

Sämtliche Zelltypen des peripheren Blutes sowie einige Zellen, die auch in anderen Geweben vorkommen, sind von hämatopoetischen (griechisch: haimatos – Blut, poiesis – Herstellung) Stammzellen abgeleitet. Wenn hämatopoetische Stammzellen geschädigt werden und ihre Funktion verlieren (z. B. durch einen nuklearen Unfall), kann ein Mensch ohne weitere Therapiemaßnahmen nur noch zwei bis vier Wochen überleben. Durch die klinische Nutzung von hämatopoetischen Stammzellen können mehrere zehntausend Leben pro Jahr gerettet werden (Kap. 139e). Eine kleine Gruppe von Stammzellen, die nur wenige 100–1000 Zellen umfasst, bildet pro Tag mehrere Milliarden Blutzellen. Wie diese Stammzellen diese Leistung vollbringen können, wie sie trotz der ständigen Produktion anderer Zellen über Jahrzehnte im Körper persistieren können und wie sie optimal im Gesundheitswesen genutzt werden können, stellen bedeutsame Fragen in der medizinischen Forschung dar.

Das Studium der Blutzellreifung wird auch als Modell für die Organisation und Regulation anderer Gewebe angesehen. In der Grundlagenforschung konnte das modellhafte Konzept über die schrittweise molekulare Änderung von reifenden Zellen, die von funktionellen Änderungen begleitet werden, ihre Aggregation in funktionelle Subgruppen und die Regulation dieser Reifungsschritte, die durch eine definierte Mikroumgebung verursacht wird, erarbeitet werden. Dieses Modell steht nun auch für andere normale Gewebe zur Verfügung; es ist aber auch auf die Tumorentstehung übertragbar. Stammzellen sind seltene Zellen innerhalb einer sehr heterogenen Population von Zelltypen. Ihre Eigenschaften werden häufig in experimentellen Tiermodellen bestimmt, die auf eine Rekonstitution des hämatopoetischen Systems (nach einer gezielten Schädigung der Stammzellen) zielen. Unsere bisherigen Kenntnisse über hämatopoetische Stammzellen sind wegen der verwendeten experimentellen Tiermodelle, die auch genetisch manipulierte Tiere einschließen, möglicherweise ungenau.

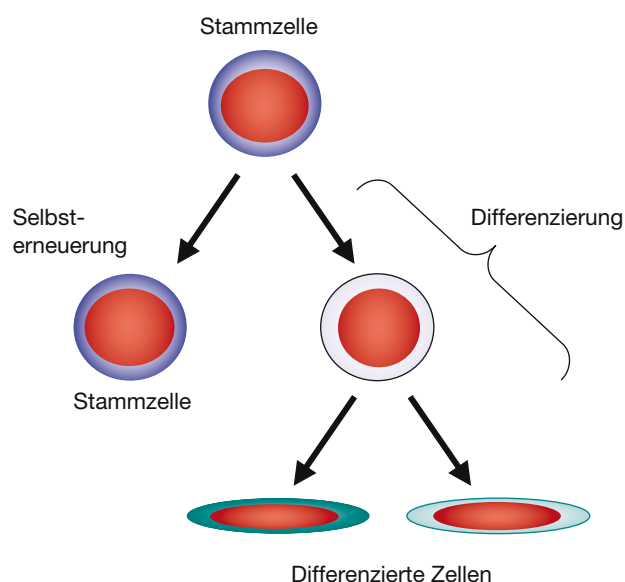
#### GRUNDSÄTZLICHE FUNKTIONEN HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLEN

Alle Stammzelltypen zeichnen sich durch zwei grundsätzliche Eigenschaften aus: die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und die Differenzierung (Abb. 89e-1). Die Funktion von Stammzellen ist die Generierung, Erhaltung und Reparatur von Gewebe. Sie sind dann voll funktionsfähig, wenn sie über lange Zeiträume eine große Anzahl verschiedener reifer Zellen, die selbst nur eine begrenzte Lebensdauer besitzen, hervorbringen. Ohne die Fähigkeit der Selbsterneuerung würde die Population an Stammzellen mit der Zeit rasch abnehmen; eine Erhaltung des Gewebes ohne diese Fähigkeit wäre nicht möglich. Der Differenzierungsprozess, der zu reifen Zellen führt, ermöglicht andererseits die Ableitung von Effektorzellen innerhalb des Gewebes. Ohne eine ordnungsgemäß ablaufende Differenzierung wäre die Erhaltung der Funktion und Integrität des Gewebes nicht möglich; die Folge wäre ein Organversagen.

Die reifen Zellen des Blutes haben sehr unterschiedliche Lebensspannen, die sieben Stunden für neutrophile Granulozyten, wenige Monate für Erythrozyten oder mehrere Jahre für „Gedächtnis“-Lymphozyten umfassen können. Demgegenüber bildet die Population von Stammzellen eine zentrale, dauerhafte Quelle für alle Blut- und Immunzellen. Jede Stammzelle kann bei ihrer Teilung drei sehr unterschiedliche Richtungen einschlagen: Sie kann wieder zwei neue Stammzellen bilden, sie kann zwei reifende, sich weiter differenzierende Zellen bilden oder sie kann zu einer neuen Stammzelle und zu einer reifenden Zelle werden. Die ersten beiden Zellteilungsmöglichkeiten sind das Ergebnis einer symmetrischen Zellteilung, während im letzten Fall eine asymmetrische Zellteilung vorliegt, die zu unterschiedlichen Zelltypen in den beiden Tochterzellen führt. Der relative Anteil und das Verhältnis zwischen den drei Zellteilungstypen ändern sich während der Entwicklung und werden auch durch Anforderungen, die sich aus den jeweiligen Umwelteinflüssen ergeben, bestimmt.

#### ENTWICKLUNGSBIOLOGIE DER HÄMATOPOETISCHEN STAMMZELLEN

Während der Ontogenese werden Blutzellen an unterschiedlichen Orten innerhalb des Organismus gebildet. Initial werden die sauerstofftragenden roten Blutzellen im Dottersack produziert. Danach sind die Plazenta und unterschiedliche Orte im Embryo an der Blutzellbildung beteiligt, die in einer definierten Reihenfolge durchschritten werden. Die Bildungsorte wandern von der Keimleiste an der Stelle, wo Aorta, das gonadale Gewebe und die Urniere entspringen, zur fötalen Leber und schließlich im 2. Trimenon zum Knochenmark und zur Milz. Mit dem Ort der Stammzellproduktion ändern sich auch die produzierten Zellen. Der Dottersack liefert Erythrozyten mit embryonalen Hämoglobinen, während bei der intraembryonalen Hämatopoese Erythrozyten, Thrombozyten und die Zellen der angeborenen Immunabwehr entstehen. Die Produktion der Zellen der erworbenen Immunabwehr beginnt, wenn das Knochenmark mit den Thymusformen dieser Abwehrzellen besiedelt wird. Die Proliferationsrate der Stammzellen bleibt während der gesamten Entwicklung hoch, auch wenn die Stammzellen das Knochenmark im Embryo erreicht haben. Unmittelbar nach der Geburt fällt die Proliferation jedoch signifikant ab. Die Zellen des Knochenmarks werden wahrscheinlich über einen Transfer durch das Blut aus der fötalen Leber zu einem Zeitpunkt transportiert, wenn der Prozess der Verkalkung in den langen Knochen beginnt. Die Anwesenheit von hämatopoetischen Stammzellen im Blutkreislauf ist nicht auf einen bestimmten Zeitraum während der Entwicklung begrenzt, sondern kann in sämtlichen Lebensphasen beobachtet werden. Der Zeitraum, den die Stammzellen frei zirkulieren im Blut verbringen, ist jedoch eher kurz und wurde in der Maus auf einige Minuten bestimmt. Die Stammzellen sind jedoch während dieser frei zirkulierenden Phase funktionell und können für eine Transplantation eingesetzt werden. Die Anzahl der frei zirkulierenden Stammzellen im Blut kann durch zahlreiche Maßnahmen erhöht werden, die eine verbesserte Isolation und einen Transfer der Zellen in den gleichen oder in einen anderen Patienten ermöglichen.



**Abbildung 89e-1 Grundlegende Eigenschaften von Stammzellen.** Stammzellen zeichnen sich durch zwei grundlegende Eigenschaften aus: ihre Differenzierungskapazität, die eine Differenzierung in eine Vielzahl reifer Zelltypen erlaubt, und ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung. Die Fähigkeit zur Selbsterneuerung ist mit der Expression intrinsischer Faktoren, wie Bmi-1, Gfi-1, PTEN, STATS, Tel/Atv6, p21, p18, MCL-1, Mel-18, RAE28 und HoxB4, und extrinsischer Faktoren, wie Notch, Wnt, SHH und Tie/Ang-1, verbunden. Marker, die auf der Grundlage muriner hämatopoetischer Stammzellen identifiziert werden konnten, stellen folgende Zelloberflächenproteinmoleküle dar: CD34, Thy-1 (CD90), c-Kit-Rezeptor (CD117), CD133, CD164 und c-Mpl (CD110, auch als Thrombopoetin-Rezeptor bekannt).

### ■ MOBILITÄT DER HÄMATOPOETISCHEN STAMMZELLEN

Spezifische molekulare Interaktionen sind an den Prozessen beteiligt, die den Ein- bzw. Ausgang von Zellen in das Knochenmark regulieren. Zirkulierende Stammzellen interagieren mit dem an ihrer Oberfläche exprimierten Molekülen CD162 und CD44 mit den Lectinen (kohlenhydratbindende Proteine) P- und E-Selectin der Endothelzellen. Dies führt zu einer Verlangsamung der Zellbewegung und zu einem als „rolling“ bezeichneten Verhalten der Zellen. Integrine der Stammzellen werden daraufhin aktiviert und ermöglichen eine stabile Adhäsion an das Endothel. Eine besondere Bedeutung kommt bei diesem Vorgang dem VCAM-1 der Stammzellen zu, das mit dem VLA-4 des Endothels interagiert. Auch das Chemokin CXCL12 (SDF1), das an den Rezeptor CXCR4 auf der Stammzelle bindet, sowie Kalziumionen, die mit dem Calcium Sensing Receptor interagieren, besitzen eine herausragende Rolle bei der Einnistung der zirkulierenden Stammzellen in das Knochenmark. Dies wurde insbesondere für den Übergang der Stammzellen aus der fötalen Leber in das Knochenmark gezeigt.

Im adulten Organismus scheint die CXCR4 eher für das Verbleiben der Stammzellen im Knochenmark verantwortlich zu sein. Die Blockierung der Interaktion von CXCR4 und CXCL12 durch spezifische molekulare Inhibitoren, Spaltung von CXCL12 oder die Herunterregulierung des CXCR4-Rezeptors kann zu einer Freisetzung von Stammzellen in das Blut führen. Diese Möglichkeit der Intervention erlaubt eine zunehmend wichtige therapeutische Nutzung bei der Isolation von Stammzellen. Stammzellen können dadurch mittels Leukapherese isoliert werden, eine mit größerem operativem Aufwand verbundene Knochenmarkpunktion ist hier nicht erforderlich. Klinisch werden der Granulocyte Colony-stimulating Factor (G-CSF) und Plexixafor, eine makrozyklische Substanz zur Blockade von CXCR4, zur Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark zur Transplantation eingesetzt. Unser fortschreitendes Wissen über die molekularen Mechanismen bei der Einnistung und dem Austritt von Stammzellen in bzw. aus dem Knochenmark wird unsere Möglichkeiten bei der Isolation von Stammzellen erweitern. Andererseits kann dieses Wissen auch zu einem gezielten und effizienten Transfer der Zellen in die so genannte Stammzellnische führen, die den spezifischen Ort für die Produktion der Blutzellen darstellt.

### ■ MIKROUMGEBUNG DER HÄMATOPOETISCHEN STAMMZELLE

Die Existenz einer speziellen Mikroumgebung oder Stammzellnische wurde zunächst postuliert, um zu erklären, warum man Stammzellen aus dem Knochenmark des Spenders nach Transplantation wieder im Knochenmark des Empfängers finden konnte. Die Stammzellnische ist jedoch mehr als nur ein Anheftungsort für Stammzellen. Es handelt sich um einen anatomischen Ort, der alle notwendigen regulatorischen Signale zur Verfügung stellt, die ein optimales Wachstum, eine Vermehrung nach Bedarf und eine situationsgerechte Teilung in unterschiedliche Tochterzellen ermöglicht. Andererseits wird hier auch eine unkontrollierte Vermehrung der Stammzellen verhindert. Dies ist aufgrund des undifferenzierten Phänotyps und der Fähigkeit zur Selbsterneuerung von Stammzellen als ein entscheidender kritischer Faktor anzusehen. Die Stammzellnische besitzt somit eine doppelte Funktion: Einerseits dient sie als eine Art Nest der Ernährung und dem Wachstum, andererseits limitiert sie die Stammzellen.

Die Lokalisation der Stammzellnische ändert sich im Laufe der Entwicklung mit dem Ort der Blutproduktion. Im überwiegenden Teil des menschlichen Lebens ist sie aber im Knochenmark beheimatet. Innerhalb des Knochenmarks dient insbesondere der perivaskuläre Raum in der Spongiosa als Nische. Die mesenchymalen und endothelialen Zellen der Mikrogefäße des Knochenmarks produzieren den kit-Liganden und CXCL12, die beide für die hämatopoetischen Stammzellen von Bedeutung sind. Andere Zellarten, wie sympathische Neurone, nicht myelinisierende Schwann-Zellen, Makrophagen, Osteoklasten und Osteoblasten regulieren die Stammzellen, wobei unklar ist, ob dieser Effekt direkt oder indirekt zustande kommt. Auch extrazelluläre Matrixproteine, wie Osteopontin, beeinflussen die Stammzellfunktion. Für transplantierte Zellen ist der endostäre Bereich besonders wichtig, weil er vermutlich bestimmte, noch zu definierende Eigenschaften besitzt, die für das Einwachsen der Stammzellen wichtige Mediatoren sind. Die Unterstützung der Stammzellen durch diese Nische ist ganz offensichtlich wichtig für die Aufrechterhaltung der Hämatopoese und für die Transplantation. Derzeit wird

untersucht, ob die Nische bei Krankheiten verändert ist und ob ihre Funktion medikamentös so beeinflusst werden kann, dass das Transplantat besser anwächst oder die normale Stammzellfunktion bei hämatologischen Krankheiten verbessert wird.

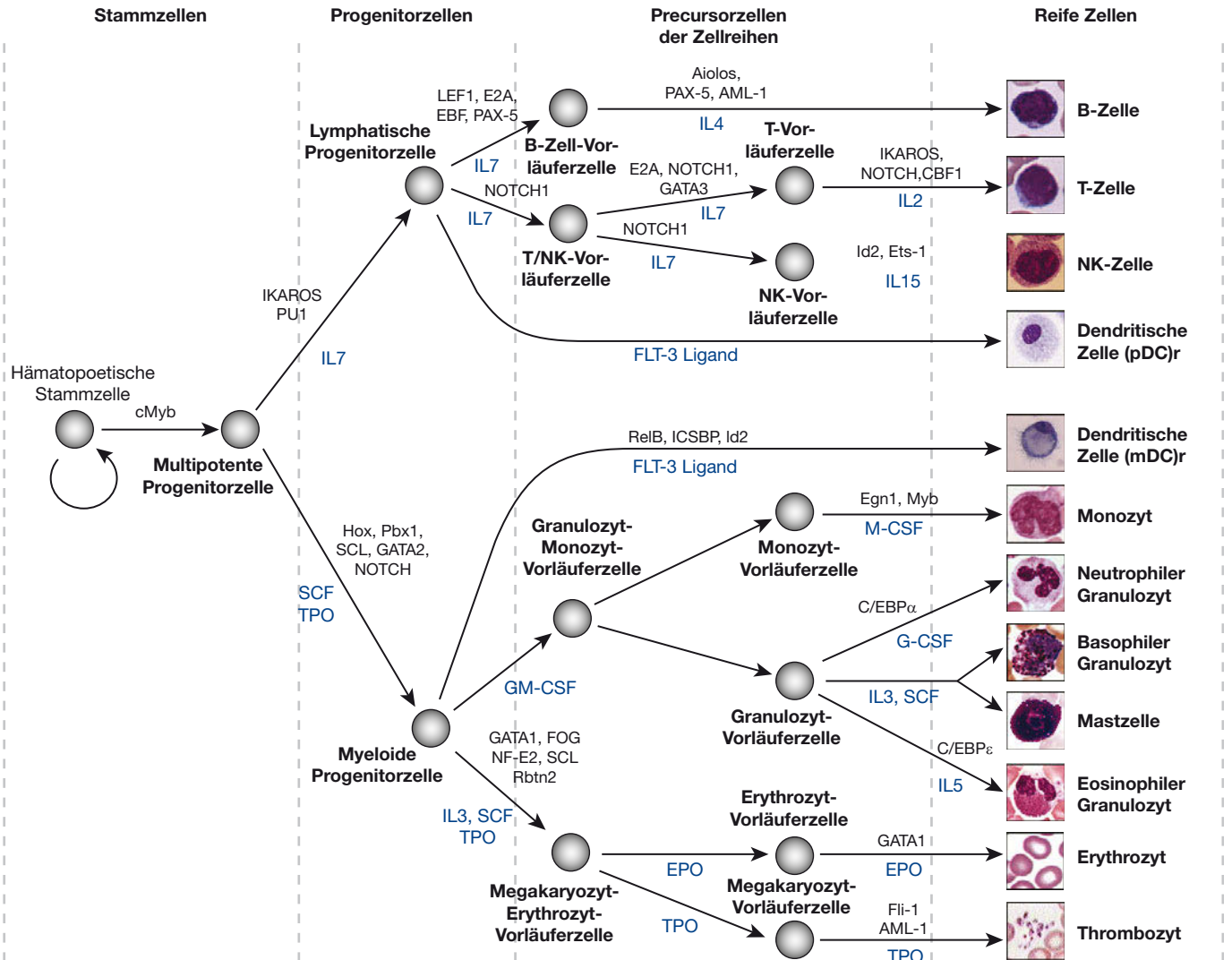
### ■ KAPAZITÄT DER HÄMATOPOETISCHEN STAMMZELLEN

In Abwesenheit einer Erkrankung liegt immer eine ausreichende Zahl von hämatopoetischen Stammzellen vor. Serielle Transplantationen in Mäusen haben gezeigt, dass eine so hohe Anzahl von Stammzellen vorhanden sein muss, um wiederholt das hämatopoetische System mehrerer Mäuse rekonstituieren zu können. Jede rekonstituierte Maus wies dabei eine normale Produktion von Blutzellen auf. Die Tatsache, dass Empfänger von allogenen Stammzelltransplantaten lebenslang über genügend Blutzellen verfügen, zeigt auch, dass die begrenzte Anzahl von Stammzellen in diesen Transplantaten für den lebenslangen Effekt ausreicht. Wie Stammzellen auf äußere Einflüsse reagieren, um situationsgemäß die Zahl von reifen Zellen zu erhöhen oder zu vermindern, ist bislang wenig verstanden. Negative Feedback-Mechanismen beeinflussen offensichtlich die Höhe der Produktion der meisten Blutzellen und führen zu einer gut regulierten, normalen Zellzahl des Blutes. Die Mechanismen, die für die Regulation reiferer Progenitorzellen sorgen, sind jedoch nicht oder nicht vollständig bei der Regulation von Stammzellen anzutreffen. Auch haben viele Moleküle, die die Proliferation von Stammzellen regulieren, kaum einen Effekt auf reifere Zellen des Blutsystems. Zum Beispiel hat der Wachstumsfaktor Erythropoetin, der die Produktion der roten Blutkörperchen aus reiferen Precursorzellen stimuliert, kaum einen Effekt auf Stammzellen. Ebenso führt der Granulocyte Colony-stimulating Factor (G-CSF) zu einer hohen Proliferationsrate der Granulozyten-Precursorzelle, hat aber auf den Zellzyklus von Stammzellen keinen Einfluss. In Stammzellen führt G-CSF dagegen zu einer veränderten Lokalisation und verändert z. B. die Expression von Molekülen wie CXCL12, die wichtig für die Anheftung an die Stammzellnische sind. Moleküle, die wichtig für die Proliferation, die Selbsterneuerung und das Überleben von Stammzellen sind, wie cyclinabhängige Kinaseinhibitoren, Transkriptionsfaktoren, wie Bmi-1, oder microRNAs-verarbeitende Enzyme, wie Dicer, haben wenig oder keinen Effekt auf Progenitorzellen. Hämatopoetische Stammzellen unterliegen somit anderen Regulationsmechanismen als die Zellen, die von ihnen abstammen.

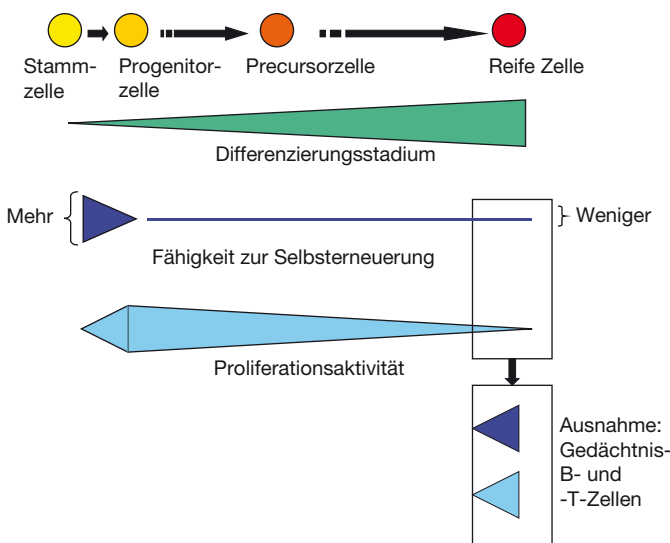
### ■ DIFFERENZIERUNG HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLEN

Hämatopoetische Stammzellen befinden sich an der Basis einer verzweigten Hierarchie von Zellen, die in den unterschiedlichen reifen Zelltypen des Blutes und des Immunsystems münden (Abb. 89e-2). Diese Reifungsschritte beruhen sowohl auf intrinsischen Veränderungen der Genexpression als auch auf den Veränderungen der Nische und der durch Zytokine vermittelten Einflüsse. Unsere Kenntnisse dieser Vorgänge sind derzeit unzureichend. Während die Stammzelle von einer Progenitor-, Precursor- zur Effektorzelle reift, erfährt sie eine Reihe von funktionellen Veränderungen. Zum Beispiel werden charakteristische Funktionen einzelner reifer Zelltypen, wie Phagozytose und der Einbau des Hämoglobins, übernommen. Andere Veränderungen betreffen den fortschreitenden Verlust an Plastizität, das heißt die Fähigkeit, zu anderen Zelltypen differenzieren zu können. Zum Beispiel kann die myeloide Progenitorzelle zu allen Zelltypen der myeloiden Zellreihe differenzieren, nicht aber zu einem Zelltyp der lymphatischen Zellreihe. Wenn die myeloide Progenitorzelle reift, wird sie entweder zur Vorläuferzelle von Monozyten und Granulozyten oder Erythrozyten und Megakaryozyten, nicht jedoch zur Vorläuferzelle beider Reihen. Eine gewisse Reversibilität der Differenzierung ist in der Differenzierungskaskade in frühen Stadien vorhanden, geht aber ab einem bestimmten Differenzierungsstadium verloren. Im Rahmen genetischer Interventionen können Blutzellen jedoch ebenso wie andere somatische Zellen umprogrammiert werden, sodass aus ihnen verschiedene andere Zellarten werden.

Im Laufe der Differenzierung kann auch die Proliferationskapazität verloren gehen (Abb. 89e-3). Reife Granulozyten können nicht mehr proliferieren, sondern sich nur durch eine erhöhte Produktion der Vorläuferzellen vermehren. Ausgenommen davon sind einige residente Makrophagen sowie reife lymphatische Zellen, die weiterhin proliferieren können. Allerdings ist ihre Proliferationskapazität an die Aktivierung Antigen-erkennender Rezeptoren durch spezifische Proteine und Peptide gebunden. Wie in vielen anderen Geweben, deren reife Zellen eine kurze Lebensdauer haben, wie der Haut und dem



**Abbildung 89e-2** Hierarchie der hämatopoetischen Differenzierung. Stammzellen sind multipotente Zellen, aus denen alle nachkommenden Zellen gebildet werden, die entweder langlebig (einige Jahre) oder kurzlebig (einige Monate) sein können. Progenitorzellen besitzen eine vergleichsweise begrenzte Differenzierungskapazität und sind Vorläufer für eher kurzlebige Zellen mit hohem Proliferationspotenzial. Precursorzellen sind Vorläufer für eine Blutzelllinie, die aber über eine kontinuierliche Proliferationskapazität verfügt; sie besitzen jedoch nicht alle Merkmale einer voll differenzierten reifen Zelle. Reife Zellen stellen das Endprodukt der Differenzierung dar und führen als Effektorzellen verschiedene, hochspezielle Funktionen im Blut oder Immunsystem aus. Der Ablauf der Differenzierung wird durch die Änderung des jeweiligen Genexpressionsmusters hervorgerufen. Die Regulation der Differenzierung basiert auf löslichen Faktoren und Zell-Zell-Interaktionen innerhalb der noch nicht eindeutig charakterisierten Stammzellnische im Knochenmark. Einige der für einzelne Differenzierungsschritte verantwortlichen Transkriptionsfaktoren (schwarz; oberhalb der Pfeile) und löslichen Faktoren (blau; unterhalb der Pfeile) sind dargestellt. EPO = Erythropoetin; SCF = Stammzellsfaktor; TPO = Thrombopoetin.



**Abbildung 89e-3** Funktionelle Charakteristika innerhalb der hämatopoetischen Hierarchie. Die Boxen zeigen die jeweiligen funktionellen Charakteristika der myeloiden (obere Box) sowie der lymphatischen Zellreihen (untere Box).

Darm, gehört der proliferierende Anteil der Zellen zu der Population von unreifen Progenitorzellen. Generell kann für die meisten Gewebe festgestellt werden, dass Zellen innerhalb des hoch proliferativen Zellkompartiments eher geringe Lebenszeiten besitzen. Diese Zellen durchlaufen dann einen Differenzierungsprozess, der sich durch definierte molekulare Programme auszeichnet, die durch sequenziell aktivierte Gruppen von Genen induziert werden. Für jeden einzelnen Zelltyp kann das Tempo der einzelnen Differenzierungsschritte kaum beschleunigt werden. Im menschlichen hämatopoetischen System dauert die Differenzierung ausgehend von einer Progenitorzelle bis zu einer reifen Zelle ungefähr 10 bis 14 Tage. Dieser Zeitraum wurde anhand der Normalisierung der Blutzellzahl ermittelt, die sich nach einer zytotoxischen Chemotherapie in Patienten einstellt.

Allgemein wird zwar davon ausgegangen, dass hämatopoetische Stammzellen grundsätzlich alle Blutzellen bilden können, inzwischen wird aber immer deutlicher, dass die einzelnen Stammzellen wohl ein unterschiedliches Differenzierungspotenzial besitzen. Somit sind manche Stammzellen dazu vorbestimmt, dass aus ihnen bestimmte reife Zellen werden. Außerdem ist das Konzept, wonach die Zellen nur die Wahl zwischen einer lymphatischen oder myeloischen Differenzierung haben, nicht ganz korrekt. Inzwischen wurden die möglichen Entwicklungsschritte der Stammzellen um eine Zellpopulation mit eingeschränktem myeloischem (monozytärem und granulozytärem) und lymphatischem Potenzial ergänzt.



## ■ SELBSTERNEUERUNG

Die hämatopoetische Stammzelle muss ein Gleichgewicht zwischen ihren drei möglichen Schicksalen herstellen: Apoptose, Selbsterneuerung und Differenzierung. Die Teilung von Zellen ist im Allgemeinen nicht mit der Fähigkeit verbunden, eine Selbsterneuerung vorzunehmen. Ausnahmen bilden hiervon Gedächtnis-T- und -B-Zellen sowie Stammzellen. Die Fähigkeit, sich selbst zu erneuern, ermöglicht der Stammzelle auch eine spätere Differenzierung, die nach Verlassen der Stammzellnische die einzige Möglichkeit nach der Zellteilung darstellt. Das Proliferationsverhalten von Stammzellen ist auch in anderer Hinsicht besonders: In vielen adulten Geweben sind Stammzellen heterogen, indem manche ruhen und als stille Reserve dienen, während andere stärker proliferieren und die kurzlebige Progenitorpopulation aufstocken. Hämatopoetische Stammzellen sind auch insensitiv gegenüber Zytokinen, wohingegen Progenitorzellen des Knochenmarks durch Zytokine zu hohen Proliferationsraten, die im Stundenbereich liegen können, angeregt werden. Im Gegensatz dazu besitzen die am stärksten ruhenden Stammzellen eine geschätzte Proliferationsrate im Bereich von Monaten oder gar Jahren. Diese sehr geringe Teilungsaktivität von Stammzellen erschwert den Umgang mit diesen Zellen erheblich und begrenzt die Möglichkeiten, humane hämatopoetische Stammzellen in vitro zu expandieren. Die geringe Teilungsaktivität beruht vermutlich auf dem sehr hohen Expressionsniveau von zyklinabhängigen Kinaseinhibitoren, wie p57 oder CDKN1c, die den Übergang von der G1- zur S-Phase blockieren und damit den Eintritt der Stammzelle in den Zellzyklus verhindern. Auch exogene Signale, die durch die Stammzellnische induziert werden, führen zu der geringen Teilungsaktivität der Stammzelle. Ein Beispiel ist die Aktivierung des Tyrosinkinase-Rezeptors Tie2 auf den Stammzellen durch Angiopoetin 1, das von Osteoblasten in der Stammzellnische exprimiert werden kann.

Die Regulation der Stammzellproliferation scheint auch abhängig vom Alter des Individuums zu sein. Die Menge des zyklinabhängigen Kinaseinhibitors p18INK4c nimmt in älteren Mäusen zu. Diese Zunahme ist begleitet von mehreren funktionellen Änderungen der Stammzelle, wodurch auch das Proliferationsverhalten betroffen ist. Wird die Menge an p18INK4c in älteren Mäusen herunterreguliert, erhöht sich die Proliferationsaktivität der Stammzellen. Gleichzeitig wird auch die Fähigkeit erhöht, das hämatopoetische System zu rekonstituieren, was sich nach adoptivem Transfer von Zellen in Empfänger-mäusen demonstrieren lässt. Die Zahl der reifen Zellen ändert sich durch die Herunterregulation von p18INK4c jedoch nicht. Insgesamt verhält sich die Stammzelle nach diesem Eingriff wie die aus jüngeren Mäusen. Das Beispiel zeigt, dass die zunehmende Kenntnis solcher molekularen Vorgänge Möglichkeiten bietet, um neue Ansätze zur Veränderung der Stammzellfunktion für eine Therapie zu nutzen. Eine wichtige Stammzellfunktion, die noch kaum aufgeklärt werden konnte, stellt die molekulare Regulation der Selbsterneuerung dar.

Für die Medizin ist möglicherweise das Verständnis der Selbsterneuerung von entscheidender Bedeutung, da der Vorgang der Selbsterneuerung entscheidend für die Regulation der absoluten Zahl von Stammzellen ist. Sowohl für die autologe als auch für die allogene Stammzelltransplantation ist die zur Verfügung stehende Zellzahl ein entscheidender kritischer Punkt. Falls es gelänge, Transplantationen mit weniger Stammzellen durchzuführen oder die Stammzellen ex vivo zu expandieren, könnten Morbidität und Aufwand bei der Stammzellisolierung reduziert werden. Auch wären andere Quellen als das Knochenmark zur Isolierung von Stammzellen nutzbar. Zum Beispiel enthält das Nabelschnurblut relativ viele Stammzellen, jedoch können wegen des geringen Blutvolumens nur geringe Mengen an Stammzellen isoliert werden, die in der Regel nur ausreichen, um Patienten von weniger als 40 kg Körpergewicht zu versorgen. Die Nutzung von Stammzellen aus der vielversprechenden Quelle Nabelschnurblut ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Zwei weitere Eigenschaften der Stammzellen aus dem Nabelschnurblut machen diese aber für die klinische Anwendung weiterhin interessant. Erstens können die Stammzellen aus einer großen Gruppe von Individuen mit vielfältigen genetischen Hintergründen isoliert werden, womit sich viele derzeitige Hindernisse adulter Stammzellen bei immunologischen Unverträglichkeiten minimieren ließen. Zweitens weisen Stammzellpräparationen aus dem Nabelschnurblut im Vergleich zu Stammzellen aus anderen Quellen eine geringere Inzidenz der Graft-versus-Host-Reaktionen auf, obwohl sie (paradoxe Weise) mit einer größeren Anzahl von T-Zellen verunreinigt sind und eine gleich hohe immunologische

Nichtübereinstimmung (mismatch) vorlag. Eine Alternative zur In-vitro-Expansion von Stammzellen, die durch eine gezielte Nutzung der Fähigkeit zur Selbsterneuerung gelingen könnte, ist in einer Verbesserung der Einnistungseffizienz von Stammzellen zu sehen. Dieser experimentelle Ansatz wird derzeit dadurch verfolgt, dass dem Transplantat förderliche Zellkomponenten beigegeben werden, die zu einer höheren Einnistungseffizienz der Stammzellen führen sollen. Ein anderer experimenteller Ansatz zur Verbesserung der erzielbaren Therapieergebnisse nach Transplantation stellt die Depletion der Population von NK-Zellen (natürliche Killerzellen) im Empfänger dar, wodurch weniger Stammzellen für die Rekonstitution des hämatopoetischen Systems transplantiert werden müssten.

Augenblicklich gibt es einige Untersuchungen, die unser Verständnis über die Mechanismen der Selbsterneuerung verbessern konnten. Nicht überraschend wurden in diesen Studien Genprodukte identifiziert, die den Zustand der Chromatinstruktur modifizieren können und den Organisationsgrad des Chromatins und die Transkription beeinflussen. In diesen Studien wurden unter anderem Vertreter der Polycomb-Familie identifiziert, eine Gruppe von Regulatoren der Transkription, die eine Zinkfinger-Domäne enthalten, die mit dem Chromatin interagieren können und die Zugänglichkeit für Transkriptionsfaktoren beeinflussen. Einer dieser Vertreter, Bmi-1, modifiziert Regulatoren des Zellzyklus, wie die zyklinabhängigen Kinaseinhibitoren. Fehlt Bmi-1 oder der Transkriptionsregulator GFi-1, nimmt die Anzahl der hämatopoetischen Stammzellen ab und ihre Funktionalität wird beeinträchtigt. Andererseits ist die Überexpression des Faktors Bmi-1 mit dem Auftreten einer Leukämie assoziiert. Auch andere Familien von Regulatorproteinen wurden mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung von Stammzellen assoziiert, insbesondere Homeobox- oder „Hox“-Gene. Diese Transkriptionsfaktoren zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine große Anzahl von Genen, einschließlich derjenigen, die die Körpersegmente in Invertebraten bestimmen, regulieren. Hox4B induziert durch sein DNS-bindendes Motiv eine hohe Selbsterneuerungsrate in Stammzellen. Andere Vertreter der Hox-Familie können ebenfalls Stammzellen beeinflussen, wurden aber auch mit dem Auftreten einer Leukämie assoziiert. Externe Signale, die über spezifische Wnt-Liganden übermittelt werden, können das Verhältnis von Selbsterneuerung und Differenzierung der Stammzelle beeinflussen. Auch intrazelluläre Signalwege sind an der Regulation der Selbsterneuerung beteiligt. Dazu gehören das PTEN, ein Inhibitor des AKT-Signalwegs, sowie das STAT5. Beide Faktoren liegen zumindest in der Maus unterhalb der Übertragungskette, die durch aktivierte Rezeptoren nach Bindung von Wachstumsfaktoren wirken und sind für die Aufrechterhaltung normaler Stammzellfunktionen, einschließlich der Fähigkeit zur Selbsterneuerung, verantwortlich. Die Beziehungen zwischen diesen Molekülen und Übertragungswegen, die für eine physiologische Regulation der Selbsterneuerung oder anderer Stammzellfunktionen sorgen, ist aber noch nicht im Detail aufgeklärt worden.

## TUMOREN HABEN AUCH DIE KAPAZITÄT ZUR SELBSTERNEUERUNG

Die Beziehung von Stammzellen und Tumoren stellt eine wichtige, sich gerade entwickelnde Dimension der Stammzellbiologie dar. Tumoren scheinen den gleichen Prinzipien unterworfen zu sein wie normales Gewebe. Krebszellen sind selbst bei demselben Patienten heterogen und besitzen oft eine hierarchische Organisation mit stammzellähnlichen Zellen an der Basis, die über die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und Differenzierung verfügen. Die stammzellähnlichen Zellen des Tumorgewebes könnten der Grund für die Persistenz verschiedener Tumorarten sein. Diese stammzellähnlichen Zellen repräsentieren ebenfalls eine kleine, sich selten teilende Zellpopulation mit eigenen Mechanismen der Regulation, die auf eine spezialisierte Mikroumgebung angewiesen und zur Selbsterneuerung befähigt ist. Unser weiteres Verständnis des stammzellähnlichen Aufbaus von Tumoren könnte zukünftig zu verbesserten Strategien führen, um einige häufige, zurzeit schwierig zu behandelnde Tumorarten zu therapieren. Derzeitige Behandlungsmethoden richten sich meist gegen sich teilende Zellen. Die kaum proliferierenden stammzellähnlichen Zellen innerhalb des Tumors bleiben diesen Maßnahmen gegenüber aber refraktär.

Kann uns das Konzept der Tumorstammzelle einen Einblick in die zelluläre Entstehung von Tumoren geben? Der Nachweis von stammzellähnlichen Zellen innerhalb eines Tumors muss nicht unbedingt bedeuten, dass der Tumor auch tatsächlich aus dieser Zelle entstanden

sein muss. Vielmehr könnte auch eine reifere Zelle innerhalb des Tumors die Fähigkeit zur Selbsterneuerung sekundär erworben haben. Eine einzige genetische Veränderung der gesunden Zelle führt in der Regel nicht zu einer Transformation. Die Tumorentstehung kann als ein multifaktorieller Prozess angesehen werden, bei dem sich einzelne Veränderungen innerhalb einer Zelle akkumulieren. Dazu muss die Zelle jedoch über längere Zeit persistieren und eine größere Anzahl von Tochterzellen produzieren. Die normale Stammzelle besitzt diese Eigenschaften und ist möglicherweise deshalb in besonderem Maße für einen malignen Transformationsprozess geeignet. Diese Hypothese wurde im hämatopoetischen System untersucht. Aufgrund charakteristischer Proteine an der Zelloberfläche konnten hämatopoetische Zellen unterschiedlicher Reife, wie Stammzellen, Progenitor-, Precursor- und reife Zellen, isoliert werden. Durch eine Einschleusung von Genen mit hoher Transformationskapazität in diese Zellen zeigte sich, dass die Zellen mit dem höchsten Malignitätspotenzial abhängig vom transformierenden Gen waren. In manchen Fällen war dies die Stammzelle, in anderen löste die Progenitorzelle jedoch das Malignom aus und unterhielt es. Dies zeigt, dass Zellen von Malignomen stammzellartige Eigenschaften erwerben können.

#### WELCHE WEITEREN AUFGABEN HABEN HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLEN?

Einige experimentelle Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass Stamm- oder andere Zellen, die durch die gleichen Faktoren wie die hämatopoetischen Stammzellen mobilisiert werden können, zur Reparatur von Gewebeschädigungen bei Schlaganfall oder Herzinfarkt befähigt sind. Augenblicklich werden diese Befunde kontrovers diskutiert, und die Übertragung einer solchen stammzellbasierten Therapie auf die Regeneration von Gewebeschäden außerhalb des blutbildenden Systems befindet sich noch weitgehend im experimentellen

Stadium. Allerdings ist es durch die Technik der Reprogrammierung möglich, die leicht zu gewinnenden hämatopoetischen Stammzellen als Quelle für Zellen mit anderen Fähigkeiten einzusetzen.

Die Stammzelle ist nach unseren heutigen Kenntnissen als ein zweischneidiges Schwert anzusehen. Einerseits verfügt sie über eine enorme Heilungs- und Regenerationskapazität und ist somit essenziell für das Leben. Andererseits stellt sie in den Fällen, in denen sie sich unkontrolliert entwickelt, eine lebensbedrohende Gefahr dar. Ein weiteres Verständnis der Funktion von Stammzellen, der beteiligten Signale und der Regulation der Stammzellaktivitäten durch Zell-nischen nach Verletzung oder Erkrankung ist entscheidend für die Entwicklung einer effizienten stammzellbasierten Medizin. Dieser neue Aspekt der Medizin wird die Verwendung von Stammzellen und die Nutzung von Medikamenten berücksichtigen, die zusammen zu einer gezielten Verbesserung der Regeneration von Gewebeschäden durch Stammzellen führen können. Gleichzeitig müssen diese neuen medizinischen Strategien auch eine sorgfältig zu erarbeitende Ausgewogenheit der Eingriffe berücksichtigen, um das Auftreten von unerwünschten, nicht funktionellen oder malignen Stammzellen zu verhindern.

#### WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- BOULAIS PE, FRENETTE PS: Making sense of hematopoietic stem cell niches. *Blood* 125(17):2621–9, 2015
- SARACENI F, SHEM-TOV N, OLIVIERI A, NAGLER A: Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective. *Bone Marrow Transplant* 50(7):886–91, 2015
- WABIK A, JONES PH: Switching roles: the functional plasticity of adult tissue stem cells. *EMBO J* 34(9):1164–79, 2015