

---

# Stammzellen

Prof. Iris Augustin



- Welche Stammzellen gibt es?
- Wie werden Stammzellen isoliert?
- Stammzellen und Organoid-Kulturen?
- Herstellung von induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) und deren Anwendungen?
- Ziele der Stammzellforschung?
- Was ist eine Stammzellnische?
- Stammzelltherapie

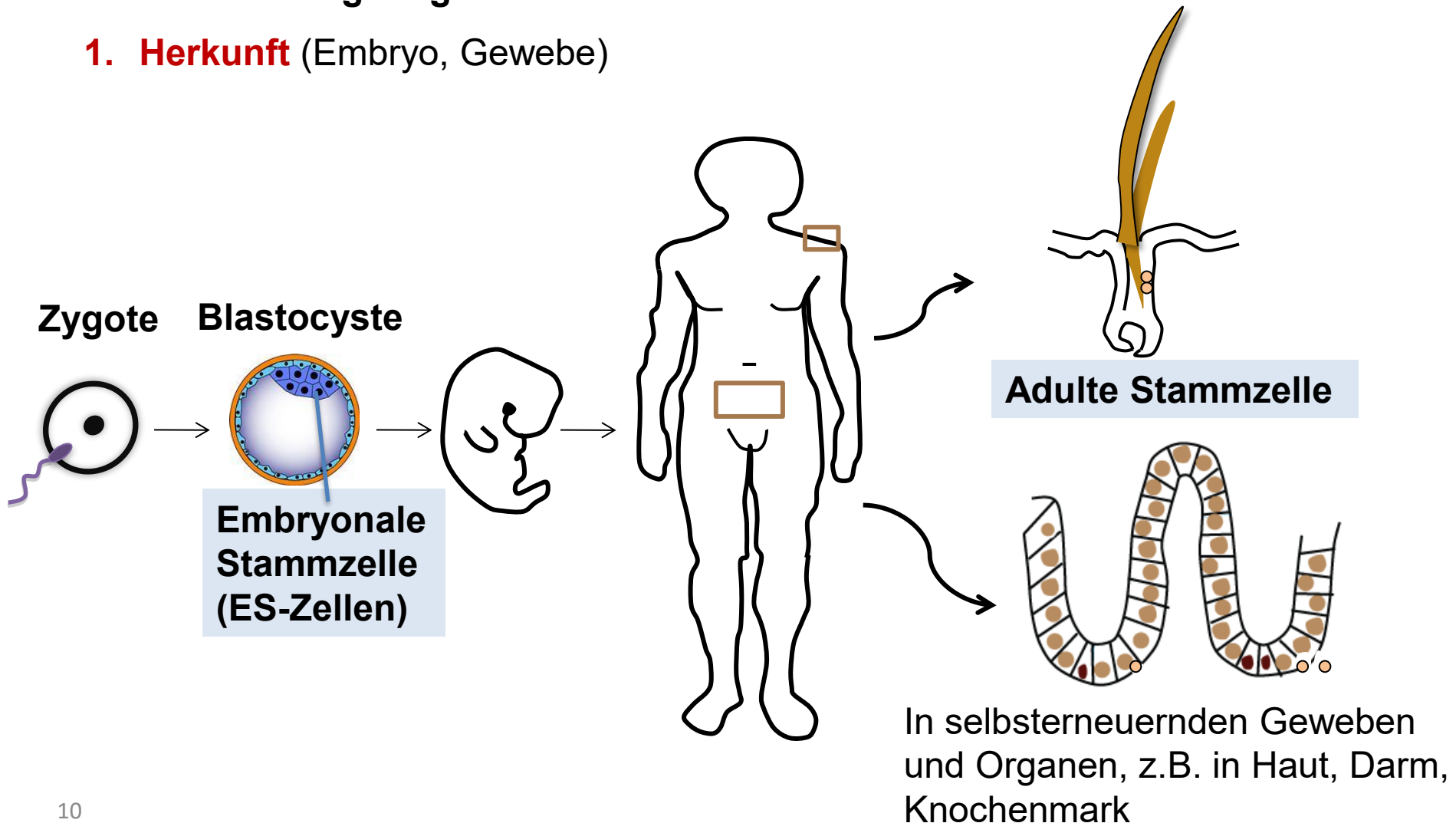


- Kennzeichen von Stammzellen erläutern können.
- Vorkommen, Unterschiede und Herstellung der Stammzellarten beschreiben können  
(ES-Zellen, adulte Stammzellen, iPS-Zellen)
- Bedeutung der Stammzellnische erläutern können.
- Ziele und Probleme der Stammzellforschung aufzeigen können.
- Therapeutische Ansätze mit Stammzellen erläutern können.

# Stammzelltypen

Unterscheidung aufgrund von:

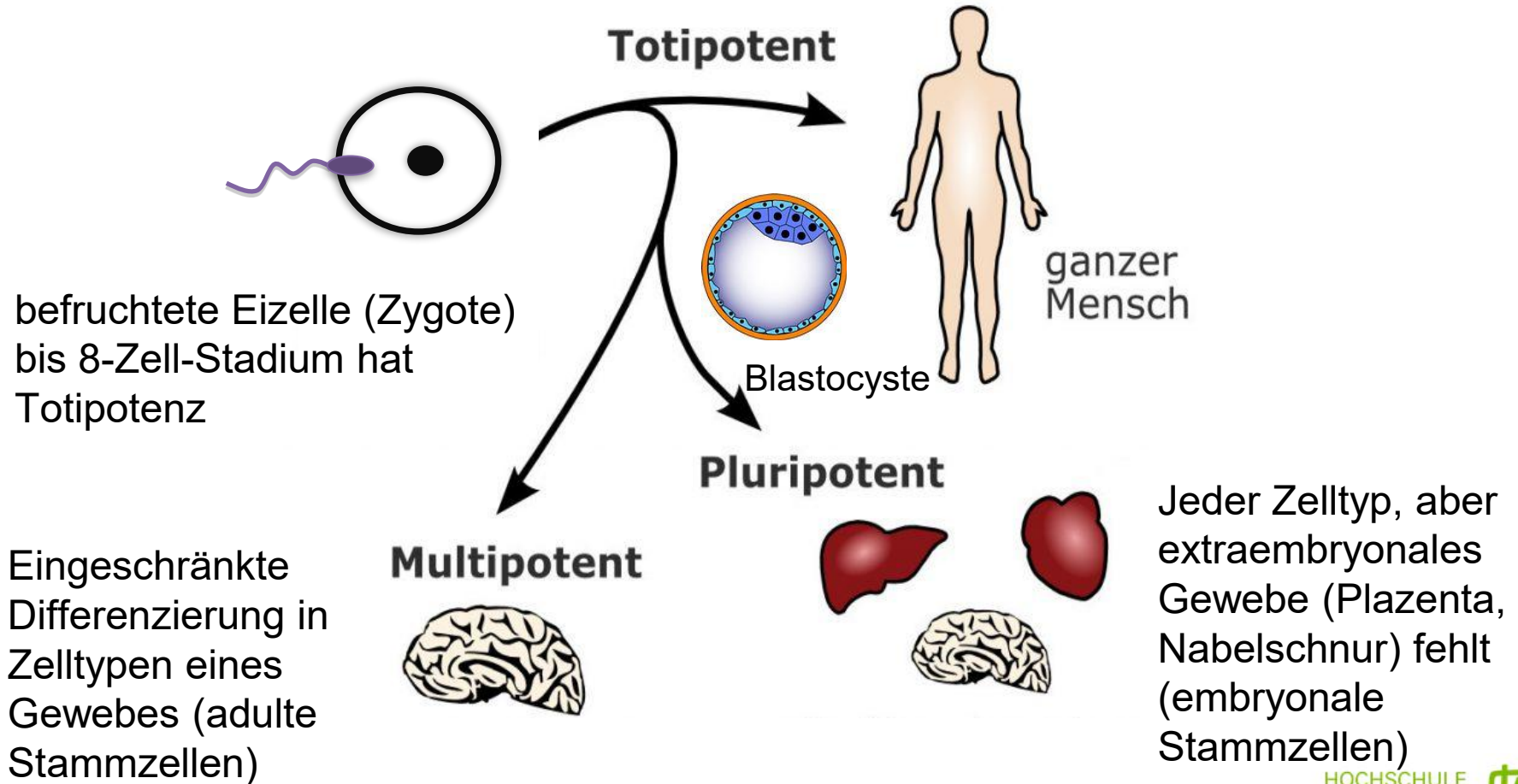
**1. Herkunft** (Embryo, Gewebe)



# Stammzelltypen

Unterscheidung aufgrund von:

## 2. **Entwicklungsfähigkeit** (Potenzial)



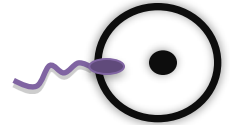
# Potenzial von Stammzellen

Ein Maß dafür, wie viele verschiedene Zelltypen aus einer Stammzelle differenzieren können.

---

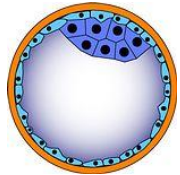
## Totipotenz/Omnipotenz

- Jeder Zelltyp eines Organismus und extraembryonales Gewebe
- befruchtete Eizelle bis 8-Zell-Stadium hat Totipotenz



## Pluripotenz

- Jeder Zelltyp eines Organismus, aber nicht extraembryonales Gewebe
- Embryonale Stammzellen der Blastozyste



## Multipotenz

- eingeschränkte Fähigkeit einer Zelle zur Differenzierung zu verschiedenen Zellen eines Gewebes
- adulte Stammzellen, z.B. in Darm, Haut, Knochenmark

## Unipotenz

- Fähigkeit einer Zelle zur Differenzierung in einen Zelltyp
- z.B. Epidermis, Riechepithel

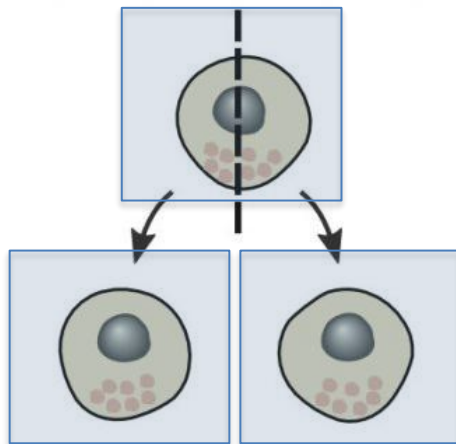
# Zwei wesentliche Eigenschaften aller Stammzellen (SZ)

## 1. Selbsterneuerung

- SZ haben die Fähigkeit zur Zellteilung und unbegrenzten **Selbsterneuerung** (immortal)

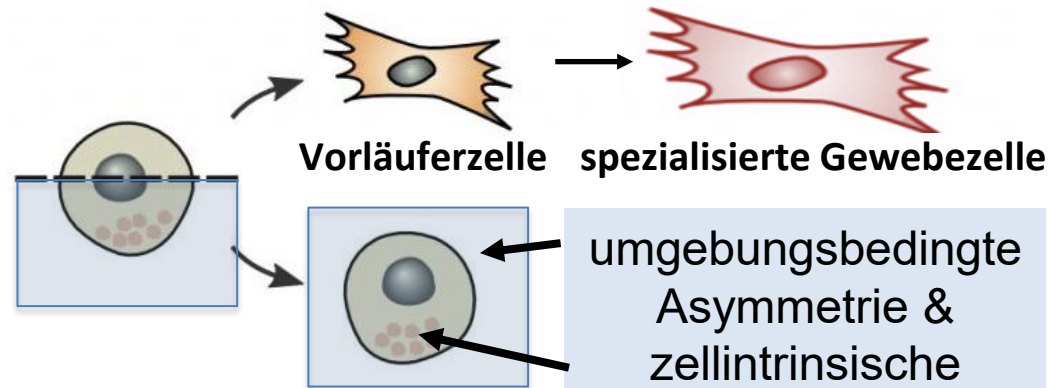
**Stammzellen teilen sich entweder symmetrisch...**

Dabei entstehen *zwei* neue Stammzellen.



## 2. Differenzierungspotenzial

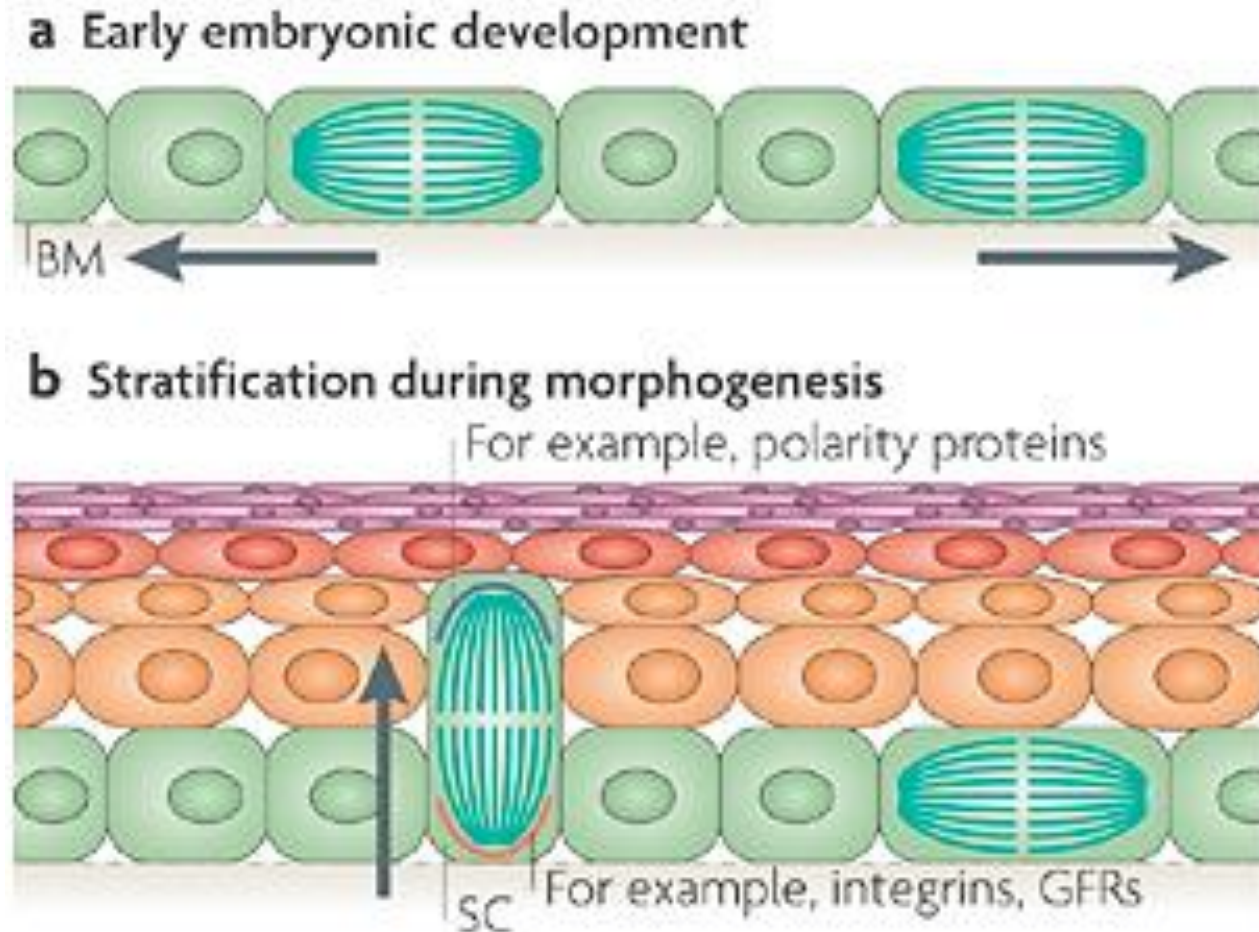
- SZ sind unspezialisiert, aber sie haben die **Fähigkeit (Potenzial) zur Differenzierung** in gewebe- oder organspezifische Zelle (asymmetrische Zellteilung)



**...oder asymmetrisch.**

Dabei entsteht *eine* Stammzelle und eine Gewebezelle.

# Exkurs: Orientierung der Stammzellteilung bestimmt das Schicksal der Tochterzellen (Beispiel Haut)



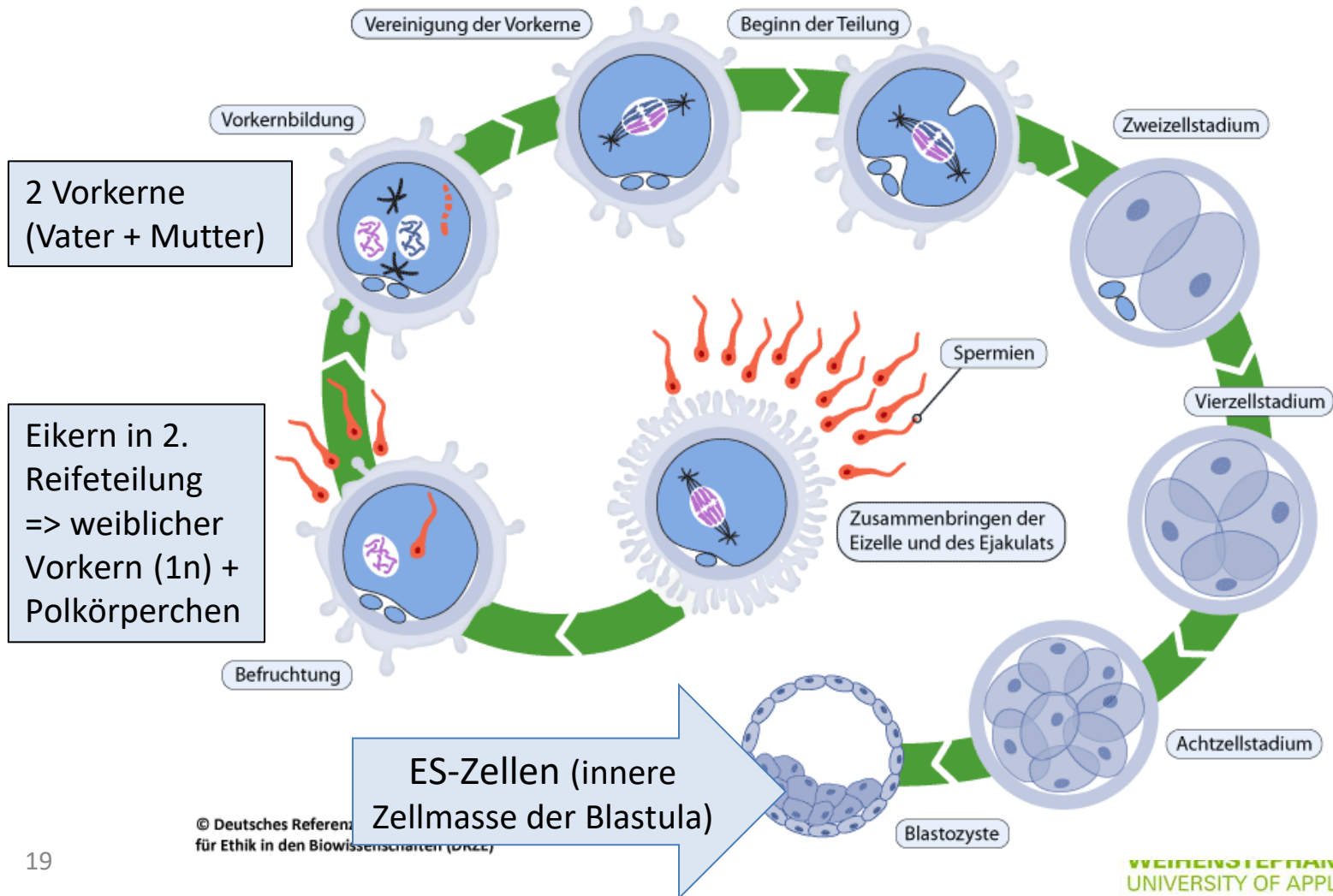
Orientierung der Teilungsebene legt die Umgebung/Nachzellen der Tochterzellen fest (umgebungsbedingte Asymmetrie)

---

Erzeugung von Blastozysten  
für die Gewinnung von  
embryonalen Stammzellen  
(für humane Zellen in Deutschland verboten)

# Gewinnung von embryonalen Stammzellen

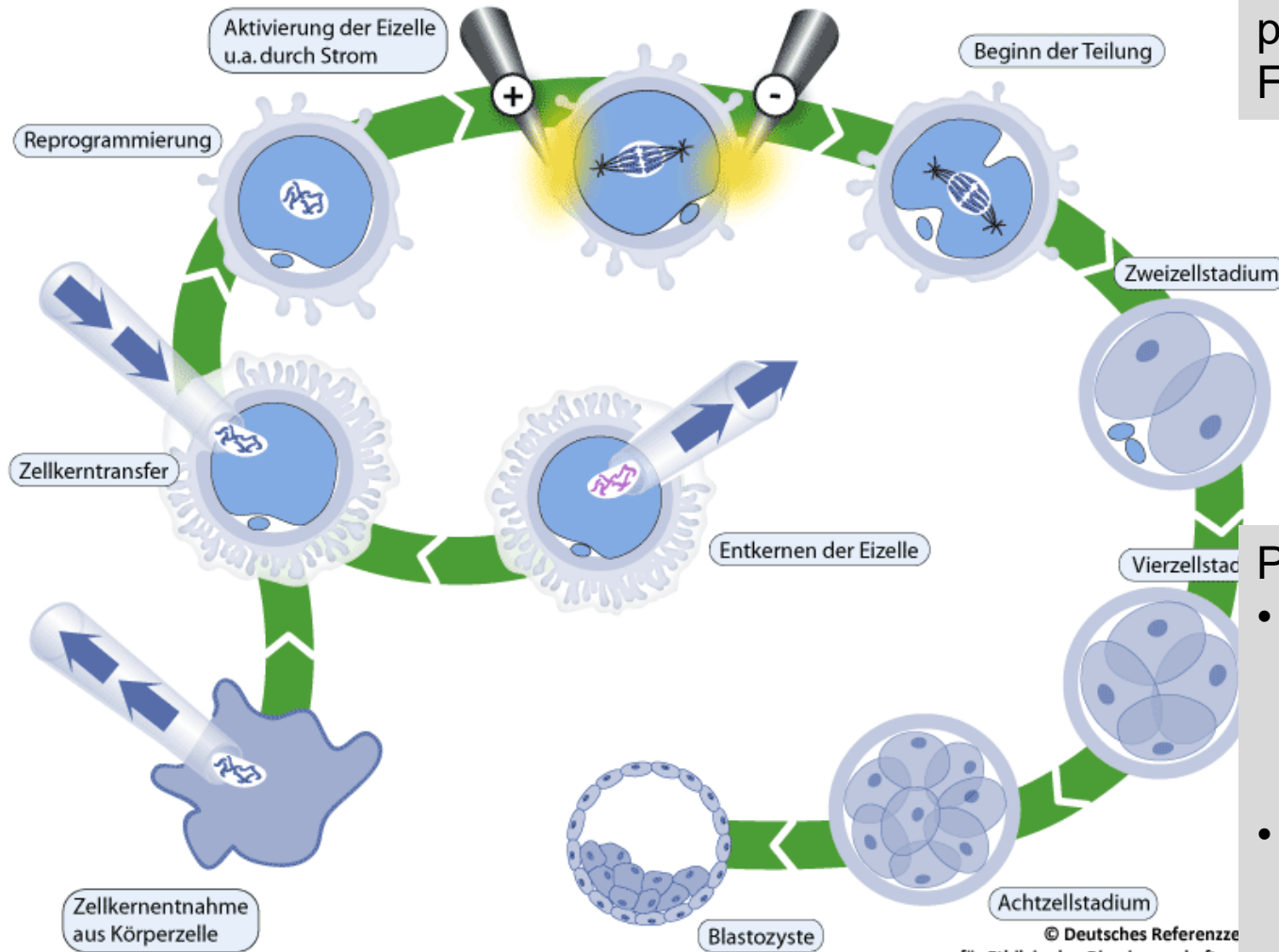
## 1. ES-Zellen durch Kreuzung oder In-vitro-Fertilisation (IVF)



# Gewinnung von embryonalen Stammzellen

## 2. ES-Zellen durch Zellkerntransfer (SCNT, somatic cell nuclear transfer)

Grundlage für therapeutisches Klonen und Forschungskclone (Dolly)

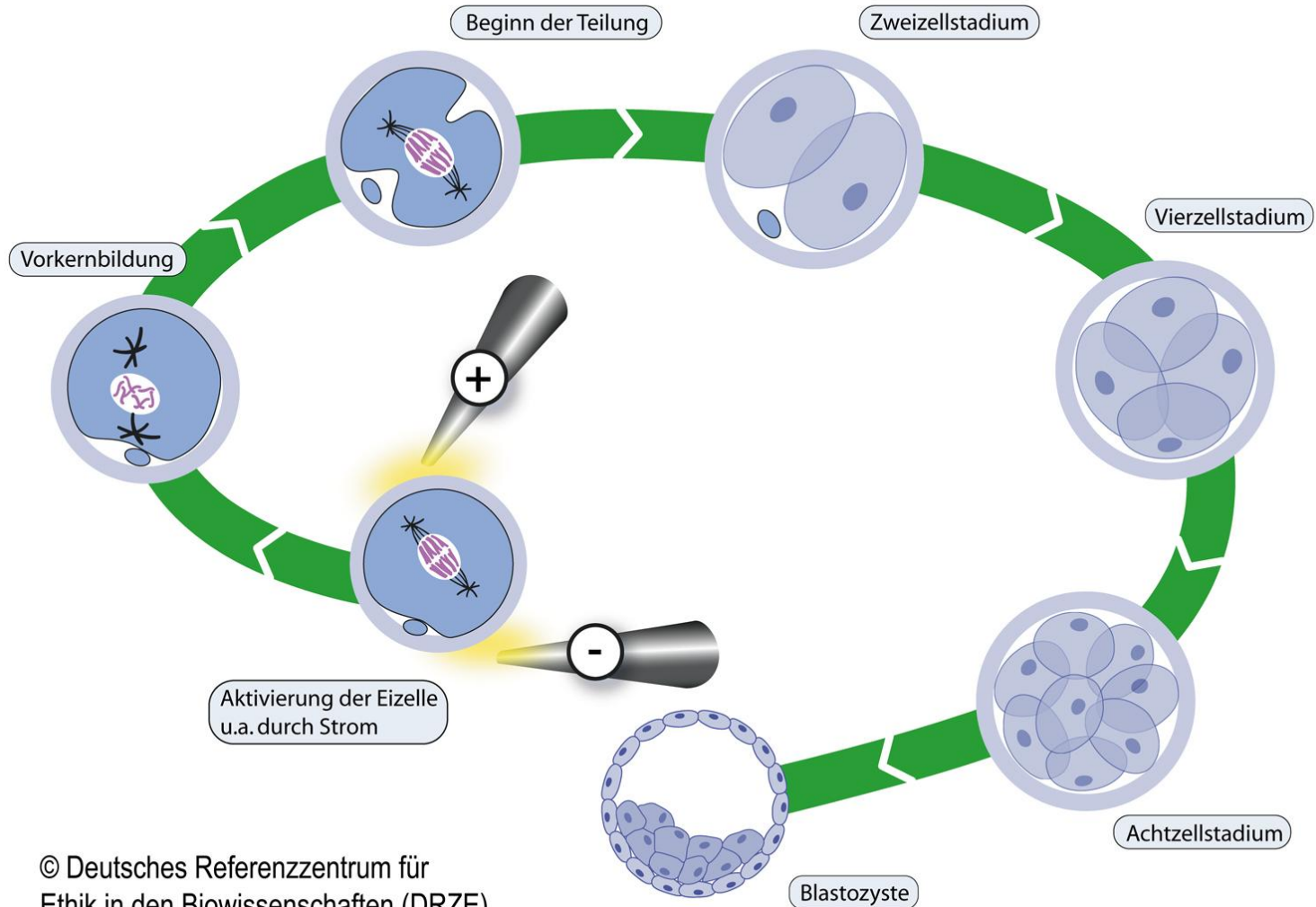


Probleme:

- Abstoßungsreaktion bei Transplantation wegen mitochondrialer Unterschiede
- ethisch bedenklich, da Zerstörung von Embryonen

# Gewinnung von embryonalen Stammzellen

## 3. ES-Zellen durch elektrisch induzierte Parthenogenese

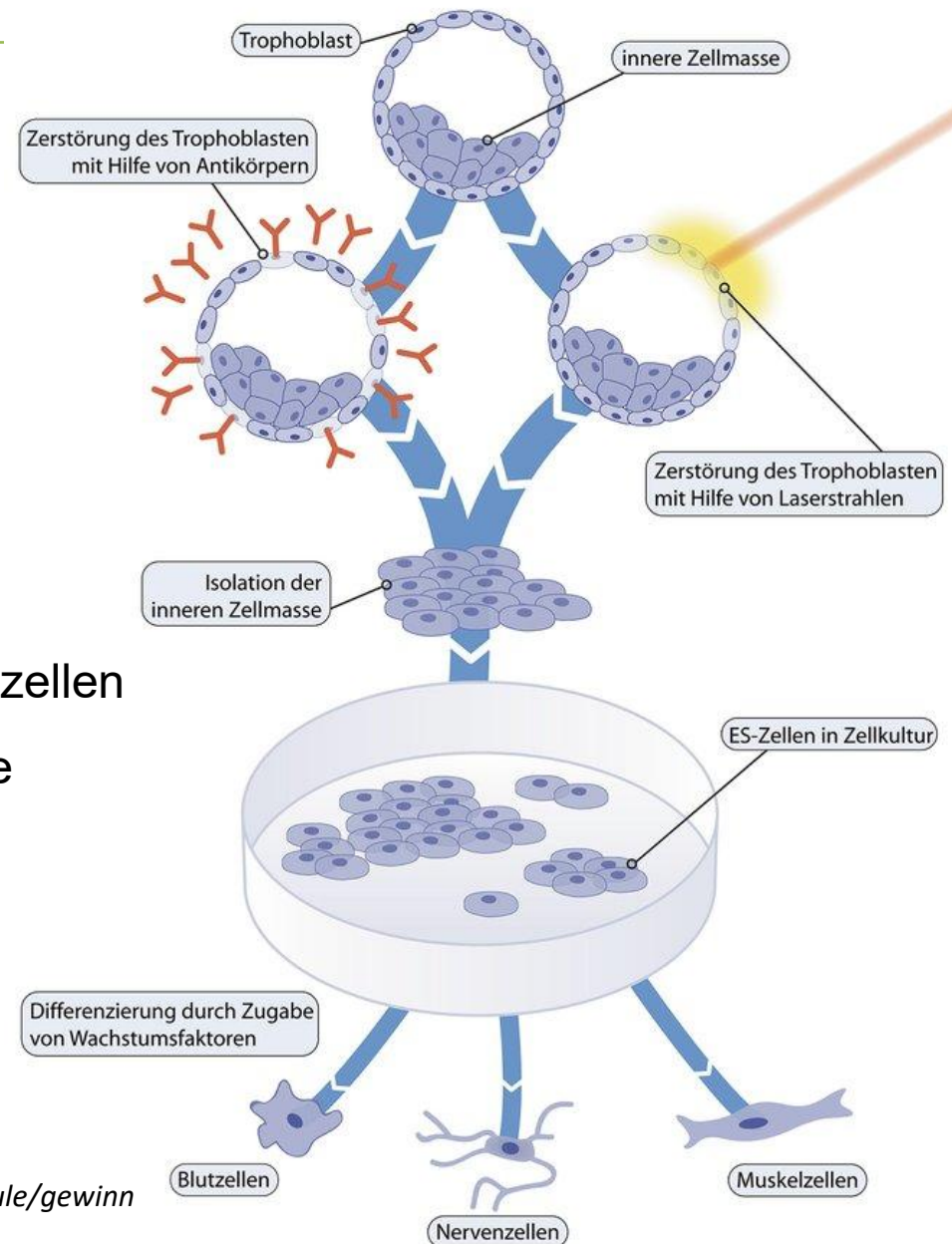


© Deutsches Referenzzentrum für  
Ethik in den Biowissenschaften (DRZE)

Herstellung von Klonen der Mutter

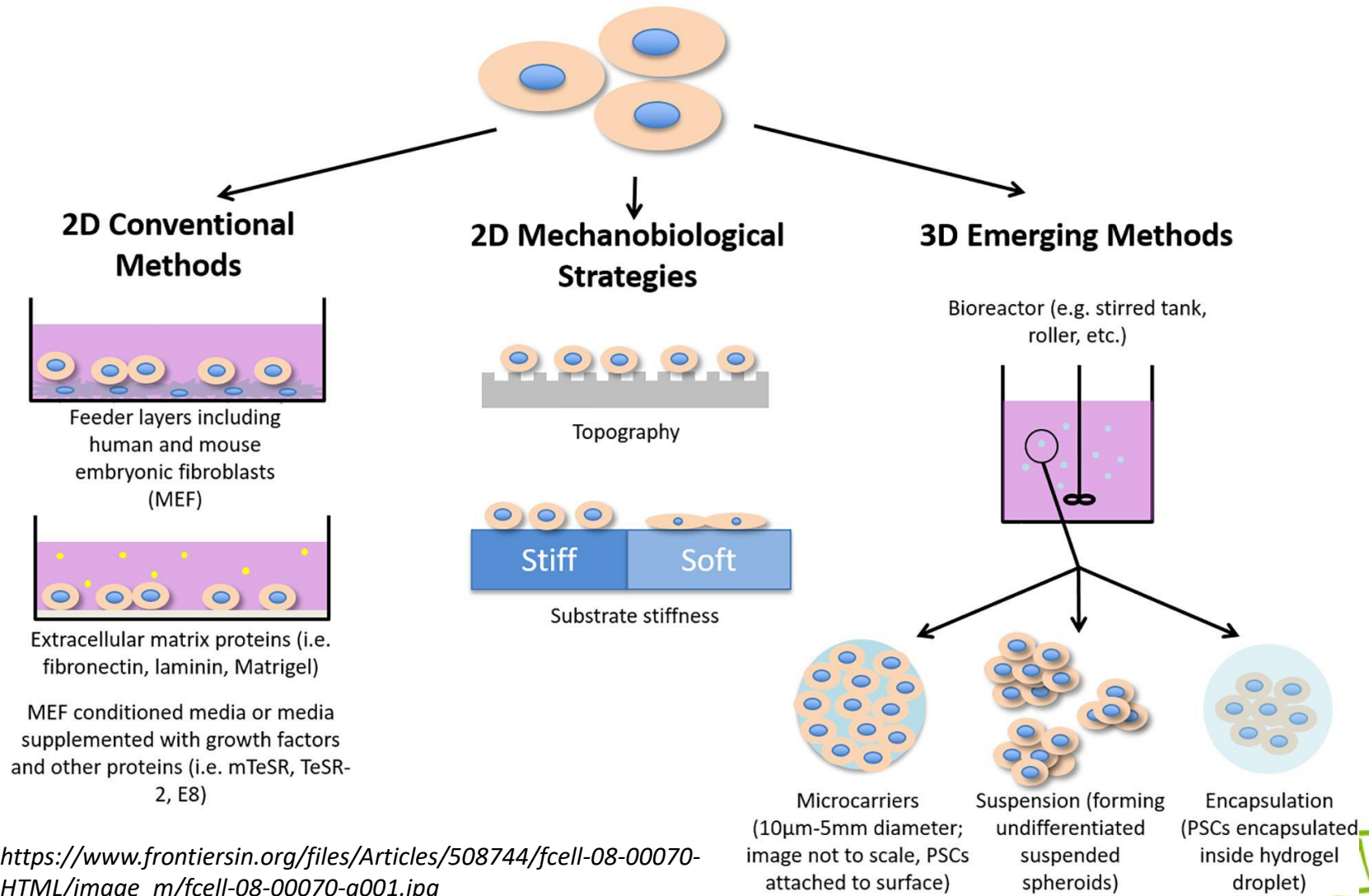
# Kultivierung embryonaler Stammzellen aus Blastozysten

1. Entnahme von Blastozysten
2. Zerstörung des Trophoblasten
3. Isolierung der inneren Zellmasse
4. Kultivierung der embryonalen Stammzellen aus den Zellen der inneren Zellmasse

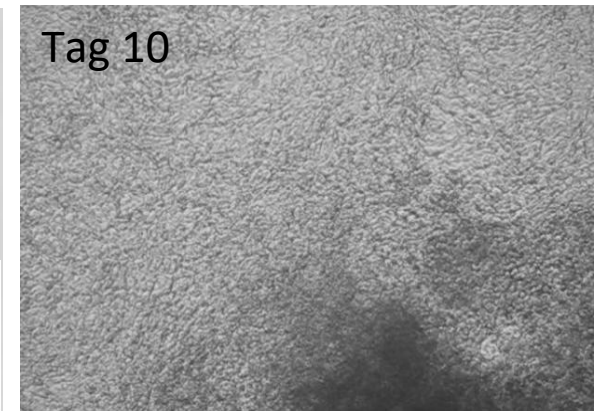
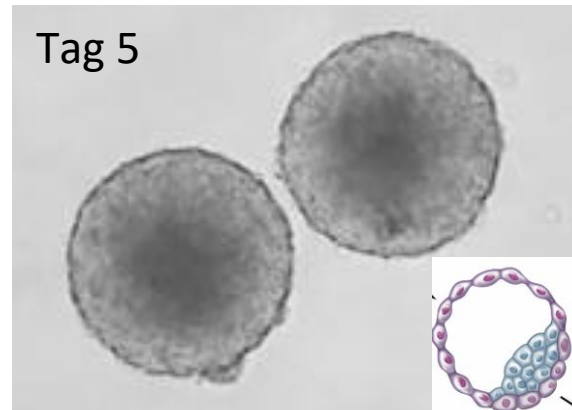
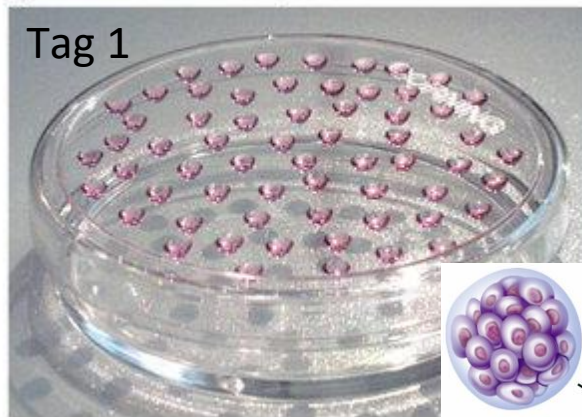


# Exkurs: Kultivierungsstrategien zur Expansion vom Stammzellen

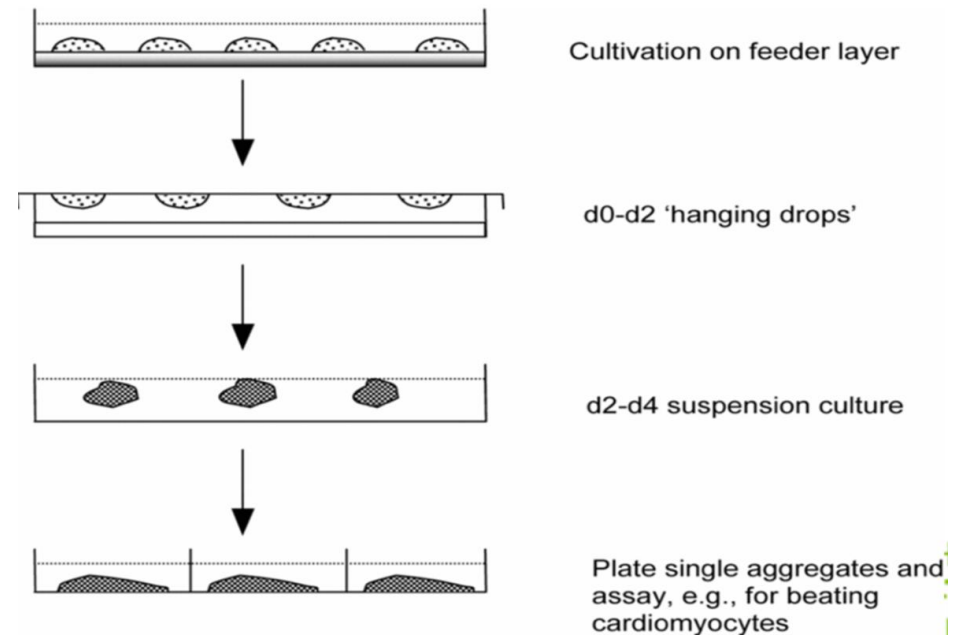
## Expansion Methods for Pluripotent Stem Cells



# Exkurs: Differenzierung pluripotenter embryonaler Stammzellen der Maus über Embryoid Bodies (*in vitro*)

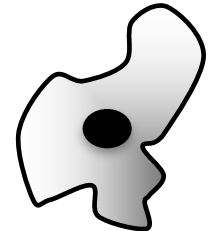
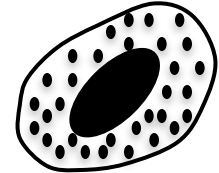
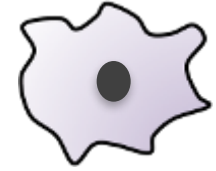
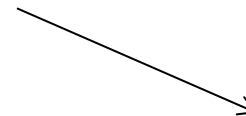
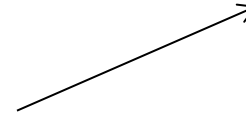
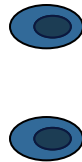
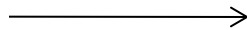
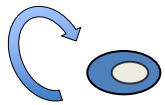


- Kultur bis 2 Wochen möglich
- Darstellung der Embryonalentwicklung von Morula über Blastocyste bis frühe Gastrulation



# Der Weg von Gewebestammzellen zur differenzierten Zelle

## MULTIPOTENT/ UNIPOTENT



### Gewebestammzelle:

- Selbsterneuerung
- teilt sich wenig (sinkt mit dem Alter)
- kommt selten im Gewebe vor

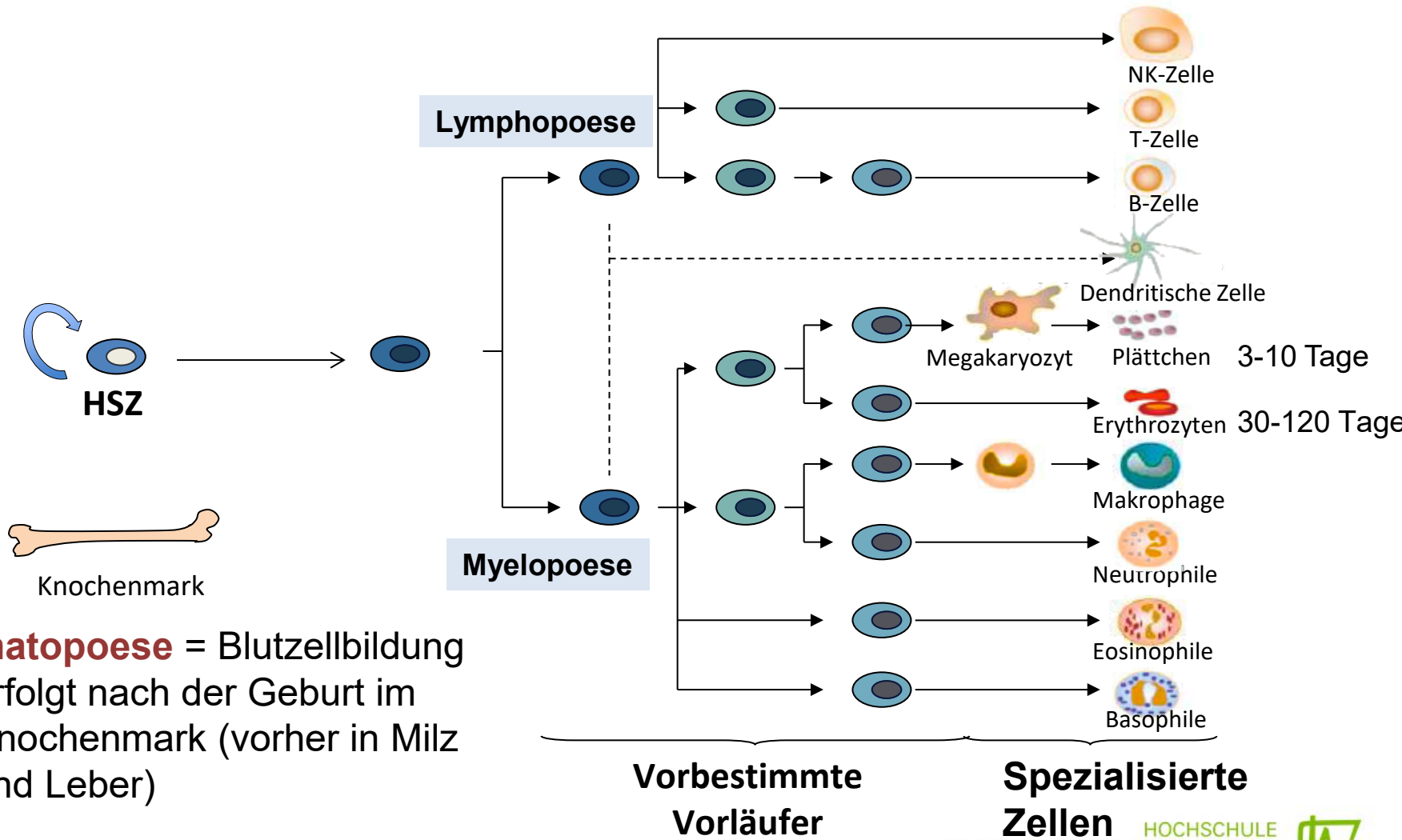
### vorbestimmte Vorläufer:

- “sich vorübergehend rasch vermehrende Zellen” (“transient amplifying cells”)
- teilen sich schnell
- keine Selbsterneuerung, schrittweise Differenzierung

### Spezialisierte Zellen:

- “arbeiten”, differenzierte Zelle
- keine/kaum Zellteilung
- die meisten unterliegen Alterungsprozess und sterben

# Beispiel: Hämatopoetische Stammzellen (HSZ)

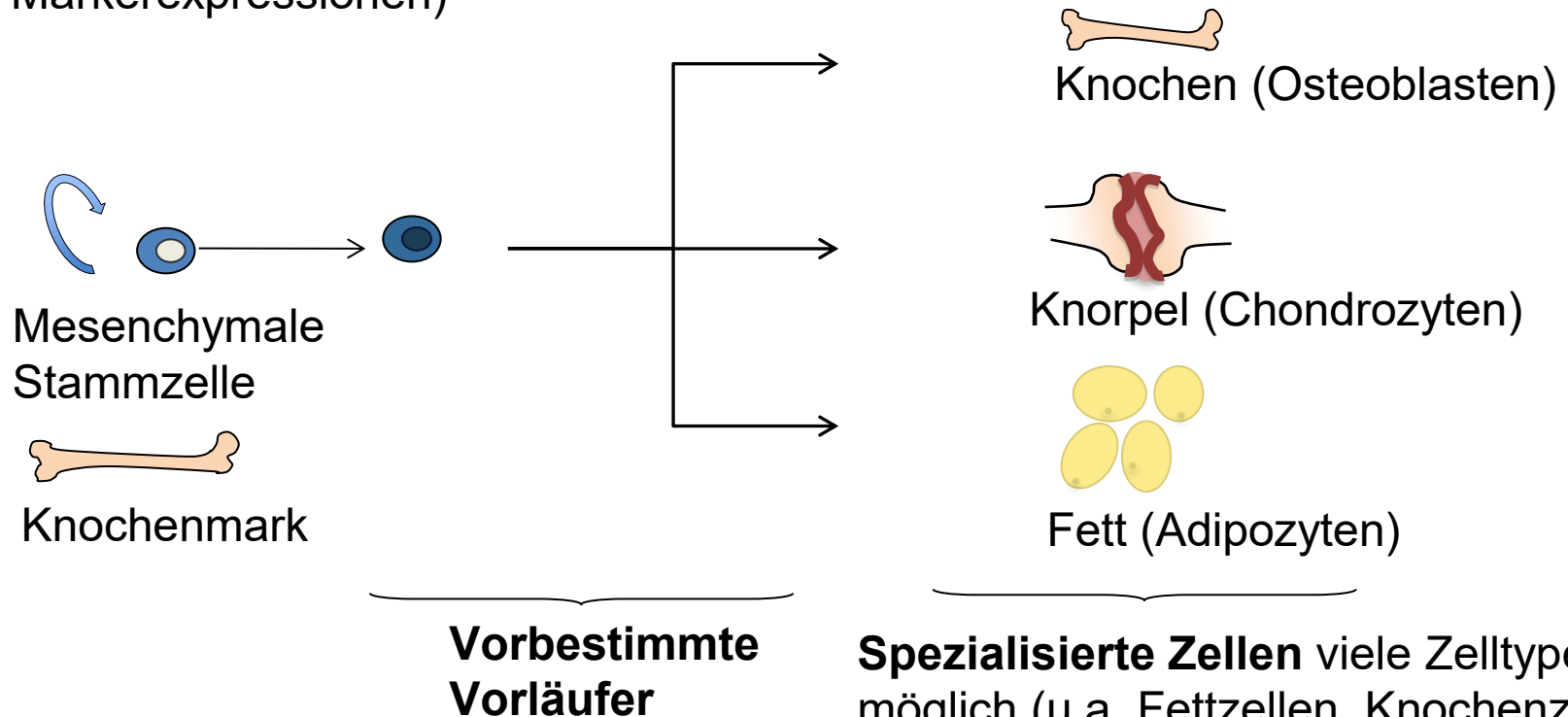


**Hämatopoese** = Blutzellbildung

- erfolgt nach der Geburt im Knochenmark (vorher in Milz und Leber)

# Mesenchymale Stammzellen bzw. Vorläuferzellen (Stammzellen des Bindegewebes)

- Isolation durch Knochenmarkpunktion (klassisch) und anschließender Abtrennung von hämatopoetischen Stammzellen; lassen sich aber auch aus fast allen Geweben isolieren, bevorzugt Fettgewebe, Nabelschnur)
- **heterogene Population** (aus verschiedenen Quellen mit verschiedenen Markerexpressionen)



Aber: Transplantierte MSC gehen häufig verloren

**Spezialisierte Zellen** viele Zelltypen möglich (u.a. Fettzellen, Knochenzellen, Knorpelzellen, Muskelzelle, Leberzelle)

# Exkurs: Mesenchymale Stammzellen aus Nabelschnurblut

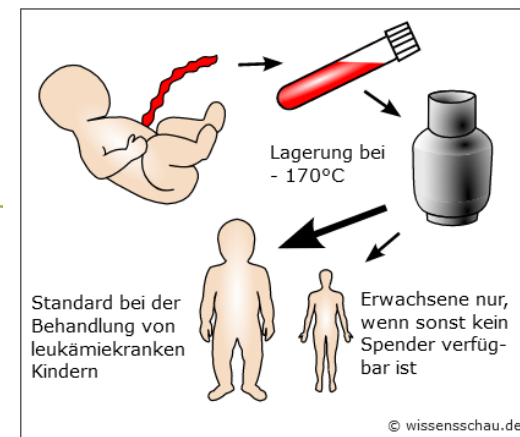
## Vorteile von Stammzellen aus der Nabelschnur

- Zellen haben noch keine erworbenen Mutationen
- Leicht zugänglich
- lassen sich gut transplantieren und auch in der Zellkultur manipulieren  
Ziel: Grundlage für iPS-Zellen
- Bisher Quelle von Blutstammzellen, können aber auch in Zellen des Binde-/Stützgewebes differenzieren
- Bisher hauptsächliche Anwendung: Therapie von Leukämie bei Kindern

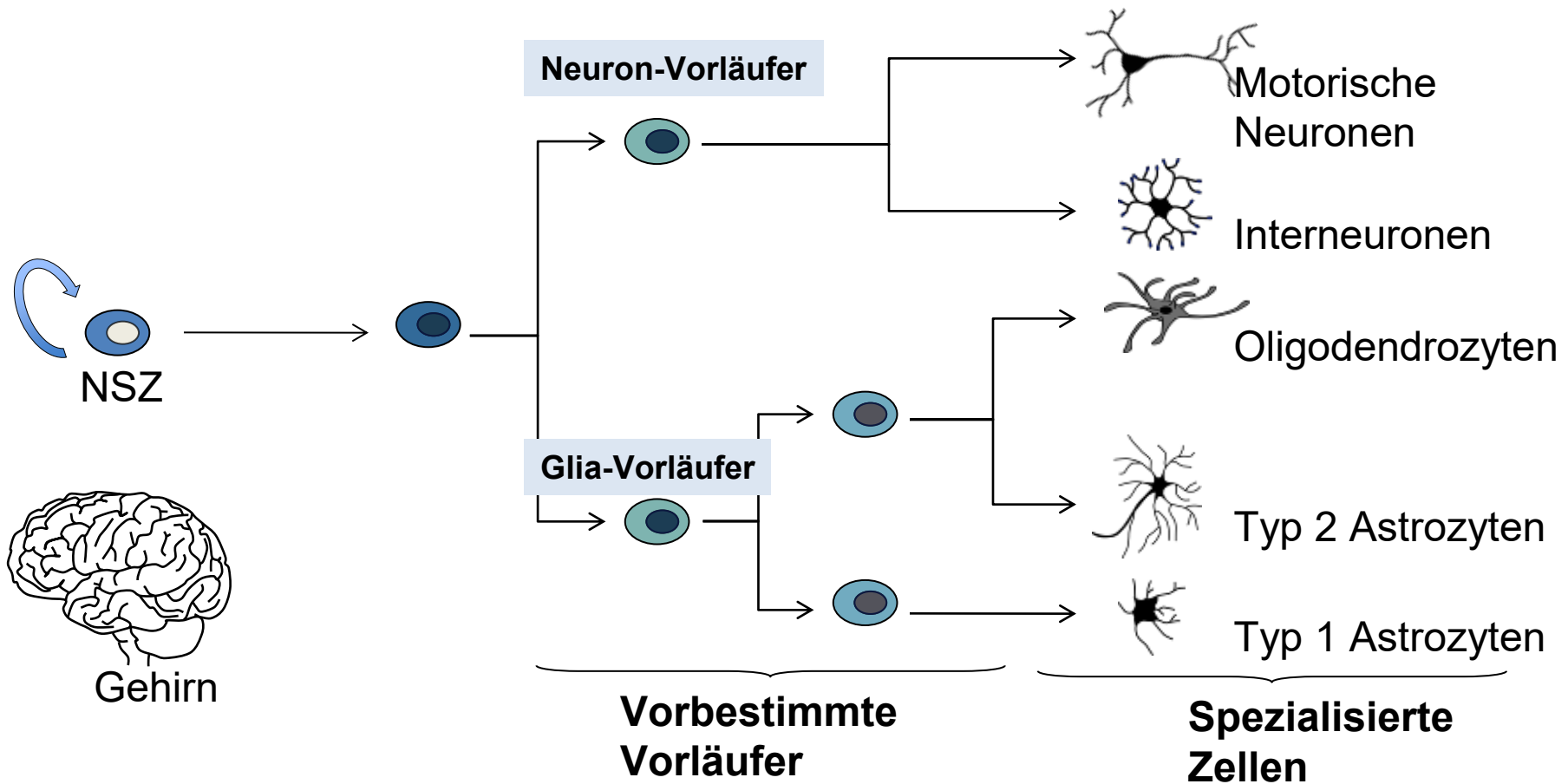
## Nachteile:

- Ererbte Mutationen sind auch in den Stammzellen enthalten
- Vermehrung in Zellkultur noch verbesserungswürdig, damit Spende für die Therapie eines Erwachsenen reicht
- Bisher kaum Anwendungen (meist als Fremdspende)

Nichts spricht eindeutig für - oder auch gegen - die private Einlagerung von Nabelschnurblut. Es ist denkbar, dass das eigene Kind von dem eingelagerten Blut profitieren wird. Es gibt aber meist auch alternative Therapien. Das eigene Nabelschnurblut mag Vorteile bieten, es ist jedoch selten unersetzlich.



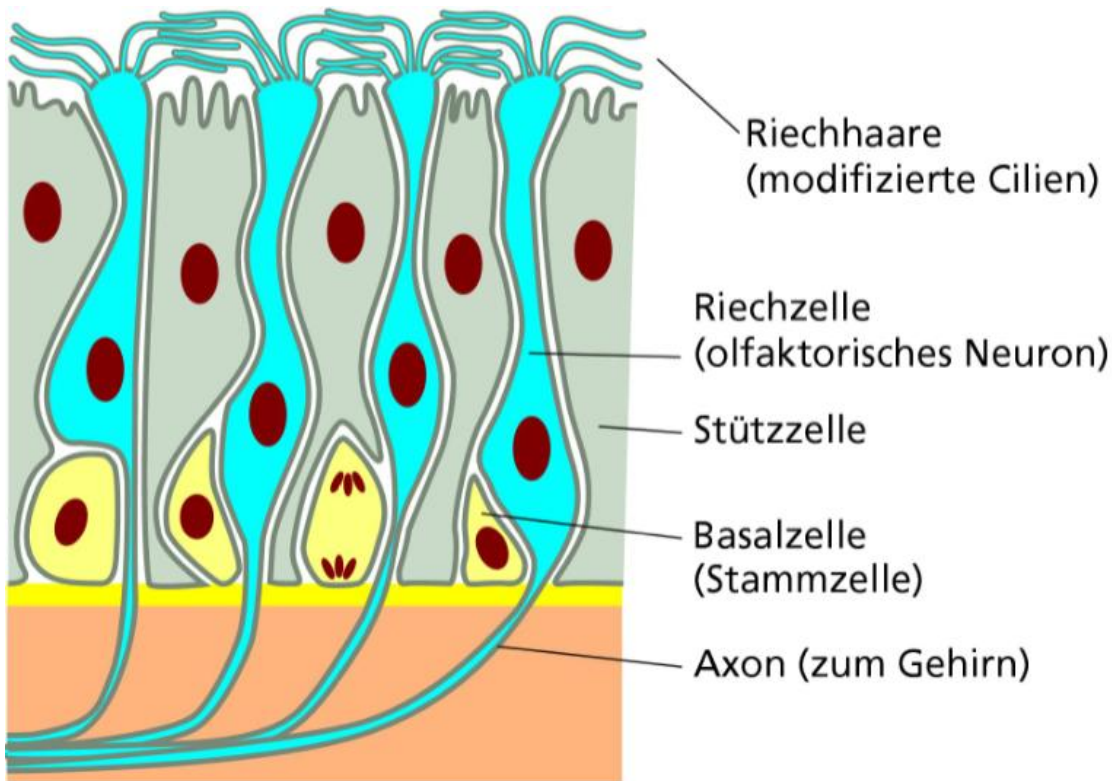
# Beispiel: Neuronale Stammzellen



Sowohl die Selbsterneuerungsrate, als auch die Diversität der gebildeten Nervenzellen aus den Stammzellen sind begrenzt, die Anzahl der Stammzellen nimmt mit der Lebensdauer ab.

# Beispiel: Das Riechepithel der Nase

## Kontinuierliche Erneuerung der Riechzellen

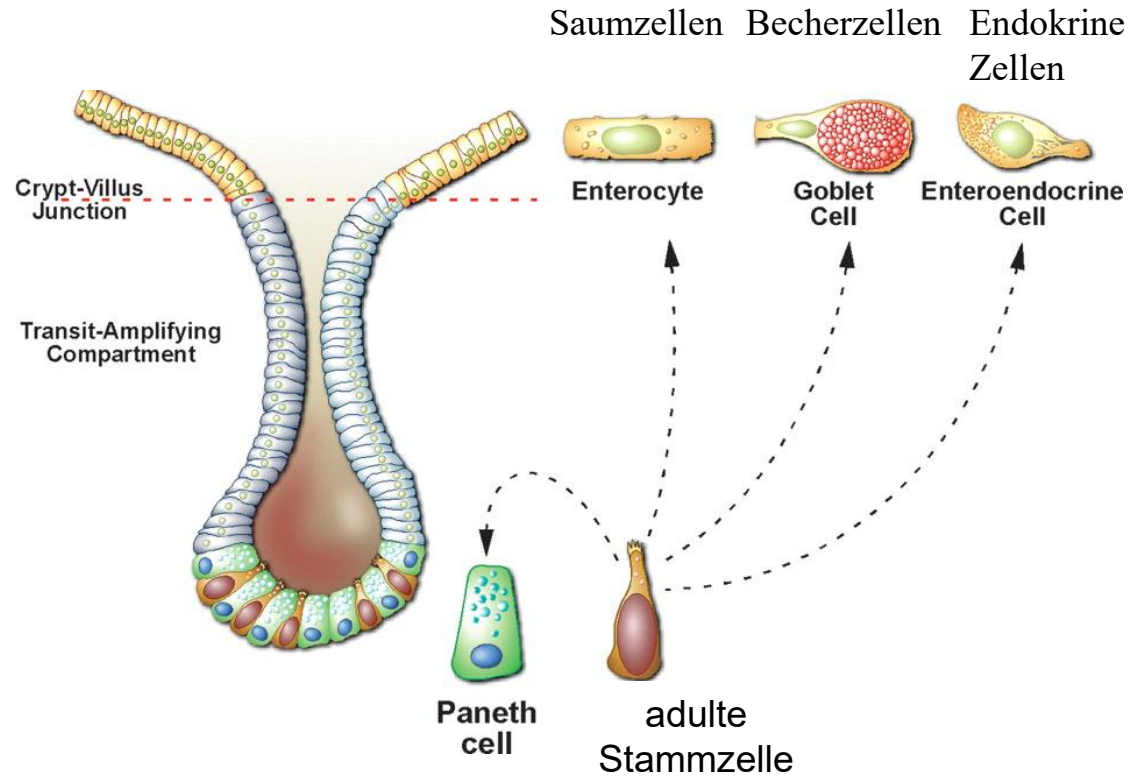
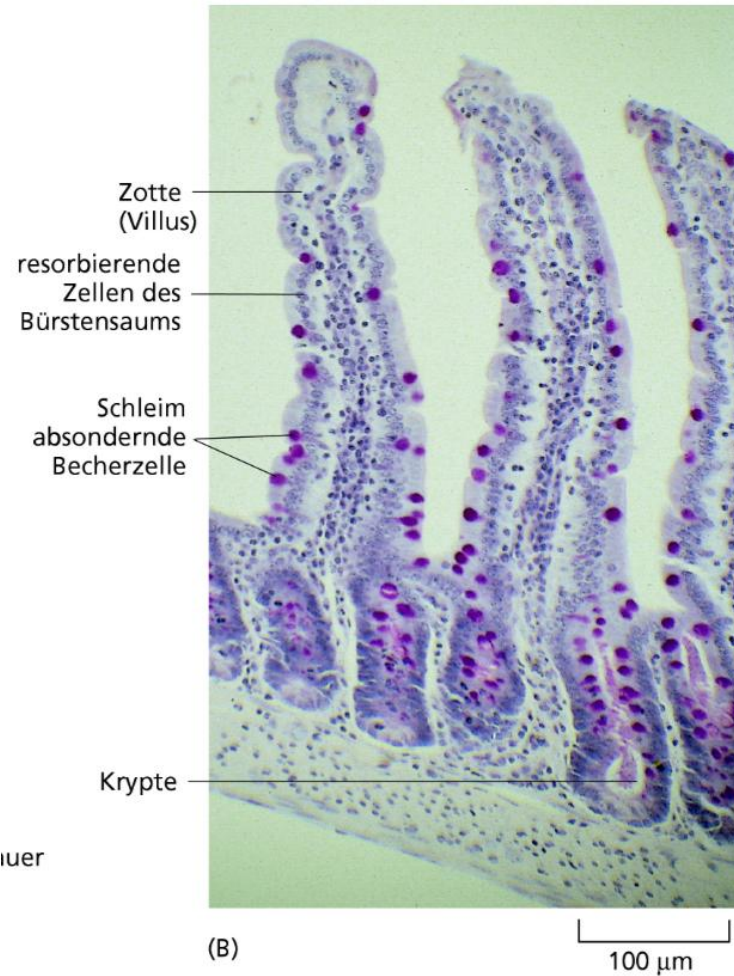


## Ursprung neuer Zellen:

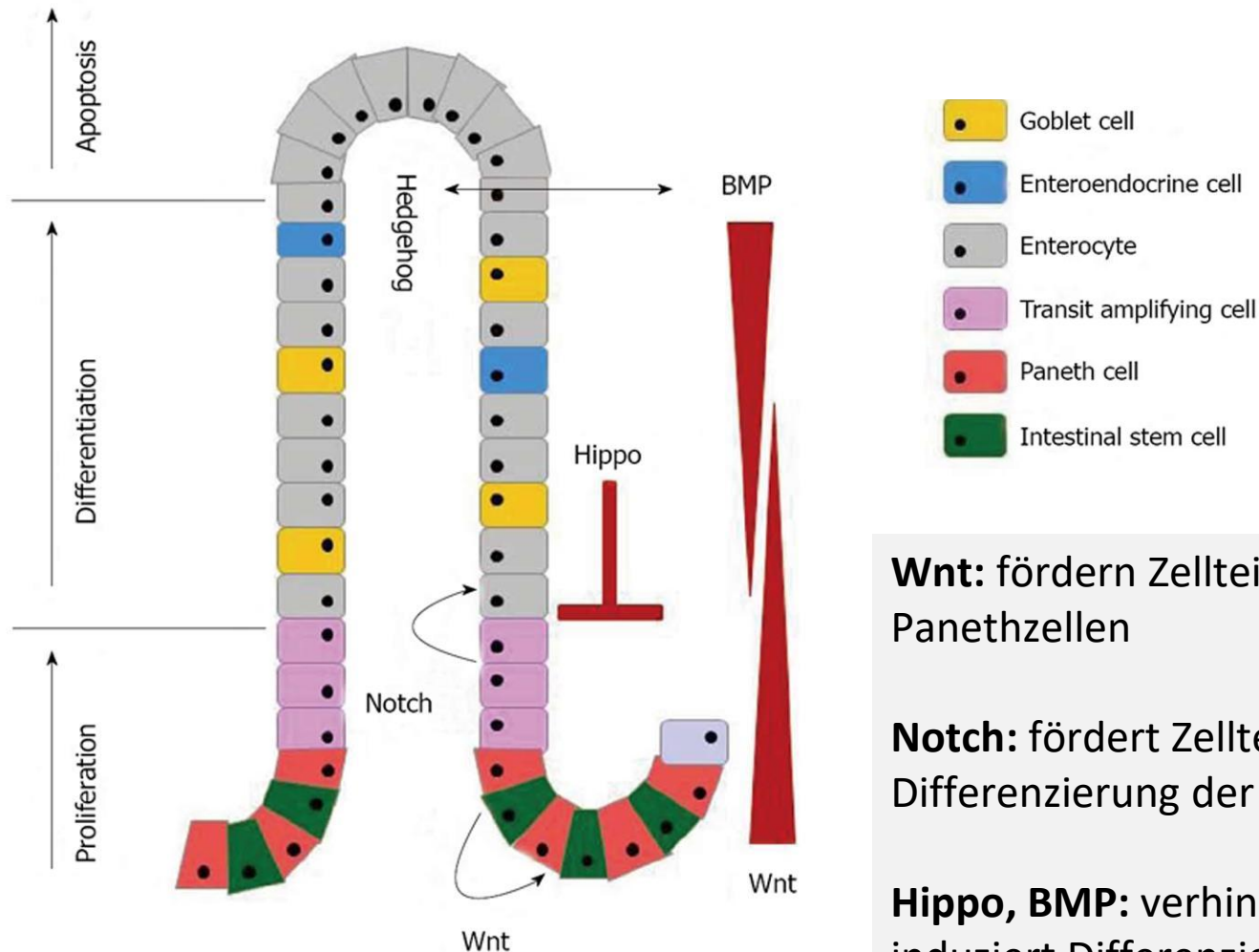
### Basale Stammzellen

- mit Basallamina verbunden
- **unipotent**

# Beispiel: Darmstammzellen und deren Differenzierung



# Exkurs: Verkettung von Signalwegen im Darmepithel



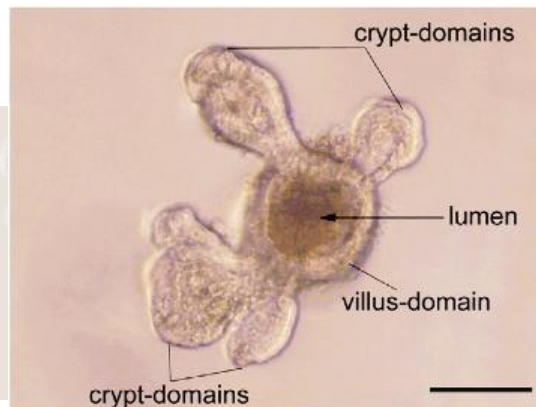
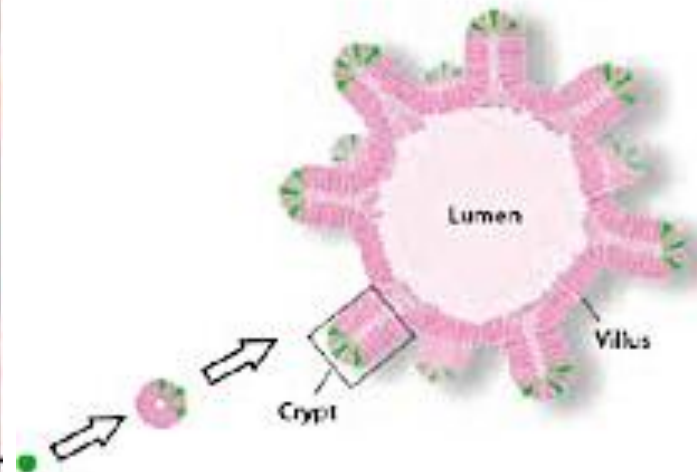
**Wnt:** fördern Zellteilung u. Reifung der Panethzellen

**Notch:** fördert Zellteilung u. verhindert Differenzierung der *transit amplifying cells*

**Hippo, BMP:** verhindert Zellteilung u. induziert Differenzierung

**Hedgehog:** aktiviert BMP Synthese

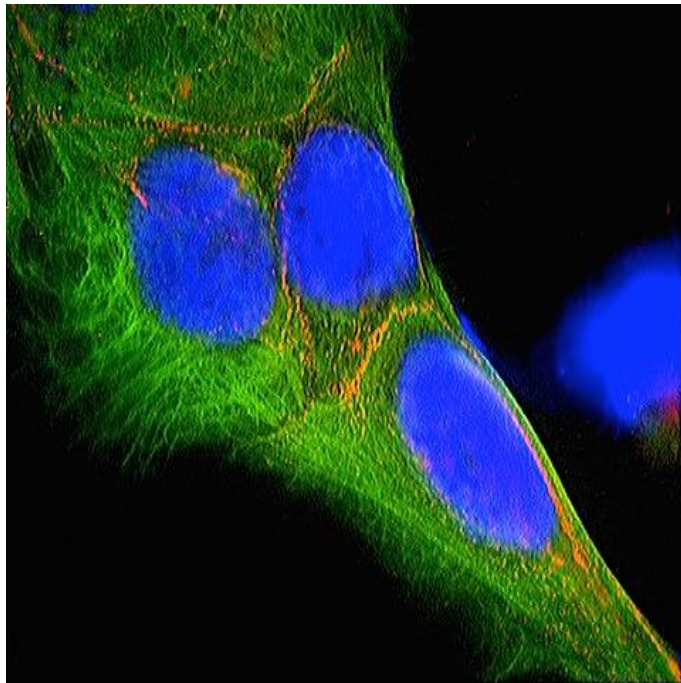
# Exkurs: Stammzellen des Darmepithels bilden in der Zellkultur Organoide



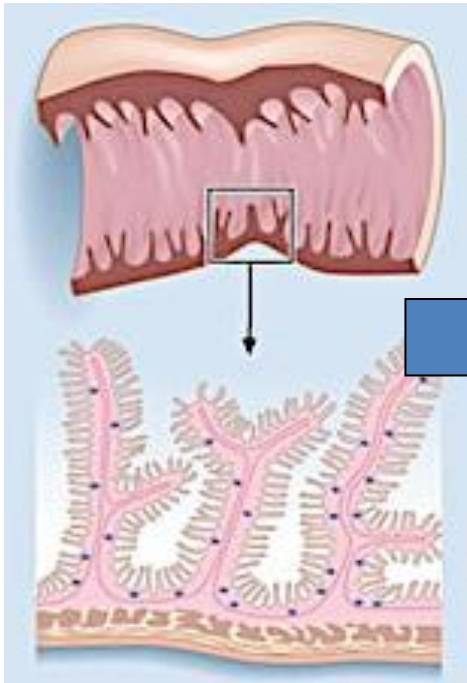
„mini-guts“

# Zellkultur im Wandel

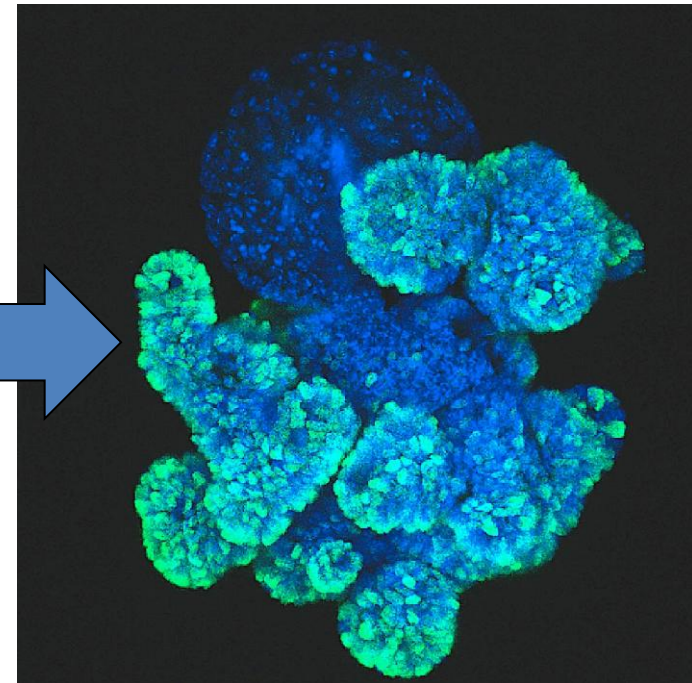
- Modelsystem für zellbiologische Mechanismen (Stoffwechsel, Alterung, Krankheiten)



2D Kultur

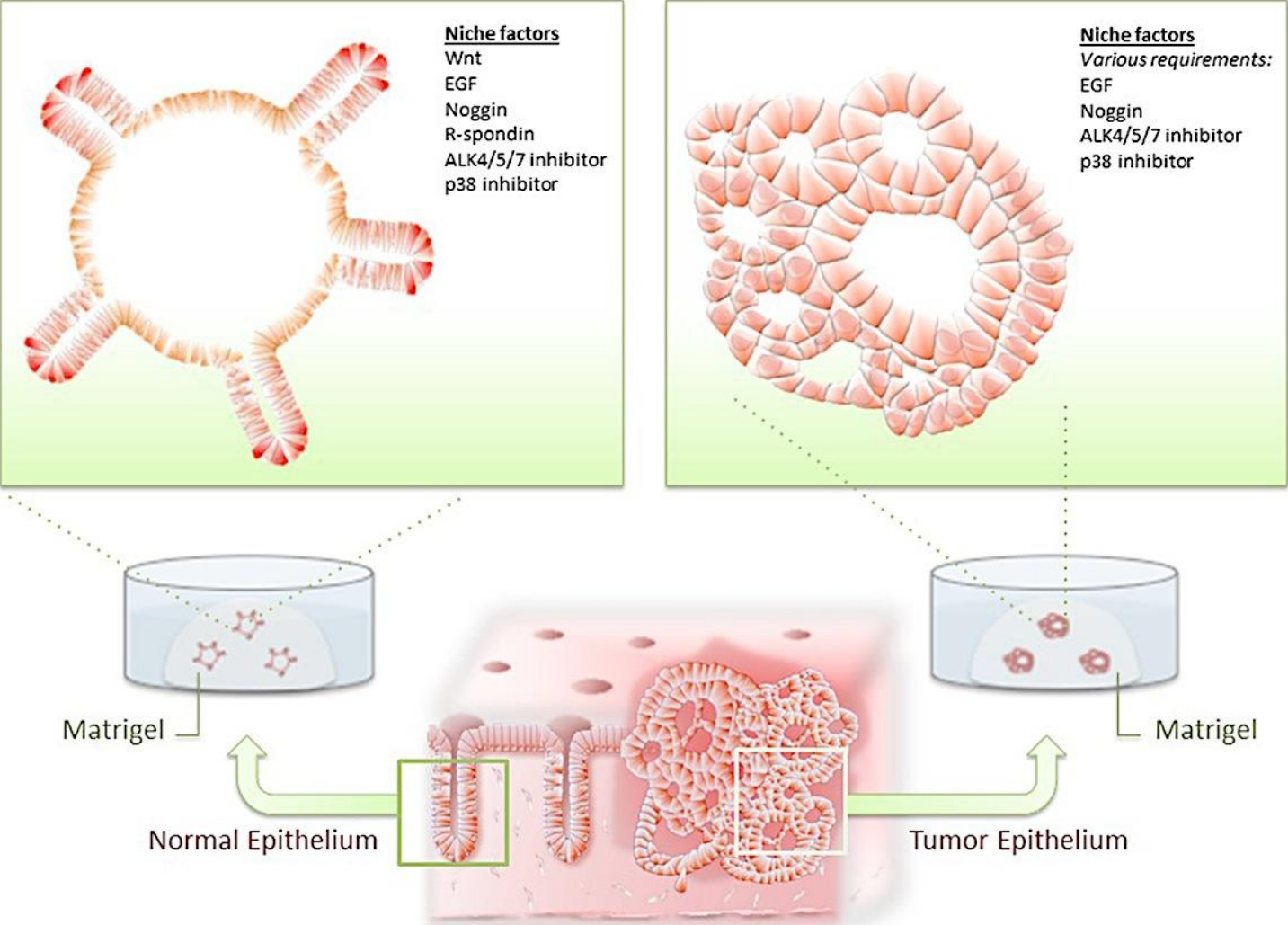


Dünndarm



3D Organoid

# Exkurs: Organoid-Herstellung



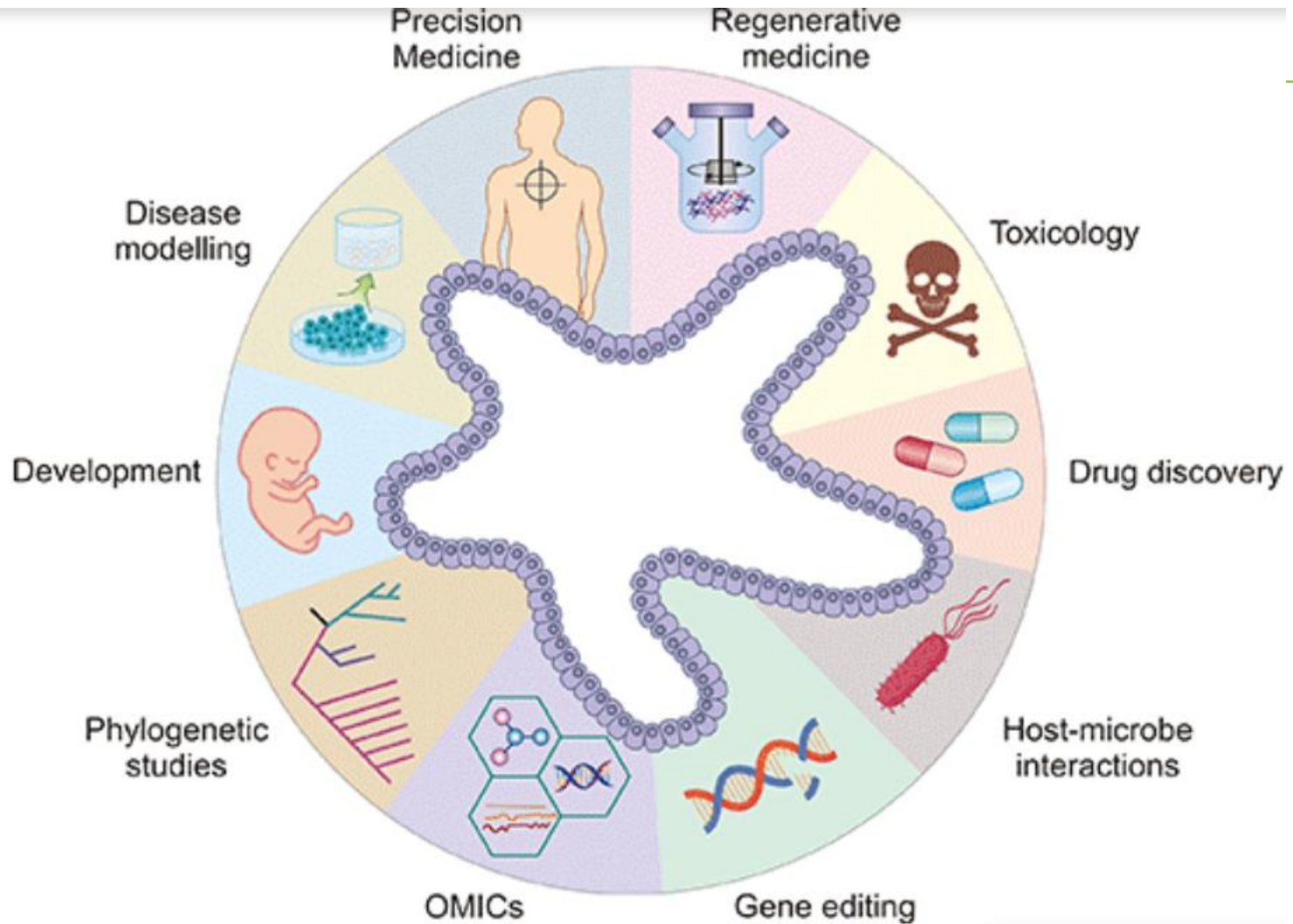


Figure 1. Diverse applications of organoid technology

This picture is cited from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC>

**Chat now**

# Vorteile der Organoid-Kultur

---

- 3D-Kultur („*in vivo*“ ähnlicher)
- Ko-Kultur verschiedener Zelltypen („*in vivo*“ ähnlicher)
- Gute Bildanalyse möglich
- Einsatz in regenerativer Therapie („tissue engineering“)
- Geeignet für Manipulations- und Screening-Experimente (personalisierte Medizin, Tumor-Biobank, Drug Discovery, Gene Editing)
- kontinuierliche Kultur nicht transformierter Zellen, da **Stammzellen** enthalten sind



# Meilensteine der Stammzellbiologie

---

- **1981** Etablierung der **murinen (Maus, Ratte)** embryonalen Stammzellkultur (Kaufmann)
- **1987** Herstellung gentechnisch veränderter **Mausmodelle** durch homologe Rekombination (Capecchi & Smithies & Evans, Nobelpreis 2007)
- **1997** Reprogrammierung somatischer Zellen nach **Nukleus-Transfer** in Eizelle (Nukleus entfernt) (Campbell, Schaf Dolly)
- **1998** Etablierung der **humanen** embryonalen Stammzellkultur (Jones)
- **2003** Differenzierung von **Keimbahnzellen** aus embryonalen Stammzellen in der Zellkultur (Daley, 2003)
- **2006** **Induzierte Pluripotenz** von adulten, differenzierten Zellen (Yamanaka, Nobelpreis 2012)

## 1. Embryonale Stammzellen

## 2. Adulte (somatische) Stammzellen

## 3. Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen)

### **iPS-Zellen:**

pluripotente Stammzellen, die durch künstliche Reprogrammierung von nicht pluripotenten somatischen Zellen entstanden sind

# Herstellung von iPS-Zellen

## Cell Reprogramming (According to S. Yamanaka)

### Pluripotenzfaktoren (OKSM-Faktoren):

**Oct4, Klf4, Sox2, c-Myc**

(Transkriptionsfaktoren)

⇒ Einige Zellen werden reprogrammiert

⇒ iPS-Zellen

**iPS-Zelle: ähnliche** Eigenschaften  
wie eine embryonale Stammzelle  
=> Epigenetik gleich?

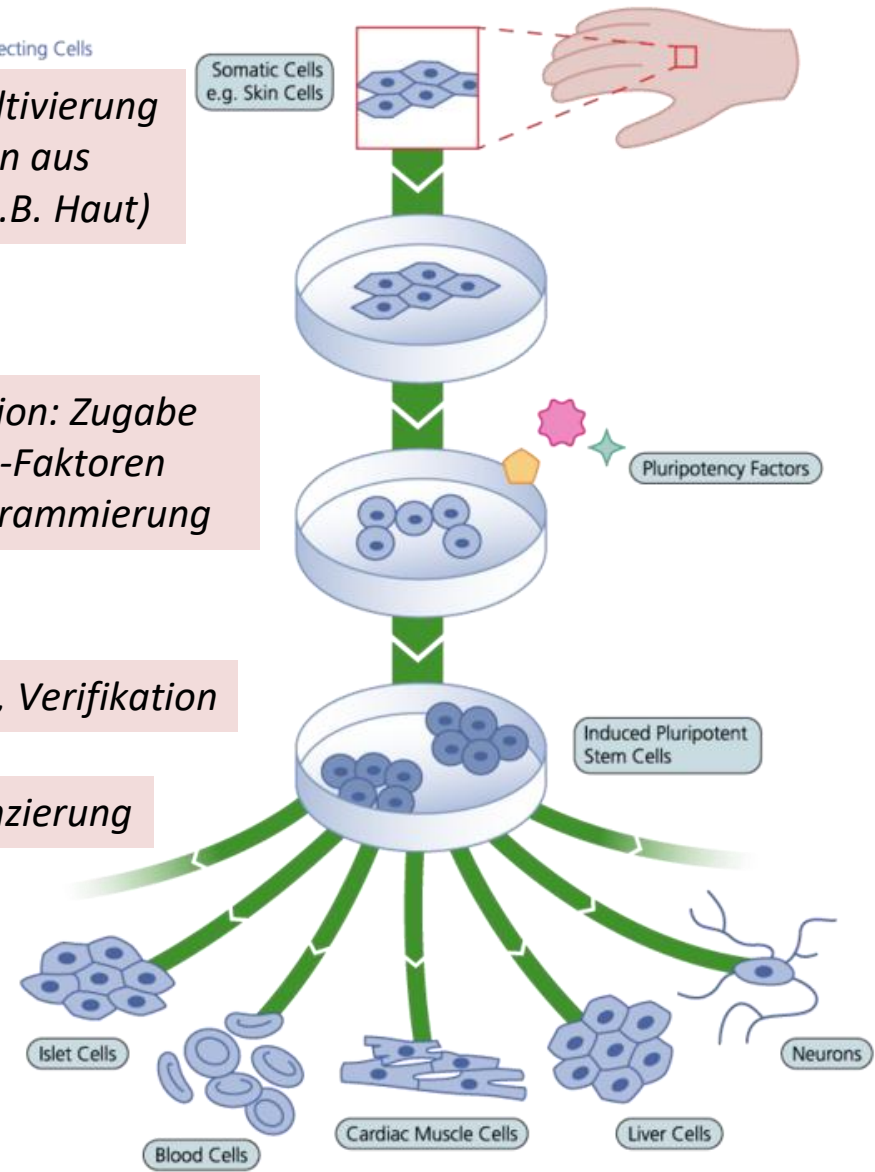
**Vorteil:** keine Embryonen werden  
benötigt!

Collecting Cells  
*Isolierung & Kultivierung  
von Körperzellen aus  
dem Spender (z.B. Haut)*

*iPS-Induktion: Zugabe  
von OKSM-Faktoren  
=> Reprogrammierung*

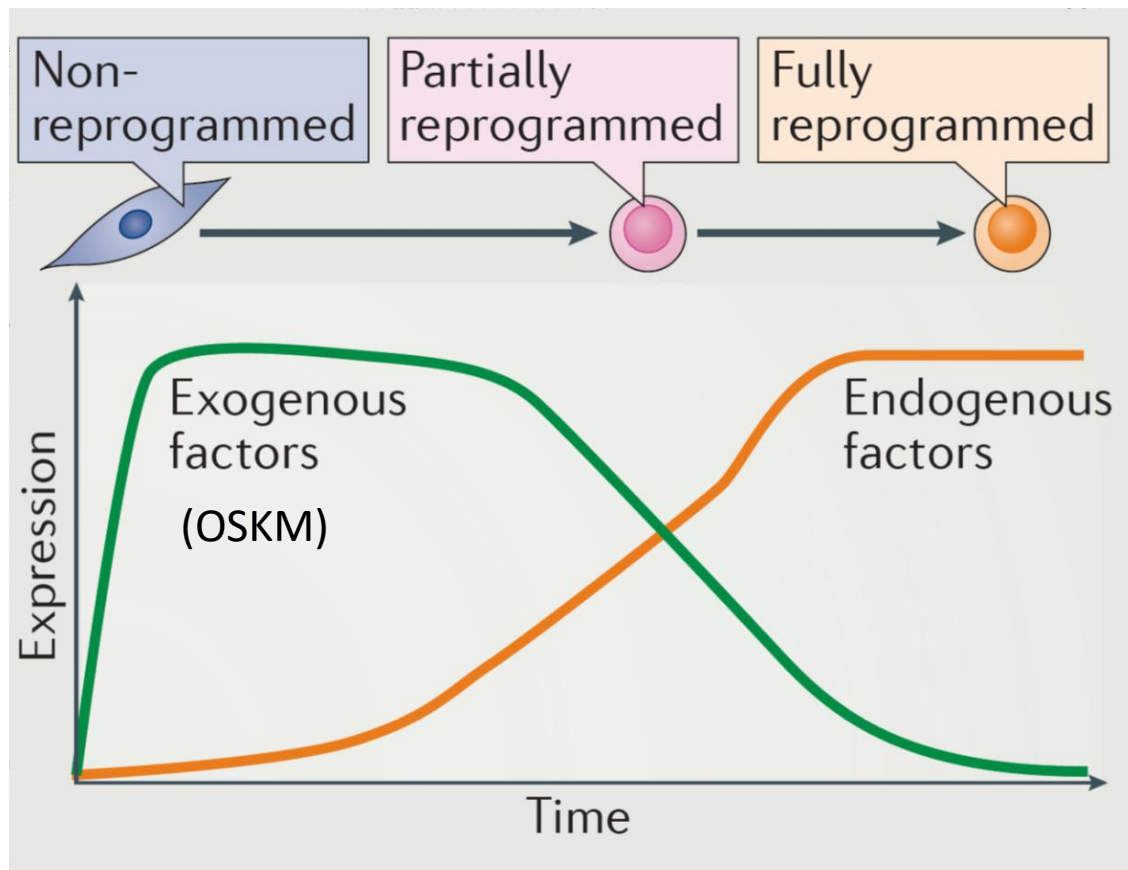
*Expansion, Verifikation*

*Differenzierung*

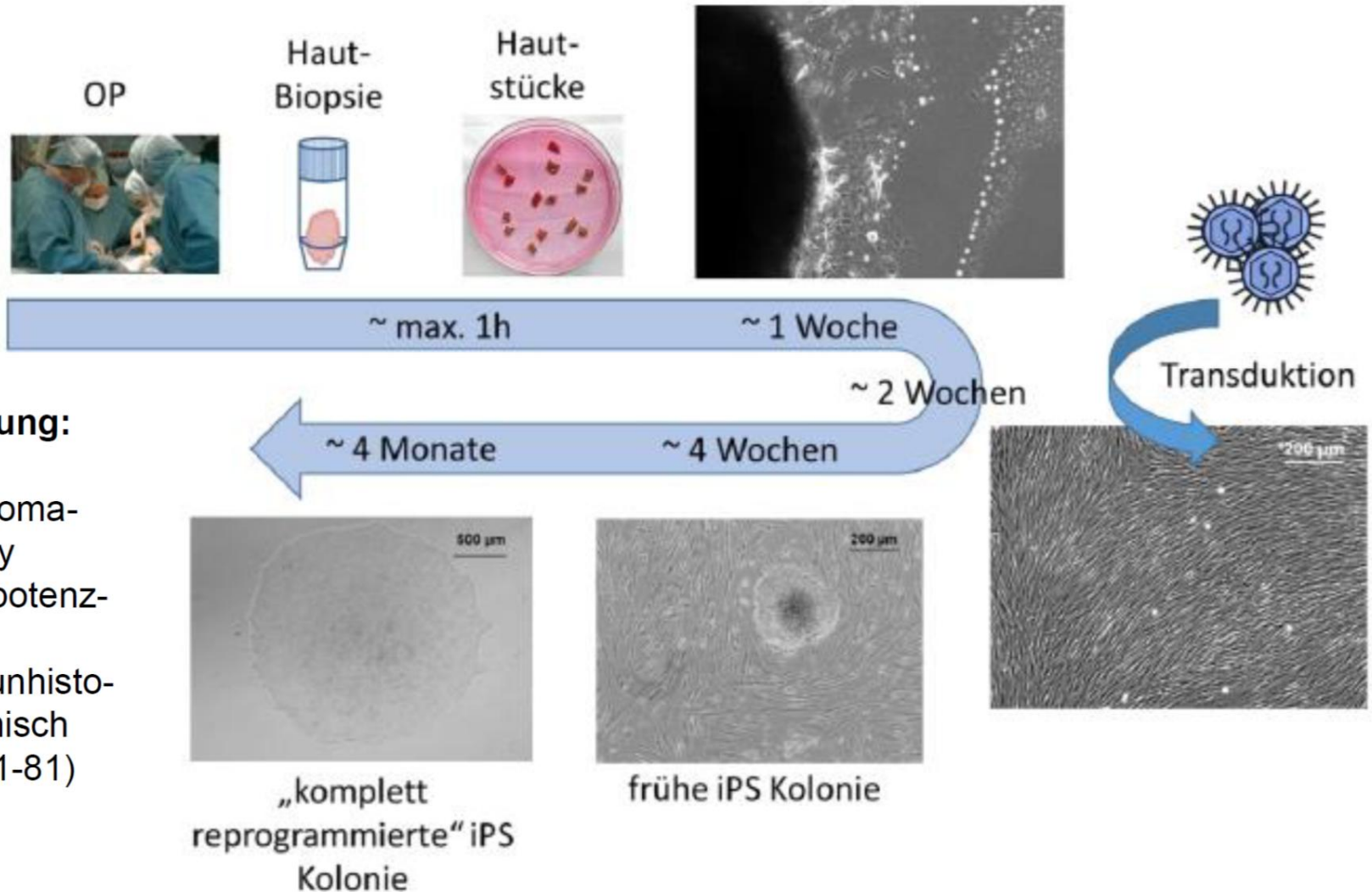


# Schritte der Reprogrammierung

Die Zelle durchläuft viele Schritte bis zur vollständigen Reprogrammierung, die nur einige wenige Zellen erreicht.



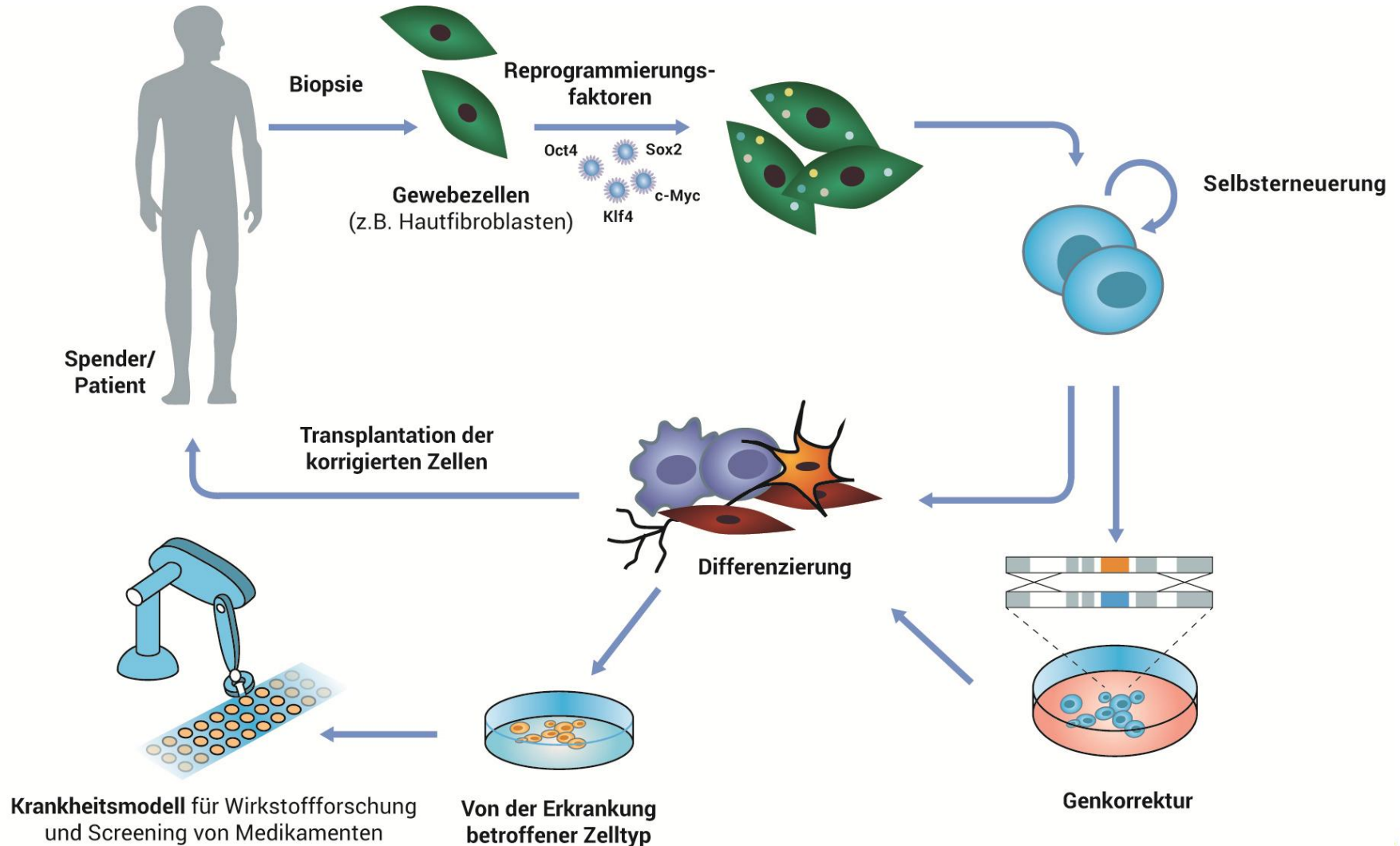
# Exkurs: Dauer der Herstellung von iPS Zellen



## Validierung:

- Teratoma-Assay
- Pluripotenzgene
- Immunhistochemisch (Tra 1-81)

# Anwendung von iPS-Zellen: Zelltherapie & Krankheitsmodell



# Anwendung von iPS-Zellen: Organoidherstellung für Grundlagenforschung und Krankheitsmodelle

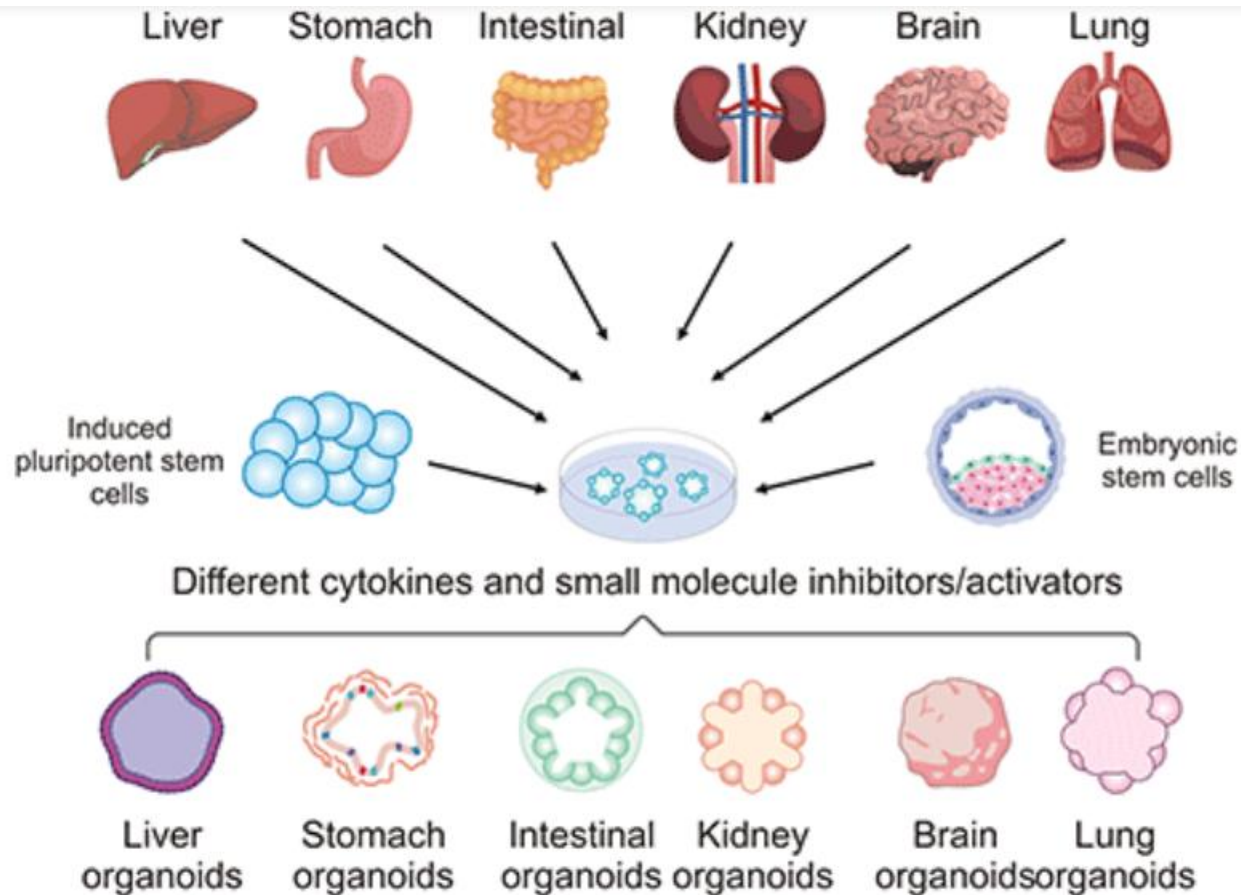


Figure 2. Establishment process of different human organoids

The picture is cited from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1010080>

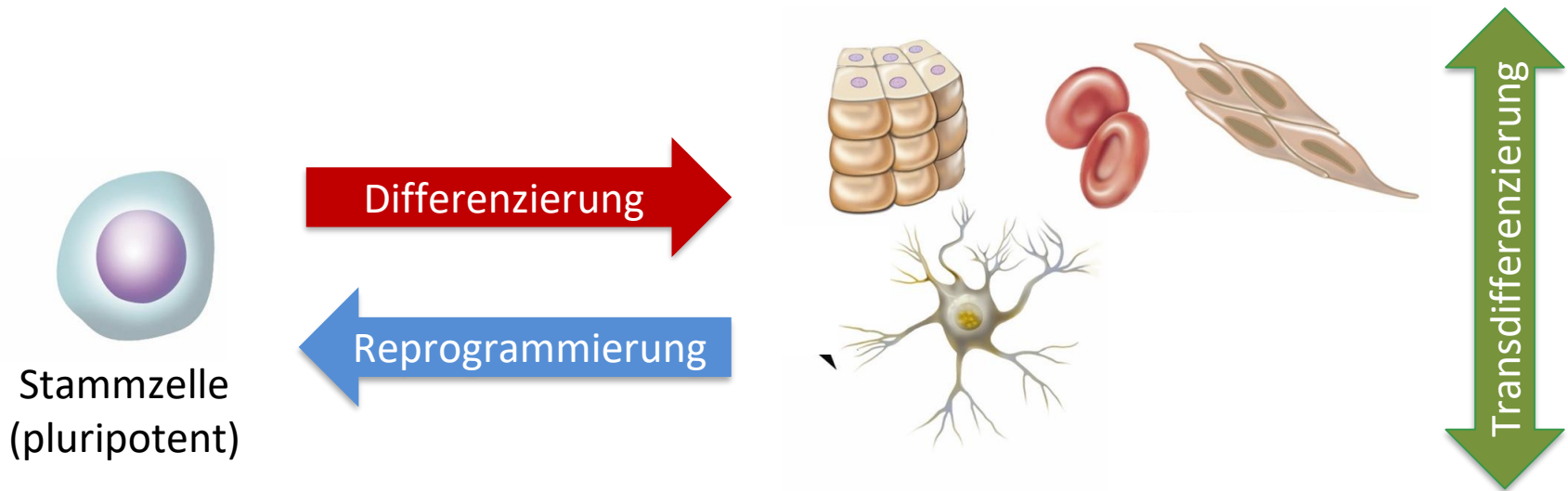
# Probleme bei der iPS-Zell-Technologie

---

- Geringe Effizienz (Zufallsereignis)
- heterogene Population
- Unvollständige Pluripotenz => fehlerhafte Differenzierung
- Aufwendige Qualitätskontrolle (intaktes Genom, Differenzierung) für therapeutische Anwendung erforderlich
- Früher: Mutationen durch Integration viraler Vektoren => Tumore  
Neue Alternativen: vorübergehende Expression der Pluripotenzfaktoren (Adenoviren, Sendai Viren, Plasmide, Transposons, synthetische OSKM-mRNA, OSKM-Proteine, Episomen, chemische Substanzen/Matrixproteine)

# Alternative: Transdifferenzierung

**Transdifferenzierung:** direkte Konversion von einer differenzierten Zelle in eine anders differenzierte Zelle



# Embryonale Stammzellen

---

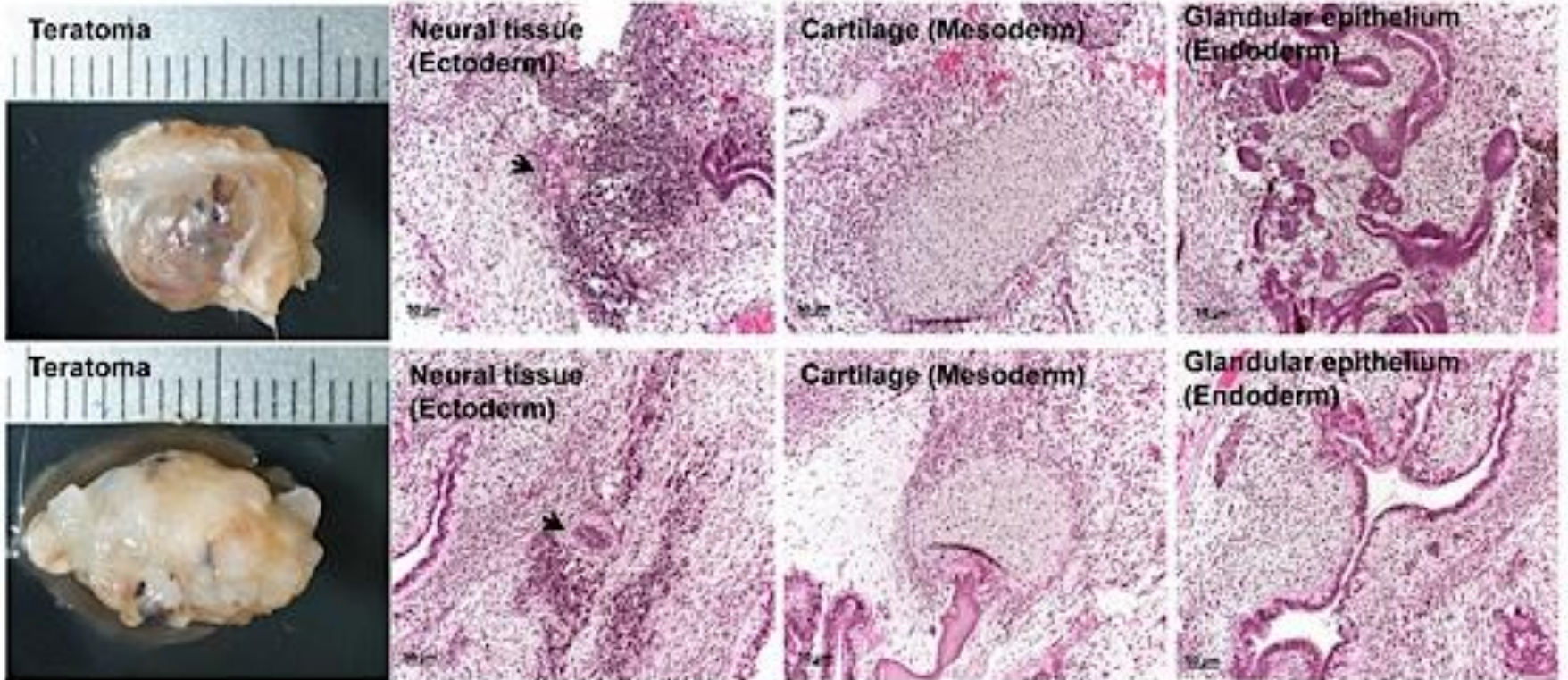
## **Goldstandard in der medizinischen Forschung**

**Vorteile:**

**Nachteile:**

# Exkurs: Teratome (Tumore aus embryonalen Stammzellen)

LMNA<sup>R225X/WT</sup> iPSCs LMNA<sup>WT/WT</sup> iPSCs



# Adulte Stammzellen

---

## Vorteile:

- Differenzierungsrichtung ist bereits eingeschlagen
- Gewisse Plastizität noch vorhanden
- Keine immunologische Abstoßung bei autologen Transplantaten
- Keine Teratoma
- Keine ethischen Bedenken

## Nachteile:

- Nach Isolation wenig Zellen
- **Begrenzte Lebensspanne**, wenn Bedingungen nicht optimal sind
- Genetisch nicht intakt, wenn von älterem Individuum
- immunologische Abstoßung bei heterologen Transplantaten

# Induzierte pluripotente Stammzellen

---

## Vorteile:

- Pluripotenz (alle Zelltypen möglich)
- Immortal (eine Zelle stellt endlos Zellen her)
- Verfügbarkeit (Zellbanken)
- Keine immunologische Abstoßung bei autologen Transplantaten
- Ethisch unproblematisch

## Nachteile:

- Instabil (Kontrolle der Reprogrammierung und Differenzierung ist schwierig)
- Effizienz der Reprogrammierung (1:100)
- Immunogen (immunologische Abstoßung nach heterologer Transplantation)
- Teratoma
- Enthalten Reprogrammierungsfaktoren (Lösung: transient)

---

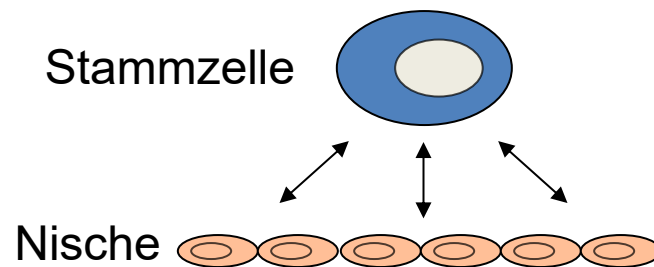
# Stammzellnische

# Stammzellnischen

---

## Nische:

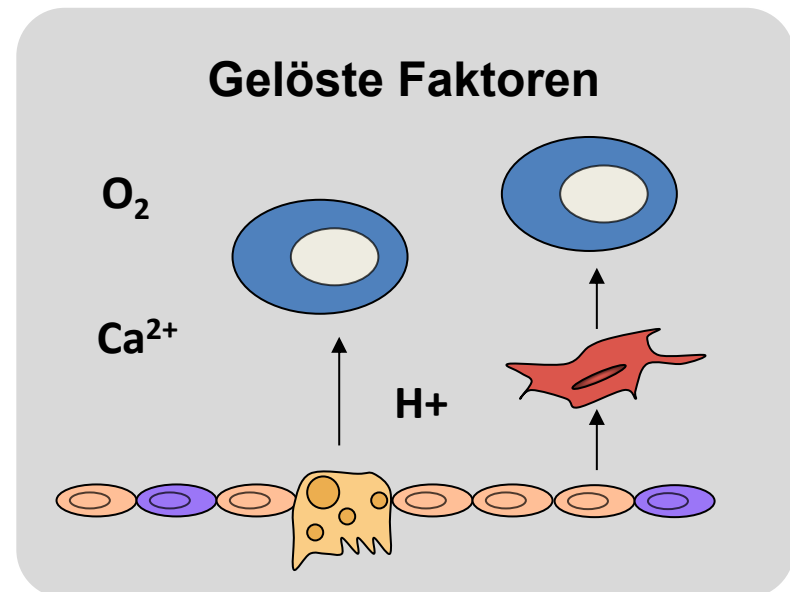
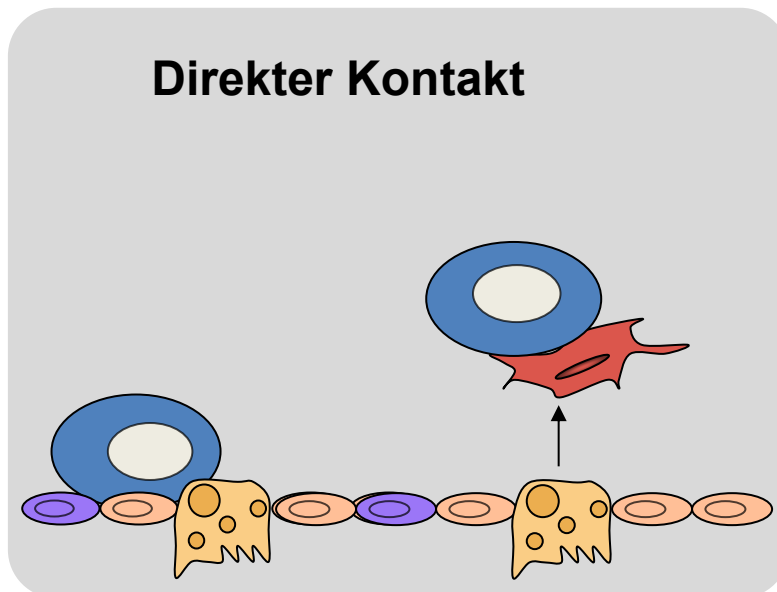
- Mikroumgebung von Stammzellen, die die Verankerung und dem Erhalt der Zellen ermöglicht, indem sie Signale aussendet, die Selbsterneuerung und Polarisierung (=> Differenzierung) steuern
- Zelluläre und nicht-zelluläre Komponenten



# Stammzellnischen

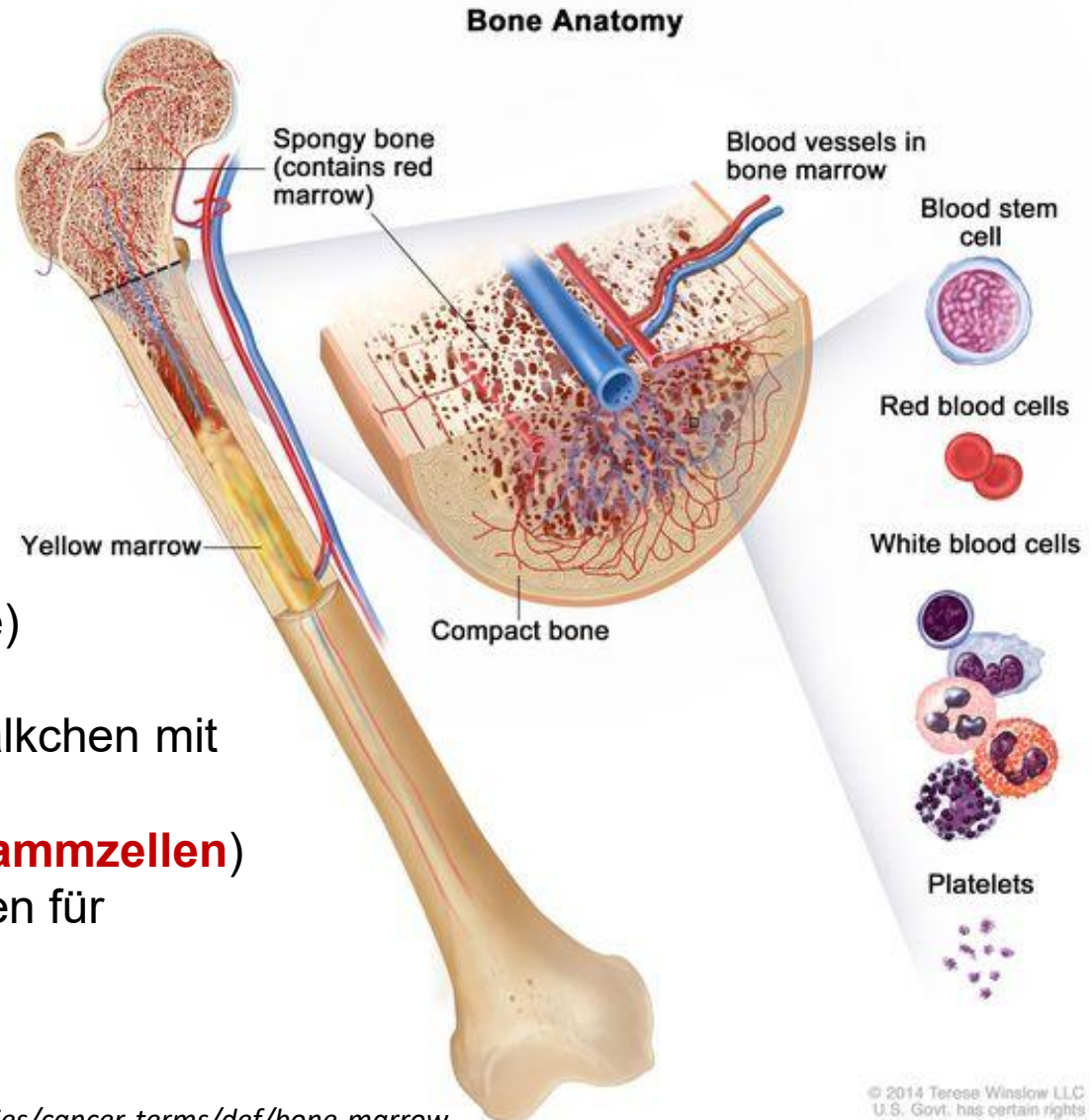
## Die Nische kann auf verschiedene Arten auf Stammzellen wirken:

- Direkter Kontakt der Stammzelle mit den Zellen der Nische (Endothelzellen, Fibroblasten, Immunzellen) & Kontakt zur extrazellulären Matrix
- Gelöste Faktoren, abgegeben von der Nische, die zur Stammzelle hin diffundieren (Wachstumsfaktoren, Zytokine) & chemische Bedingungen (Sauerstoffgehalt, pH-Wert, Ionen-Konzentrationen)

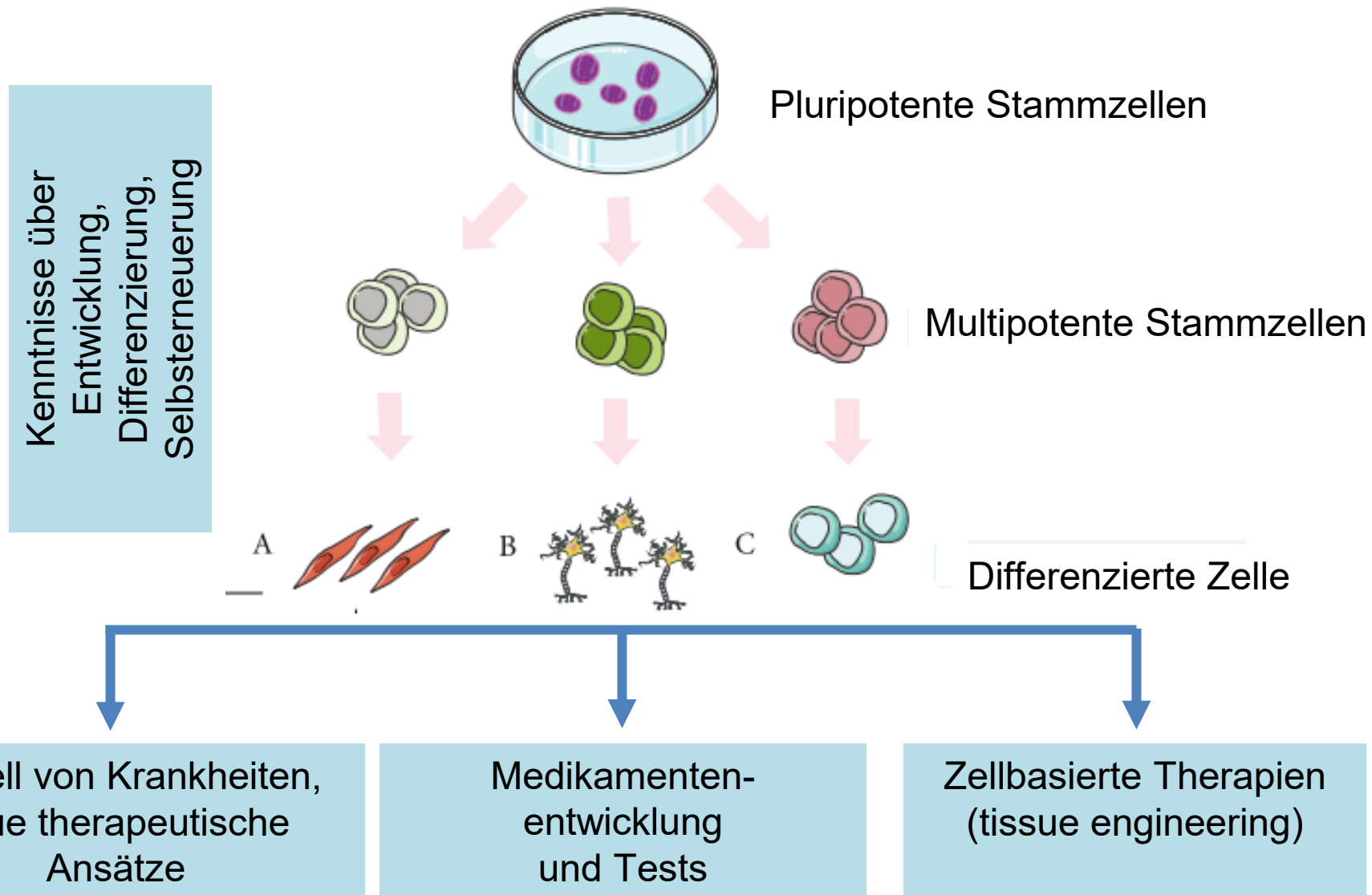


# Exkurs: Anatomie des Knochen

- fester Knochen (compact bone)
- schwammartiger Knochen (spongy bone) aus Knochenbälkchen mit
- Knochenmark
  - rot (viele Blutgefäße, **Blutstammzellen**)
  - weiß (Fettzellen, Stammzellen für Knochen, Knorpel und Fett)



# Zusammenfassung: Anwendungen bzw. Ziele der Stammzellforschung



---

# Stammzelltherapie

---

## Limitierte Regeneration im erwachsenen Menschen !

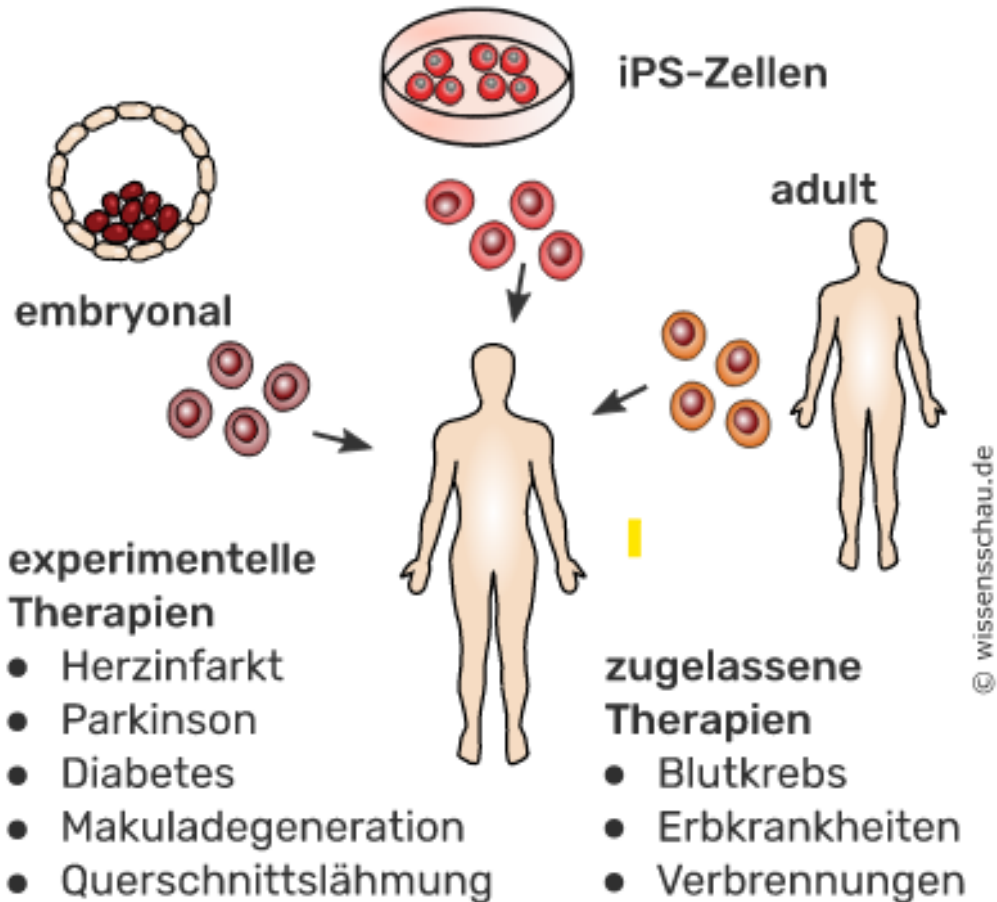
Einige Organe:

- Leber, Muskelgewebe, Knochen, ...

**Aber:**

- keine Extremitäten (z.B. nach Amputation)
- nicht das zentrale Nervensystem (z.B. nach Rückenmarksverletzung)

## Stammzellen in der Medizin



Trotz großem Aufwand haben sich bislang nur wenige Stammzelltherapien in der Medizin durchgesetzt.

# Anforderungen an die zellbasierte Therapien

## Herzinfarkt



## chronische Herzmuskelschwäche

Einbringen von Zellen (B)

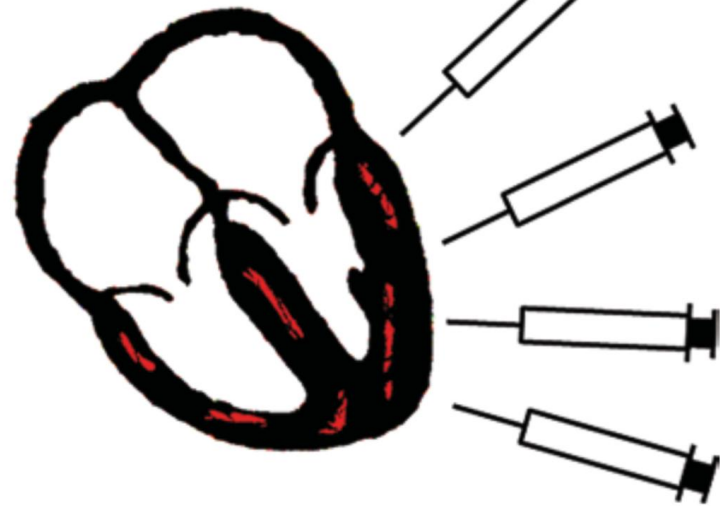
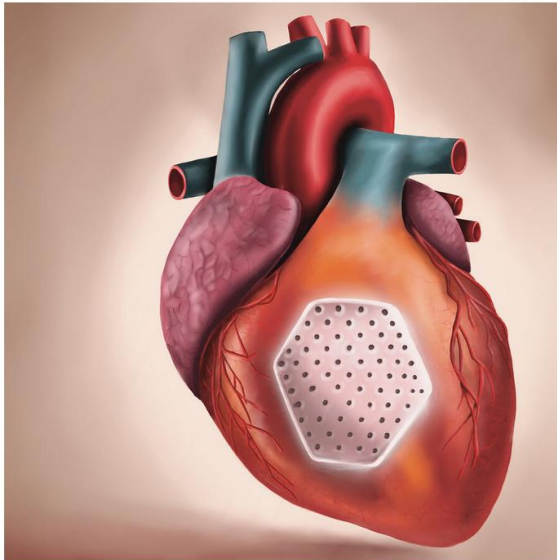


Abb. 2: Unterschiedliche Anforderungen an die zellbasierte Reparatur bei Herzinfarkt und chronischer Herzschwäche.  
(A) Nach einem Herzinfarkt ist eine definierte Herzmuskelregion geschädigt und könnte möglicherweise durch künstliches Herzgewebe (rot) ersetzt werden.  
(B) Die chronische Herzmuskelschwäche kann durch diffuse Schädigungen der Muskulatur (rot) hervorgerufen werden; durch das Einbringen von Zellen (Zellimplantation) könnten geschädigte Gewebereiche möglicherweise ersetzt oder durch lösliche Faktoren aus den Zellimplantaten therapeutisch beeinflusst werden.

# Herzplaster aus kultivierten Stammzellen



Das Herzplaster wird aus induzierten pluripotenten Stammzellen gewonnenen Herzmuskel- und Bindegewebszellen in einem Kollagen-Hydrogel hergestellt. (Abbildung: umg/eva meyer-besting)

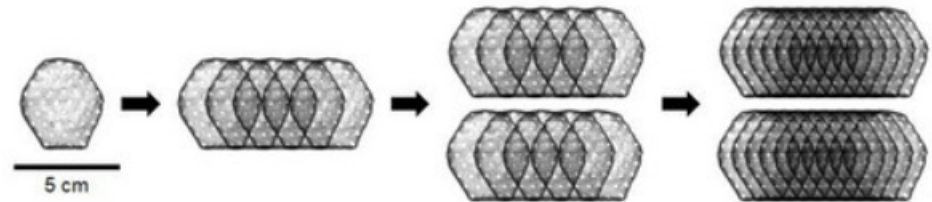


Abb. Herzplaster in unterschiedlichen Dosierungen: Die Herzplaster für BioVAT werden aus 5, 10 oder 20 Herzgeweben direkt vor Anwendung im OP zusammengesetzt. Ein einzelnes Herzgewebe wird aus 40 Millionen Herzzellen hergestellt. Die schematische Darstellung zeigt von links nach rechts: Ein Herzgewebe, 5 überlappend angeordnete Herzgewebe aus insgesamt 200 Millionen Herzzellen, 2 Lagen von jeweils 5 überlappend angeordneten Herzgeweben aus insgesamt 400 Millionen Herzzellen, 2 Lagen von jeweils 10 überlappend angeordneten Herzgeweben aus insgesamt 800 Millionen Herzzellen. Quelle: Wolfram Hubertus Zimmermann

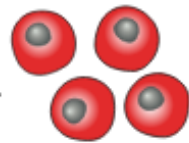
- 
- <https://www.ardmediathek.de/video/visite/herzpflaster-neue-therapie-mit-stammzellen-bei-herzschwaechen/ndr/Y3JpZDovL25kci5kZS8yZjQ3YTlwMi1jZTIhLTRjMjAtOTczOC0xOTU3ZmU2MDIiNWM>

# Exkurs: Stammzelltherapie am Auge

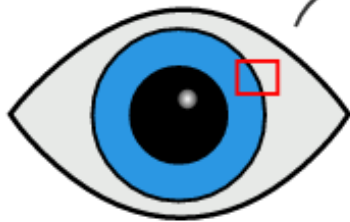
## Therapie für Augenverletzungen

**Holoclar - die erste kommerzielle Stammzelltherapie Europas**

Aus dem Limbus des Auges wird eine Biopsie genommen

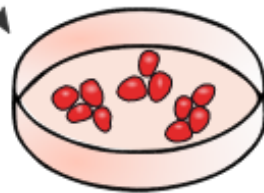


Limbale Stammzellen werden aufgereinigt



Die Zellschicht wird in das Auge transplantiert

Die Stammzellen werden im Labor vermehrt und auf eine Membran aufgetragen

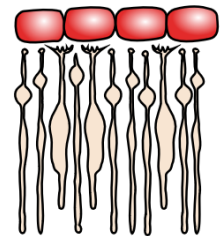
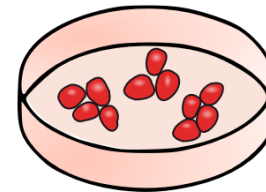


© wissenschaftschau.de

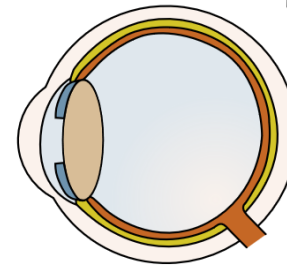
Die erste kommerzielle Stammzelltherapie Europas hilft Patienten, die sich schwere Augenverletzungen durch Verbrennungen oder Verätzungen zugezogen haben.

## Therapie für Makuladegeneration

Aus **embryonalen** Stammzellen...



...werden **Netzhautzellen** erzeugt...



...die **Altersblindheit** und andere Augenerkrankungen heilen sollen.

© wissenschaftschau.de

Embryonale Stammzelltherapien sollen den Verfall der Augen-Netzhaut stoppen.

# Exkurs: Stammzelltherapie bei Morbus Crohn

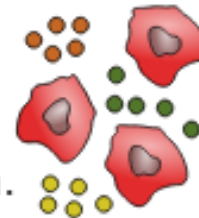
## Alofisel bei Morbus Crohn

### Alofisel: Stammzellen bei Morbus Crohn



**Krankheit:** Morbus Crohn ist eine entzündliche Darmkrankheit. Eine häufige Komplikation sind Analfisteln, unnatürliche Verbindungen zwischen Enddarm und Körperoberfläche.

**Therapie:** Mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe fremder Spender erzeugen Botenstoffe, die ein Abheilen der Analfisteln bewirken.



**60 000 €**

**Kosten:** Eine einmalige Behandlung mit Alofisel wird etwa 60 000 € kosten

© wissenschaft.chau.de

Die Stammzelltherapie Alofisel ist seit März 2018 für den europäischen Markt zugelassen.

- <https://clinicaltrials.gov/>

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website. At the top, there is a navigation bar with the site name and a search bar. Below this, a main header area contains the site logo and a brief description of the database. A prominent 'IMPORTANT' notice is displayed, followed by a navigation menu with options like 'Find Studies', 'About Clinical Studies', 'Submit Studies', 'Resources', and 'About This Site'. The main content area features a search box with the text 'stem cell' and a 'Search' button. To the right of the search box is a 'Search Help' section with links for 'How to search', 'How to find results of studies', and 'How to read a study record'. Further right, a pie chart titled 'Locations of Recruiting Studies' shows the distribution: Non-U.S. only (56%), U.S. only (38%), and Both U.S. and non-U.S. (5%). Below the search box are three columns of links for 'For Patients and Families', 'For Researchers', and 'For Study Record Managers'. At the bottom right, there is a 'Learn More' section with links to webinars, tutorials, glossary, and RSS feeds.

**ClinicalTrials.gov**

*ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Learn more [about clinical studies](#) and [about this site](#), including relevant [history](#), [policies](#), and [laws](#).*

**Try our beta test site**

**IMPORTANT:** Listing of a study on this site does not reflect endorsement by the National Institutes of Health. Talk with a trusted healthcare professional before volunteering for a study. [Read more...](#)

**Find Studies** | **About Clinical Studies** | **Submit Studies** | **Resources** | **About This Site**

ClinicalTrials.gov currently lists **242,099 studies** with locations in all 50 States and in **198 countries**. Text Size ▾

**Search for Studies**

*Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"*

[Advanced Search](#) | [See Studies by Topic](#)  
[See Studies on Map](#)

**Search Help**

- [How to search](#)
- [How to find results of studies](#)
- [How to read a study record](#)

**Locations of Recruiting Studies**

Total N = 42,012 studies (Data as of April 18, 2017)

- [See more trends, charts, and maps](#)

**For Patients and Families**

- [How to find studies](#)
- [See studies by topic](#)
- [Learn about clinical studies](#)
- [Learn more](#)

**For Researchers**

- [How to submit studies](#)
- [Download content for analysis](#)
- [About the results database](#)
- [Learn more](#)

**For Study Record Managers**

- [Why register?](#)
- [How to register your study](#)
- [FDAAA 801 requirements](#)
- [Learn more](#)

**Learn More**

- [Final Rule Webinar Series](#)
- [Tutorials for using ClinicalTrials.gov](#)
- [Glossary of common site terms](#)
- [For the press](#)
- [Using our RSS feeds](#)



# Anwendungen der Stammzelltherapie in Europa

---

## zugelassene Verfahren mit Gewebestammzellen:

1. Regeneration von **Blutzellen** durch Stammzellen aus dem Knochenmark (oder aus Nabelschnurblut), Heilung von Blutkrebs und Erbkrankheiten (seit **1969**)
2. Regeneration von **Haut** durch Stammzellen der Epidermis (seit **1980**)
3. Regeneration von **Hornhaut** durch Stammzellen aus dem Limbus des Auges (autolog), seit **2015** („Holoclar“), Erfolgsquote 75%
4. Therapie bei **Morbus Crohn** durch mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe (allogen), seit **2018** („Alofisel“), Erfolgsquote 50%

## Studien mit embryonalen Stammzellen (nicht autolog):

- Rückenmarksverletzungen (Oligodendrozytenvorläuferzellen), **2010**
- Behandlung von Makular-Degeneration (Pigmentepithelzellen), **2012**
- diverse laufende Studien seit 2012

## Studien mit iPS:

- diverse laufende Studien seit **2016**

Cells. 2016 Dec; 5(4): 44. PMID: PMC5187528  
Published online 2016 Dec 8. doi: [10.3390/cells5040044](https://doi.org/10.3390/cells5040044)

**Potential of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Treating Age-Related Macular Degeneration (AMD)**

Mark Fields,\* Hui Cai, Jie Gong, and Lucian Del Priore



# Kriterien für eine klinische Anwendung von Stammzellen

---

- **Vermehrbarkeit:** Die Stammzellen müssen in Kultur in ausreichender Menge vermehrbar sein.
- **Differenzierbarkeit:** Sie müssen sich zur Ausdifferenzierung in den jeweils benötigten Zelltyp anregen lassen.
- **Reinheit:** Es müssen ausdifferenzierte Zellen eines einzigen Zelltyps gewonnen werden können, keine Zellgemische.
- **Zielgenaue Integrierbarkeit:** Der Zell- oder Gewebeersatz muss sich im Körper an die richtige Stelle transplantieren lassen.
- **Sicherheit vor Tumorbildung:** Es muss gewährleistet werden, dass die Transplantate nicht unkontrolliert weiter wachsen oder Tumore bilden können.
- **Dauerhafte therapeutische Effektivität:** Die Transplantate müssen im Organismus ihre Funktionalität unter Beweis stellen und eine therapeutische Wirkung auch über einen längeren Zeitraum entfalten.
- **Immunverträglichkeit:** Die Zelltransplantate sollten vom Immunsystem des Empfängerorganismus nicht abgestoßen werden.

# Embryonenschutzgesetz (1.1.1991, letzte Änderung 2011)

---

## Inhalte:

- **Was wird als Embryo definiert:**

Befruchtete Eizelle (innerhalb von 24h nach Kernverschmelzung)  
und alle Zellen, die das Potenzial haben, ein Individuum zu entwickeln.

- Die extrakorporale Erzeugung von Embryonen und deren Einsatz zu anderen als Fortpflanzungszwecken soll ausgeschlossen werden  
**(keine Erzeugung von Forschungsembryonen und Verbot des Klonens)**
- Die Entstehung überzähliger Embryonen soll bereits im Vorfeld verhindert werden. Nicht mehr als 3 Eizellen dürfen pro Frau befruchtet werden; alle werden implantiert, kein Single Embryo Transfer

# Stammzellgesetz (28.6.2002, letzte Änderung 2007)

---

- **Inhalte: Einfuhr und Verwendung von embryonalen Stammzellen**
- Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen sind grundsätzlich verboten
- Aber: auf **Antrag** können Forschungsvorhaben genehmigt werden
  - Forschungsvorhaben muss beschrieben werden
  - Angaben über Art und Herkunft der ESZ (Isolierung vor 2007), die importiert werden sollen

**Robert Koch Institut und ZES** (Zentrale Ethik Kommission für Stammzellforschung) prüft, ob **§4 und §5 StZG** erfüllt sind:

- ✓ Übereinstimmung mit Rechtslage im Herkunftsland vor 2007
- ✓ ESZ wurden aus Embryonen gewonnen, welche zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt wurden
- ✓ kein Entgelt etc. gewährt oder versprochen
- ✓ hochrangige Forschungsziele
- ✓ zuvor: In vitro-Modelle mit tierischen Zellen oder Tierversuche erfolgt
- ✓ Erkenntnisgewinn nur durch die Verwendung von ESZ möglich

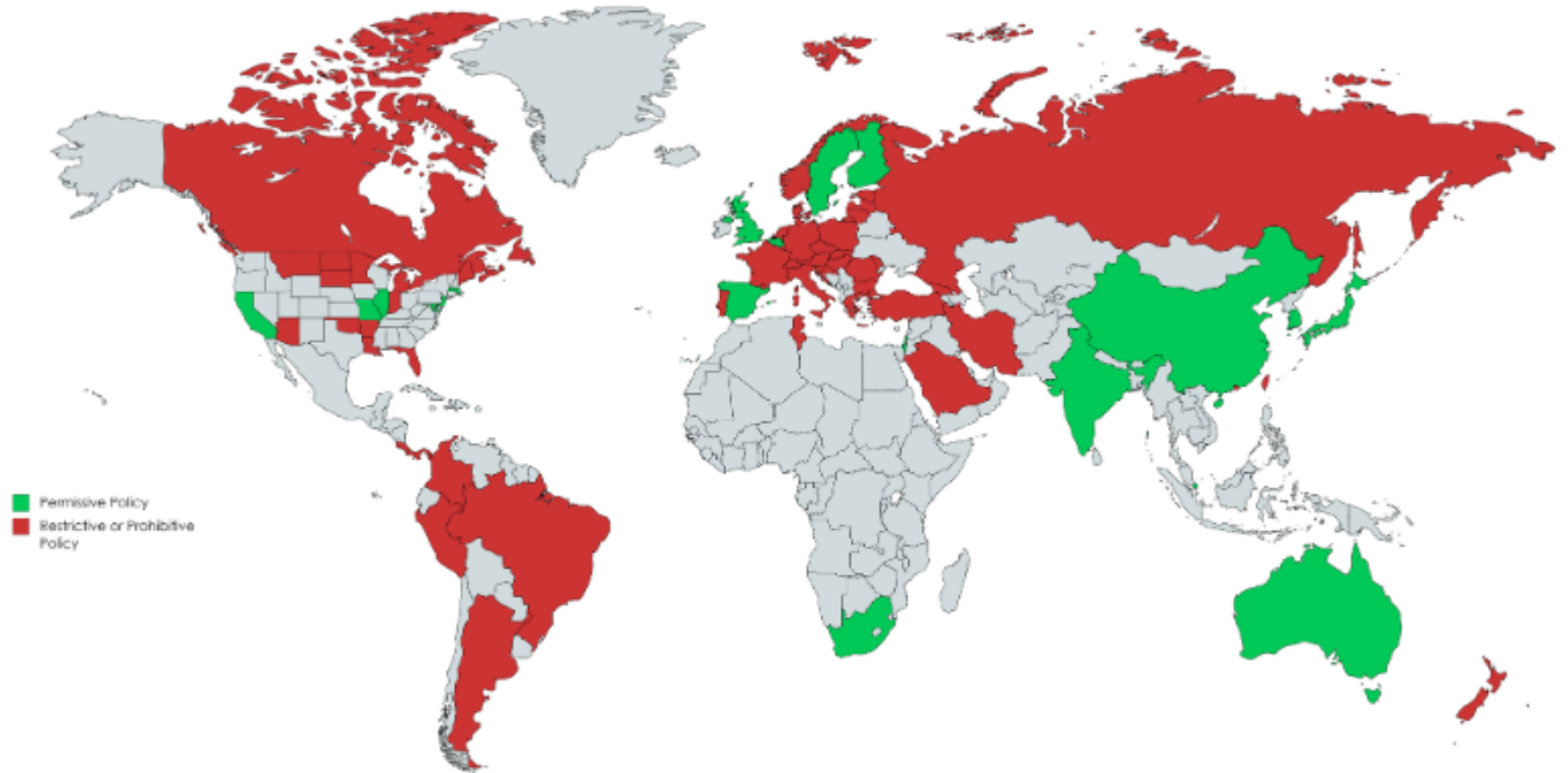
# Stammzellforschung im Ausland

---

In den meisten Ländern ist die Forschung mit ESZ im Allgemeinen erlaubt. Im Gegensatz zu Deutschland ist jedoch oftmals die Gewinnung von ESZ aus „überzähligen Embryonen“ unter gewissen Auflagen erlaubt. Eher der Ausnahmefall ist die Erlaubnis zur Herstellung von Forschungsklonen.

## Belgien

In Belgien wird die Stammzellforschung durch das „Gesetz über die Forschung an Embryonen in vitro“ vom 11. Mai 2003 geregelt. Demzufolge ist es in Belgien gesetzlich **erlaubt, an Embryonen innerhalb von 14 Tagen nach der Befruchtung zu forschen**. Bedingung ist, dass mit der Forschung therapeutische Ziele verfolgt und Erkenntnisse über die Prävention oder die Behandlung von Krankheiten gewonnen werden. Auch die Gewinnung neuer Kenntnisse in den Bereichen Fruchtbarkeit, Sterilität und Organ-Gewebetransplantation stellen Gründe für die Forschung an Embryonen in vitro dar, wenn keine anderen Forschungsmethoden qualitativ gleichwertige Ergebnisse versprechen. **Die Herstellung von Embryonen eigens zu Forschungszwecken ist generell verboten, wird aber zugelassen, wenn die vorhandenen „überzähligen“ Embryonen nicht den Bedarf des Forschungsvorhabens decken.**



Created with mapbox.net ©

**Fig. 1** Restrictive and prohibitive stem cell policy worldwide. Permissive policy was defined as a policy which specifically permits somatic cell nuclear transfer (SCNT) under certain conditions. Restrictive policy was defined as one which prohibits SCNT, permits the use of hESC research using supernumerary in vitro fertilisation embryos or only permits hESC research on a limited number of lines. Prohibitive policy was defined as one in which research on hESCs or their products was prohibited. Given the differences in policy between federal states in the US, this country was omitted from the calculation of the percentage of countries with restrictive or prohibitive hESC policy. Based on data from the Hinxton Group



# Zusammenfassung

---

- **Stammzellen** können sich **selbst replizieren** und bilden die Grundlage für **Zelldifferenzierung**.
  - embryonale Stammzellen - **Pluripotent**
  - Körper-/Gewebestammzellen – **Multipotent oder Unipotent**
  - induzierte pluripotente Stammzellen – **Pluripotent**
- **iPS-Zellen** sind in vitro reprogrammierte somatische Zellen
- Gewebestammzellen sind die Grundlage für **3D-Organoid**.
- **Stammzellnischen** bieten eine essentielle Mikroumgebung für Stammzellen.
- Stammzellforschung hat das Ziel Stammzellselbsterneuerung, Differenzierungsprozesse und Krankheiten besser verstehen zu können. Erkenntnisse dienen der Entwicklung neuer Test und zellbasierten Therapien.
- Stammzelltherapien basieren auf Gewebestammzellen oder pluripotenten Stammzellen.