

1. Entstehung der Stammzellforschung: Ein historischer Überblick

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

2. Teil

Georg Weitzer



1

1.6. Stammzelltherapie

ab 1968 Transplantation von Hämatopoetische Stammzellen-enthaltende Zellpopulationen

ab 2001 bis 2015 Autologe Knochenmarkzellmischungen zur Linderung des Herzinfarktes
> 1000 Versuche alleine in Deutschland: LVEF+3.5% = keine Verbesserung

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.Advancecell.com (10.10.2017).

2014 Mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark für die Kniescheibenregeneration

ab 2014 Retinazellen aus hiPSCs, Tokyo, 2017, kein Effekt!

Georg Weitzer



2

1.7. Somatic cell nuclear transfer (SCNT) = Klonen

1981 Somatic cell nuclear transfer (SCNT) bei der Maus durch [Karl Illmensee](#); Genf (war nicht reproduzierbar)

1996-1997 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 and 2005, 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 wurde 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 mcESCs werden wegen fremder Mitochondrien abgestossen; [Sonja Schrepfer](#); Hamburg

2017 Nachweis, dass SCNT mit Gentherapie kombinierbar ist Mensch (Diabetiker) → diabetische Maus nicht mehr Insulinpflichtig von [Dieter Egli](#)

Georg Weitzer



3

1.8. Induzierte pluripotente Stammzellen

2006 iPSCs [Shin'ya Yamanaka](#) ESC-ähnliche Stammzellen aus Fibroblasten, Magenzellen, Fettzellen, etc. mit Oct4, Sox2, Klf4 und c-Myc transfiziert. Effizienz < 0,1%

ab 2007 laufender Ersatz der Transkriptionsfaktoren durch kleine synthetische Moleküle die verschiedenste Signalübertragungswege und epigenetische Modifikationen der DNA inhibieren. Z.B. RepSox für Sox2

2013 Chemical induced pluripotent stem cells (ciPSCs); [Hongkui Deng](#), Peking

Georg Weitzer



4

1.9. Somatische (adulte) Stammzellen

1956 Blutbildende Stammzellen

1989 Hirnstammzellen; [Sally Temple](#), Miami, FL

1998 Herzstammzellen; [Piero Anversa](#), Boston, MA

2000 Stammzellen in den Gonaden der Fruchtfliege

Ab dann laufend
Stammzellen im Darm, Haarwurzeln, Hirn, Fett, Milchdrüse, .. aufgefunden

Aber Leber erst 2015 - Heute „überall“ auffindbar.

Aber derzeit keine Stammzelllinien (weil Nischen nicht bekannt) außer

2013 Herzstammzellen aus Mäusen, - von anderen Labors bis jetzt nicht reproduziert.

Georg Weitzer



5

1.10. Klassifikation der Stammzellen und Stammzelllinien

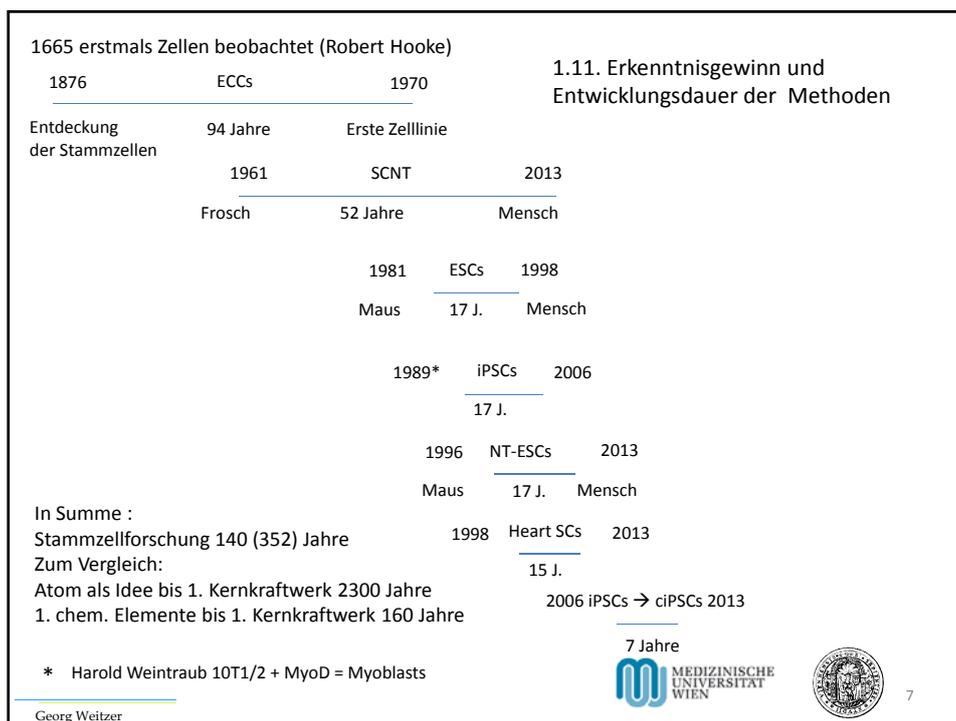
Gebräuchliche Englische Abkürzungen

• Embryonale Stammzellen	ESCs
• Primäre Keimbahnzellen	PGCs
• Embryonale Keimzellen	EGCs
• Embryonale Teratokarzinomzellen	ETCs
• Somatische Stammzellen	SSCs
• Kardiovaskuläre Vorläuferzellen	CVPCs
• Knochenmarkstammzellen	
• Hämatopoetische Stammzellen	HSCs
• Mesenchymale Stammzellen	MSCs
• Induzierte pluripotente Stammzellen	iPSCs
• Chemisch induzierte Stammzellen	ciPSCs
• Geklonte embryonale Stammzellen	cESCs
• Krebsstammzellen	CSCs

Georg Weitzer



6

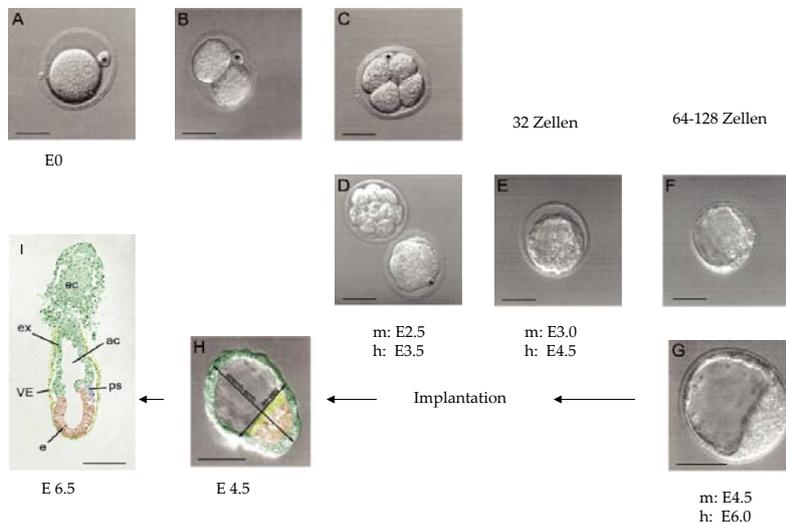


2. Herstellung von embryonalen Stammzellen

- 2.1. Die Entstehung von Stammzellen im Laufe der Ontogenese
 - 2.1.1. Die frühe Embryonalentwicklung der Eutheria (Placentales) am Beispiel der Maus
(später 2.1.2. Entstehung der somatischen Stammzellen im adulten Organismus)
- 2.2. Die Herstellung von embryonalen Stammzelllinien

2.1.1. Die frühe Embryonalentwicklung der Eutheria

Prägastrulationsentwicklung der Zygote

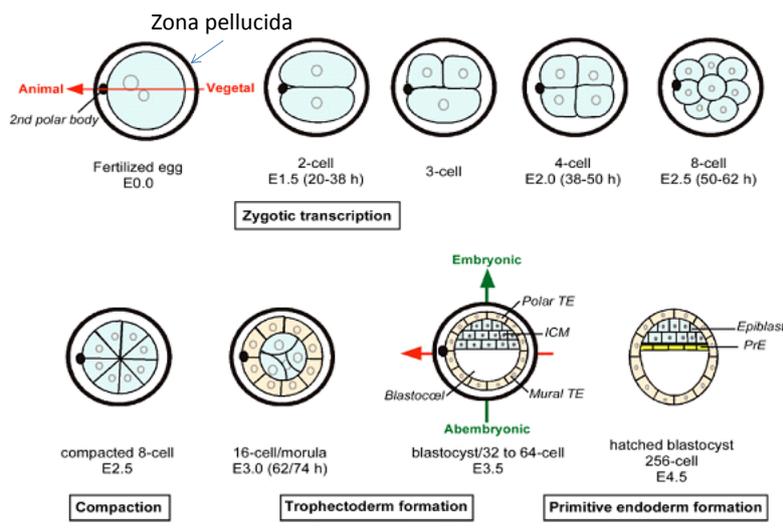


Georg Weitzer



9

Prägastrulationsentwicklung der Zygote (schematisch)

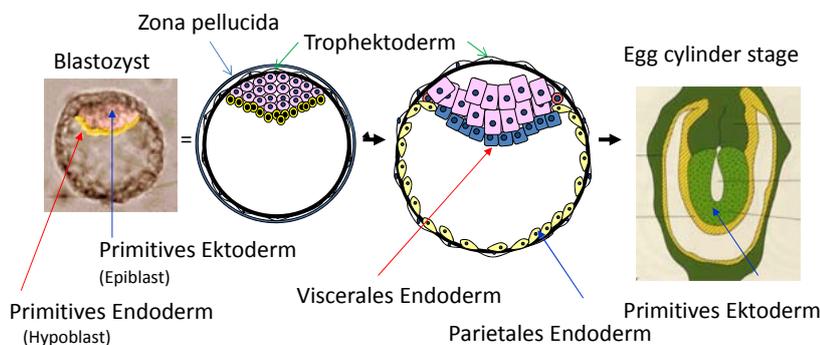


Georg Weitzer



10

Peri-implanationsentwicklung des Blastozysten:
Entstehung des extra-embryonalen primitiven Endoderms und
dessen Derivate, des visceralen und parietalen Endoderms.



Georg Weitzer



11

Downloaded from <http://rstb.royalsocietypublishing.org/> on November 4, 2016

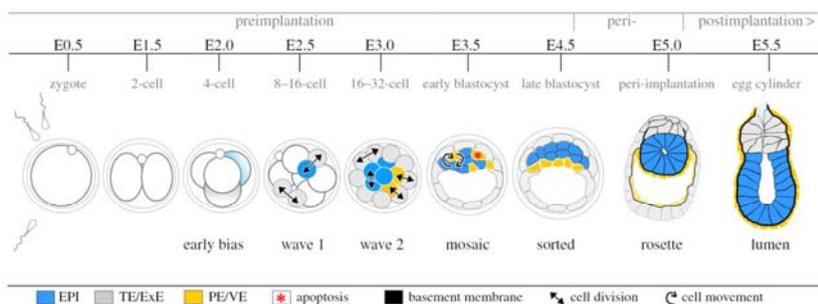


Figure 1. Overview of early mouse development. Embryonic and extraembryonic cells are specified in the preimplantation embryo by two cell fate decisions. In the first cell fate decision, waves of cell divisions create inside and outside cells. Outside cells give rise to extraembryonic trophoblast (TE), while inside cells form the pluripotent inner cell mass (ICM). In the second cell fate decision, cells of the ICM are segregated into the extraembryonic PE and the pluripotent epiblast (EPI) that will later give rise to all tissues of the body. These fate decisions are influenced but not determined by heterogeneity between individual cells within the embryo that is established by the 4-cell stage (shown by different shading of cells). At E4.5, the embryo initiates implantation and over the next 24 h invades the maternal tissues, rapidly proliferates and transforms into an egg cylinder. This new form serves as a foundation for EPI patterning, laying down the body axis and establishment of the germ layers. ExE, extraembryonic ectoderm; PE, primitive endoderm; VE, visceral endoderm.

Georg Weitzer



12