

**VOM
PRINZIP**

DES

LEBENS

VOM PRINZIP DES LEBENS

IM MIKROKOSMOS DER STAMMZELLEN

ANTHONY D. HO & THOMAS W. HOLSTEIN

Stammzellen garantieren die Ordnung des Lebens: Sie steuern die Entwicklung und sorgen für den Erhalt von Organen. Wenn Stammzellen ihre Aufgaben nicht ordnungsgemäß ausführen können, drohen Krankheit und Tod. Ein Heidelberger Sonderforschungsbereich untersucht die Geheimnisse der Stammzellen bei unterschiedlichen Lebewesen – von Pflanzen und Süßwasserpolyphen bis hin zum Menschen. Dabei wird offenbar, wie sehr sich die Prinzipien des Lebens auf molekularer Ebene ähneln.

S

Stammzellen kommen in allen mehrzelligen Lebewesen vor, bei Menschen ebenso wie bei Tieren. Auch bei Pflanzen und Pilzen sind sie zu finden. Sie sind somit ein grundlegendes Kennzeichen vielzelliger Lebensformen und vermutlich das Ergebnis der Arbeitsteilung verschiedener Zelltypen, wie sie bei komplexeren Organismen notwendig ist. Allen Stammzellen gemeinsam ist, dass sie sich kontinuierlich selbst erneuern und als Nachkommen

Zellen mit definierten Aufgaben, sogenannte differenzierte Zellen, erzeugen. Man unterscheidet embryonale von adulten oder somatischen Stammzellen. Embryonale Stammzellen sind nahezu totipotent, das heißt „zu allem“ fähig, während adulte Stammzellen nur pluripotent, das heißt „zu vielem“ fähig sind. Aus totipotenten Stammzellen entwickeln sich zunächst pluripotente Stammzellen und hieraus Vorläuferzellen. Erst am Ende des Entwicklungsweges finden sich terminal differenzierte Zellen, also die Spezialisten, welche verschiedenste Organsysteme bilden. Allein adulte Stammzellen bleiben in einem Organismus zeitlebens bestehen und können dauerhaft Zellen mit speziellen Fähigkeiten, etwa Blut-, Nerven- oder Muskelzellen, hervorbringen. Diese fundamentale Eigenschaft der Stammzellen macht vielzellige Strukturen höherer Ordnung überhaupt erst möglich.

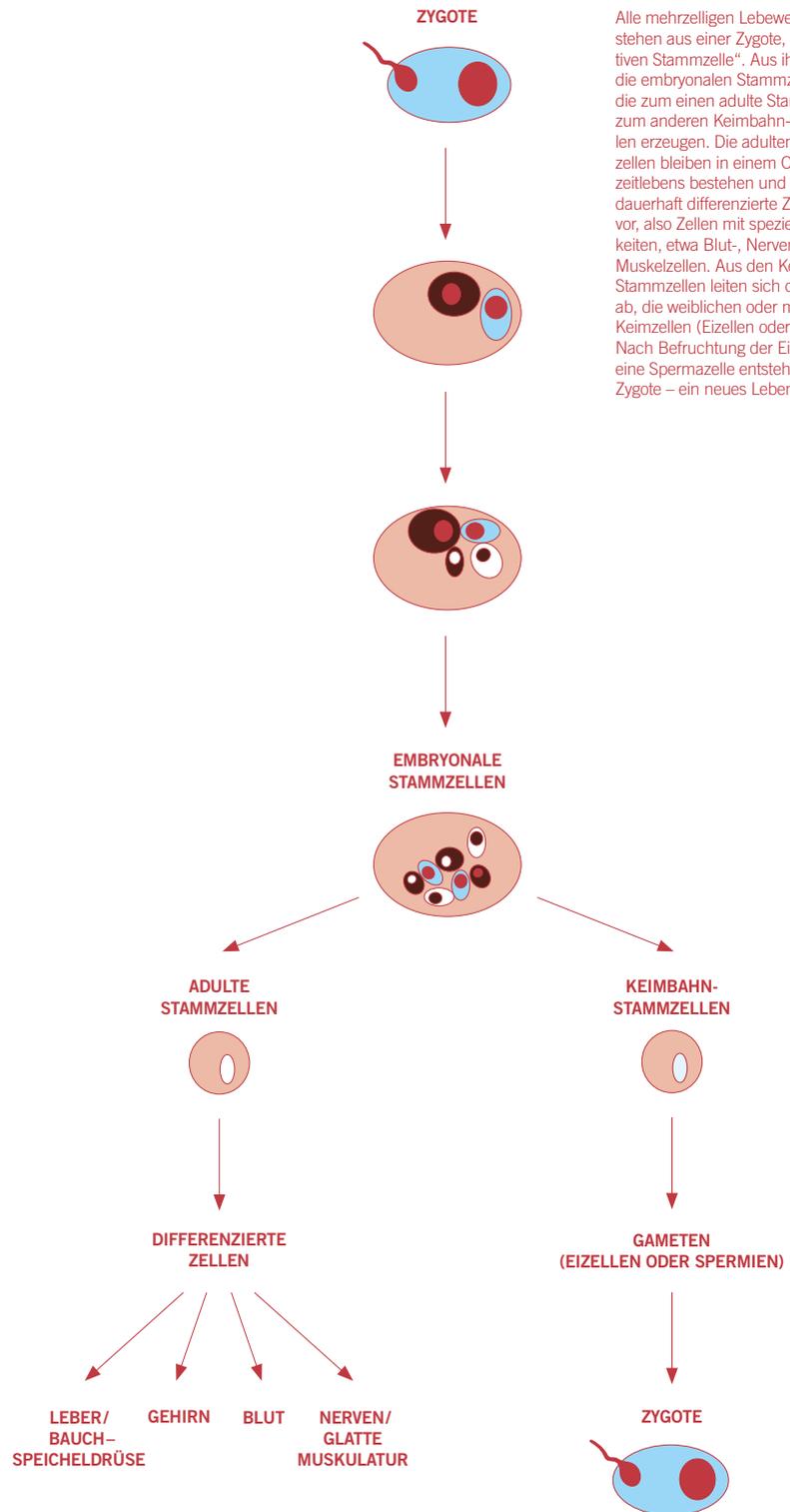
Alle mehrzelligen Lebewesen, von den einfachsten Schwämmen bis hin zum Menschen, beginnen mit einer einzigen

Zelle, der Zygote. Sie ist das Fusionsprodukt einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle. Die Zygote ist die „ultimative Stammzelle“. Unzählige Zellteilungen und Reifungswege liegen zwischen ihr und den differenzierten Zellen eines Organs, das im Körper seine Aufgabe erfüllen kann – etwa kontinuierlich Blutzellen bereitzustellen. Am Beispiel des Blut bildenden, des „hämatopoetischen“ Stammzellsystems des Menschen können wir viele grundlegende Eigenschaften von Stammzellen erlernen. Aber auch die Stammzellsysteme anderer Organismen lassen wichtige Prinzipien erkennen, die wiederum auf die Biologie des Menschen rückschließen lassen. Dies zu erkunden, ist das übergeordnete Ziel eines Heidelberger Sonderforschungsbereichs der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Anhand verschiedener Lebewesen wollen die Wissenschaftler gemeinsam molekulare Mechanismen der Stammzellbiologie erarbeiten. Mit diesem Format ist der Sonderforschungsbereich „Selbsterneuerung und Differenzierung von Stammzellen“ ein international einmaliges Projekt.

Die Anfänge der Stammzellforschung

Die moderne Stammzellforschung begann im Jahr 1963. Damals entdeckten die kanadischen Wissenschaftler James Till, Ernest McCulloch und Lou Siminovitch die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark von Mäusen. Die Wissenschaftler übertrugen die Zellen in Tiere, deren Blut bildendes System zuvor mit Strahlen zerstört worden war. Es zeigte sich, dass die transplantierten Zellen imstande waren, die gesamte Blutbildung (Hämatopoese) wieder in Gang zu setzen. Auf der Grundlage ihrer bahnbrechenden Experimente definierten sie Stammzellen als „Zellen mit der Fähigkeit zur unbeschränkten Selbsterneuerung und Differenzierung in verschiedene Zelltypen“. Die Entdeckung der kanadischen Forscher markiert den Beginn der Stammzellforschung. Seither wurden Stammzellen bei vielen weiteren Lebewesen in verschiedenen Geweben und Organen gefunden.

Die hämatopoetischen Stammzellen, weiß man heute, sind für die Entwicklung sämtlicher Zellen des Blutes mit ihren sehr unterschiedlichen Funktionen verantwortlich: Rote Blutzellen transportieren Sauerstoff, weiße Blutzellen wehren Bakterien und Viren ab und Blutplättchen schließen Wunden. Täglich werden dreihundert Milliarden Blutzellen verbraucht – und exakt die gleiche Zahl an Zellen wird vom hämatopoetischen Stammzellsystem wieder ersetzt. Die enorme Leistungskraft und die Präzision, mit der dieses System während der gesamten Lebensspanne eines Organismus arbeitet, sind ebenso erstaunlich wie faszinierend. Bestimmte Stressoren, etwa krankmachende Bakterien, können das Gleichgewicht des hämatopoetischen Stammzellsystems zeitweise empfindlich stören und die Anzahl weißer Blutkörperchen dramatisch ansteigen lassen. Vor allem spezielle weiße Blutzellen – die Neutrophilen, die die Bakterien bekämpfen sollen – werden verstärkt produziert.



Alle mehrzelligen Lebewesen entstehen aus einer Zygote, der „ultimativen Stammzelle“. Aus ihr gehen die embryonalen Stammzellen hervor, die zu adulten Stammzellen, zum anderen Keimbahn-Stammzellen erzeugen. Die adulten Stammzellen bleiben in einem Organismus zeitlebens bestehen und bringen dauerhaft differenzierte Zellen hervor, also Zellen mit speziellen Fähigkeiten, etwa Blut-, Nerven- oder Muskelzellen. Aus den Keimbahn-Stammzellen leiten sich die Gameten ab, die weiblichen oder männlichen Keimzellen (Eizellen oder Spermien). Nach Befruchtung der Eizelle durch eine Spermazelle entsteht wieder eine Zygote – ein neues Leben beginnt.

IN THE MICROCOSM OF STEM CELLS

PRINCIPLE OF LIFE

ANTHONY D. HO AND THOMAS W. HOLSTEIN

For all multicellular life forms from plants to humans, life starts with a single cell, a zygote. This cell is regarded as the “ultimate stem cell”. In the course of development from a zygote to specific organs with terminally differentiated cells, there are numerous cell divisions that give rise to stem cells with a more limited self-renewal capacity and developmental potential. At the end of the maturation pathway are terminally differentiated cells that form various organ systems and perform specific functions for the organism. Stem cells are also of paramount importance for the ability to regenerate. Under conditions of normal growth and maintenance, stem cell self-renewal and stem cell differentiation are in a state of perfect harmony. By contrast, dysregulation of stem cell behaviour will lead to chaos, e.g. cancer.

One of the best-studied mammalian stem cell systems is the haematopoietic stem cell (HSC) and the role it plays in leukaemia formation, with all associated medical implications. Haematopoietic stem cells were the first stem cells to be identified and defined. They are the archetype of somatic stem cells and serve as model for understanding stem cell biology. Since the regulatory pathways controlling stem cell function are often difficult to study in mammalian systems, we have made use of simpler model systems, such as hydra, fly, and mouse, to illuminate the cellular and molecular mechanisms governing stem cell function. Within the Collaborative Research Centre “Maintenance and Differentiation of Stem Cells in Development and Disease” we are comparing divergent and conserved modules of stem cell control across the kingdoms of life and expect to fundamentally advance the understanding of the principles and molecular mechanisms that control stem cell function during development, homeostasis, and cancer. ●

“The power and precision with which stem cell systems operate throughout an organism’s life span are as astounding as they are fascinating.”

PROF. DR. ANTHONY HO is Medical Director of the Department of Haematology, Oncology and Rheumatology of Heidelberg University Hospital V and Speaker of the Collaborative Research Centre “Stem Cell Self-Renewal and Differentiation”. After completing his studies of medicine at Heidelberg University, he worked at the University Hospital from 1975 to 1990. He then accepted a position as “Full Professor” at the University of Ottawa, Canada, where he stayed two years before transferring to the University of California in San Diego (1992–1998). He returned to Heidelberg in March 1998 to take up his current position.

Contact: anthony_dick.ho@urz.uni-heidelberg.de

PROF. DR. THOMAS W. HOLSTEIN has been heading the research group “Molecular Evolution and Genomics” at Heidelberg University’s Centre for Organismal Studies (COS) since 2004. He is co-coordinator of the Collaborative Research Centre “Stem Cell Self-Renewal and Differentiation”, a two-time Marsilius Fellow (2010/11 and 2013/14), and became Secretary of the mathematical-scientific section of the Heidelberg Academy of Sciences and Humanities in 2012. He served as Dean of the Faculty of Biosciences (2007–2012) and Director of the Institute of Zoology (2004–2010). Before coming to Heidelberg, he held chairs at TU Darmstadt and the University of Frankfurt and completed a research stay as guest professor at the University of Vienna.

Contact: thomas.holstein@cos.uni-heidelberg.de

Sonderforschungsbereich zur Steuerung von Stammzellen

Der Sonderforschungsbereich „Selbsterneuerung und Differenzierung von Stammzellen“ (SFB 873) hat zum Ziel, die grundlegenden Prinzipien der Stammzellsteuerung zu identifizieren. In einfachen Modellsystemen, zum Beispiel Fliegen oder Süßwasserpolyphen, erforschen die beteiligten Wissenschaftler die Mechanismen, die den Selbsterhalt und die Differenzierung von Stammzellen steuern, und projizieren sie anschließend auf komplexere Lebensformen bis hin zum Menschen.

Der Sonderforschungsbereich wurde im Juli 2010 für eine Dauer von vier Jahren an der Universität Heidelberg eingerichtet. Koordiniert wird er an der Medizinischen Fakultät, sein Sprecher ist Prof. Dr. Anthony D. Ho. Zu den mitwirkenden Institutionen gehören neben den Medizinischen Fakultäten Heidelberg und Mannheim das Institut für Zoologie, das Institut für Angewandte Mathematik, das Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg sowie das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ).

www.sfb873.de

Ist die Infektionsgefahr für den Organismus gebannt, stellt sich die ursprüngliche Balance des Systems wieder ein. Die Fähigkeit des Stammzellsystems, Selbsterneuerung und Differenzierung im Gleichgewicht zu halten, wird „Homöostase“ genannt. Diesen bedeutenden Mechanismus auf molekularer Ebene zu verstehen, ist ein wichtiges Ziel der aktuellen Forschungsarbeiten.

„Die Leistungskraft und Präzision, mit der Stammzellsysteme während der gesamten Lebensspanne eines Organismus arbeiten, sind ebenso erstaunlich wie faszinierend.“

Symmetrie und Asymmetrie

Die beiden wichtigsten Charakteristika von Stammzellen – ihre Fähigkeit, sich selbst zu erneuern und differenzierte Zelltypen zu produzieren – können nur aufgrund einer „asymmetrischen Zellteilung“ zustande kommen. Dabei entstehen eine Tochterzelle, die sich selbst erneuern kann, und eine zweite Tochterzelle, die den Differenzierungsweg beschreitet. Auch hämatopoetische Stammzellen durchlaufen eine solche asymmetrische Zellteilung. Die Tochterzellen einer Stammzelle können aufgrund innerer Faktoren bereits zum Zeitpunkt der Teilung verschieden sein. Sie können sich aber auch erst nach bereits vollzogener Teilung zu unterscheiden beginnen, beispielsweise weil Signale aus der Umgebung auf sie einwirken oder weil die Tochterzellen mit anderen Zellen kommunizieren.

Wichtige Fortschritte im Verständnis dieser komplexen regulativen Prozesse haben wir mit einfachen Organismen wie der Fruchtfliege *Drosophila* erreichen können. Die erarbeiteten Ergebnisse können als Modell für die Regulation der asymmetrischen Teilung von Stammzellen bei Säugern dienen. Wir hoffen, damit bald grundlegende Fragen beantworten zu können: Wie wird die Asymmetrie der Zellteilung bei hämatopoetischen Stammzellen gesteuert? Wie wird die Zahl nachkommender Zellen in jeder der produzierten Zelllinien präzise reguliert? Wie werden die regulatorischen Mechanismen auf den aktuellen Bedarf des Organismus für bestimmte Zelltypen abgestimmt?

Chaos und Katastrophen

Unter normalen Bedingungen sind die Stammzellselbsterneuerung und die Stammzellendifferenzierung in einem Zustand perfekter Harmonie (Homeostasis). Die kleinste Störung der dabei beteiligten regulatorischen Mechanismen



PROF. DR. ANTHONY HO ist Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg mit den Schwerpunkten Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie. Zudem ist er Sprecher des Sonderforschungsbereiches „Selbsterneuerung und Differenzierung von Stammzellen“. Nach dem Medizinstudium an der Universität Heidelberg arbeitete er von 1975 bis 1990 im Universitätsklinikum Heidelberg. Anschließend forschte und lehrte er zunächst für zwei Jahre als „Full Professor“ an der University of Ottawa, Kanada, und wechselte dann an die University of California, San Diego, USA (1992–1998). Im März 1998 wurde er auf den jetzigen Lehrstuhl in Heidelberg berufen.

Kontakt: anthony_dick.ho@urz.uni-heidelberg.de

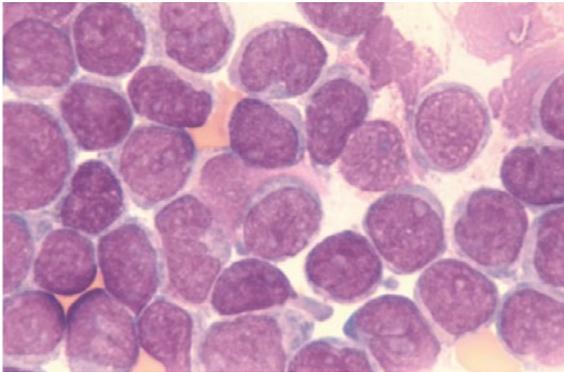
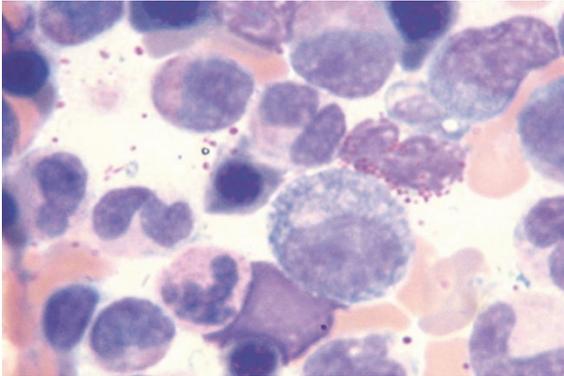
wird sich in nachfolgenden Zelllinien exponentiell fortsetzen und endet im Chaos. Ein Beispiel sind Mutationen, die sich in den Stammzellen ereignen und die Asymmetrie ihrer Teilungen verändern. Auch äußere Bedingungen können sich wandeln, beispielsweise Signale, die aus der unmittelbaren Umgebung auf die Blut bildenden Stammzellen im Knochenmark einwirken und die für die Präzision der asymmetrischen Stammzellteilungen mitverantwortlich sind. Solche Veränderungen können die Differenzierung der Zellen blockieren: Es entstehen unreife Nachkommen, also Blutzellen, die nicht imstande sind, ihre Aufgabe für den Organismus zu erfüllen. Blutkrebs (Leukämie) ist eine mögliche Folge.

Untersuchungen aus jüngerer Zeit haben gezeigt, dass auch andere Krebsarten entstehen können, wenn sich Stammzellen verändern. Man spricht von „Krebsstammzellen“, die sich, wie es für Stammzellen charakteristisch ist, selbst erneuern und ständig neue Krebszellen nachliefern. Krebsstammzellen sind zudem imstande, der Behandlung mit Medikamenten (Chemotherapie) oder Strahlen (Radiotherapie) zu widerstehen. Sie werden daher heute als wichtiger Grund dafür angesehen, dass Tumoren nach zunächst erfolgreicher Therapie erneut auftreten. Der erste Hinweis auf die Existenz von Krebsstammzellen wurde in den 1990er-Jahren gefunden: Bei Patienten, die an einer bestimmten Blutkrebsform – der Akuten Myeloischen Leukämie – erkrankt waren, entdeckten Wissenschaftler eine kleine Population an menschlichen Leukämiezellen, die nach Transplantation in Mausmodelle das Vollbild einer humanen Leukämie im Blutsystem der Tiere auslösen konnte. Die Wissenschaftler nannten diese Zellen deshalb „Leukämie initiiierende Stammzellen“.

Von einfachen Organismen lernen

Die Prinzipien der Stammzellbiologie lassen sich an einfachen tierischen Lebewesen studieren. Die beliebtesten Modelle der Stammzellforscher sind Süßwasserpolyphen, Plattwürmer, Fruchtfliegen, Fische, Frösche und Mäuse. Trotz ihrer äußeren Unterschiedlichkeit teilen sich alle diese Organismen zentrale Eigenschaften der Stammzellregulation. So lässt der Vergleich aller bislang untersuchten Organismen vermuten, dass die asymmetrische Teilung der Stammzellen von einem Mechanismus kontrolliert wird, der sich im Laufe der Evolution über die Speziesgrenzen hinweg weitgehend unverändert erhalten hat. Eine wesentliche Rolle dabei spielen Differenzierungssignale: Sie aktivieren Rezeptoren auf den Oberflächen von Zellen, setzen im Innern der Zelle Signalwege in Gang und bewirken, dass die Information bestimmter Gene gezielt abgelesen und in Protein übersetzt wird. Ein Beispiel ist der Wnt-Signalweg: Das Signalprotein „Wnt“ bindet an seinen Rezeptor auf der Zelle, woraufhin bestimmte Gene im Zellkern angeschaltet werden. Weitere Beispiele für speziesübergreifende molekulare Regulationswege, die

„Die bei einfacheren Lebewesen erarbeiteten Ergebnisse können als Modell für die Stammzellbiologie komplexer Organismen bis hin zum Menschen dienen.“



Das Knochenmark von gesunden Patienten (oben) unterscheidet sich deutlich von dem eines Leukämiepatienten (unten). Gesundes Knochenmark kennzeichnet sich durch eine ausgewogene Zusammensetzung von weißen und roten Blutkörperchen in unterschiedlichen Reifungsstadien. Das untere Bild dagegen zeigt eine verhängnisvolle Monokultur: die Durchsetzung des Knochenmarks durch homogene, unreife Leukämiezellen.

Stammzellen in der Therapie

Vor 28 Jahren wurden in der Universitätsklinik Heidelberg erstmals Stammzellen, die aus dem zirkulierenden Blut anstatt aus dem Knochenmark eines Menschen gewonnen worden waren, mit Erfolg transplantiert. Damit war die Medizinische Poliklinik die weltweit erste Einrichtung, der dieser entscheidende Schritt in eine neue Ära der Behandlung krebserkrankter Patienten gelang. Heute werden in Heidelberg jährlich circa 300 bis 320 Patienten, die an Blut- und Lymphdrüsenkrebs erkrankt sind, mit einer solchen Stammzelltransplantation behandelt.

mittlerweile entdeckt wurden, sind der Hedgehog- und der $TNF\alpha$ - $I\kappa$ B- $NF\kappa$ B-Signalweg. Sie nehmen auch Einfluss auf die asymmetrische Zellteilung bei der Blutbildung des Menschen.

Ein wichtiges Ziel unserer Arbeiten im Heidelberger Sonderforschungsbereich „Selbsterneuerung und Differenzierung von Stammzellen“ ist es, anhand einfacher Modellsysteme die zellulären und molekularen Mechanismen zu entschlüsseln, die Stammzellsysteme steuern. Ein weiteres Ziel ist es, die Lücke zwischen den experimentell zugänglichen einfachen Modellen und hochkomplexen Säugersystemen zu schließen. Der Vergleich von Signalwegen, die sich während der Evolution unterschiedlich entwickelt oder – umgekehrt – über die verschiedensten Organisationsformen des Lebens hinweg erhalten haben, wird uns viele weitere Fortschritte im Verständnis der Stammzellfunktionen und ihrer Regulation erlauben – auch beim Menschen. ●



PROF. DR. THOMAS W. HOLSTEIN leitet seit dem Jahr 2004 die Abteilung für Molekulare Evolution am Centre for Organismal Studies (COS) der Universität Heidelberg. Er ist Mitkoordinator des Sonderforschungsbereichs „Selbsterneuerung und Differenzierung von Stammzellen“, zweimaliger Marsilius-Fellow (Jahrgänge 2010/2011 sowie 2013/14) und seit 2012 Sekretär der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Klasse der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Er war Dekan der Fakultät für Biowissenschaften (2007 bis 2012) und Vorstand des Instituts für Zoologie (2004 bis 2010). Zuvor hatte er Professuren an der TU Darmstadt und der Universität Frankfurt inne und forschte als Gastprofessor an der Universität Wien.

Kontakt: thomas.holstein@cos.uni-heidelberg.de