

ständnis der Struktur-Funktions-Beziehungen von Proteinen, die wiederum die Vorhersagetechniken verbessern können.

Birte Höcker
Max-Planck-Institut für
Entwicklungsbiologie, Tübingen
Birte.Hoecker@tuebingen.mpg.de

- 1) R. C. Cadwell, G. F. Joyce, *PCR Methods Appl.* 1994, 3, 136.
- 2) W. P. Stemmer, A. Cramer, K. D. Ha, T. M. Brennan, H. L. Heyneker, *Gene* 1995, 164, 49.
- 3) H. Zhao, L. Giver, Z. Shao, J. A. Affholter, F. H. Arnold, *Nat. Biotechnol.* 1998, 16, 258.
- 4) M. Ostermeier, A. E. Nixon, J. H. Shim, S. J. Benkovic, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 3562.
- 5) G. S. Waldo, B. M. Standish, J. Berendzen, T. C. Terwilliger, *Nat. Biotechnol.* 1999, 17, 691.
- 6) G. P. Smith, *Science* 1985, 228, 1315.
- 7) L. Riechmann, G. Winter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 10068.
- 8) S. de Bono, L. Riechmann, E. Girard, R. L. Williams, G. Winter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 1396.
- 9) J. Hanes, A. Plückthun, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 4937.
- 10) R. W. Roberts, J. W. Szostak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 12297.
- 11) A. D. Griffiths, D. S. Tawfik, *Trends Biotechnol.* 2006, 24, 395.
- 12) A. C. Kleeb et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 13907.
- 13) B. Kuhlman et al., *Science* 2003, 302, 1364.
- 14) L. L. Looger, M. A. Dwyer, J. J. Smith, H. W. Hellinga, *Nature* 2003, 423, 185.
- 15) A. Korkegian, M. E. Black, D. Baker, B. L. Stoddard, *Science* 2005, 308, 857.
- 16) J. K. Lassila, J. R. Keefe, P. Oelschlaeger, S. L. Mayo, *Protein Eng. Des. Sel.* 2005, 18, 161.
- 17) J. Ashworth et al., *Nature* 2006, 441, 656.
- 18) L. A. Joachimiak, T. Kortemme, B. L. Stoddard, D. Baker, *J. Mol. Biol.* 2006, 361, 195.
- 19) W. Yang et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2085.
- 20) P. Chowdhury et al., *J. Mol. Biol.* 2007, 369, 462.
- 21) I. Georgiev, B. R. Donald, *Bioinformatics* 2007, 23, i185.
- 22) B. Qian et al., *Nature* 2007, 450, 259.
- 23) A. Zanghellini et al., *Protein Sci.* 2006, 15, 2785.
- 24) J. K. Lassila, H. K. Privett, B. D. Allen, S. L. Mayo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 16710.
- 25) C. R. Otey et al., *PLoS Biol.* 2006, 4, e112.
- 26) M. A. Mena, T. P. Treynor, S. L. Mayo, P. S. Daugherty, *Nat. Biotechnol.* 2006, 24, 1569.

Stammzelltherapie

Allen Stammzellen ist die Fähigkeit gemeinsam, in einzelne oder mehrere Funktionszellen auszureifen sowie bei der Zellteilung eine identische Kopie zu bilden und sich dadurch zu erneuern (Abbildung 1). Deshalb spielen sie eine wichtige Rolle für die regenerative Medizin. Das Vermögen zur unbegrenzten Selbsterneuerung und zur Differenzierung ist in verschiedenen Zelltypen jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt.

Entsprechend ihrer Herkunft unterscheidet man gewebespezifische oder adulte Stammzellen von embryonalen Stammzellen. Letztere gewinnt man aus undifferenzierten Zellen früher Embryonalstadien. Adulte Stammzellen entstehen während der Embryonalentwicklung der einzelnen Gewebe- und Organsysteme. Sie bleiben auch beim Erwachsenen zeitlebens erhalten, um zugrundegehende Zellen zu ersetzen.

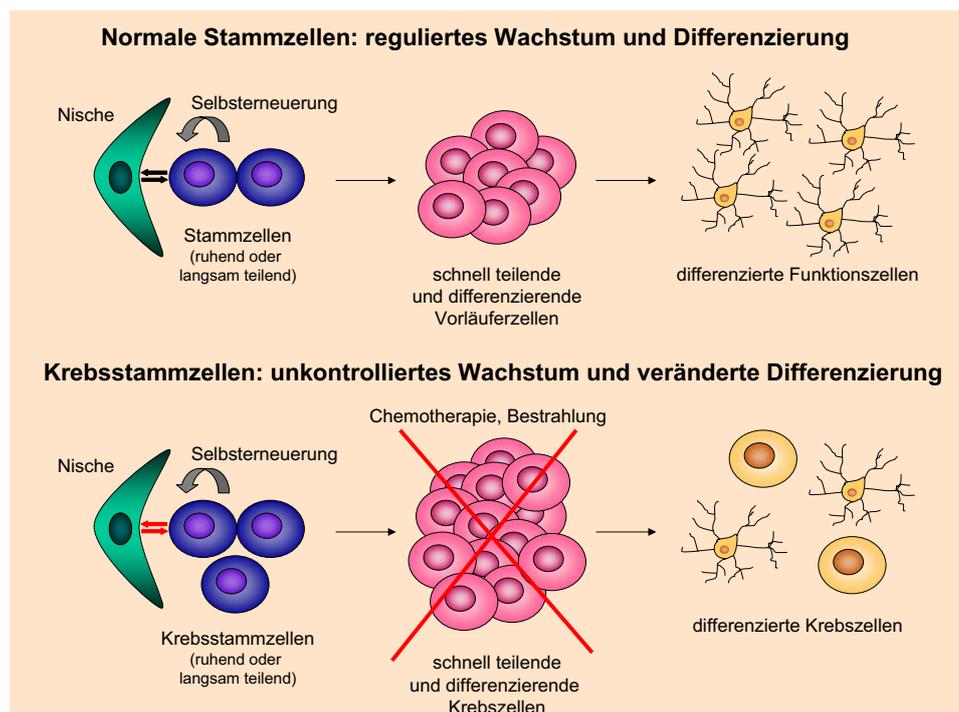
Knochenmarkstransplantationen zur Erneuerung des Blutzellsystems sind heute klinische Routine. Beim Einsatz von Stammzellen zur Regeneration anderer Organe wie Muskel sind aber noch viele technischen

Probleme zu lösen. Es gibt jedoch Hoffnung, dass Stammzellen in zunehmenden Maße für die Therapie heute noch nicht zu behandelnder Krankheiten dienen werden. Im letzten Jahr sind die durch Reprogrammierung aus Hautzellen hergestellten pluripotenten Stammzellen (iPS) in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Die iPS ähneln embryonalen Stammzellen und können in reifen Zellen einer Vielzahl von Geweben differenzieren. Sie besitzen jedoch ein großes Potential, einen Tumor auszulösen. Auch wenn die Klinikreife noch weit entfernt scheint, sind iPS ein Durchbruch für die Stammzellforschung (siehe *Nachr. Chem.* 2007, 55, 995).

Embryonale Stammzellen

Bei der Verschmelzung von Ei und Samenzelle entsteht ein totipotenter Ein-Zell-Embryo, aus dem sich durch Teilung und Spezialisierung ein eigenständiges Lebewesen entwickeln kann. Nach ungefähr vier Tagen besteht der Embryo aus einem Zellverband von etwa 50 bis 100 Zellen: der Blastozyste, aus deren innerer Zellmasse man embryonale Stammzellen (ES-Zellen) gewinnen kann. ES-Zellen können

Abb. 1.
Vergleich: Normale Stammzellen und Krebsstammzellen.



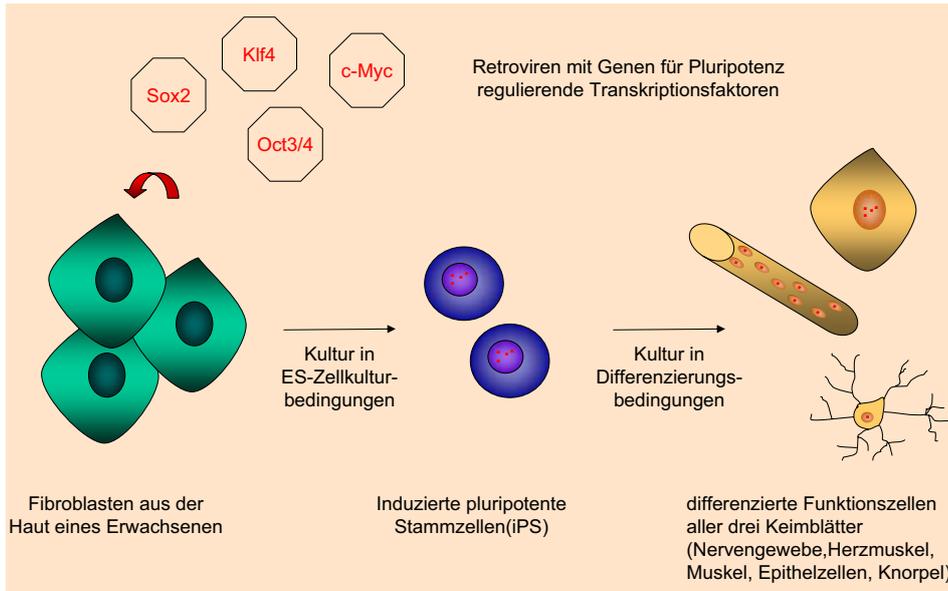


Abb. 2. Induzierte pluripotente Stammzellen.

sich unbegrenzt vermehren und sind pluripotent, d. h. sie können alle der mehr als 200 Zelltypen des Körpers bilden. Eine Entwicklung zum Menschen (Totipotenz) ist jedoch nicht mehr möglich.

Da bei der Gewinnung von ES-Zellen Embryonen zerstört werden, verbietet das Embryonenschutzgesetz in Deutschland die Gewinnung von humanen embryonalen Stammzelllinien. Das Robert-Koch-Institut kann entsprechend dem derzeit geltenden Stammzellgesetz nach Prüfung durch eine zentrale Ethikkommission Forschungsarbeiten an humanen ES-Zellen genehmigen, wenn diese vor dem 1.1.2002 im Ausland generiert wurden. Zu den Voraussetzungen gehören: a) Hoch-

rangigkeit der Forschungsziele, d. h. die Verwendung humaner ES-Zellen dient einem wesentlichen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn, b) fehlende Alternativen, d. h. der prognostizierte Erkenntnisgewinn lässt sich nur mit humanen ES-Zellen erreichen, sowie c) Vorklärung, d. h. dass die im Forschungsvorhaben zu untersuchenden Fragen soweit möglich bereits in In-vitro-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tierversuchen bearbeitet wurden. Ein therapeutischer Einsatz humaner ES-Zellen ist derzeit in Deutschland nicht erlaubt.

Adulte Stammzellen

◆ Bestimmte Gewebezellen, wie Blut- und Hautzellen, haben eine kurze Lebensspanne und müssen ständig aus adulten Stammzellen nachgebildet werden. Andere Gewebe, z. B. im Herz, zeigen nur einen geringen Umsatz, enthalten aber ebenfalls Stammzellen, die bei Bedarf zur Regeneration beitragen können.

Adulte Stammzellen sind in spezifischen Gewebekompartimenten, der Stammzellnische, lokalisiert. Sie reagieren auf stimulierende oder hemmende Signalmoleküle aus dem Gewebe, in dem sie sich aufhalten oder in das sie einwandern (Abbildung 1). Da sie bereits teilweise spezialisiert sind, haben adulte Stammzellen ein geringeres Entwicklungs-

potential als ES-Zellen. Sie lassen sich nur eingeschränkt vermehren und haben deshalb eine begrenzte Lebenszeit. Stimuliert man sie in der Zellkultur mit Wachstumsfaktoren oder transplantiert man sie in das ihrem Ursprung entsprechende Organ, so entwickeln sie sich zu spezialisierten, reifen Funktionszellen dieses Organtyps.

Möglicherweise gibt es auch im adulten Organismus Stammzellen, die ein breiteres Differenzierungspotential aufweisen. Ob adulte Stammzellen oder auch reifere Funktionszellen zur Differenzierung in einen anderen Gewebetyp fähig sind, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine im Jahr 2002 veröffentlichte Studie,¹⁾ die zeigte, dass adulte Stammzellen in nicht verwandte Zellarten, wie beispielsweise Blut oder Nervenzellen, „transdifferenzieren“, konnte von anderen Arbeitsgruppen nicht immer bestätigt werden und bedarf der weiteren Verifizierung.²⁾

Tumorstammzellen

◆ Bis vor kurzem betrachtete man maligne Tumoren als homogene Masse sich schnell teilender Zellen. Therapien zielten darauf ab, diese Zellen zu eliminieren. Neue Befunde haben jedoch gezeigt, dass adulte Stammzellen für Ursprung und Erhalt der Tumoren verantwortlich sind (Abbildung 1) – so bei Leukämien, bestimmten Hirntumoren und bei einer der häufigsten malignen Erkrankungen, dem Darmkrebs.³⁾ Nur eine kleine Zahl von Krebsstammzellen ist für die Entstehung von Tumoren und Metastasen verantwortlich. Diese haben ähnliche Eigenschaften wie die gesunden Stammzellen: Krebsstammzellen sind langlebig, sie können sich erneuern und bringen viele sich schnell teilende und differenzierende Zellen hervor, die den größten Teil des Tumors ausmachen (Abbildung 1).

Krebsstammzellen sind oft ruhend. Deshalb erfassen Therapien sie nicht, die sich gegen rasch teilende Zellen richten. Außerdem ver-



Ursula Just, Jahrgang 1960, studierte Medizin in München und Lissabon sowie Molekularbiologie in Hamburg. Ihre Expertise in Stammzellbiologie erwarb sie bei Wolfram Ostertag in Hamburg und Michael Dexter in Manchester/UK. Sie ist Professorin für Biochemie und Direktorin am Biochemischen Institut der Universität Kiel. Ihre Forschungsschwerpunkte sind molekulare Mechanismen der Selbsterneuerung, Differenzierung und asymmetrischen Zellteilung von Stammzellen. Seit 2005 ist sie stellvertretendes Mitglied der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellforschung.

fügen sie über effektive DNS-Reparatursysteme und Efflux-Pumpen, die sie gegen Strahlen- und Chemotherapie schützen. Dies könnte erklären, warum viele Tumoren, die zunächst auf Chemo- und Bestrahlungstherapie ausgezeichnet ansprechen, später wieder zurückkommen und zu aggressiven Krebsmetastasen heranwachsen, die dann häufig auch therapieresistent sind.

Wie bei gesunden Stammzellen wird die Selbsterneuerung, Zellteilung und Differenzierung der Krebsstammzellen durch die Stammzellnische reguliert. Sie besteht aus dafür spezialisierten Zellen, den Stromazellen, sowie Gefäßen.⁴⁾ Gleichzeitig tragen die Krebsstammzellen ihrerseits zum Erhalt der Nische bei. Die Identifizierung der von den Zellen der Nische ausgesendeten Signale, welche die Selbsterneuerung von Tumorstammzellen steuern, oder der von Krebsstammzellen ausgehenden Signale, welche die Zellen der Nische unterstützen, könnte Ansatzpunkte für neue Therapiestrategien liefern.

Stammzellen als Gewebeersatz

◆ Adulte Stammzellen aus dem Knochenmark und dem Blut sind relativ einfach zu isolieren. Man nutzt sie schon seit 1960 zur Behandlung von Erkrankungen des Blutzellsystems, wie Leukämien oder Immundefekten, sowie zur Behandlung von Tumorpatienten nach einer Chemotherapie.⁵⁾

Die Entnahme, Isolierung und In-vitro-Vermehrung von Stammzellen anderer Organe gestaltet sich schwieriger. Oft ist die Entnahme beim Menschen problematisch, es fehlen eindeutige Stammzellmarker, die entsprechenden Stammzellen kommen nur in geringer Zahl vor und können in vitro nur begrenzt vermehrt werden. Große Hoffnungen setzt man auf mesenchymale Stammzellen, die im Knochenmark und im Nabelschnurblut enthalten sind. Mesenchymale Stammzellen können in Fett-, Knorpel-, Knochen-, Sehnen-, und Muskelzellen differenzieren.

Eine weitere leicht zu isolierende und in vitro gut expandierbare Zellpopulation sind Mesangioblasten, die aus kleinen Blutgefäßen gewonnen werden. Nach arterieller Infusion wandern Mesangioblasten in Muskelgewebe ein und entwickeln sich dort zu Muskelzellen. Im Hundemodell wurden Mesangioblasten vor kurzem zur Behandlung der Muskeldystrophie verwendet, einer der häufigsten und schwersten angeborenen Erkrankungen, die zunehmenden Muskelverlust und einen frühen Tod zur Folge hat.⁶⁾

Basierend auf den zum Teil angezweifelten Daten zur „Transdifferenzierung“ adulter Stammzellen wurden bereits 2001 Knochenmarkstammzellen zur Behandlung von Herzinfarktpatienten eingesetzt. Erste Fallstudien und klinische Studien zur Transplantation von Stammzellen des Knochenmarks in das infarktgeschädigte Herz zeigten eine Verbesserung der klinischen Befunde der Patienten. Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand beruht diese Verbesserung nicht auf einer direkten Umwandlung von hämatopoetischen oder mesenchymalen Stammzellen in Herzmuskelzellen. Vermutlich kommt es zu dieser verbesserten Regeneration durch Neubildung von Gefäßzellen aus den entsprechenden Stammzellen des Knochenmarks und/oder durch zellschützende und entzündungshemmende Mechanismen.⁷⁾

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)

◆ Kürzlich ist es der Arbeitsgruppe von Yamanaka gelungen, zunächst aus murinen und anschließend aus menschlichen Hautzellen, Stammzellen mit den Eigenschaften embryonaler Stammzellen herzustellen. Für diese Zellpopulation schlugen Yamanaka et al. die Bezeichnung „induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)“ vor.^{8,9)} Durch retroviralen Gentransfer und Expression von vier die Genregulation kontrollierenden Faktoren – Oct3/4, Sox2, Klf4, und c-Myc – konnte ein Teil der reifen Zellen zu iPS reprogrammiert wer-



GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER



Karriereservice und Stellenmarkt

- ✗ Informationen rund um Arbeitsmarkt und Beruf
- ✗ Stellenmarkt in den „Nachrichten aus der Chemie“ und im Internet
- ✗ Bewerberdatenbank für Fach- und Führungskräfte aus der Chemie
- ✗ Bewerbungseminare und -workshops
- ✗ Jobbörsen
- ✗ Rechtsberatung
- ✗ Gehaltsumfrage

GDCh-Karriereservice und Stellenmarkt

Postfach 90 04 40
60444 Frankfurt am Main

Tel. 069 7917-665
Fax 069 7917-322
E-Mail karriere@gdch.de

www.gdch.de/karriere

den (Abbildung 2). Eine weitere Arbeitsgruppe benötigte in einem ähnlichen Ansatz die Faktoren Oct3/4, Sox2, Nanog und Lin28.¹⁰⁾ Wie ES-Zellen können die iPS in alle reifen Gewebe ausdifferenzieren. In ihren wesentlichen Eigenschaften wie biologische Potenz und epigenetische Muster unterscheiden sie sich nicht von ES-Zellen.¹¹⁾ Inwieweit die iPS mit ES-Zellen im Einzelnen übereinstimmen, ob sie hinreichend vermehrt werden können und ob ihre Eigenschaften stabil sind, muss jedoch noch geklärt werden.

In einem Proof-of-principle-Experiment zeigte die Arbeitsgruppe von Jaenisch, dass die iPS sich grundsätzlich zur Therapie eignen.¹²⁾ Bis dahin ist es jedoch noch ein weiter Weg. Ein wesentliches Problem der iPS, der ES-Zellen und auch bestimmter adulter (mesenchymaler) Stammzellen ist das Tumorrisiko. Mutationen im Erbgut sind unausweichlich; je älter der Patient, desto ausgeprägter sind sie. Dies gilt auch für reprogrammierte Hautzellen. Darüber hinaus bergen die transferierten Gene (c-Myc ist

bekannt dafür, Tumore auszulösen) sowie der Gentransfer durch Viren und dessen Einbau ins Genom der Hautzellen per se ein Krebsrisiko. Zwar ließen sich Hautzellen bereits auch ohne c-Myc in iPS umwandeln, wodurch das Tumorrisiko gesenkt wird,¹³⁾ das Problem des Einbaus in das Genom bleibt aber bestehen. Möglicherweise ist dieser Einbau und die damit verbundene Veränderung des Genoms mitverantwortlich für die Generierung der iPS. Die Mechanismen zu verstehen, die Pluripotenz ermöglichen, und darauf aufbauend geeignete therapeutische Agenzien zu entwickeln, ist eine Herausforderung für die Zukunft.

Ursula Just

Institut für Biochemie

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

ujust@biochem.uni-kiel.de



GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

LEBENSMITTELCHEMIE – VERBRAUCHERSCHUTZ DURCH WISSENSCHAFT





Die Lebensmittelchemische Gesellschaft (LChG), gegründet 1947, ist mit rund 3.000 Mitgliedern die stärkste Fachgruppe der GDCh. In ihr finden alle an Lebensmittelchemie Interessierten und Studierenden der Lebensmittelchemie ihre fachliche Heimat.

Aktuelle Arbeitsschwerpunkte sind u. a.:

- die Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen und Fortbildungen
- die Verbraucherinformation
- die Mitwirkung in nationalen und europäischen Gremien
- die Studienreform

Ein wichtiges Ziel ist die Nachwuchsförderung.

- Studentische Mitglieder zahlen deshalb im Jahr ihres Beitritts zur LChG **keinen** Tagungsbeitrag zum Deutschen Lebensmittelchemikertag.

Der jährliche Mitgliedsbeitrag zur LChG beträgt 20 Euro.

**Lebensmittelchemische Gesellschaft –
Fachgruppe in der Gesellschaft
Deutscher Chemiker**
Renate Kiessling
Postfach 90 04 40
60444 Frankfurt am Main
Telefon 069 - 79 17 - 580
r.kiessling@gdch.de

www.lchg.de

- 1) Y. Jiang et al., Nature 2002, 418, 41–49.
- 2) C. Holden, Science 2007, 315, 1207a.
- 3) C. A. O'Brien, A. Pollett, S. Gallinger, J. E. Dick, Nature 2007, 445, 106–110.
- 4) Z.-J. Yang, R. J. Wechsler-Reya, Cancer Cell 2007, 11, 3–5.
- 5) A. Wobus, F. Hucho, W. van den Daele, K. Köchy, J. Reich, H.-J. Rheinberger, B. Müller-Röber, K. Sperling, M. Boysen, M. Kölsch, Stammzellforschung und Zelltherapie. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, 2006.
- 6) J. S. Chamberlain, Nature 2006, 444, 552–553.
- 7) S. Dimmeler, A. M. Zeiher, M. D. Schneider, J. Clin. Invest. 2005, 115, 572–583.
- 8) K. Takahashi, S. Yamanaka, Cell 2006, 126, 663–676.
- 9) K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, S. Yamanaka, Cell 2007, 131, 1–12.
- 10) J. Yu, M. Vodyanik, K. Smuga-Otto, J. Antosiewicz-Bourget, J. Frane, S. Tian, J. Nie, G. Jonsdottir, V. Ruotti, R. Stewart, I. Slukvin, J. Thomson, Science 2007, 318, 1917–1920.
- 11) M. Wernig, A. Meissner, R. Foreman, T. Brambrink, M. Ku, K. Hochedlinger, B. E. Bernstein, R. Jaenisch, Nature 2007, 448, 318–24.
- 12) J. Hanna, M. Wernig, S. Markoulaki, C. Sun, A. Meissner, J. P. Cassady, C. Beard, T. Brambrink, L. Wu, T. M. Townes, R. Jaenisch, Science 2007, 318, 1920–1923.
- 13) M. Nakagawa, M. Koyanagi, K. Tanabe, K. Takahashi, T. Ichisaka, T. Aoi, K. Okita, Y. Mochizuki, N. Takizawa, S. Yamanaka, Nat. Biotechnol. 2007, 26, 101–106.