

## Meilensteine in der die Stammzellforschung

**Ein Brite und ein Japaner erhielten 2012 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie. Sie zeigten, dass sich bereits differenzierte Zellen «umprogrammieren» und in unreife Zellen zurückverwandeln lassen. Aus diesen kann man viele verschiedene Zelltypen entwickeln. Diese Experimente haben die Stammzellforschung revolutioniert. Bis Stammzellen aber routinemässig bei Krankheiten eingesetzt werden können, wird es noch einige Jahre dauern.**

Dr. med. Felicitas Witte, Wissenschaftsredaktorin

Grinsend liest der Mann auf der Bühne aus einem Bericht vor, den sein Lehrer über ihn als Schüler geschrieben hatte. Er sei unfähig, selbst einfache biologische Fakten zu lernen, heisst es dort, und das Bemühen des Jungen sei reine Zeitverschwendung – sowohl für ihn als auch für seine Lehrer. An eine wissenschaftliche Karriere sei nicht zu denken<sup>1</sup>. Der Mann ist der Brite John Gurdon, und ihm wurde gerade in Stockholm gemeinsam mit dem Japaner Shinya Yamanaka der Nobelpreis für Medizin und Physiologie verliehen. «Die Ergebnisse der Beiden führten zu einem Paradigmen-Wechsel in der Stammzellforschung», sagt Yves-Alain Barde. Der Professor für Neurobiologie am Biozentrum der Uni Basel gründete 2007 gemeinsam mit dem Onkologen Alois Gratwohl vom Unispital Basel das «Basel Stem Cell Network».

### Kaulquappen aus Darmzellen

Gurdon und Yamanaka erhielten den Preis für ihre Entdeckung, dass sich reife Zellen des Körpers in unreife Stammzellen zurückverwandeln lassen. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts waren Forscher überzeugt, dass sich Zellen nur «in eine Richtung» differenzieren können, also von einer undifferenzierten Zelle zu Nerven-, Muskel-, Haut-

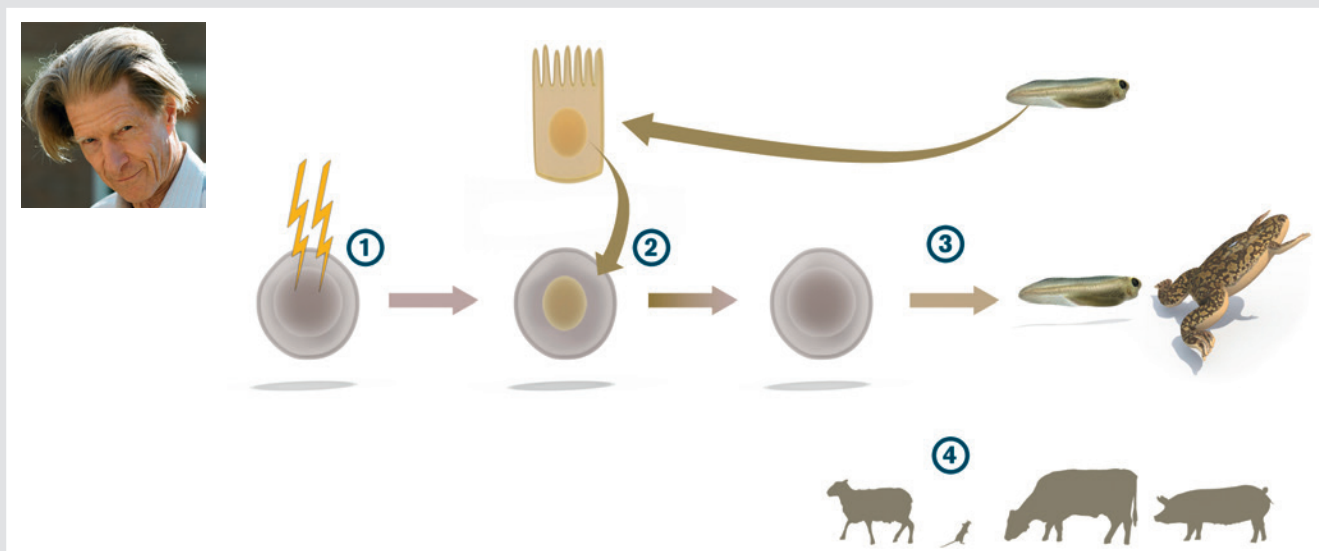
oder anderen Zellen. Die ausdifferenzierten Zellen, so dachte man, würden permanent in diesem Stadium bleiben.

Anfang der 1960er Jahre änderte John Gurdon die landläufige Meinung radikal: Er zeigte, dass der einmal eingeschlagene Weg der Differenzierung keine Sackgasse ist<sup>2</sup>. Der damals 29-jährige Zoologe und Embryologe entfernte den Zellkern aus den Eizellen von Kaulquappen und ersetzte ihn durch den Zellkern einer differenzierten Zelle (siehe Abb. 1). Diese reife Zelle hatte er aus dem Darm einer Kaulquappe entnommen. Nun hätte man nach der gängigen Meinung erwarten können, dass sich die modifizierten Eizellen zu einer Zellkultur aus Darmzellen entwickeln. Dem war aber nicht so: Sie wuchsen zu normalen Kaulquappen heran. «Gurdons Experimente belegten, dass die Zellen keinesfalls die Fähigkeit zur Pluripotenz verlieren», sagt Stammzellforscher Barde. «Die Darmzellen der Kaulquappen enthielten weiterhin alle Gene, die für die normale Entwicklung einer Kaulquappe notwendig sind, und Gordon zeigte, dass diese Gene in der richtigen Reihenfolge wieder abgelesen und exprimiert werden können.» Gurdons Entdeckung war die Grundlage für das berühmte «Klon-Schaf-Dol-

ly»-Experiment. Dabei wurde eine adulte epitheliale Brustdrüsenzelle eines Schafes in eine entkernte Schaf-Eizelle transferiert<sup>3</sup>, aus der sich ein normales Schaf entwickelte. Nach diesem ersten Erfolg wurden diverse Säugetiere kloniert, unter anderem Mäuse, Kühe, Schweine und Wölfe<sup>4</sup>.

### Mit Transkriptionsfaktoren die Zellen umprogrammieren

Jahrzehntelang fand aber kein Forscher heraus, durch welche molekularen Mechanismen sich die Zellen «rückwärts» umprogrammieren lassen. Dies gelang erst über 40 Jahre später dem Stammzellforscher Shinya Yamanaka von der Uni Kyoto. «Im Nachhinein war Yamanakas Trick einfach», kommentiert Barde. «Er war aber der einzige, der so clever und mutig war, das zu probieren.» Innerhalb kürzester Zeit, so erinnert sich Barde, akzeptierte die Forschergemeinschaft die Idee des Japaners und führte eigene Versuche durch. Yamanakas Kniff bestand darin, dass er vier Transkriptionsfaktoren aktivierte, nämlich Oct3/4, Sox2, c-Myc und Klf4. Das probierte er an Fibroblasten, die er aus der Haut von Mäusen gewonnen hatte<sup>5</sup> (siehe Abb. 2). Durch das Aktivieren der vier Faktoren wurden die Fibroblasten zu embryonalen Stamm-



**Abb. 1** Gurdon zerstörte die Zellkerne von Froscheiern ① und setzte stattdessen Zellkerne von ausgereiften Darmzellen aus Kaulquappen hinein ②. Viele manipulierte Froscheier entwickelten sich nicht. Aber aus einigen reiften normale Kaulquappen heran ③. Gurdons Experiment zeigte, dass die genetische Information, die man benötigt, um eine Kaulquappe herzustellen, auch in einer ausgereiften Darmzelle noch vorhanden ist und wieder «abgelesen» werden kann. Später zeigten andere Forscher, dass sich auch aus Säugetierzellen neue Lebewesen klonieren lassen, inklusive Schafe. Eines davon ist das berühmte Schaf «Dolly» ④.



