

## Religion bei Dr. P. Schmidt, GK 12; Adulte Stammzellen

Die Definitionen von adulten Stammzellen sind in der Literatur recht unterschiedlich. Sie variieren von groben Festlegungen wie sie im Abschnitt „Eigenschaften“ (s.u.) aufgeführt werden bis zu rigoros festgelegten experimentellen Bedingungen, die sie erfüllen müssen.

### Geschichte

HSC-Zellen = hematopoietic stem cells = hämatopoietische Stammzellen sind solche, die im Knochenmark vorkommen, die sämtliche Blutzellen erneuern. Man kennt sie bereits seit 40 Jahren. Heute kennt man viele andere Gewebe, aus denen sich adulte Stammzellen gewinnen lassen. Außerdem entwickeln sich diese in weitaus mehr Zelltypen als man ursprünglich dachte. Die Liste der Gewebe, in denen man Stammzellen gefunden hat, wächst laufend. So kann man das heute von folgenden Geweben sagen: Knochenmark, peripheres Blut, Gehirn, Rückenmark, Zahnwurzel, Skelettmuskel, Haut, Darm, Kornea, Retina, Leber und Pankreas.

### Eigenschaften

Alle Stammzellen müssen mindestens zwei Eigenschaften besitzen. Erstens müssen sie identische Kopien von sich selbst herstellen, die sich über lange Zeiträume teilen (long-term-self-renewal). Zweitens müssen sich aus ihnen differenzierte Zellen gewinnen lassen, die ganz ähnliche Eigenschaften haben wie die gewünschten Zelltypen in vivo. Natürlich müssen sie auch deren Funktionen ausüben können. Typischerweise entwickeln sich die differenzierten Zelltypen aus den Stammzellen über Zwischenstadien, die man Vorläuferzellen nennt. Es ist oft schwer, gewebespezifische Stammzellen von Vorläuferzellen zu unterscheiden.

### Gewinnung

Adulte Stammzellen sind **selten** in den einzelnen Geweben und lassen sich deshalb nur schwer gewinnen. Normalerweise haben sie die Funktion, dass sie die Homöostase der Zellzahl in dem betreffenden Gewebe aufrechterhalten, d.h. dass sie abgestorbene Zellen ersetzen sollen. Daher war schon früh klar, dass es in Geweben, die hohen Belastungen ausgesetzt sind, wie Haut und Dünndarm, Stammzellen geben muss. Dazu rechnen auch die Blutzellen, deren Regeneration im Knochenmark stattfindet. Unter 10000 - 15000 Zellen findet man hier eine Stammzelle. Weiter sind die Stammzellen in dem betreffenden Gewebe in der Regel weit verstreut, so dass sie schwer zu finden sind und sich in unterschiedlichen Geweben auch ganz unterschiedlich verhalten. Z.B. erzeugen Stammzellen im Knochenmark (HSC = hematopoietic stem cells) fortlaufend neue Zellen, weil diese ja auch dauernd im Blut benötigt werden. Daher befinden sich Stammzellen gleichzeitig mit Vorläuferzellen im Knochenmark und sie können nur schwer unterschieden werden. Im Darm dagegen befinden sich die Stammzellen in kleinen Taschen, sind dort ortsfest und es werden relativ langsam aus ihnen neue Zellen erzeugt. Stammzellen in der Muskulatur ruhen und teilen sich nicht bis diese Teilungen aus bestimmten Gründen erforderlich ist (Verletzungen).

Obwohl nun weitgehend akzeptiert ist, dass es im Gehirn Stammzellen gibt, weiß man doch noch nicht so genau, wo sie überall vorkommen könnten, weil man sie nicht in vivo ausmachen kann, sondern man muss erst Gewebe extrahieren und kultivieren und kann erst dann an Hand der Eigenschaften in vitro feststellen, ob Stammzellen dabei sind. Dabei können sich ihre Eigenschaften natürlich verändern, weshalb man über die genauen Eigenschaften der Zellen in vivo und wie sie dort funktionieren nicht genau informiert ist.

Bei Mäusen unterscheidet man zwei Typen von HSCs, long-term und short-term-HSCs. Die long-term-HSCs teilen sich das ganze Leben lang, während die short-term-HSCs sich nur begrenzte Zeit teilen. Man kann sie dadurch unterscheiden, dass long-term-HSCs eine hohe Telomeraseaktivität besitzen, die short-term-Zellen dagegen nicht. Nur eine von 10000 Zellen des Knochenmark sind long-term-HSCs und man kann diese leider noch nicht kultivieren.

In der Muskulatur hat man bis heute drei Typen von Stammzellen, die Muskelzellen bilden können, entdeckt. Satellitenzellen, Stammzellen in der dorsalen Aorta und side population-Zellen.

Satellitenzellen wurden schon vor 40 Jahren beim Frosch entdeckt. Danach wurden sie auch bei Säugern gefunden. Sie vermitteln hier das Wachstum der Muskulatur. Normalerweise teilen sich diese Stammzellen nicht, aber sie können durch Verletzungen oder sehr intensives Muskeltraining dazu angeregt werden. Aus ihnen bilden sich dann Vorläuferzellen von Muskelfasern, die sich dann in solche differenzieren.

## Anwendung

HSCs können alle Blutzellen bilden. Sie sind in der Lage bei Mäusen, denen das Knochenmark vollständig zerstört wurde und die dadurch jegliche Immunabwehr verloren haben, das Abwehrsystem vollständig neu aufzubauen. Daher werden diese Zellen auch für Knochenmarkstransplantationen beim Menschen schon seit längerer Zeit eingesetzt. Man versucht hier dann ebenfalls entartete Zellen vollständig zu zerstören und dann anschließend das Knochenmark neu bilden zu lassen von geeigneten Stammzellen.

Obwohl man Stammzellen des Gehirns dazu veranlassen konnte, Nervenzellen zu bilden, zeigt sich aber oft, dass sie bei Transplantationen nur wenige Neurone aber viele Gliazellen hervor bringen, was man eigentlich nicht beabsichtigt. Man fand Oberflächenmarker der neuronalen Stammzellen und zwar ShcA, ShcB und ShcC. Undifferenzierte neuronale Stammzellen exprimieren ShcA und nicht ShcC. Dagegen exprimieren Nervenzellen ShcC und nicht ShcA. Das ist ein erster Ansatzpunkt die Differenzierung der Nervenzellen besser steuern zu können.

In einer Pressemitteilung des Forschungszentrums Jülich heißt es:

"Nabelschnurblut, das normalerweise nach der Geburt entsorgt wird, enthält eine begrenzte Menge blutbildender Stammzellen. Diese Zellen helfen krebserkrankten Kindern, deren Immunsystem durch eine Chemo- oder Strahlentherapie zerstört ist. Denn durch die aggressive Behandlung werden nicht nur die Krebszellen, sondern auch die Immunzellen angegriffen. Allein aus Stammzellen kann sich wieder ein intaktes Immunsystem entwickeln. Nabelschnurblut enthält jedoch nicht genügend dieser vielseitigen Zellen, um auch größere Kinder und Erwachsene zu behandeln. Ihnen muss aufwendig Knochenmark transplantiert werden. Für 20 Prozent aller Patienten kann trotz weltweiter Suche kein passender Spender gefunden werden.

Doch eine Lösung ist in Sicht. Die Wissenschaftler vom Institut für Biotechnologie haben einen Bioreaktor entwickelt, in dem unter kontrollierten Bedingungen Stammzellen kultiviert werden können. Das ist nicht einfach, denn die Zellen sind anspruchsvoll. Immerhin leben sie normalerweise in einem der größten und aktivsten Organe des menschlichen Körpers, dem Knochenmark. Um dieses natürliche Umfeld zu simulieren, haben die Jülicher Forscher sich eine besondere Technik ausgedacht. Sie benutzen im neuen Bioreaktor kleine poröse Kugeln aus Kollagen, einem Eiweiß, in deren Hohlräumen sich die Stammzellen wie in den Nischen des Knochenmarks ansiedeln können. Auf überraschend einfache Weise werden die blutbildenden Zellen schließlich von den Wissenschaftlern geerntet: ein Enzym wird zugegeben und löst die Kugeln auf. Übrig bleiben die wertvollen Zellen. Auf diese Weise können bereits klinisch relevante Mengen produziert werden, auch wenn das Verfahren vor dem klinischen Einsatz noch intensiv geprüft werden muss."

Forscher aus Houston, Texas, gelang es, HSCs stark anzureichern, sie Mäusen, deren Herz z.T. ischämisch geschädigt war, einzuspritzen und sie teilweise zu heilen. Die Stammzellen waren selbstständig in das zerstörte Gewebe eingewandert und hatten sich dort zu Herzmuskelzellen entwickelt. Auch die verletzten Blutgefäße hatten sich regeneriert. Die Stammzellen stammten aus der side "Population".

R. Oakly aus Singapur teilte Reuters mit (Juni, 2001), dass sie Knochenmarkszellen in Herzmuskelzellen verwandeln konnte. Diese wurden in Mäusen implantiert. Man hofft mit Experimenten am Menschen in einem Jahr beginnen zu können. Die Zellen sollen bei den Mäusen eingewachsen sein.

## Zusammenfassung

1. Es gibt adulte Stammzellen, die zu long-term-renewal neigen.
2. Adulte Stammzellen können sich zu bestimmten Zelltypen differenzieren und deren Funktionen ausüben.
3. Manche adulte Stammzellen können sich auch zu Zelltypen anderer Gewebe differenzieren.
4. Adulte Stammzellen sind selten. Sie sind oft schwer zu finden und schwer von Vorläuferzellen abzugrenzen.
5. Adulte Stammzellen wurden in Geweben gefunden die vom Ekto-, Meso- und Endoderm abstammen.
6. HSCs sind die am besten untersuchten adulten Stammzellen und sie werden bereits klinisch eingesetzt um bestimmte Komponenten des Blutes zu regenerieren.

Quellen:

Cattaneo, Nature Neuroscience 2001;4:579-586

Pressemitteilung des Forschungszentrums Jülich GmbH

<http://www.fz-juelich.de/oea/PM2001/2001-27-Stammzellen.html>