

4. Doppelstunde 3.11.2021

ESF-I/9 WS2021/22

## 4. Entstehung der Stammzellforschung - Historischer Überblick

4.1. Welche Befunde und Überlegungen führten zur Entdeckung der Stammzellen?

4.2. Welche Arten von Stammzellen gibt es?

Die Geschichte der Stammzellenforschung ist eng  
verbunden mit der Geschichte der Embryonenforschung.

Und

Inter-disziplinäre Forschung war entscheidend für Erfolge.

4.1. Welche Befunden und Überlegungen führten zur Entdeckung der Stammzellen?

4.1.1. Anatomie und Gynäkologie → Cancer stem cells

Ende 19 Jhd. ca. 1890 Beschreibung von Stammzelltumoren in den Gonaden als embryonen-ähnliche Körperchen „Embryoid bodies“ durch

[Heinrich W.G. von Waldeyer-Hartz](#) 1836–1921, Anatom und  
[Hans H.J. Pfannenstiel](#) 1862-1909, Gynäkologe.

ca. 1930 Terato-Carcinoma Cells (TCCs) von embryonalen Keimbahnstammzellen ausgehend

1972 Embryonal Carcinoma Cells (ECCs) erste Zelllinien. [Gail Martin](#) und [Martin Evans](#);  
F9 Zellen benötigen STO Fibroblasten (fbs)

1997 [Dominique Bonnet](#) und [John Dick](#) Cancer stem cells (CSCs) als Hypothese bei allen Krebsarten; bis heute nicht beweisbar, weil nicht isolierbar.

Ankündigung von 7. Oktober 2017

Prostatakarzinomstammzellen, <a href="#">Tarik Regad</a> ; Nottingham	2021 nix
Lungenkarzinomzelllinie, <a href="#">Yasunori Okada</a> ; Tokyo	2021 nix
Eierstockkarzinom (?) <a href="#">Virginia Tirino</a> ; Neapel.	2021 nix

Human Small Cell Osteosarcoma Cancer Stem Cell Line, <a href="#">Maria Luisa Brandi</a> , 2016	2021 nix
Pancreatic Cancer Stem Cell Line, <a href="#">Kenichiro Hasumj</a> , 2016	2021 nix
lung cancer stem cell line BKZ1, <a href="#">Morris Beshay</a> , 2019	2021 nix

#### 4.1.2. Hämatologie: Blutstammzellen und Knochenmarkstransplantationen

- 1956 1. Blut Transplantation zur Heilung von speziellen Formen der Leukämie; [Edward Donnal Thomas](#), USA; 1990 Nobelpreis
- Seit ca. 1960 Allogene Transplantation bei Zwillinge und Geschwister erfolgreich
- 1968 Erste allogene Knochenmarkstranplantration von fremden Spender
- ~1990 Entdeckung der Nabelschnurblut-Stammzellen → Entstehung der Stammzellbanken
- ~2001 Hämatopoetische- und mesenchymale Stammzellen des Knochenmarks (autolog gewonnen durch Stammzellapherese) für die Therapie des Herzinfarktes, bis heute nicht erfolgreich.
- 2007 Erste Behandlung von Leukämie des Kindes mit autologen Nabelschnurblutzellen.

Georg Weitzer



3

#### 4.1.3. Biologische Embryonenforschung

- 1939 1. Explantation von Hasen Blastozysten
- 1958 Induzierte Teratocarcinomas durch ektopische Blastozysten; [Roy Stevens](#) und [Barry Pierce](#)
- 1951 - 1960 Klonen des Frosches; [John Gurdon](#); Beweis das die gesamte Erbinformation während der Entwicklung eines Organismus erhalten bleibt. Nobelpreis 2012
- 1965 Erste Experimente mit der Inneren Zellmasse (ICM) der Maus, Implantationsversuche
- 1967 Erste PID am Hasen; [Robert Edwards](#) and [David Gardner](#)

Georg Weitzer



4

#### 4.1.4. Reproduktionsmedizin

- (1960 – 1978) Vergebliche Versuche der In vitro Fertilisation und Einnistung beim Menschen
- 1978 England 1. Baby: Louise Brown, nach IVF geboren; [Robert Edwards](#) und [Patrick Steptoe](#) 2010 Nobelpreis
- 1982 in Österreich 1. erfolgreiche IVF nach 680 Fehlversuchen [Wilfried Feichtinger](#)
- Heute Erfolgsrate ca. 16-25% der Einnistungsversuche. Aber nur 3,5% der Zygoten werden auch ein Mensch!
- 1990 [ Erste Präimplantations-Diagnostik (PID) Houston, Texas; N. Engl. J Med. 1992, 327, 905-909.]
- Ab 2005 Präimplantations-Diagnostik in Österreich: <http://www.wunschbaby.at>

#### 4.1.5. Stammzellforschung

- 1981 Maus 1. Embryonale Stammzelllinie (ESCs); [Martin Evans](#) und [Matthew Kaufman](#) benötigen STO Fibroblasten und Leukämie Inhibitions Faktor (LIF)
- 1984 Erste Transgene Maus mit Stammzellengenom. [Allan Bradley](#) → Reverse Genetics; 2007 Nobelpreis für Physiologie und Medizin: Transgene Maus; [Mario Capecchi](#), [Oliver Smithies](#), [Martin Evans](#) Knock-out (KO) Mäuse
- 1995 ESCs des Rhesus Affen (1. Primat); [James A. Thomson](#)
- 1998 ESCs des Menschen; [James A. Thomson](#)
- 2004 ESC des Hundes
- 2013 ESC aus geklonten menschlichen Blastozysten

#### 4.1.6. Stammzelltherapie

- ab 1968 Transplantation von Hämatopoetische Stammzellen-enthaltende Zellpopulationen
- ab 2001 Autologe Knochenmarkzellmischungen zur Linderung des Herzinfarktes  
> 1000 Versuche alleine in Deutschland: LVEF+3.5% = keine Verbesserung, ca.2015 abgebrochen.
- ab 2009 Oligodendrozyten aus hESCs für die Heilung des Rückenmarks nach Querschnittlähmung Geron, USA; 2011 kommentarlos abgebrochen  
<http://www.geron.com/> (12.10.2011) und → 10.10.2017 „Cancer therapy company“
- ab 2011 Retinazellen aus hESCs gegen Maculadegeneration, 2017 alle 3 Opfer vollkommen erblindet (FL, USA) - DFA alles eingestellt. Siehe Therapie der Stargardt Erkrankung  
<http://www.advancedcell.com/> (12.10.2011) → [www.Advancell.com](http://www.Advancell.com) (10.10.2017).
- 2014 Mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark für die Kniescheibenregeneration
- ab 2014 Retinazellen aus hiPSCs, Tokyo, 2017, kein Effekt!

Georg Weitzer



7

#### 4.1.7. Somatic cell nuclear transfer (SCNT) = Klonen

- 1981 Somatic cell nuclear transfer (SCNT) bei der Maus durch [Karl Illmensee](#); Genf (war nicht reproduzierbar)
- 1996/7 1. Schaf; Dolly [Ian Wilmut](#) aber: [Keith Campbell](#); Roslin Institute, Edinburgh, Scotland (Dolly lebte nur 7 Jahre, Lebenserwartung bei Schafen 12 Jahre)
- 1998: 8 Kühe, [Yukio Tsunoda](#), Nara Japan
- 1997-1998 1. Maus; Cumulina; [R. Yanagimachi](#), Hawaii, USA (1991 aus Blastomerenkerne)
- 2000 1. Schwein [H. S. Campbell](#), UK Effizienz < 5%
- 2001-2002 1. Katze, CC (Carbon copy), College Station Texas
- 2004 /5 Erste humane Klone bis zum Blastozystenstadium [Hwang Woo-suk](#), Südkorea  
(Sehr wahrscheinlich Betrug, aber Partenogenese dürfte erstmals bei menschlichen Eiern ex vivo funktioniert haben.)
- 2013 1. Somatic cell nuclear transfer (SCNT) beim Menschen (Kerne aus Kinderzellen)  
[Shoukhrat Mitalipov](#) Oregon, USA Effizienz < 1%
- 2014 Erstmals erfolgreich ein SCNT mit humanen Zellkernen von Erwachsenen von [Dieter Egli](#), NY und bestätigt durch [Dong Ryul Lee](#), Südkorea
- 2014 [Robert Lanza](#) reproduktives Klonen von Menschen (nicht erfolgreich) Advanced Cell Technology (ACT) near Boston
- 2015 mntESCs werden wegen fremder Mitochondrien abgestossen; [Sonja Schrepfer](#); Hamburg
- 2017 Nachweis, dass SCNT mit Zelltherapie kombinierbar ist. Mensch (Diabetiker) → diabetische Maus → nicht mehr Insulinpflichtig von [Dieter Egli](#)

Georg Weitzer



8

#### 4.1.8. Induzierte pluripotente Stammzellen

- 2006 iPSCs [Shin'ya Yamanaka](#) und [Rudolf Jänisch](#), ... ESC-ähnliche Stammzellen aus Fibroblasten, Magen­zellen, Fettzellen, etc. mit Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc transfiziert. Effizienz bis heute! < 0,1%
- ab 2007 laufender Ersatz einzelner Transkriptionsfaktoren durch kleine synthetische Moleküle die verschiedenste Signalübertragungswege inhibieren und epigenetische Modifikationen der DNA rückgängig machen. Z.B. RepSox für Sox2
- 2013 Pure chemical induced pluripotent stem cells (ciPSCs); [Hongkui Deng](#), Peking
- 2015 Naive iPSCs erlauben die Herstellung von Mäusen durch Tetraploidaggregation
- 6/ 2011 Selbst isogene hiPSCs haben deutlich unterschiedliche Eigenschaften (S. Yamanaka)
- 10/2021 hiPSCs haben im Vergleich zu hESCs deutliche quantitative Unterschiede im Proteom

Georg Weitzer



9

#### 4.1.9. Somatische (adulte) Stammzellen

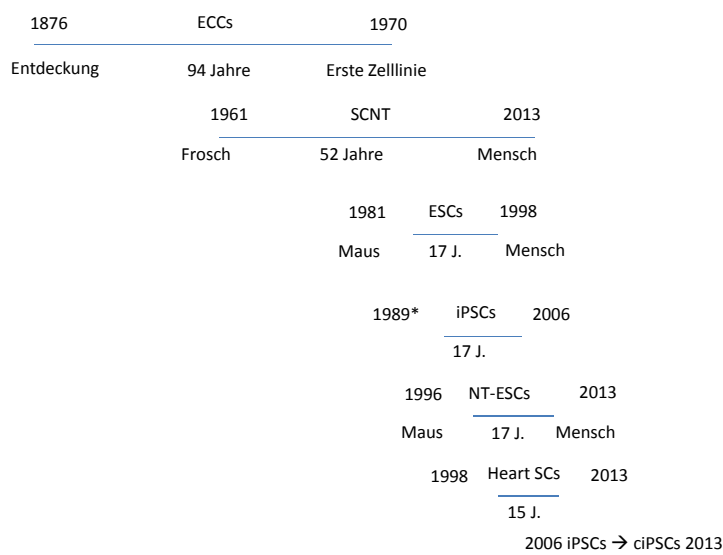
- 1956 Blutbildende Stammzellen
- 1998 Hirnstammzellen; [Sally Temple](#)
- 1998 Herzstammzellen; [Piero Anversa](#), Boston
- 2000 Stammzellen in den Gonaden der Fruchtfliege
- 2006 Darmstammzellen, [Hans Clevers](#), Utrecht
- Ab dann laufend Stammzellen in, Haarwurzeln, Fett, Milchdrüse, Augenlinsen, .. aufgefunden
- 2015 Leber
- Heute „überall“ auffindbar, aber derzeit keine Stammzelllinien (weil Nischen nicht bekannt) außer
- 2013 Herzstammzellen aus Mäusen, - aber leider von anderen Labors nie reproduziert.

Georg Weitzer



10

## 4.1.10. Entwicklungsdauer der Methoden die zur Etablierung von Stammzelllinien führten



\* Harold Weintraub 10T1/2 + MyoD = Myoblasts



11

Georg Weitzer

## 4.2. Klassifikation der Stammzellen und Stammzelllinien

- Embryonale Stammzellen                    ESCs
  - Primäre Keimbahnzellen                    PGCs
  - Embryonale Keimzellen                    EGCs
  - Embryonale Teratokarzinomzellen        ETCs
  - Somatische Stammzellen                    SSCs
    - Kardiovaskuläre Vorläuferzellen        CVPCs
    - Adipose tissue derived SCs                ADSCs
  - Knochenmarkstammzellen                    HSCs
    - Hämatopoetische Stammzellen            HSCs
    - Mesenchymale Stammzellen                MSCs
  - Induzierte pluripotente Stammzellen      iPSCs
  - Chemisch induzierte Stammzellen        ciPSCs
  - Geklonte embryonale Stammzellen        ntESCs
  - Krebsstammzellen                            CSCs
- Präfix m, murine (mouse); h, human, r, rat, i, induced



12

Georg Weitzer