

Stammzellen verstehen

Die Konferenz

3 Therapie





3 Therapie

In diesem Modul erarbeiten die Schülerinnen und Schüler die Anwendungsmöglichkeiten der Stammzellenforschung in medizinischen Therapien. Wie Teilnehmer einer wissenschaftlichen Konferenz bereiten sie dafür eine Data Blitz Session und ein Expertengespräch vor.

Einführung

„Die Medizin hat große Fortschritte gemacht. Einige davon sind sogar dem Patienten zugute gekommen.“

Gerhard Kocher, Schweizer Politologe, Gesundheitsökonom und Aphoristiker, geboren 1939

90 Minuten

Aufgaben:
Data Blitz Session
Meet the Expert

Material:
Data Blitz Session A – F
Meet the Expert A
Meet the Expert B
Meet the Expert C

Data Blitz Session

Die Schülerinnen und Schüler stellen in fünf Gruppen jeweils eine mögliche Therapieform vor, die auf Stammzellen basiert. Dafür erhalten sie einen kurzen Informationstext, Hinweise auf weitere Recherche und eine Redestruktur, mit der sie die Forschungen zur Therapie kurz vorstellen können. Jeweils ein Gruppenmitglied hält den Vortrag. Die Blitzvorträge werden nacheinander vorgetragen.

30 Minuten Vorbereitung
5 x 3 Minuten Vortrag

5 Kleingruppen
Aufgabenblatt Data Blitz Session
Materialblätter Data Blitz Session
A - F

Meet the Expert

Die Schülerinnen und Schüler arbeiten sich in eine Fallstudie ein und stellen kurz vor, wie der Patient behandelt wurde. Die jeweils andere Gruppe stellt Fragen zu dem Fall. Anschließend können die Fälle miteinander verglichen werden. Gemeinsamkeiten und Unterschiede sollen dabei konkret benannt werden.

15 Minuten Vorbereitung
2 x 10 Minuten Vortrag
2 x 10 Minuten Fragen

2 Gruppen
Aufgabenblatt Meet the Expert
Materialblatt Meet the Expert A
Materialblatt Meet the Expert B
Materialblatt Meet the Expert C

Ausblick

„Unsere Konferenz geht weiter. Im nächsten Modul beschäftigen wir uns mit Genetik, einem Forschungsgebiet, das eng mit der Stammzellenforschung zusammenhängt.“





Data Blitz Session

In einer Blitz Session wird der aktuelle Forschungsstand in Kurzvorträgen präsentiert. Bei Konferenzen gibt es Vorgaben, wie lang diese Blitz-Vorträge sein dürfen.

AUFGABE Bereiten Sie einen 3-minütigen Vortrag zu Ihrem Thema vor. Alle Kurzvorträge werden in der Data Blitz Session nacheinander gehalten.

ZIEL Beantworten Sie in Ihrem Vortrag zwei Fragen:

1. Was ist bereits möglich?
2. Was wird vielleicht in Zukunft möglich sein?

TIPP Sie können diese Redestruktur für Ihren Kurzvortrag nutzen:

Einleitung: ... Menschen erkranken jährlich an ...
These: Wir können bereits vielen von ihnen helfen.
Stütze 1: Wir können...
Stütze 2: Wir arbeiten an...
Stütze 3: Risiken dabei sind...
These: So können wir Patienten mit ... helfen.

Data-Blitz-Themen

Data Blitz A: Hautverbrennungen
Data Blitz B: Leberversagen
Data Blitz C: Hornhauttrübung
Data Blitz D: Diabetes
Data Blitz E: Leukämie
Data Blitz F: Parkinson





Meet the Expert

Meet the Expert bedeutet, dass Konferenzteilnehmer anerkannte Experten direkt zu ihrer Forschung befragen können.

AUFGABE Sie sind Experte und haben eine erfolgreiche Fallstudie zur Konferenz mitgebracht. Erklären Sie, wie Sie es geschafft haben, den Patienten zu helfen.

ZIEL Ihre Erklärung soll das Verfahren genau klären.

TIPP Nutzen Sie eine Zeichnung während Ihrer Erklärung, um das Verfahren deutlich zu machen.

BONUS Vergleichen Sie die Therapie der beiden Patienten Jack Crick und Timothy Ray Brown miteinander. Worin unterscheidet sich die Behandlung?

Expert-Themen

Expert A: Jack Crick: SCID-X1

Expert B: Timothy Ray Brown: HIV

Expert C: Hassan: Epidermolysis bullosa





Data Blitz A: Hautverbrennungen

Epidermale Stammzellen gehören zu den wenigen Stammzelltypen, die bereits bei der Behandlung von Patienten zum Einsatz kommen. Dank einer Entdeckung, die 1970 von Professor Howard Green in den USA gemacht wurde, können einem Patienten epidermale Stammzellen entnommen, vervielfältigt und dazu genutzt werden, um neue Epidermis im Labor zu züchten. Diese Epidermis kann dann als Hauttransplantat für den Patienten verwendet werden. Inzwischen ist es Forschern in einem Labor gelungen, aus den Zellen eines kleinen Hautstücks in nur drei Wochen bis zu 20 Hauttransplantate je 60 Quadratzentimeter Größe wachsen zu lassen. Da die neue Haut aus körpereigenen Zellen gezüchtet wurde, wird sie auch nicht abgestoßen. Die Technik

wird hauptsächlich eingesetzt, um das Leben von Patienten zu retten, die großflächige Verbrennungen dritten Grades erlitten haben. Nur eine Handvoll klinischer Zentren sind in der Lage, diese kostspielige Behandlung erfolgreich durchzuführen. Allerdings ist es keine ideale Lösung. Mit dieser Methode kann ausschließlich die Epidermis ersetzt werden; die neue Haut besitzt keine Hautanhangsgebilde, wie Haarfollikel, Schweißdrüsen oder Talgdrüsen. Besonders das Fehlen der Schweißdrüsen beeinträchtigt die Patienten, denn sie haben somit keine normale Thermoregulation. Es wird intensiv daran geforscht, die Eigenschaften der gezüchteten Haut zu verbessern.

Lesen Sie weiter:

<http://www.eurostemcell.org/de/hautstammzellen-woher-kommen-sie-und-was-koennen-sie>

Data Blitz B: Leberversagen

Lange war die Lebertransplantation die einzige Therapiemöglichkeit bei akutem Leberversagen. Das soll sich bald ändern – dank Stammzelltherapie. Leberzellen (Hepatozyten) aus dem Labor können zur Überbrückung eingesetzt werden. Dazu wird die natürliche Leberausbildung genau erforscht, um sie auf die Leberzellzüchtung übertragen zu können. Wachstumsstoffe (Zytokine) werden hinzugegeben und Reagenzien entwickelt, die Zelleigenschaften

der Genexpression feinregulieren. Auch Mikro-RNAs, also nicht codierende RNA-Moleküle, können dabei eine wichtige Rolle spielen. Der Vorteil des Verfahrens: Es werden patienteneigene Zellen verwendet, so dass keine immunsupprimierenden Medikamente notwendig sind. Es wird auch daran geforscht, körpereigene Bindegewebszellen in der Leber so in Hepatozyten umzuwandeln, dass diese an dem Heilungsprozess teilnehmen.

Erfahren Sie mehr:

GSCN Kurzfilm - Die Leber: Therapie mit Stammzellen - Die Forschung von Prof. Michael Manns und Prof. Tobias Cantz (MH Hannover)
https://www.youtube.com/watch?v=J03ZRBsENww&feature=emb_logo





Data Blitz C: Hornhauttrübung

James Funderburgh von der Universität Pittsburgh hat zusammen mit Augenärzten aus Indien untersucht, ob Stammzellen genutzt werden können, um Hornhautverletzungen zu heilen. Für ihre Experimente verwendeten sie ursprünglich die Limbusstammzellen von verstorbenen Menschen. Der Limbus ist die Übergangszone zwischen Horn- und Lederhaut des Augapfels. Für die heutigen klinischen Anwendungen werden die Zellen vom Limbus des gesunden Auges der Patienten entnommen. Eine solche Biopsie kann nach Aussage der Forscher so

klein gehalten werden, dass sie das gesunde Auge nicht gefährdet. Die Zellen werden dann zunächst im Labor vermehrt, was heute problemlos möglich ist. Die Stammzellen werden anschließend mit einem Fibrinkleber direkt auf die verletzte Hornhaut aufgebracht. Die Transparenz und Sehfähigkeit kehrt innerhalb von vier Wochen zurück. Zu diesen Behandlungsmöglichkeiten gibt es inzwischen das für Patienten zugelassene Präparat „Holoclar“ auf dem europäischen Markt.

Lesen Sie weiter: *Ärzteblatt, 12. Dezember 2014 (Quelle),*
<http://mobile.aerzteblatt.de/news/61208.htm>
<https://www.eurostemcell.org/de/node/122>

Data Blitz D: Leukämie

Bei Leukämie haben die Blutstammzellen ihre Fähigkeit verloren, sich korrekt zu differenzieren. Die Zellen erneuern sich, ohne sich zu Spezialisten zu entwickeln. Die Leukämiezellen produzieren weiße Vorläuferzellen, die nicht ausreifen und nicht funktionstüchtig sind. Sie breiten sich im Knochenmark aus und stören die normale Blutbildung. Mit der Folge, dass das Blut nicht mehr genug Sauerstoff transportiert und seine Funktion der Wundheilung verliert. Zur Behandlung von Leukämie werden Blutstammzellen transplantiert. Dabei werden die Leukämie verursachenden körpereigenen Blutstammzellen mit allen

blutbildenden Zellen durch hohe Dosen von Chemotherapeutika oder Bestrahlung vernichtet. In einem zweiten Schritt werden die Blutstammzellen vom Patienten, die vorab gewonnen wurden, zurückgegeben (autolog) oder Blutstammzellen von einem passenden Spender (allogen) transplantiert. Die allogene Stammzelltransplantation ist notwendig, wenn die Leukämie in den patienteneigenen Blutstammzellen entstanden ist. Sie birgt allerdings die Gefahr einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host Disease, GvHD), bei dem die Immunzellen des Spenders die Organe des Patienten angreifen.

Erfahren Sie mehr:

GSCN Kurzfilm über die Zelltherapie mit CRISPR/Cas - Die Forschung von Hubert Serve (Universitätsklinikum Frankfurt)
https://www.youtube.com/watch?time_continue=3&v=mABK-fwnwNg&feature=emb_logo





Data Blitz E: Diabetes

Douglas Meltons Kinder haben Diabetes und müssen Insulin spritzen. Das will der international bekannte Harvard-Professor ändern.

Aus der Neuen Zürcher Zeitung, 07.10.16:

«Bei Diabetes Typ 1 fehlt nur ein einziger Zelltyp, der noch dazu eine absolute Spezialaufgabe in seinem Organ, dem Pankreas, ausübt: den Blutzuckerspiegel messen und bei Bedarf Insulin ausschütten. Das muss sich doch durch im Labor gezüchtete Ersatzzellen heilen lassen», war Melton schon damals überzeugt. Also machte er sich daran, diese Ersatzzellen zu züchten. (...)

Es sollte bis 2014 dauern, bis das Team in Harvard es schaffte, aus embryonalen Stammzellen wie auch aus iPS-Zellen funktionsfähige Betazellen herzustellen – der ersehnte Durchbruch. Die gezüchteten Betazellen messen Glukosekonzentrationen, produzieren Insulin und geben es bei Bedarf ab. Dies klappt sowohl in der künstlichen Umgebung einer Petrischale als auch in diabetischen Mäusen. Auch anderswo auf der Welt arbeiteten Forscher an diesem Ziel, schneller als Melton war niemand. Manche versuchen auch, Zellen direkt in der Bauchspeicheldrüse zu Betazellen umzuprogrammieren.

«Es gibt im Körper mindestens 70 Eiweiße, die die Entwicklung und Spezialisierung von Körperzellen aus embryonalen Stammzellen steuern. Wir mussten diejenigen finden, die Betazellen entstehen

lassen, und das in der richtigen zeitlichen Kombination und Konzentration», beschreibt Melton die größte Hürde.

Auch andere Fragen sind noch offen. So ist noch unklar, ob iPS- oder embryonale Stammzellen das bessere Ausgangsmaterial darstellen. Für standardisierte Therapien werden sich vermutlich Letztere durchsetzen, da man dort einmal eine Stammzelllinie und die daraus gezüchteten Betazellen durch alle Sicherheitschecks schicken und sie danach für jeden Patienten verwenden kann. Bei der Verwendung von iPS-Zellen, welche von dem zu behandelnden Patienten stammen, müssten die Sicherheitstests für jeden Patienten einzeln erfolgen – für die klinische Anwendung zu aufwendig und teuer.

Zudem weiß man noch nicht, wie viele neu gezüchtete Betazellen man zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels benötigt und wie lange diese im Körper funktionieren. Antworten auf solche Fragen könnte der Ende 2014 von der kalifornischen Firma ViaCyte gestartete, weltweit erste Therapieversuch mit Ersatzzellen für Diabetiker geben. Dabei wurden einigen Patienten aus Stammzellen gezüchtete und in Kapseln aus Biopolymeren verpackte Vorstufen von Betazellen implantiert. Erste Ergebnisse zeigen laut der Firma, dass zumindest manche der implantierten Zellen nach 12 Wochen reif sind. Wie gut sie funktionieren und wie lange sie überleben werden, ist noch ungewiss.

Lesen Sie weiter:

Neue Zürcher Zeitung, 07.10.16, Stephanie Lahrtz: Ein Vater forscht für seine Kinder.

<https://www.nzz.ch/wissenschaft/medizin/diabetes-und-stammzellen-ein-vater-forscht-fuer-seine-kinder-ld.120665>





Data Blitz F: Parkinson Verlorene Zellen ersetzen

Ärzte und Wissenschaftler sind der Ansicht, dass eine Zellersatztherapie auch bei der neurodegenerativen Erkrankung Parkinson funktionieren kann, und berufen sich dabei auf die Ergebnisse von Transplantationsstudien, die in den 1980er Jahren durchgeführt wurden. Skandinavische Wissenschaftler hatten bei vier Parkinson-Patienten Zellen aus den Nebennieren in das Gehirn verpflanzt. Die Nebennieren sitzen auf den Nieren und enthalten Zellen, die Dopamin und ähnliche Substanzen produzieren. Nach der Transplantation trat im Zustand der Patienten eine gewisse Besserung ein, die jedoch gering war und nicht lange anhielt. Dies war die erste Transplantation von Dopamin-produzierendem Gewebe in das menschliche Gehirn. Bei späteren Versuchen transplantierten Wissenschaftler aus Schweden, den USA und Kanada Dopamin-produzierende Neuronen von menschlichen Föten in Tiere und in Patienten und erzielten damit teils wesentliche, teils jedoch nur mäßige Verbesserungen. In einer Patientengruppe kam es zu Nebenwirkungen und in einigen Fällen ging die Krankheit mehr als ein Jahrzehnt nach dem Eingriff auch auf die transplantierten fetalen Zellen über.

Nach wie vor hoffen die Wissenschaftler, dass man den Beginn der Parkinson-Krankheit hinauszögern oder ihr Fortschreiten verlangsamen kann, indem man Zellen aus frühen Entwicklungsstadien des

Menschen in das Gehirn einbringt. Es steht jedoch nicht genug fetales Gewebe zur Verfügung, um die große Zahl an Parkinson-Patienten zu behandeln. Zudem wirft die Verwendung von Föten ethische Fragen auf. Stammzellen könnten als alternative Quelle neuer Zellen für Parkinson-Patienten dienen.

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) könnten dazu gebracht werden, Dopamin-produzierende Neuronen zu bilden, die man den Patienten transplantieren würde. Im Labor hat man Dopamin-produzierende Neuronen sowohl aus embryonalen Stammzellen von Mäusen als auch von Menschen hergestellt. Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) könnten im Labor aus ausdifferenzierten Hautzellen der Patienten hergestellt und dann zur Bildung Dopamin-produzierender Neuronen verwendet werden. 2010 behandelten amerikanische Wissenschaftler Ratten mit Neuronen, die mittels iPS-Verfahren aus menschlichen Hautzellen hergestellt worden waren. Die transplantierten Neuronen bewirkten bei den Ratten eine Verringerung der Parkinson-Symptome. Mäuse und Ratten brauchen jedoch weniger Neuronen als Menschen und es bleibt fraglich, ob dieser Ansatz beim Menschen funktioniert – klinische Studien sind hierzu weltweit in Vorbereitung. Zudem sind weitere Studien erforderlich, um zu belegen, dass die Behandlung mit den Zellen sicher ist und keine Tumore im Gehirn verursacht.

Lesen Sie weiter:

<http://www.eurostemcell.org/de/die-parkinson-krankheit-wie-koennen-stammzellen-helfen>





Patient Jack Crick

2004	geboren im Mai
2004	Die Diagnose X-SCID wird im September gestellt. Die Suche nach einem geeigneten Knochenmarkspender bleibt erfolglos. Die Behandlung durch eine Gentherapie mit patienteneigenen Blutstammzellen ist erfolgreich, selbst ohne Chemotherapie.
2011	Patient ist seither ohne Symptome.

Behandelnder Arzt

Bobby Gaspar, Great Osmond Street Hospital, London

X-SCID

SCID steht für „schwerer kombinierter Immundefekt“;

Schwächung des Immunsystems durch das Fehlen oder die fehlende Funktion von Lymphozyten; Mutationen in der Erbinformation (DNA) verursachen die Störung der T-Zellen-Entwicklung. Das Immunsystem der Patienten kommt nicht mit den Erregern in unserer normalen Umwelt zurecht und die betroffenen Kinder müssen daher in einer sterilen Umgebung leben.

Therapie

Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen (CD34-positiv); Einfügen des korrigierten Gens mit Hilfe eines retroviralen Vektors (aus dem Maus-Leukämievirus) im Reagenzglas; Stammzellen werden an den Patienten zurückgegeben.

Vorteile: Einsatz eigener statt fremder Zellen; geringe Abstoßungs- oder Unverträglichkeitsgefahr; kein passender Spender notwendig.

Diskussion

Das Einschleusen eines neuen Gens kann zu Veränderungen in den Eigenschaften der Zellen oder zu Entartungen (Krebs) führen. Es gab Fälle, in denen Patienten eine Leukämie entwickelt haben. Auslöser scheint der retrovirale Vektor zu sein. Geforscht wird zum Beispiel am Einsatz neuerer HIV-abgeleiteter lentiviraler Vektoren, die ein wesentlich besseres Sicherheitsprofil aufweisen.

Suchbegriffe

Bubble Boy, David Vetter





Patient Timothy Ray Brown

1966	geboren in Seattle, USA
1995	Diagnose: HIV positiv
bis 2006	Behandlung durch hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART): 600 mg Efavirenz, 200 mg Emtricitabine und 300 mg Tenofovir
2006	Diagnose akuter myeloischer Leukämie (AML); Behandlung durch Chemotherapie
2007	Behandlung durch allogene Stammzelltransplantation eines Spenders mit einer Mutation im Zelloberflächenrezeptor CCR5. Die Mutation verhindert, dass das HI-Virus in die Zellen eindringen kann.
seit 2007	HI-Virus nicht mehr in gängigen Verfahren nachweisbar
2008	erneuter Leukämie-Befund; zweite Stammzelltransplantation (gleicher Spender)
seit 2008	HI-Virus in gängigen Verfahren nicht nachweisbar; Leukämiebehandlung erfolgreich; Befund neurologischer Störungen

HLA-Typ: B57

Behandelnder Arzt

Dr. Gero Hütter, Benjamin-Franklin-Klinikum Charité Berlin (bis 2009)

Knochenmarkspender

HLA-Typ: B57

Mutation: Delta 32 auf dem Rezeptor CCR5

Diskussion

Unklar ist, ob dieser Einzelfall reproduzierbar ist. Das Verfahren ist sehr kostspielig. 2012 untersucht Steven Yukl (University of California, San Francisco) neun Milliarden Blutzellen des Patienten durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Er findet nach mehreren Versuchen Bruchstücke des Virus-Erbguts im Blutplasma.

Douglas Richman (University of California, San Diego) führt ebenfalls Blutuntersuchungen durch und findet keine Rückstände. Er hält Verunreinigungen beim Yukl-Test für möglich, zudem sei PCR höchstempfindlich und fehleranfällig.

Suchbegriffe

The Berlin Patient, Mississippi Baby, The London Patient





Patient Hassan

2008	geboren, 7 Jahre alt bei Therapiebeginn
2015	Infektion und chronische Wunden der Haut nach der Flucht aus Syrien nach Deutschland aufgrund einer genetischen Erkrankung Epidermolysis bullosa (Schmetterlingskrankheit)
2015-2016	Transplantation von 80 Prozent der Hautoberfläche. Der Patient ist seither weitgehend beschwerdefrei.

Behandelnder Arzt

Tobias Rothoef, Kinderklinik Bochum

Tobias Hirsch, Universitätsklinikum Bergmannsheil (Plastischer Chirurg)

Michele De Luca, Center for Regenerative Medicine der Universität Modena (Stammzellforscher)

Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa ist eine Erbkrankheit. Die betroffenen Kinder werden auch als Schmetterlingskinder bezeichnet, weil ihre Haut so empfindlich ist wie die Flügel von Schmetterlingen. Das liegt daran, dass die obere Hautschicht, die Epidermis, nur unzureichend in der darunterliegenden Hautschicht, der Dermis, verankert ist. Bei den Erkrankten ist das LAMB3 Gen fehlerhaft, welches das Protein Laminin-332 bildet.

Therapie

Einige Hautzellen des Jungen wurden zur Hautzüchtung an die italienischen Stammzellexperten in Modena geschickt. Diese schleusten ein gesundes LAMB3 Gen mit Hilfe von sogenannten retroviralen Vektoren in die Hautzellen ein. Dabei handelt es sich um gezielt für den Gentransport veränderte Viruspartikel. Die in dem Hautstück enthaltenen genmodifizierten Stammzellen wurden anschließend in einem Reinraumlabor weitergezüchtet, so dass große Hauttransplantate entstanden. In Deutschland transplantierten die Wissenschaftler das nachgezüchtete Gewebe in zunächst drei Operationen. Insgesamt ersetzten sie 80 Prozent von Hassans Haut. Diese neue Haut enthält etwa so viel Anker-Protein Laminin-322 wie gesunde Haut.

Diskussion

Europaweit sind etwa 35.000 Kinder von der Schmetterlingskrankheit betroffen. Die Schwere der Erkrankung ist sehr unterschiedlich. Eine Therapie, welche die Ursache behebt, gibt es bislang nicht. Grundsätzlich besteht bei Gentherapien allerdings auch das Risiko, dass sich das neue Gen an einer ungünstigen Stelle im Erbgut integriert. Dadurch können Regulationsprozesse in der Zelle gestört werden und Krebserkrankungen können die Folge sein.

Hassans Behandlung war riskant und aufwändig. Gerechtfertigt wurde sie durch die Schwere des Leidens und die Aussichtslosigkeit auf eine Linderung durch anderer Therapieformen.

Suchbegriffe

Stammzelltherapie Hassan, Schmetterlingskind

(<https://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/gentherapie-junge-erhaelt-neue-haut-a-1177073.html>)





Über die Unterrichtsreihe „Stammzellen verstehen – Die Konferenz für die Schule“

Mit dieser vierteiligen Unterrichtsreihe geben das German Stem Cell Network und die Schering Stiftung Lehrerinnen und Lehrern faktengeprüftes Wissen über Stammzellen an die Hand. Das frei verwendbare Material erlaubt Schülerinnen und Schülern ab Jahrgangsstufe 10, aktiv in die aktuelle Forschung einzutauchen. Das German Stem Cell Network sichert mit seinen wissenschaftlichen Experten die fachliche Qualität des Materials. Die Schering Stiftung nutzt ihre Erfahrung in der wissenschaftlichen Bildung, um junge Erwachsene mit neuen Methoden an aktuelle Forschungsthemen heranzuführen und in ihrem Interesse an Naturwissenschaften zu bestärken. Dieses Material steht online zur Verfügung: <http://www.stammzellen-verstehen.de>

