

Das dynamische Gehirn

Neurale Stammzellen als Hoffnungsträger für die Therapie neurologischer Erkrankungen

Das Gehirn galt jahrzehntelang als relativ statische Struktur; insbesondere die Überzeugung, dass im erwachsenen Gehirn keine neuen Nervenzellen mehr gebildet werden, hielt sich fest und starr – trotz verschiedener »Umsturzversuche« in den 1960er (Joseph Altman) und den 1970er (Michael S. Kaplan) Jahren. Inzwischen ist der Paradigmenwechsel in der zellulären Neurobiologie vollzogen: Die Theorie der adulten Neurogenese ist experimentelle Praxis geworden. Eingeleitet wurde die Erosion des statischen Modells vor 15 Jahren durch Fortschritte in der Entwicklungsbiologie des zentralen Nervensystems (ZNS), unter anderem durch die Stammzellforschung.

Neue Nervenzellen im adulten Gehirn?

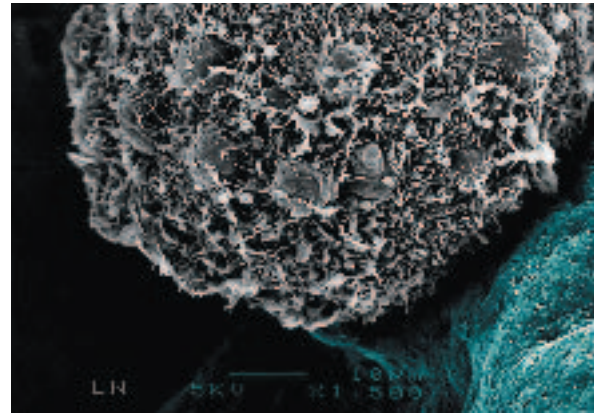
Stammzellen stellen eine undifferenzierte Population von Zellen dar, die sich durch Teilung selbst erhalten (Selbsterneuerung) und in alle Zelltypen des jeweiligen Gewebes, das heißt im Gehirn in Nerven- und Gliazellen, entwickeln können (Multipotentialität). Die neuen Erkenntnisse über neurale Stammzellen des embryonalen Zentralnervensystems (ZNS) führten, zusammen mit signifikanten methodischen Verbesserungen, dazu, dass die Theorien der adulten Neurogenese wieder neu aufgegriffen wurden.

Die Entstehung von neuen Nervenzellen im adulten Gehirn konnte zuerst bei Singvögeln überzeugend nachgewiesen werden. Durch eine Reihe eleganter Experimente zeigte das Labor um Ferdinand Nottebohm, Rockefeller University, New York, USA, dass die Produktion neuer Nervenzellen (Neurone) bei Kanarienvögeln für unterschiedliche Gesangsmuster und Melodien verantwortlich ist. Lange Zeit glaubte man, diese Vorgänge seien auf niedere Wirbeltiere beschränkt. Doch verbesserte Nachweismethoden für neu gebildete Zellen bestätigten das Konzept der adulten Neurogenese so überzeugend, dass es sich inzwischen durchgesetzt hat.

Darüber hinaus entwickelten Brent Reynolds und Samuel Weiss 1992, University of Calgary, Kanada, eine Methode, mit der neurale Stammzellen aus dem adulten Gehirn in Kultur gehalten werden können **1**. Dies eröffnete neue Möglichkeiten, fundamentale Eigenschaften von Stammzellen zu untersuchen, darunter insbesondere solche Faktoren, die ihre Differenzierung zu spezialisierten Zellen beeinflussen. Durch diese Erkenntnis öffnete sich auch im Bereich der Transplantationsmedizin ein neues Kapitel, da jene Stammzellpopulation eine vielversprechende Therapieoption für verschiedene Krankheiten, zum Beispiel Parkinson, darstellt. Bei der Parkinson-Krankheit stirbt eine bestimmte Art von Nervenzellen ab, die unter anderem Bewegungen steuert. Bei experimentellen Operationen wurden Vorläufer dieser Nervenzellen – aus menschlichen Embryonen gewonnen – in die betroffenen Gehirnregionen transplantiert. Danach ließen sich bei einigen Patienten erhebliche Verbesserungen der krankheitsbedingten Defizite beobachten. Für eine breitere Anwendung einer solchen Therapie wäre es jedoch unbedingt notwendig, eine andere Quelle für diese Vorläuferzellen zu finden.

Neurogenese bei Säugern und dem Menschen

Mittlerweile ist bei allen untersuchten Säugetieren, einschließlich des Menschen, der Vorgang der Neurogenese nachgewiesen worden. Die zwei Hauptregionen, in denen neue Nerven entstehen, sind die subgranuläre Zone des Gyrus dentatus im Hippocampus, eine Struktur, die bei der Gedächtnisbildung und anderen kognitiven Funktionen eine zentrale Rolle spielt, sowie die subventrikuläre Zone der lateralen Ventrikel, in der sich neuronale Vorläufer herausbilden, die dann in die Schaltstelle zwischen Riechorgan und Gehirn, den olfaktorischen Bulbus, wandern. Dort werden sie in die vorhandenen Strukturen eingebaut, wobei der zuletzt genannte



1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer »neurosphere«: Diese neuronalen Stammzellen sind *in vitro* aus einer einzelnen Zelle hervorgegangen. Sie sind undifferenziert und können sich in jeden Zelltyp des erwachsenen Zentralnervensystems entwickeln.



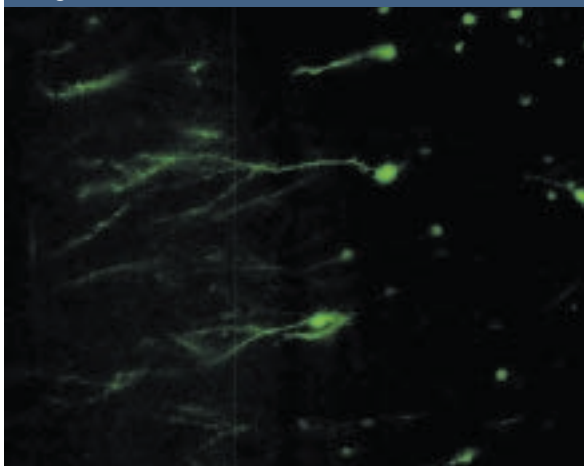
2 Die neurogenen Regionen sind durch transparente Balken unterlegt. Links und rechts finden sich die zugehörigen mikroskopischen Aufnahmen von Querschnitten durch diese Areale. Die Zonen aktiver Zellteilung sind gelb markiert.

Vorgang beim Menschen noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte **2**.

Hoffnungsträger Stammzellen

Warum haben Stammzellen einen solchen Siegeszug angetreten, und dies nicht nur in den Neurowissenschaften? Zum einen sind sie ein exzellentes »mikroentwicklungsbiologisches System«, das heißt, fundamentale Fragen, wie die Regulation der Zellentwicklung und -differenzierung, lassen sich mit Stammzellen sehr gut in Zellkulturen untersuchen. Zum anderen sind es aber natürlich die Möglichkeiten für eine therapeutische Anwendung, zum Beispiel bei neurodegenerativen Erkrankungen, die die Aufmerksamkeit und Hoffnung von Fachwelt und Öffentlichkeit auf die Stammzellmedizin lenken. Für solche Therapien gibt es zwei grund-

Neugebildete Nervenzellen im Bulbus olfactorius der Maus.



Die Markierung erfolgt durch die einzelne Injektion eines Retrovirus, das sich teilende Zellen infiziert, in denen dann ein grün fluoreszierendes Protein exprimiert wird. Die Vielzahl der markierten Neuronen zeigt, wie hoch die Zahl der täglich neu gebildeten Nerven ist.

sätzliche Optionen: Zum einen können Stammzellen, oder daraus abgeleitete spezialisiertere Zellen, transplantiert werden, mit dem Ziel, durch Verletzung oder Krankheit zerstörtes Gewebe zu ersetzen. Hierbei stellt sich allerdings die Frage, welche Quelle für transplantierbare Stammzellen geeignet wäre. Einen potenziellen Kandidaten stellen embryonale Stammzellen dar. Diese sind totipotent, das heißt, aus ihnen lässt sich ein kompletter Organismus rekonstituieren. Eine Reihe von Forschergruppen hat bereits gezeigt, dass sich aus embryonalen Stammzellen neurale Stammzellen beziehungsweise differenziertes neurales Gewebe generieren lässt. Obwohl diese Möglichkeit der Zellgewinnung für Transplantationen im Moment die am erfolgversprechendste ist, ist diese Forschung in Deutschland durch gesetzliche Hürden stark eingeschränkt.

Die zweite Möglichkeit einer Therapie ist die Rekrutierung endogener, das heißt bereits im Gewebe vorhandener, Stammzellen. Diese könnten selektiv stimuliert werden und zu einer Regeneration von Verletzungen des Zentralnervensystems beitragen. Unsere Forschungen am Edinger-Institut konzentrieren sich vor allem auf Aspekte dieser zweiten Variante. Wir untersuchen die Vorgänge, die dazu führen, dass endogene neurale Stammzellen nach Verletzungen im Gehirn aktiviert werden. Bei niederen Säugetieren erhöht sich die Zellteilung zunächst in den proliferativen Zo-

nen, in denen neue neuronale Vorläuferzellen gebildet werden, wie Studien dokumentieren. Abhängig von der Art der Verletzung reagieren diese Zellen jedoch unterschiedlich. Das Spektrum reicht von einer verstärkten Produktion so genannter Gliazellen, die zum Beispiel bei traumatischen Verletzungen zur Narbenbildung führen. Darüber hinaus können in bestimmten Gehirnarealen – dem Hippokampus und im olfaktorischen Bulbus – auch Nervenzellen neu gebildet werden. Es ist aber auch möglich, dass Nervenzellen in Gebiete des Gehirns einwandern beziehungsweise an Orten entstehen, in denen man bisher keine natürliche Neurogenese nachweisen konnte. Diese Befunde sind besonders für mögliche Therapien bei neurodegenerativen Erkrankungen interessant, da sich natürliche regenerative Prozesse auf diese Weise eventuell verstärken lassen **3**.

Verletzungen setzen Reaktionskaskade in Gang

Bisher beschränkt sich unser Wissen über die Reaktion von Stamm- oder Vorläuferzellen auf einige wenige Studien. Über die Vorgänge, die diese Prozesse initiieren und regulieren, ist so gut wie nichts bekannt. Daher konzentrieren wir uns in unseren Untersuchungen auf sehr frühe Prozesse, die unmittelbar nach einer Verletzung in Gang gesetzt werden. Die erste zelluläre Reaktion auf Verletzungen erfolgt in der Regel recht schnell. Zunächst erhöht sich dabei die Zellteilungsrate in den Hirnarealen mit der höchsten Stammzellendichte, den lateralen Ventrikeln. Diese Reaktion ist räumlich zur Verletzung hin ausgerichtet, das heißt, die der Verletzung am nächsten liegende Region reagiert. Welche Signale diese Reaktionen induzieren, welche Zellen das eigentliche Ziel dieser Signale sind, und ob die Population der Stammzellen expandiert oder gleich bleibt, ist bisher weitgehend unbekannt.

Zur Beantwortung dieser Fragen vergleichen wir zu einem definierten Zeitpunkt die Genexpression (Art und Anzahl der aktiven Gene) dieser Stammzellregionen aus gesunden Mäusen mit der von Tieren, in denen ein Schlaganfall künstlich durch den Verschluss einer Hirnarterie induziert wurde. Dabei kön-

nen wir feststellen, welche Gene unterschiedlich reguliert werden. Die entsprechenden Gene werden danach weiteren Tests unterzogen, um ihre Funktion genau zu untersuchen.

Von Tiermodellen und ihrer Übertragbarkeit

Alle oben genannten Fragen lassen sich natürlich nur an Tiermodellen erforschen. Inwieweit sich die gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen, untersuchten wir an menschlichem Gewebe. Wir konnten dabei feststellen, dass sich die zelluläre Architektur der lateralen Ventrikel bei Menschen und niederen Säugetieren so stark unterscheidet, dass Vorsicht geboten ist, Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen auf den Menschen zu übertragen. Allerdings konnten auch beim Menschen Zellen mit Stammzellpotenzial *in vitro* nachgewiesen werden. Die Rolle, die diese Stammzellpopulation bei der Neurogenese im menschlichen Gehirn spielt, ist allerdings noch unklar.

Das Gehirn hat eine gewisse Kapazität, sich selbst zu regenerieren. Die Vorgänge, die Verletzungsreaktionen auslösen und steuern, sind weitgehend unerforscht. Hier bedarf es dringend eingehender Untersuchungen, da diese die Voraussetzung für eine mögliche spätere Stammzelltherapie beim Menschen darstellen. Unsere Untersuchungen, in Kooperation mit der Neurochirurgischen Abteilung des Frankfurter Universitäts Klinikums unter der Leitung von Prof. Dr. Volker Seifert in Frankfurt und Dr. Conny Brendel, Uniklinikum Marburg, werden hoffentlich weitere Einsichten in diese Vorgänge, vor allem beim Menschen, geben. ♦

Der Autor

Dr. Stefan Momma studierte Biologie und Biochemie an den Universitäten Osnabrück und Sussex in Brighton, England. Nach einem zweijährigen Exkurs in Science Policy Studien mit Arbeitsaufenthalt in Karlsruhe und einem Masters of Science in »Science and Technology Policy« an der Science Policy Research Unit (SPRU) der Sussex University kehrte er zurück ins Labor und promovierte am Karolinska-Institut in Stockholm bei Jonas Frisén auf dem Feld der neuralen Stammzellforschung. Seit 2002 ist er Leiter einer Nachwuchsgruppe am Edinger-Institut der Universität Frankfurt.