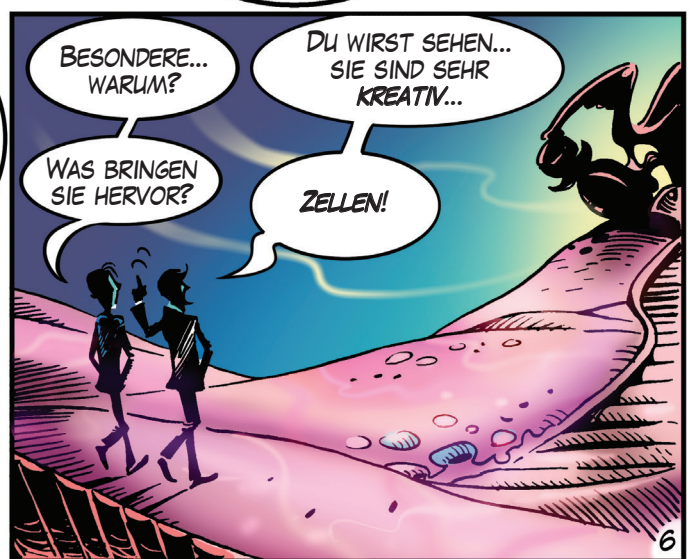
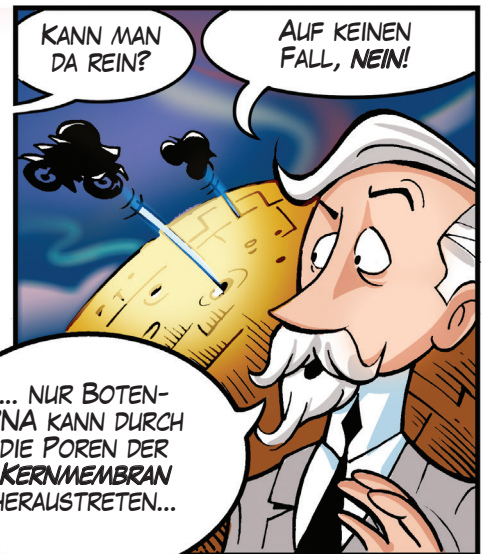
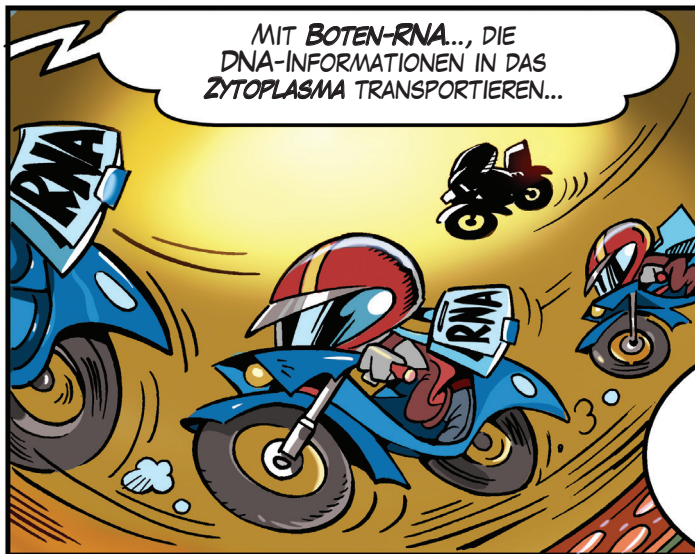
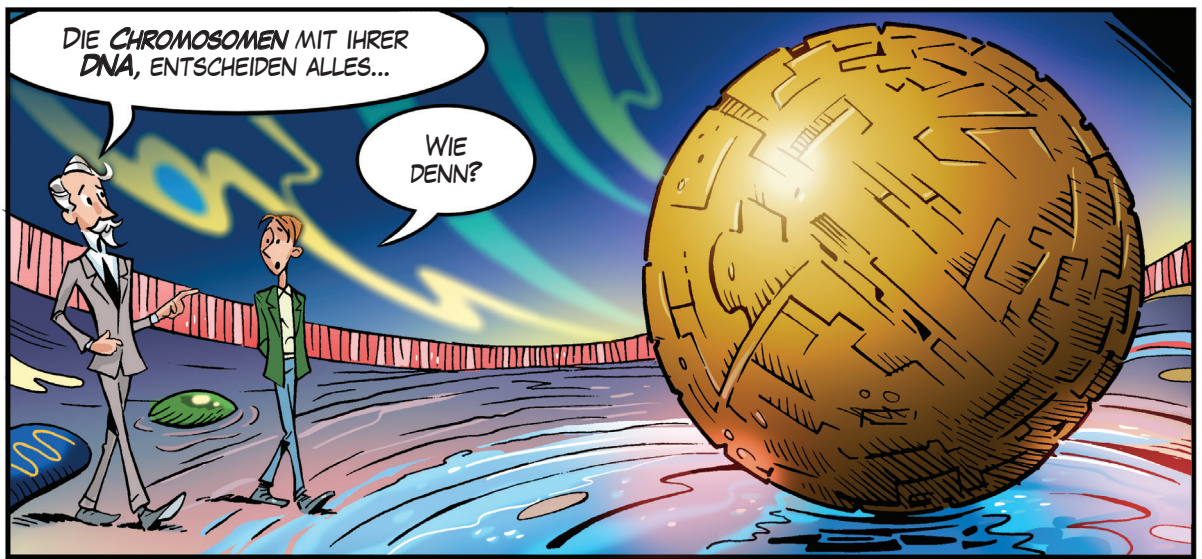
HIER IN DER ZELLE IST ES ZIEMLICH GALLERTARTIG...

JA, ABER HIER IST ALLES, WAS MAN BRAUCHT... **WASSER, MINERALIEN UND ORGANISCHE SUBSTANZEN**...



LUND JETZT GEHEN WIR ZUM **ZENTRUM DER ZELLE**... DEM **KERN**... ICH ZEIGE DIR DIE **CHROMOSOMEN**...





WOW! SIEHT AUS
WIE EIN THEATER!

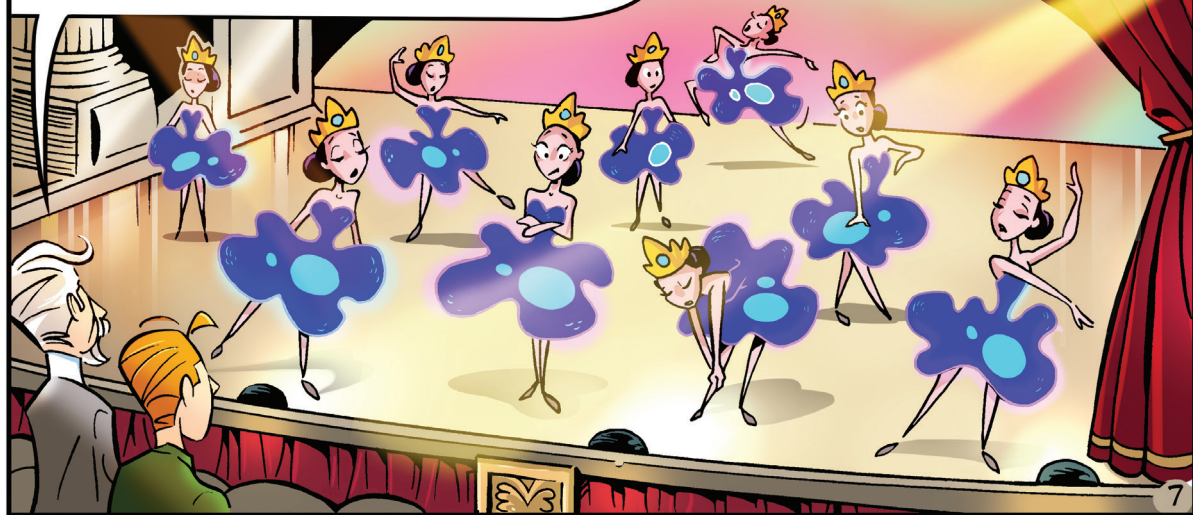
ES IST EIGENTLICH EINE **GEBÄRMUTTER**... ABER ES STIMMT, DASS DORT
EIN SCHAUSPIEL STATTFINDET... DAS DES **LEBENS**! LASS UNS REINGEHEN!

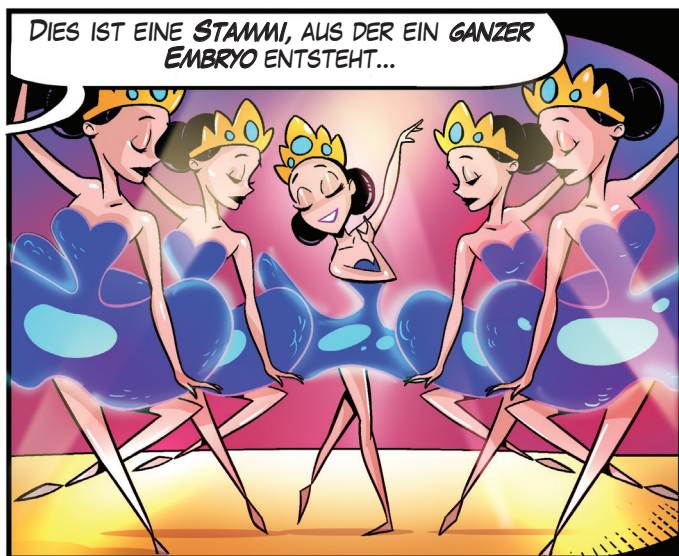
ERZEUGEN DIE
SPEZIELLEN ZELLEN, DIE
HIER ARBEITEN, LAUTER
IDENTISCHE ZELLEN?

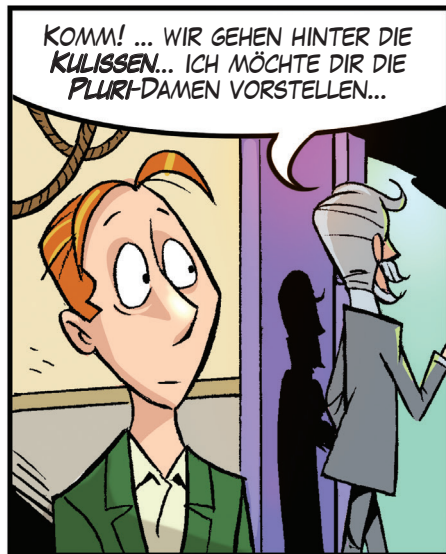
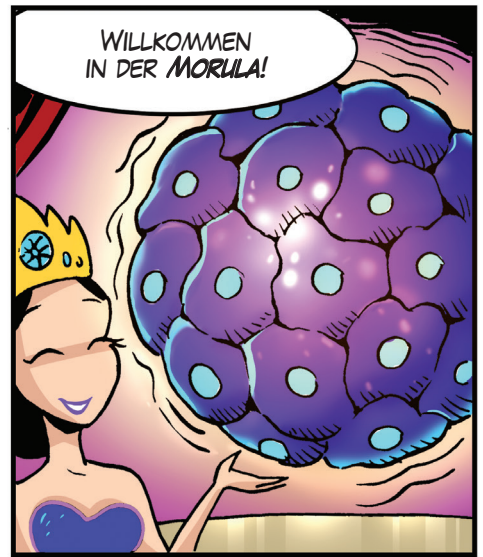
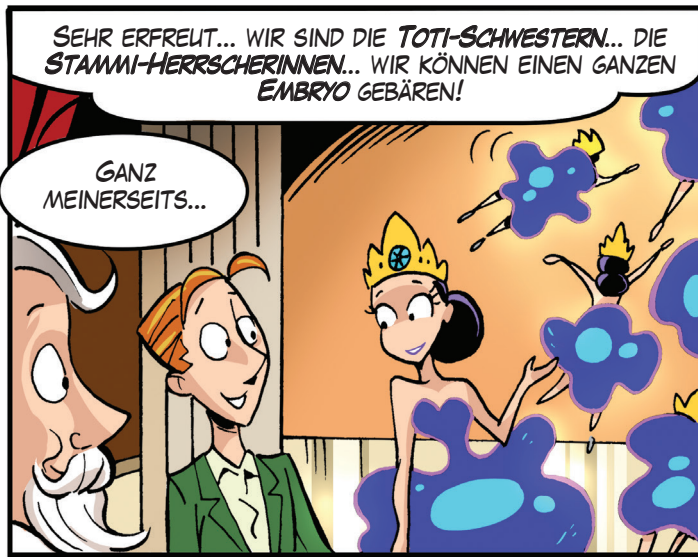
NEIN, DAS IST WIE
BEI SCHAUSPIELERN,
DIE AUF COMEDY,
DRAMA, KABARETT
SPEZIALISIERT SIND....

DONNERWETTER! UND WIE HEISSEN
DIESE SCHAUSPIELERINNEN?

ES SIND TÄNZERINNEN... EIN BISSCHEN EINGEBILDET,
ABER FLEISSIG... DIE **POTENTEN DAMEN**...







WIR SIND PRAKTISCH IM **EMBRYO** UND KÖNNEN **ALLE GEWEBE, ORGANE UND APPARATE** EINES LEBEWESENS HERSTELLEN!

FANTASTISCH!

UND WER SEID IHR?

WIR SIND DIE **MULTI-DAMEN**... UND WIR KÖNNEN MEHRERE DINGE TUN...

EINIGE VON UNS WERDEN ZU **BLUTZELLEN**...**ROTE BLUTKÖRPERCHEN, WEISSE BLUTKÖRPERCHEN, BLUTPLÄTTCHEN**...WÄHREND ANDERE **KNOCHEN, KNORPEL UND FETT** BILDEN...WESHALB MAN UNS DIE **MULTIS** NENNT...

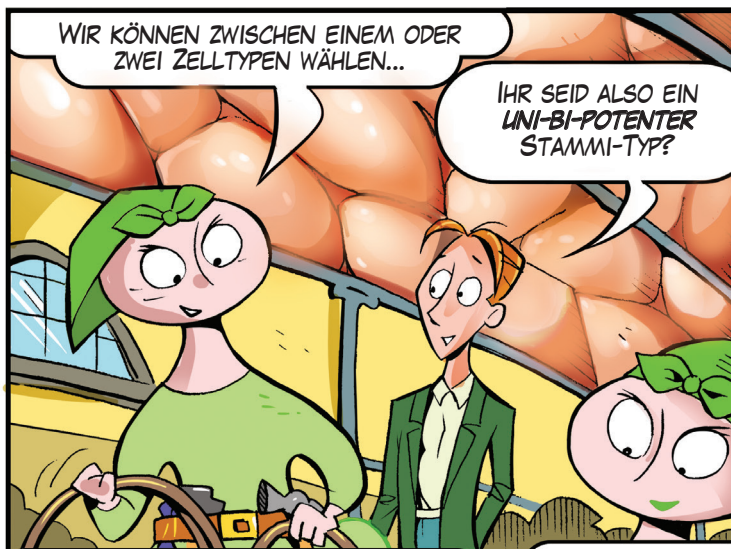
WAS IST DAS FÜR EIN ORT, AN DEM IHR ARBEITET?

MAN FINDET UNS IN **ERWACHSENEN** UND INSBESONDERE IM **KNOCHENMARK**...

WIR BETRETEN JETZT DIE **HAUT**...

HALLO... ICH BIN EINE BESONDERE **STAMMI** ... MEIN NAME IST **LINI**...

UND WAS TUST DU?



WIR KÖNNEN ZWISCHEN EINEM ODER ZWEI ZELLTYPEN WÄHLEN...

IHR SEID ALSO EIN **UNI-BI-POTENTER** STAMMI-TYP?



JA... WIR KÖNNEN UNS ZUM BEISPIEL NUR ZU **HAUTZELLEN** SPEZIALISIEREN...

RUMMS

DAS **GEWEBEDACH** IST KAPUTT ... SCHNELL ... LASST ES UNS REPARIEREN!

ALLE DORT LEBENDEN ZELLEN BEMÜHEN SICH, SCHÄDEN ZU REPARIEREN... SIE LASSEN ALLE ZELLTYPEN EINES ORGANISMUS WACHSEN, ERNEuern GEWEBE... REPARIEREN SIE...



HERR AMOS... ICH GLAUBE, IHRE TOUR IM MENSCHLICHEN KÖRPER IST ZU ENDE...



DER SCHWANZ IST IHM NACHGEWACHSEN! DANK STAMMI?



MEHR ODER WENIGER... BEI **EIDECHSEN** BILDET SICH DORT, WO DIE GLIEDMASSEN ODER DER SCHWANZ ABGETRENNT WERDEN, EIN REGENERATIONSZENTRUM, DAS **BLASTEM** GENANT WIRD...

JA, JA... ICH HABE GELESEN, DASS ES DORT ZELLEN GIBT, DIE OHNE SPEZIALISIERUNG INS LEBEN ZURÜCKKEHREN... ICH MEINE... SIE WERDEN WIEDER ZU **KINDERN**, DIE GLÜCKLICHEN!



DANN WÜRDEN BEI EINEM ERWACHSENEN WIE IHNEN... VERZEIHEN SIE... DIE NEURONEN AUSGEHEN!



NEIN. AUCH DAS **GEHIRN** EINES ERWACHSENEN VERFÜGT, WIE MITTLERWEILE BEKANNT IST, ÜBER STAMMZELLEN, DIE ALTERNDE ZELLEN ERSETZEN...

STIMMT! DANN WERDEN SIE WIEDER **ERWACHSEN** UND MACHEN NICHT NUR DAS, WAS SIE VORHER GEMACHT HABEN, MEHR NOCH... **SIE SPEZIALISIEREN SICH!**

WARUM KÖNNEN STAMMZELLEN ALLE GEWEBE REPARIEREN, ABER UNTER EINIGEN PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN KEINE ERKRANKTEN GEWEBE REGENERIEREN?

SIE MÜSSTEN GEWECKT WERDEN... ABER DAS KANN NUR DIE UMGEBUNG TUN...

EINE ALTE MAUS WIRD WIEDER QUICKLEBENDIG, WENN IHRE GEWEBE UND ZELLEN MIT DER MIKROUMGEBUNG EINER JUNGEN MAUS IN KONTAKT KOMMEN... EIN PROZESS, DER **PARABIOSE** GENANNT WIRD.

SIE MÜSSTEN
GEWECKT WERDEN...
ABER DAS KANN
NUR DIE UMGEBUNG
TUN...

EINE ALTE MAUS WIRD WIEDER
QUICKLEBENDIG, WENN IHRE
GEWEBE UND ZELLEN MIT
DER MIKROUMGEBUNG EINER
JUNGEN MAUS IN KONTAKT
KOMMEN... EIN PROZESS, DER
PARABIOSE GENANNT WIRD.

HEISST DAS, DASS DIE TRANSPLANTATION VON STAMMZELLEN IM FALSCHEN KONTEXT NUTZLOS IST?

NUTZLOS UND GEFÄHRLICH!...

... SO WIE EIN GÄRTNER, DER TULPEN IN EIN FELD VOLLER LINKRAUT PFLANZT!

**NUTZLOS UND
GEFÄHRLICH!...**

... SO WIE EIN GÄRTNER, DER
TULPEN IN EIN FELD VOLLER
LINKRAUT PFLANZT!

UND WAS WIRD HEUTE MIT STAMMZELLEN GEHEILT?

SEHR WENIG...

HORNHAUT... HAUT... KNORPEL UND EINIGE BLUTKREBSARTEN... STAMMZELLEN WERDEN DEM PATIENTEN ENTNOMMEN, GEZÜCHTET UND VERVIELFÄLTIGT...

SEHR WENIG...

**HORNHAUT... HAUT... KNORPEL
UND EINIGE BLUTKREBSARTEN...
STAMMZELLEN WERDEN DEM
PATIENTEN ENTNOMMEN, GEZÜCHTET
UND VERVIELFÄLTIGT...**

VERDAMMT... ICH MUSS
EINGESCHLAFEN SEIN....

DIE NÄCHSTE LEKTION
BEGINNT GLEICH...

SO KÖNNEN ALSO VIELE KRAANKHEITEN BESIEGT WERDEN?

GANZ RUHIG, MEIN JUNGE... NICHT ALLES LÄSST SICH MIT STAMMZELLEN HEILEN....

DRIIIINK

DIE WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG HAT GROSSE FORTSCHRITTE GEMACHT... ABER EINIGE DINGE SIND ZUR ZEIT NUR *IN VITRO* MÖGLICH...

GANZ RUHIG, MEIN
JUNGE... NICHT
ALLES LÄSST SICH
MIT STAMMZELLEN
HEILEN....

DIE WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG
HAT GROSSE FORTSCHRITTE
GEMACHT... ABER EINIGE DINGE SIND
ZUR ZEIT NUR *IN VITRO* MÖGLICH...

ICH HOFFE, IHR HABT DIE STAMMZELLEN GUT
STUDIERT... DENN HEUTE SPRECHEN WIR DARÜBER,
WIE ES MÖGLICH IST, AUS EINER SPEZIALISIERTEN
ZELLE EINE PLURIPOTENTE **STAMMZELLE**...
DAS HEISST DIE IPS... ZU ERZEUGEN!

MEIN
GOTT, WAS
HABE ICH
GETRÄUMT!

TELVÉ+HOT STUFF **ENDE**



GLOSSAR

Adipozyt Bindegewebszelle, die für die Synthese, Speicherung und Freisetzung von Fett (Lipiden) verantwortlich ist.

Asymmetrische Mitose Mitotischer Teilungsmechanismus in einigen Stammzellen (insbesondere adulten Stammzellen), durch den eine Mutterzelle zwei Tochterzellen mit unterschiedlicher Bestimmung hervorbringt: eine bleibt Stammzelle, während die andere sich spezialisiert (differenziert).

Bidirektionale Regeneration Für einfache Organismen wie Planarien, Hydren und Seesterne typischer Regenerationsmechanismus, bei dem nach einer Amputation aus jeder amputierten Körperhälfte ein vollständiger Organismus neu gebildet wird.

Blastem Regenerationszentrum, das sich nach Amputation eines Körperteils bei einfachen Organismen wie Eidechsen, Salamandern und Amphibien bildet. Das Blastem entsteht durch Entdifferenzierung der Zellen, aus denen die verschiedenen Gewebe bestehen (z. B. Haut, Muskel, Knochen, Knorpel, Nervenenden), die ihre Spezialisierung als differenzierte Zellen verlieren.

Blastozyste Ein eine Woche alter Embryo, bestehend aus einer flüssigkeitsgefüllten Höhle (Blastozele), äusseren Zellen (Trophoblast) und Zellen der inneren Masse (pluripotente Stammzellen).

Chondrozyt Knorpelzelle.

DNA Die Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist das genetische Material, die Substanz, die die vererbte Information kodiert. Bestehend aus einer Sequenz von Stickstoffbasen - Adenin (A); Thymin (T); Guanin (G); Cytosin (C) - enthält sie die genetische Information für die Proteinsynthese. Sie besteht aus zwei in entgegengesetzter Richtung (antiparallel) aufgewickelten Strängen von Desoxyribonukleotiden, die eine Doppelhelix bilden, die durch Wasserstoffbrücken zwischen den komplementär gegenüberliegenden Basenpaaren verbunden ist: Eine Paarung ist nur für A-T und G-C Paare möglich.

Ektoderm Eines der drei Keimblätter, die sich infolge der Gastrulation (epithelialer-mesenchymaler Übergang) nach der Einnistung des Embryos in der Gebärmutter bilden.

Embryo Biologische Einheit, die mit der Befruchtung einer Eizelle (weiblicher Gamet) durch die Samenzelle (männlicher Gamet) beginnt.

Endoderm Eines der drei Keimblätter, die sich infolge der Gastrulation (epithelialer-mesenchymaler Übergang) nach der Einnistung des Embryos in der Gebärmutter bilden.

Entdifferenzierung Prozess, bei dem eine differenzierte Zelle ihre Spezialisierung verliert und wieder in eine proliferative Phase zurückkehrt. Dieser Prozess liegt der Bildung des Blastems zugrunde, einer für einige Tierarten, wie z. B. die Eidechse, typischen Struktur, die sich nach der Amputation eines Gliedes bildet.

Enzym Eine proteinartige Substanz, die in der Lage ist, grosse biologische Moleküle auf spezifische und kontrollierte Weise abzubauen und zu zerschneiden.

Fibroblast Bindegewebszelle, die Kollagen, Elastin, Proteoglykane und Glykoproteine produzieren kann.

Gewebe- zucht (tissue engineering)	Multidisziplinärer Bereich der regenerativen Medizin, der verschiedene Aspekte der Medizin, der Zell- und Molekularbiologie, der Materialwissenschaft und des Ingenieurwesens mit dem Ziel verbindet, im Labor „Gewebestücke“ zu konstruieren, um krankes Gewebe zu reparieren, zu regenerieren oder zu ersetzen.
Glattes en- doplasmatis- ches Retikulum	Besteht aus einem System von Membranen, die ein System von Vesikeln und Kanälen begrenzen. Es ist an der Synthese von Lipiden, aus denen die Zellmembranen bestehen, sowie von Cholesterin und Steroidhormonen beteiligt. Das glatte endoplasmatische Retikulum ist besonders im Muskelgewebe entwickelt, wo es als Speicher für Kalziumionen dient.
Golgi- Apparat	Gruppe von verdichteten und gestapelten Membranschichten, die zusammen mit dem endoplasmatischen Retikulum an der Modifizierung und Sortierung von Proteinen beteiligt ist.
Kern	Ein kugelförmiges Korpuskel, das in den Zellen von Eukaryoten das genetische Material, die DNA, enthält.
Lysosom	Zytoplasmatisches Organell, das als Entsorgungszentrum für auszuscheidende Zellbestandteile fungiert. Es erscheint als eine membranöse Hülle, die spezielle Proteine, die hydrolytischen Enzyme, umschließt, die in der Lage sind, grosse Moleküle, Mikroorganismen und gealterte Zellfragmente sowie Organellen gezielt und kontrolliert abzubauen.
Mesoderm	Eines der drei Keimblätter, die sich infolge der Gastrulation (epithelialer-mesenchymaler Übergang) nach der Einnistung des Embryos in der Gebärmutter bilden.
Mikro- umgebung der Stamm- zelle	Region des Gewebes, die reich an verschiedenen Wachstumsfaktoren und anderen Molekülen ist. Es hat die Aufgabe, die Selbsterneuerungsfähigkeit von Stammzellen zu erhalten und spielt auch eine Rolle bei der Regulierung ihrer Differenzierung und der Koordinierung der Stammzellaktivität mit dem Rest des Gewebes und des Organismus.
Mikro-RNA	Kleine Nukleinsäuremoleküle, die kein Protein produzieren, aber wichtige Moleküle, die die Zell- und Gewebeaktivität regulieren.

Mitochondrium	Zytoplasmatische Organelle; dient als Kraftwerk, da es das Molekül ATP (Adenosintriphosphat) produziert, also die Energie, die für alle Reaktionen und Funktionen der Zellen notwendig ist. Mitochondrien sind auch für die interne Rückführung überschüssiger Kalziumionen (wichtige Botenstoffe) von entscheidender Bedeutung, da sie an der Regulierung der Konzentration dieser Ionen im Zytoplasma der Zelle beteiligt sind.
Morula	Embryo nach 2-4 Tagen der Entwicklung, bestehend aus acht Zellen, den so genannten Blastomeren, totipotenten Stammzellen, aus denen sich ein ganzer Embryo entwickeln kann.
Neurogenese	Prozess, bei dem neue Neuronen gebildet werden.
Osteoblast	Proliferierende Zelle des Knochengewebes, die in der Lage ist, die organische Matrix zu synthetisieren und die anorganische Matrix des Knochens zu bilden.
Parabiose	Verbindung zweier Individuen der gleichen Art, die sich das Kreislaufsystem teilen. Sie wird experimentell durchgeführt, um die wechselseitige Wirkung jedes Individuums auf das andere zu untersuchen.
Plasmamembran	Dünne, aus einer Lipiddoppelschicht bestehende Schicht, die eine halbdurchlässige Barriere zwischen dem Zytoplasma und der extrazellulären Umgebung bildet.
Raues endoplasmatisches Retikulum	Besteht aus einer Reihe von übereinander gefalteten Membranen. Es wird als rau bezeichnet, weil es unter dem Elektronenmikroskop Reliefs zeigt, die von Ribosomen gebildet werden, die an seiner Membran befestigt sind. Zusammen mit den Ribosomen bildet es eine kleine Werkstatt, in der Proteine hergestellt und verarbeitet werden.
Ribosom	Eine zelluläre Organelle, die aus zwei Untereinheiten besteht, die sich aus ribosomaler RNA und Proteinen zusammensetzen. Es ist an der Proteinsynthese beteiligt, indem es die Bindung von Boten- und Transport-RNAs koordiniert.

RNA Ribonukleinsäure ist eine Nukleinsäure, deren biochemische Zusammensetzung von der der DNA abweicht (RNA hat Ribose anstelle von Desoxyribose und Uracil anstelle von Thymin). Es lassen sich verschiedene Arten von RNA unterscheiden: Boten-RNA (mRNA), ribosomale RNA (rRNA) und Transfer-RNA (tRNA). Diese RNAs sind am Prozess der Transkription der in der DNA enthaltenen genetischen Information beteiligt und transportieren diese in das Zytoplasma (mRNA), wo sie die Proteinbiosynthese steuern.

Selbsterhaltung/Selbsterneuerung Fähigkeit einer Stammzelle, sich selbst zu erhalten durch mitotische Teilung. Der englische Begriff ist *self renewal*.

Self renewal siehe **Selbsterhaltung/Selbsterneuerung**

Stammzelle Undifferenzierte Zelle, die drei funktionelle Merkmale erfüllt: Sie teilt sich mehrmals durch Mitose und behält dabei ihren undifferenzierten Zustand bei; sie kann sich in reife Zelltypen differenzieren/spezialisieren; sie teilt sich sehr langsam. Es gibt verschiedene Arten von Stammzellen:

- ⊙ **Hämatopoetische Zellen:** Stammzellen, die im Knochenmark ansässig sind und alle Arten von reifen Blutzellen erzeugen.
- ⊙ **Mesenchymale Zellen:** Im Knochenmark ansässige Stammzellen, aus denen verschiedene Arten von Bindegewebszellen entstehen, wie beispielsweise die Zellbestandteile des eigentlichen Bindegewebes (Fibroblasten und Adipozyten), die Chondrozyten des Knorpels und die Osteoblasten des Knochengewebes.
- ⊙ **Multipotente Zellen:** Stammzellen des Erwachsenen, die die Fähigkeit haben, verschiedene Zelltypen hervorzubringen, aber nur innerhalb des Gewebes, in dem sie vorkommen (z. B. mesenchymale und hämatopoetische Stammzellen).





- ◎ **Pluripotente Zellen:** Stammzellen, die den innersten Teil der Blastozyste, d. h. des eine Woche alten Embryos, besetzen und die drei Keimblätter (Endoderm, Mesoderm und Ektoderm) hervorbringen.
- ◎ **Induzierte pluripotente Zellen (iPS):** Stammzellen, die durch genetische Reprogrammierung aus einer erwachsenen somatischen Zelle (z. B. einem Fibroblast) gewonnen werden. Sie haben die Merkmale von pluripotenten Stammzellen, die in der Blastozyste vorhanden sind.
- ◎ **Totipotente Zellen:** Stammzellen, aus denen sich ein ganzer Embryo entwickeln kann. Die einzigen Zellen, die als totipotente Stammzellen angesehen werden können, sind die befruchtete Eizelle und die Blastomere, d. h. die Zellen der Morula (2-4 Tage alter Embryo).
- ◎ **Krebszellen:** Stammzellen, die Mutationen in der DNA angesammelt haben und zur Tumorausbreitung und zum Wachstum beitragen können.
- ◎ **Unipotente Zellen:** Stammzellen, die sich nur auf einen Zelltyp spezialisieren können.

Stammzell-nische Region des Gewebes, die reich an verschiedenen Wachstumsfaktoren und anderen Molekülen ist; sie hat die Funktion, die Selbsterneuerungsfähigkeit der Stammzellen zu erhalten, und spielt auch eine Rolle bei der Regulierung ihrer Differenzierung und der Koordinierung der Stammzellaktivität mit dem Rest des Gewebes und des Organismus.

Symmetrische Mitose Mitotischer Teilungsmechanismus in einigen Stammzellen (insbesondere embryonalen Stammzellen), durch den eine Mutterzelle zwei Tochterzellen mit demselben Differenzierungspotenzial hervorbringt: Entweder bleiben beide Stammzellen oder beide spezialisieren sich (differenzieren sich).

Transkriptionsfaktor Ein Protein, das sich an die DNA bindet und deren Genexpression reguliert.

Vorläufer Unspezialisierte Zelle, die nicht in der Lage ist, sich selbst zu erhalten.

Zelle Strukturelle und funktionelle Einheit aller lebenden Organismen, die von einer Lipid-Protein-Doppelmembran (Plasmamembran) umschlossen ist, die den physiologischen Austausch mit der äusseren Umgebung regelt. In Organismen, die als „Eukaryoten“ bezeichnet werden, enthält er einen Zellkern, der wiederum das Genom umschliesst, das aus DNA besteht. Die Zellen, die in sehr unterschiedlicher Anzahl vorhanden sind, organisieren sich zu Geweben und diese zu Organen.

Zelluläre Differenzierung Physiologischer Prozess, bei dem sich eine undifferenzierte Zelle, nachdem sie aufgehört hat, sich zu vermehren, zu einem reiferen Zelltyp spezialisiert.

Zytoplasma Ein Bestandteil der Zelle (der von der äusseren Zellmembran umschlossen ist und bei Eukaryoten den Zellkern enthält), in dem sich Zellorganellen wie die Mitochondrien, der Golgi-Apparat, die Ribosomen und das endoplasmatische Retikulum befinden und in dem auch RNA-Moleküle, Proteine, Mineralsalze und viele andere zytoplasmatische Teilchen untergebracht sind. Hier wird die aus dem Zellkern stammende genetische Information durch die Übersetzung von Nukleinsäuren in Proteine verarbeitet.



Was sind Stammzellen?
Und wofür sind sie da?

Auf diese und andere Fragen antwortet Antonio Musarò und nimmt die jungen Leserinnen und Leser mit auf eine faszinierende Reise zur Entdeckung dieser ganz besonderen Zellen. In einer einfachen, aber wissenschaftlich präzisen Sprache werden die wissenschaftlichen Fortschritte beschrieben, die zu einem besseren Verständnis der biologischen Eigenschaften dieser Zellen, ihres derzeitigen therapeutischen Potenzials und möglicher künftiger Anwendungsbereiche geführt haben.

Antonio Musarò, Istituto Pasteur Italia.
Fachbereich SAIMLAL, Abteilung für medizinische
Histologie und Embryologie, Hochschule
für fortgeschrittene Studien Sapienza,
Sapienza Università di Roma.

Die Publikation enthält den Comic:

Amos' Traum: Die Geheimnisse der Stammis

Texte der dritten Klassen

der Sekundarschule

des Istituto Comprensivo Statale Poggiardo (Lecce).

Zeichnungen von Fabio Redaelli und Alessandro Telve
für die Scuola Romana dei Fumetti.