

Augsburger Allgemeine

Ulm. Die Ursachen der Stammzellalterung aufklären und auf diesem Wege neue Lösungsansätze finden, um Alterungsprozesse zu verlangsamen – das ist das Ziel von Professor Karl Lenhard Rudolph, der vor kurzem den Lehrstuhl für Molekulare Medizin an der Universität Ulm übernommen hat. Der 38-Jährige, der seine Ergebnisse schon seit langem in renommierten internationalen Fachjournalen publiziert, wechselte von der Medizinischen Hochschule Hannover nach Ulm und hat vor, dort auch eine Max-Planck-Forschungsgruppe zum Thema Stammzellalterung aufzubauen. Wir sprachen mit ihm über seine wissenschaftliche Arbeit und die Hoffnungen, die auf der Stammzellforschung ruhen.

Sie befassen sich speziell mit der Alterung von Stammzellen. Was unterscheidet Stammzellen in dieser Hinsicht von ausdifferenzierten Zellen?

Rudolph: Eine Stammzelle muss sich zeitlebens teilen – das unterscheidet sie von anderen Zellen. Bei einer Teilung sind viele „Unfälle“ möglich, die DNA als Trägerin der Erbinformation muss verdoppelt werden, dabei können Mutationen entstehen. Bei der Teilung einer Stammzelle entstehen jeweils eine neue Stammzelle und eine Vorläuferzelle, die sich zu einer Organzelle entwickeln kann und irgendwann abstirbt. Die Stammzellen aber bleiben und spielen für den Erhalt von Organen, in denen viele Zellteilungen stattfinden, eine wichtige Rolle. Die Gewebeerneuerung ist von funktionierenden Stammzellen abhängig. Ohne funktionierende Stammzellen gibt es keinen Organerhalt und keine Organfunktion. Man geht davon aus, dass die Funktion der Stammzellen im Alter nachlässt und dies ein Grund dafür ist, dass die Organfunktionen schlechter werden.

Vor über einem Jahr wurde von Ihrer Arbeitsgruppe berichtet, sie sei einem „Jungbrunnen“ auf der Spur...

Rudolph: Ich glaube nicht, dass es bei der Altersforschung tatsächlich entscheidend ist, einen „Jungbrunnen“ zu entdecken. Es geht nicht darum, ewig zu leben, sondern darum, die Spanne der Gesundheit im Leben zu verlängern. Im Mittelalter hatte kaum ein Mensch die Chance, 70 oder 80 Jahre alt zu werden, heute erreichen die meisten Menschen dieses Alter. Damit tritt die natürliche Biologie des Alterns zutage, alle Organe verlieren allmählich an Funktion. Es kommt zu teils dramatischen Einschränkungen der Lebensqualität – bei einem mehr, beim anderen weniger. Viele merken, dass ihr Körper nicht mehr so recht mitmacht. Hier könnte die Altersforschung dazu beitragen, dass man versteht, warum Herz, Knochenmark und all die anderen Organe nicht mehr so gut funktionieren. Dann könnte man theoretisch mit Medikamenten eingreifen, um den Organerhalt und damit auch die Lebensqualität im Alter zu verbessern.

Wie sieht der Beitrag Ihrer Arbeitsgruppe zu dieser Altersforschung aus? Was war mit dem „Jungbrunnen“ gemeint?

Rudolph: Wir befassen uns in unserer Forschung mit den Telomeren – das sind Proteinkomplexe, die wie eine Kappe auf den Enden der Chromosomen sitzen und sie stabil halten. Bei jeder Zellteilung werden diese Telomere ein wenig kürzer. Hautzellen beispielsweise können sich 50 bis 70 mal teilen, dann sind die Telomere so kurz, dass das Chromosom instabil wird und die Zelle ihre Teilungsfähigkeit verliert. Das liegt aber nicht am kurzen Telomer selbst – vielmehr produziert dieses funktionslose Telomer Signale, die dazu führen, dass die Zelle sich nicht mehr teilen kann. Wir haben eines der beteiligten Signalproteine ausgeschaltet und konnten zeigen, dass dadurch die Zelle länger am Leben bleiben und sich weiter teilen kann.

Wäre das eine Option, das Altern hinauszuzögern?

Rudolph: Ja, theoretisch wäre das ein Ansatzpunkt, Medikamente zu entwickeln, die diese Signalproteine blockieren – und zwar speziell in Organen, die ein großes Regenerationspotenzial besitzen, was im Alter aber nachlässt. Ein weiteres Beispiel sind chronische Erkrankungen. Hierbei korreliert das Fortschreiten der Erkrankung häufig mit der Verkürzung der Telomere und dem Nachlassen der Regenerationsfähigkeit.

Wer könnte besonders profitieren?

Rudolph: Patienten mit Leberzirrhose zum Beispiel. Bei einer Leberzirrhose wird immer mehr Narbengewebe gebildet, die Leber verliert allmählich ihre Funktion. Außer einer Transplantation gibt es letztlich keine Therapiemöglichkeit. Eine funktionierende Leber ist aber überlebenswichtig. Da wäre es vorstellbar, dass man durch eine Blockierung der Signalproteine eventuell die Regenerationsfähigkeit der Leber verbessern und das Leben der Betroffenen verlängern könnte.

Welche Probleme könnten dabei auftreten?

Rudolph: Die Begrenzung auf eine gewisse Zahl von Teilungen im Leben einer Zelle ist wohl auch ein Mechanismus, der vor einer Krebsentstehung schützt. Wenn man also jene Zellproteine hemmt, welche die Zellteilung begrenzen, könnten möglicherweise Tumore entstehen. Das ist ein zentrales Problem der regenerativen Medizin. Die Crux bei jedem Ansatz, der darauf zielt, die Zellregeneration zu verbessern, ist, dass auf der Kehrseite ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko steht.

Wie sehen Ihre zukünftigen Forschungsziele auf diesem Gebiet aus?

Rudolph: Wir sind daran interessiert, jene Signalproteine aufzuschlüsseln, die die Funktion von Stammzellen im Rahmen der Alterung einschränken. Dabei ist es unser Ziel, zu sagen, diese oder jene Signalproteine könnten eventuell therapeutisch angegangen werden. Weiter wollen wir untersuchen, welche Rolle die Signalproteine spielen, wenn es darum geht, uns vor einer Krebsentstehung zu schützen. Wir konnten bereits zeigen, dass man eines dieser Proteine blockieren und damit das Leben von Zellen verlängern kann, ohne dass dadurch das Krebsrisiko ansteigt.

Was waren in Ihren Augen wichtige Erkenntnisse der internationalen Stammzellforschung in den vergangenen Jahren?

Rudolph: Die Herstellung von embryonalen Stammzellen aus Hautzellen, über die kürzlich berichtet wurde, war sicherlich wichtig, ist aber weit weg von einer klinischen Anwendung. Besonders interessant war für mich eine Arbeit aus den USA, die gezeigt hat, dass das zelluläre Umfeld, das sich im Alter verändert, ein wichtiger Faktor für die Zellalterung ist. Demnach gibt es lösliche Stoffe, die im Blut zirkulieren und im Alter ansteigen und die die Zellfunktion verschlechtern. Darüber hinaus gab es Hinweise darauf, dass eine Beschränkung der Kalorienzufuhr das Leben verlängern kann. Dies gilt für Mäuse und es gibt erste Ergebnisse in derselben Richtung bei Primaten. Man beginnt nun zu verstehen, warum das so ist und welche Signalwege dabei eine Rolle spielen.

Und was erwarten Sie in näherer Zukunft von der Stammzellforschung?

Rudolph: Embryonale Stammzellen kontrolliert zu manipulieren und dann an die richtige Stelle in einem erkrankten Organ zu bringen, dürfte schwer zu realisieren sein. Ich denke, das größte Potenzial liegt darin, die so genannten adulten Stammzellen, die praktisch in allen Organen ohnehin vorhanden sind, mit Medikamenten zu aktivieren. Denn sie sind schon an der richtigen Stelle. Was passiert bei chronischen Erkrankungen und wie können wir die adulten Stammzellen in den betroffenen Organen dazu bringen, die Organfunktion zu erhalten – dies zu untersuchen, halte ich für sehr wichtig.

Wo wird sich Ihrer Einschätzung nach konkret etwas tun?

Rudolph: Meiner Meinung nach wird man es in den nächsten fünf bis zehn Jahren schaffen, Medikamente zu entwickeln, die die Regenerationsfähigkeit von Organen und den Organerhalt bei chronischen Erkrankungen und bei der Alterung verbessern.

Info-Kasten: Stammzellen

Stammzellen sind Zellen, die sich zu allen Zelltypen des Körpers weiterentwickeln können – zum Beispiel zu Leberzellen, Nervenzellen oder Knochenzellen.

Je nach Herkunft der Stammzellen unterscheidet man embryonale Stammzellen (aus Embryonen), fetale Stammzellen (aus Föten) oder adulte Stammzellen, die in den Organen aller Menschen – vom Säugling bis zum Erwachsenen – vorhanden sind.

Embryonale Stammzellen gelten als pluripotent, das heißt, sie können noch jeden der etwa 210 Zelltypen des Menschen hervorbringen. Ein eigenständiger Organismus kann aus ihnen jedoch nicht mehr entstehen. Nur Zellen von sehr frühen Embryonen sind totipotent, das heißt, dass sich aus jeder einzelnen Zelle durch Teilung ein eigenständiges Lebewesen entwickeln kann.

Adulte Stammzellen sind im Organismus nach der Geburt lebenslanglich vorhanden. Sie sind in vielen Organen zu finden – insbesondere im Knochenmark, aber zum Beispiel auch in der Haut, im Fettgewebe, im Gehirn, in der Bauchspeicheldrüse oder in der Leber. Anders als die embryonalen Stammzellen können sie nicht mehr alle Zellen des Körpers hervorbringen – sie haben in Zellkultur ein deutlich verringertes Selbsterneuerungsvermögen und ein eingeschränktes Differenzierungspotenzial. Neuronale Stammzellen etwa können sich zwar zu allen Zelltypen des Nervengewebes, wohl aber nicht zu Leber- oder Muskelzellen entwickeln.

Blutbildende Stammzellen des Knochenmarks werden bereits seit Jahrzehnten in der Behandlung von Leukämie (Blutkrebs) und Lymphomen (Lymphdrüsenkrebs) eingesetzt (Stammzelltransplantation). In der Stammzellforschung ruhen viele Hoffnungen darauf, verschiedene Krankheiten eines Tages mit Hilfe von Stammzellen heilen oder lindern zu können.

Info-Kasten: Chromosomen

Chromosomen befinden sich im Innern der Zellkerne. Sie bestehen aus spiralförmig gewundener DNA, der Trägerin der Erbinformation. Der Mensch besitzt 23 Chromosomenpaare.

Als Telomere werden die Enden der Chromosomen bezeichnet. Bei jeder Zellteilung werden sie ein wenig kürzer. Sie spielen bei Alterungsprozessen eine wichtige Rolle.