Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2010)

Heft: 100: 100 : Jubiläums-Ausgabe : 25 Jahre Parkinson Schweiz : Bilanz und Perspektiven

Artikel: Sind Stammzellen und Gentherapie die Zukunft?

Autor: Sturzenegger, Mathias

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815480

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 14.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Sind Stammzellen und Gentherapie die Zukunft?

Fötale, pluripotente oder adulte Stammzellen, Zelltransplantationen oder doch gleich eine echte Gentherapie? Es gibt viele Ansätze, über welche die Forschung bei der Anti-Parkinson-Therapie nachdenkt. Prof. Dr. med. Mathias Sturzenegger* erläutert die Grundlagen und den Zeithorizont dieser Entwicklungen.

* **Prof. Mathias Sturzenegger** ist Leitender Arzt der Neurologischen Universitätsklinik am Inselspital Bern sowie Mitglied des Vorstandes und des Fachlichen Beirates von Parkinson Schweiz.

Wenn ein Arzt oder Neurologe eine Patientin oder einen Patienten mit der Diagnose Morbus Parkinson konfrontiert, erhält das einen Namen, was in aller Regel schon seit vielen Jahren im Körper des Betroffenen abläuft. Denn zum Zeitpunkt der Diagnose ist der Krankheitsprozess schon weit fortgeschritten. Wenn die Patienten die ersten motorischen Komplikationen bemerken, wenn das Zittern anfängt, der Körper steif und unbeweglich wird, Bewegungen verlangsamt ablaufen oder die Füsse am Boden festzukleben scheinen, sind bereits 60 bis 80 Prozent der Dopamin produzierenden Neurone im Bereich der Basalganglien – besonders in der Substantia nigra – degeneriert.

Mit anderen Worten: Bei Parkinson beginnt der eigentliche Krankheitsprozess schon Jahre, bevor die Betroffenen überhaupt merken, dass etwas nicht stimmt. Dies bedeutet aber auch: Da die ersten Symptome erst dann auftreten, wenn die überwiegende Mehrzahl der dopaminergen Neurone zugrunde gegangen ist, muss der Mensch eine gewisse Reserve davon besitzen.

Genau an diesem Punkt setzen die Hypothesen und Ideen der Zellforscher an. Denn es erscheint mehr als logisch, den Krankheitsprozess bereits dann zu stoppen, wenn die Patienten noch keine körperlichen Symptome verspüren. Damit wäre eine effektive Krankheitsprophylaxe möglich.

Doch so logisch diese Hypothese klingt, so weit entfernt sind wir derzeit noch von ihrer praktischen Umsetzung. Denn obwohl die Parkinsonerkrankung nun schon seit knapp 200 Jahren bekannt ist, wissen wir noch immer fast nichts über ihre Ursachen und die Natur der ablaufenden Krankheitsprozesse – allen immensen Anstrengungen im Bereich der Grundlagenforschung zum Trotz.

Auch die Versuche, das weitere Fortschreiten des Zellunterganges möglichst rasch nach Diagnosestellung durch den Einsatz von Medikamenten zu stoppen (sogenannte Neuroprotektion), blieben bisher samt und sonders erfolglos. Weder für L-Dopa noch für die Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer oder verschiedene Vitamine, Coenyzm Q10 etc. war bisher ein neuroprotektiver Effekt zweifelsfrei nachweisbar.

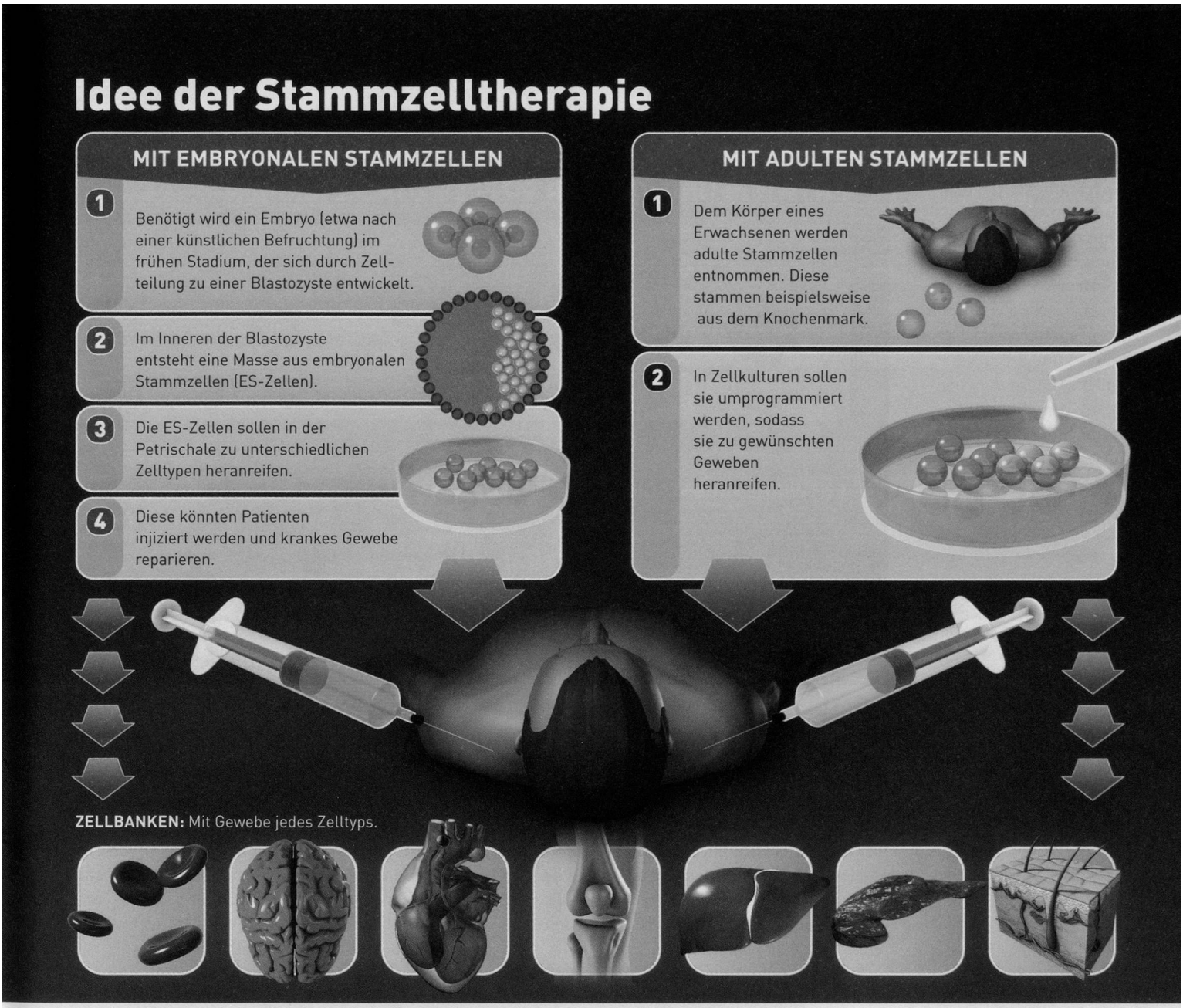
Natürlich wird in den Labors der Pharmafirmen weltweit nach Substanzen gesucht, die neuroprotektiv oder gar neurorestaurativ wirken (siehe auch Artikel S. 46). Doch bislang scheint der Durchbruch in weiter Ferne. Daher konzentrieren sich die aktuellen Therapiebemühungen auf die (fortgeschrittene) Phase der Parkinsonkrankheit. Wobei alle medikamentösen Methoden, aber auch operative Techniken wie die Tiefe Hirnstimulation (THS) rein symptomatisch wirken. Entsprechend sind sie alle mit dem Makel einer zeitlich limitierten Wirkung behaftet, denn sie vermögen zwar die Symptome zu lindern, nicht aber das Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten, geschweige denn die Krankheit zu heilen.

Die Idee der Zellersatztherapie

Seit bekannt ist, dass insbesondere der Untergang der Dopamin produzierenden Neurone in den Basalganglien die wohl zentralste Grundstörung bei Parkinson darstellt, laufen Anstrengungen, diese Zellen zu ersetzen und damit an der Wurzel der Symptomatik anzusetzen. Entsprechend wird seit mehr als 20 Jahren weltweit intensiv an Methoden geforscht, mit deren Hilfe die dopaminergen Neurone im Gehirn der Betroffenen ersetzt werden könnten.

Erste, zunächst scheinbar erfolgreiche Therapieverfahren bauten auf die Transplantation von Nervengewebe aus dem Mittelhirn von Föten (sog. embryonales mesencephales Gewebe) in den Basalganglienbereich des Gehirns von Parkinsonpatienten. Für diese Form der Zellersatztherapie konnten drei für den grundlegenden Erfolg wichtige Punkte bewiesen werden: Erstens wurde gezeigt, dass das transplantierte Gewebe überlebt.

Idee der Stammzelltherapie



Zweitens wurde belegt, dass die transplantierten Zellen wie erhofft auch weiterhin Dopamin produzieren. Drittens nahmen die transplantierten Zellen mit anderen Hirnzellen des Transplantatempfängers (Parkinsonpatient) Kontakt auf (Vernetzung).

Allerdings zeigten zwei sehr aufwendig angelegte Studien, die in den Jahren 2001 und 2003 in den USA durchgeführt wurden, auch auf, dass diese Operation keinen eindeutigen, klinisch erkennbaren Nutzen (auch nicht im längeren Zeitverlauf) für die operierten Parkinsonpatienten bringt. Zudem zeigten die engmaschigen Kontrolluntersuchungen der in diesen beiden Studien operierten Parkinsonpatienten, dass es zu schwerwiegenden unerwünschten Effekten kommen kann. So kam es zu Fehlvernetzungen der transplantierten Zellen, es traten Abstossungsreaktionen auf und es wurden mit dieser Methode auch andere Zellen transplantiert. Nicht zuletzt gab es grosse ethische Bedenken, weil bei den Operationen verhältnismässig viel Gewebe (Zellmenge) transplantiert wurde, weshalb eine entsprechend grosse Zahl an Embryonen benötigt wurde.

Diese vielen offenen Fragen und ungelösten Probleme führten dazu, dass diese Therapieform «auf Eis gelegt» wurde.

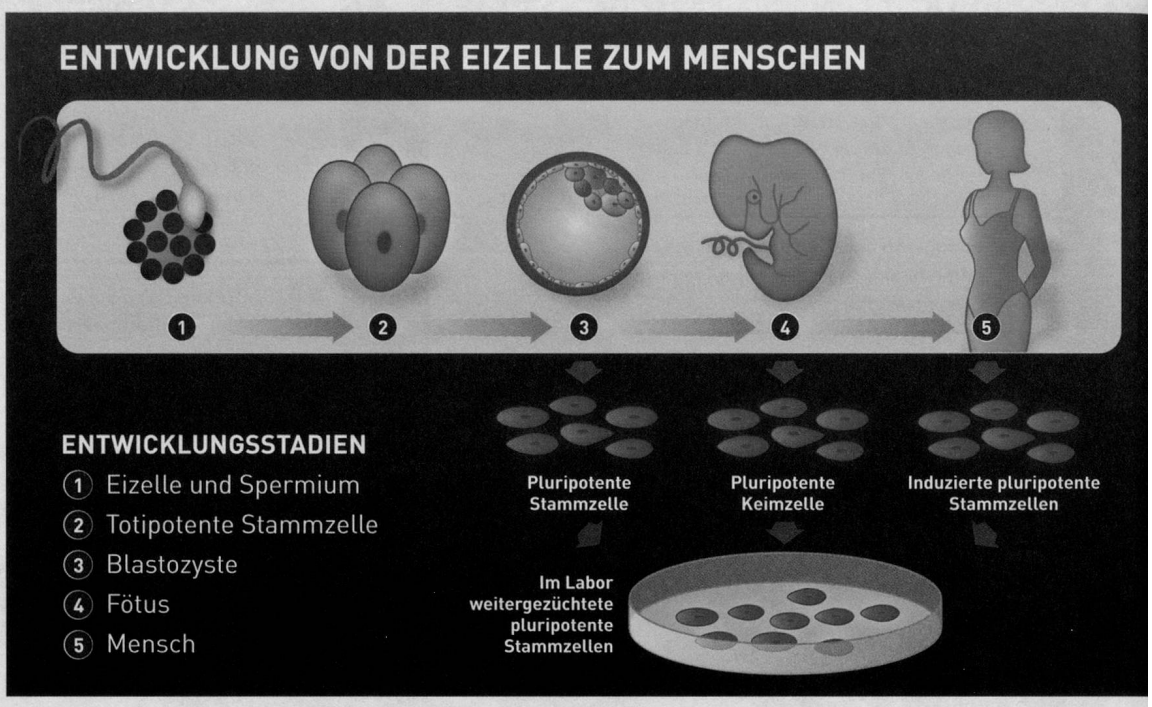
Aktuell laufen allerdings wieder Bemühungen, der Zelltransplantation zu einer Renaissance zu verhelfen. So nahm vor Kurzem das EU-unterstützte Multicenter-Konsortium «Transeuro» seine Arbeit auf. Das mit EU-Geldern finanzierte Projekt ist auf fünf Jahre angelegt, mit dem Ziel, optimale Bedingungen für Zelltransplantationen auszuloten und neue klinische Studien zu initiieren.

Kritiker des Projektes warnen, dafür sei es noch zu früh. Sie halten es im Gegenteil für angeraten, zunächst all die noch offenen und kritischen Fragen einer Zelltransplantation im Labor zu klären, bevor sich die Wissenschaft damit wieder an Versuche am Menschen wagt. Insbesondere wird bemängelt, dass in der Vergangenheit die transplantierten Zellen nicht in die Substantia nigra (wo ja bei Parkinson der Zellverlust auftritt), sondern ins Striatum eingepflanzt wurden. Da sie sich aber dort am falschen Ort befänden, agierten sie höchstens als Dopaminpumpe, könnten sich aber nicht funktionell integrieren, so die Kritiker. Sie fordern daher, →

WUSSTEN SIE, DASS ...
... es drei Arten von Stammzellen gibt?

1. Embryonale Stammzellen (ES)
Aus einer ES-Zelle können alle über 200 Zelltypen des menschlichen Körpers entstehen. Werden sie mit den richtigen Wachstumsfaktoren stimuliert, können sie zu Haut-, Hirn- oder Muskelzellen werden. Sie sind pluripotent. ES-Zellen werden dem Embryo im Blastozystenstadium entnommen. Bei der Gewinnung wird der Embryo zerstört, weshalb die Forschung mit solchen Zellen ethisch umstritten ist.

2. Adulte Stammzellen (AS)
AS-Zellen existieren wahrscheinlich in jedem menschlichen Gewebe. Sie sorgen im Körper für den steten Ersatz beschädigter oder abgestorbener Zellen – und produzieren täglich Milliarden neuer Zellen, vor allem Blut-, Darm- und Hautzellen. AS-Zellen sind gegenüber ES-Zellen in ihrem Potenzial begrenzt (multipotent statt pluripotent). Aus einer Blutstammzelle können zum Beispiel «nur» noch die Zellen des Blutsystems entstehen, aber keine Nerven- oder Muskelzellen.



zunächst müssten erst einmal Strategien entwickelt werden, um die Zellen gezielt in die Substantia nigra zu übertragen. Zudem sind einige Forscher der Ansicht, fötale Zellen seien aufgrund ihrer immunogenen Eigenschaften für Transplantationen nicht besonders geeignet. Besser wären induzierte pluripotente Stammzellen, die aus Zellen der Patienten selbst gewonnen werden. Da diese aber zuerst in dopaminerge Zellen überführt werden müssten, sei noch viel Forschung nötig.

Trotz dieser teils sehr kontroversen Meinungen der Forscher sollte aber dennoch nicht übersehen werden, dass die Medizin anhand der Erfahrungen mit der Transplantation von embryonalem Gewebe bereits viele wichtige Erkenntnisse über den Umgang mit Zellen und deren Verhalten gewonnen hat und dass mit den Transplantationsversuchen der Grundstein zur Stammzelltherapie gelegt wurde.

Stammzelltherapie

Der menschliche Körper mit seiner ganzen Vielzahl von Organen und den darin enthaltenen spezialisierten Zellen (Leber, Niere, Muskel, Knochen, Blut, Hirn etc.) entsteht aus der Verbindung von lediglich zwei Zellen (Eizelle und Samenzelle). Daher ist klar, dass die Spezialisierung der aus diesen beiden Ursprungszellen im Fortschreiten der embryonalen Entwicklung entstehenden Zellen laufend zunimmt. Je «jünger» eine Zelle im Verlauf der menschlichen Entwicklung ist, umso kleiner ist ihre Spezialisierung (Differenzierung) und in umso mehr verschiedene Richtungen (Organzellen) kann sie sich noch entwickeln (sog. Totipotenz). Je «älter» die Zelle wird, desto stärker schwindet ihre Variabilität, bis sie letztlich vollständig spezialisiert ist, beispielsweise zu einer Netzhautzelle. In einer noch sehr frühen Entwicklungsphase stehende Zellen, die sogenannten Stammzellen, können sich überdies selbst regenerieren. Interessant für die therapeutische Forschung ist die Tatsache, dass Stammzellen aber nicht nur im embryonalen Organismus vorkommen (embryonale, totipotente Stammzellen), sondern auch in jedem Organ des erwachsenen Menschen – sogar im Gehirn. Solche sogenannten «adulten» Stammzellen können sich ebenfalls noch in mehrere (aber eben nicht mehr in alle) Richtungen entwickeln.

Der grosse Vorteil der adulten Stammzellen ist, dass sie im Labor mit bestimmten Techniken in quasi unbeschränkter Menge vermehrt werden können. Zudem gibt es Techniken, mit denen aus solchen adulten Stammzellen ganz verschiedene Zelltypen hergestellt werden können. Adulte Stammzellen sind überdies genetisch «programmierbar» und zeigen plastische Eigenschaften, sind also sehr anpassungsfähig. Zu guter Letzt sind sie transplantierbar und dabei ethisch viel weniger bedenklich als fötale Stammzellen, weil es für ihre Herstellung und Vermehrung (wenn überhaupt) nur noch minimale Mengen embryonales Gewebe braucht.

Letzteres ist auf zahlreiche, in jüngerer Vergangenheit entwickelte Methoden zurückzuführen, mit deren Hilfe Stammzellen produziert werden können, beispielsweise komplett isoliert im Labor durch die Kombination des aus einer Organzelle entnommenen Zellkerns mit einer unbefruchteten, kernlos gemachten Eizelle.

An dieser Stelle wird deutlich: Die denkbaren Möglichkeiten sind gewaltig. Genauso gross sind aber auch die möglichen Gefahren (Missbrauch) adulter Stammzellen.

In Bezug auf den Einsatz in der Parkinsontherapie sind überdies noch (zu) viele Fragen offen. Einerseits sterben bei Parkinson ja nicht nur die

dopaminergen Neurone ab, sondern – im fortschreitenden Verlauf – auch andere Nervenzellen inner- und ausserhalb des Gehirns. Andererseits ist die Biologie der Stammzellen noch in weiten Zügen unbekannt. Wir wissen nur wenig über die Lebensdauer und das Langzeitverhalten der Zellen. Es ist weiterhin unklar, ob sie sich im Hirn der Betroffenen wirklich so vernetzen würden wie erwünscht. In Tierversuchen kam es zur unkontrollierten Vermehrung der Zellen (Tumorbildung!). Zu guter Letzt sind auch noch viele Fragen vonseiten der Transplantatempfänger unbeantwortet, etwa, ob solche Zellen andere Krankheiten übertragen oder Abstossungsreaktionen auslösen können.

Ganz wichtig zu bedenken ist aber insbesondere, dass der Ersatz der Dopamin produzierenden Stammzellen bezüglich der nicht motorischen Symptome (Verdauungsstörungen, Blasenstörungen, Depression, Schlafstörungen etc.) nutzlos ist. Ebenso wirkt die Methode nicht gegen motorische Symptome, die erfahrungsgemäss nicht auf eine Dopaminersatztherapie ansprechen (Gleichgewichtsstörungen, Sprechstörungen etc.).

Gentherapie

Aufgrund der vielen ungelösten Probleme bei der Zelltransplantation und in der Stammzellforschung konzentriert sich eine dritte Gruppe von Forschern auf die Entwicklung gentherapeutischer Methoden. Die Idee dahinter: Durch das Einschleusen spezieller Gene kann die Funktion körpereigener Zellen, die bestimmte Stoffwechselvorgänge steuern, verändert werden. Mit anderen Worten: Mithilfe der Gentechnik sollen kranke Zellen «umprogrammiert» werden. So wäre es etwa denkbar, dass durch das Einbringen von Wachstumsfaktoren in das Gewebe der Basalganglien das Wachstum und das Überleben der dort befindlichen Nervenzellen verbessert werden könnte. Überdies ist es möglich, gesunde körpereigene Zellen so umzuprogrammieren, dass sie Dopamin produzieren. Dies ist ausgehend von Hautzellen im experimentellen Stadium bereits geglückt (sog. induzierte, pluripotente Stammzellen oder iPS-Zellen). Jüngst konnten japanische Forscher mithilfe von nur drei Genen sogar iPS-Zellen aus Stammzellen von Weisheitszähnen herstellen. Grösster Vorteil dieser Methode: Weil dabei körpereigene Zellen des Erkrankten verwendet werden (also kein «Fremdmaterial»), besteht praktisch kein Abstossungsrisiko.

Fazit

Auch wenn in den vergangenen Jahren grosse Fortschritte erzielt worden sind, befinden sich sowohl die Stammzell- als auch die Gentherapie noch im Experimentalstadium. Der Weg zum Erfolg ist steil, steinig und lang. Bis die therapeutische Wirkung der Therapien zweifelsfrei belegt ist und die entsprechenden Methoden sicher genug sind, um beim Menschen eingesetzt werden zu können, wird es noch Jahre dauern. Auf der anderen Seite sind die theoretischen Möglichkeiten des (nicht nur therapeutischen) Einsatzes dieser Methoden beeindruckend und lassen berechtigte Hoffnungen entstehen. ■

3. Induzierte, pluripotente Stammzellen (iPS)

AS-Zellen können rückprogrammiert werden, indem vier Gene in ihrem Erbgut verändert werden. Die Uhren in der AS-Zelle werden mit diesem Schritt quasi wieder auf null gestellt.
Es entstehen Zellen, die mit ES-Zellen vergleichbar sind und die man als iPS bezeichnet (induzierte, pluripotente Stammzellen). iPS-Zellen haben den Vorteil, dass ihre Gewinnung ethisch akzeptabel ist. Allerdings ist noch unklar, ob sie sich für den Einsatz im Bereich regenerativer Medizin überhaupt eignen.

Nationales Schweizerisches Forschungsprogramm (NFP 63):

«Stammzellen und regenerative Medizin»

Der Schweizerische Nationalfonds (SNF) gab am 9. April 2010, zwei Tage vor dem Welt-Parkinson-Tag, bekannt, dass er ein nationales Forschungsprogramm zum Thema Stammzellen und regenerative Medizin gestartet hat.

Rund 10 Millionen Franken investiert der Schweizerische Nationalfonds in das Projekt NFP 63 und will so dafür sorgen, dass die Schweiz bei der Stammzellforschung den Anschluss an die auf diesem Gebiet führenden Nationen wie die USA, Grossbritannien, Israel, Japan und Deutschland halten kann. Dabei geht es dem SNF aber nicht nur um die Stärkung des Forschungsstandortes Schweiz – es geht vor allem auch um einen ethisch korrekten und sicheren Umgang mit den neuen Technologien.
«NFP 63 soll dazu beitragen, besser zu verstehen, wie Stammzellen funktionieren, um eine gute Grundlage für künftige medizinische Anwendungen schaffen zu können», erklärt der SNF – und weist auf die möglichen Gefahren der Stammzellforschung hin, die dann entstehen, wenn «aufgrund des grossen Drucks auf die Forschung, therapeutische Grenzen so rasch als möglich zu verschieben, klinische Versuche durchgeführt werden, ohne zuvor genau zu verstehen, was die Stammzellen im menschlichen Körper eigentlich genau bewirken».
Folgerichtig zielt das Programm, das bis ins Jahr 2013 dauern soll, auf die Grundlagenforschung. Und es ist national gut gestreut: In den 12 Projekten beteiligen sich Forschergruppen aus Basel (4 Projekte), Bern (1), Genf (1), Lausanne (2) und Zürich (4). Sie arbeiten dabei mit menschlichen adulten Stammzellen sowie mit tierischen embryonalen und adulten Stammzellen von Fruchtfliege, Maus und Zebrafisch.
Für die Parkinsonforschung interessant ist vor allem das Projekt von Dr. Rebecca Elsässer vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich. Sie will die Kontroll- und Kommunikationsmechanismen von Nervenstammzellen untersuchen, um zu klären, wie die unmittelbare Umgebung von Stammzellen beschaffen sein muss, damit diese – etwa wenn sie zur Therapie von Parkinson – ins Gehirn eingepflanzt werden, dauerhaft überleben können. Dieses Projekt arbeitet mit olfaktorischen Stammzellen aus dem Riechepithel (in der Nasenhöhle). Es ist auf 36 Monate angesetzt und wird mit rund 553 000 Franken unterstützt.

Mehr Informationen unter: www.nfp63.ch