



S chool of A dvanced

P rofessional

5 tudies

STUDIENBRIEF

Stammzellen und Regenerative Medizin

Modul 3.5

Im Studiengang Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften (Master of Science)

Prof. Dr. Uwe Knippschild, Prof Dr. Cagatay Günes, PD Dr. Markus Hönicka, Dr. Joachim Bischof, Dr. Pengfei Xu

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Fakultät für Naturwissenschaften

Universität Ulm

Modulinhalte

Modulnummer	3.5
Modultitel	Stammzellen und Regenerative Medizin
Modulkürzel	Stz
Studiengang	Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften (M.Sc.)
Ort der Veranstaltung	Universität Ulm
Modulverantwortlichkeit	Prof. Dr. Uwe Knippschild
Lehrende	Prof. Dr. Uwe Knippschild, Dr. Joachim Bischof, Dr. Pengfei Xu, PD Dr. Markus Hönicka, PD Dr. Timo Burster, PD Dr. Cagatay Gunes
Voraussetzungen	Fundierte Kenntnisse in Molekularbiologie, Zellbiologie und Signal- transduktion
Verwertbarkeit	Verknüpfungen bestehen insbesondere zu den Modulen 1.2 Pharmazeutische Grundlagen und Immunologie, 1.3 Medizinische Grundlagen, 3.2a Neue Methoden in der Molekularbiologie, 3.2b Zelllinienentwicklung, 3.4 Therapeutische Proteine, Peptide und Small Drug Molecules. Die Stammzellforschung und Regenerative Medizin gewinnt mehr und mehr an Bedeutung. Daher sind Kenntnisse in der Grundlagen-orientierten Stammzellforschung, über ethisch unbedenkliche Verfahren zur Gewinnung von Stammzellen, über das Potenzial der pharmakologischen Beeinflussung von Stammzellen durch "Small Molecule" Inhibitoren für die Induktion von Differenzierungsprozessen und der Wachstumsinhibition von Tumorstammzellen, sowie Kenntnisse über rechtliche Grundlagen in der Stammzellforschung essentiell. Das in diesem Modul vermittelte theoretische und praktische Wissen kann in allen Master-Studiengängen mit naturwissenschaftlicher/ medizinischer Ausrichtung, wie u.a. Biologie, Molekulare Medizin, Medizin, Pharmazie, Medizinalchemie, chemische Biologie und Biotechnologie, eingesetzt werden.
Semester (empfohlen)	Wintersemester
Max. Teilnehmerzahl	10
Art der Veranstaltung	□Präsenzveranstaltung(en) □Präsenzveranstaltung(en) mit E-Learning-Elementen ☑Präsenzveranstaltung (en) im Labor mit E-Learning-Elementen ☑Wochenendseminar
Veranstaltungssprache	☑Deutsch, ☑Englisch, ☐Weitere, nämlich:
ECTS-Credits	6 Credits Arbeitsaufwand:

	Präsenzzeit: Seminarwochenende und Praktikum (60 Stunden) Selbststudium: Nachbereitung der Vorlesungen (überwiegend E-Learning basiert, deutschsprachige Videos mit englischsprachigen Folien, sowie Seminararbeiten vorwiegend in Englisch), schriftliche Ausarbeitung der Hausarbeit in Englisch, Vortrags- und Praktikumsvorbereitung (120 Stunden)
Prüfungsform	□Klausur, □Referat, □Kolloquium, □Posterpräsentation, □Podiumsdiskussion, ⊠Mündliche Einzel-/ Gruppenprüfungen, □Essay, □Forumsbeitrag, □Übungen, □Wissenschaftspraktische Tätigkeit, □Bachelor- und Masterarbeit ⊠Haus-/ Seminararbeit, ⊠Einzel-/Gruppenpräsentation, □Portfolio, ⊠Protokoll, □Projektarbeit, □Lerntagebuch/ Lernjournale
	Umfang der Prüfung: Die Abschlussnote ergibt sich aus der Bewertung der schriftlichen Seminararbeit und dem zugehörigen Vortrag (50%) sowie dem Laborprotokoll (50%). Seminar: Die Notenvergabe erfolgt aufgrund der Bewertung der schriftlichen Seminararbeit (66,6%) und des Vortrags (33,3%). Seminararbeit in Englisch (mit 15 min. Präsentation in Engisch oder Deutsch, sowie 5 min Fragen in Deutsch oder Englisch) Praktikum: Die Notenvergabe erfolgt aufgrund der Bewertung des Praktikumsprotokolls. Praktikumsprotokoll (in Englisch oder Deutsch)
Lernziele	Fachkompetenz Studierende kennen und verstehen die gesetzlichen Regelungen zur Stammzellforschung. Studierende verstehen die Physiologie von Stammzellen. Studierende verstehen Signalnetzwerke und können Zellzyklusregulation in Stammzellen analysieren. Studierende verstehen Stammzelltherapiekonzepte und können diese anwenden.
	Methodenkompetenz Studierende können folgende Techniken anwenden und beurteilen: Tierexperimentelle Arbeiten Isolierung und Charakterisierung hämatopoetischer Stammzellen aus der Maus mit Hilfe chromatographischer Techniken Proteinchemische Techniken (SDS-PAGE, Western BLot, Kinaseassays, Enzymkinetik, IC50 Bestimmungen von Kinaseinhibitoren, Aufreinigung von GST-Fusionsproteinen

Zellbiologische Techniken

Zellviabilitätsbestimmungen (MTT Assays), Differenzierung von Stammzellen, lummunfluoreszenzanalysen

Molekularbiologische Techniken RNA Isolierung, cDNA Synthese, PCR, qRT-PCR

Immunhistologische Techniken HE-Färbungen

IHC-Färbungen

Selbst- und Sozialkompetenz

Studierende kennen die üblichen Verfahren und Grundsätze wissenschaftlichen Arbeitens in der Stammzellforschung und können diese anwenden.

Studierende können selbstständig wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Stammzellforschung verfassen.

Studierende können komplexe Aufgaben in Teams gemeinsam lösen und strukturiert bearbeiten.

Lehrinhalte

Vorlesung (1 SWS):

- Eigenschaften von Stammzellen
- Stammzellnischen und Stammzellkultur
- Leberstammzellen und Tumorstammzellen
- Molekulare Mechanismen der Stammzellalterung
- Signaltransduktion und Stammzellen
- "Small molecule" Inhibitoren (HDAC- und Kinaseinhibitoren)
- Stammzelltherapie

Seminar (1 SWS): Seminarwochenende in Rettenberg

- Erstellen einer schriftlichen Seminararbeit in Englisch über ein Stammzell-relevantes Thema (Auswahl der vorgegebenen Themen möglich)
- Powerpointpräsentation der Seminararbeit (während der Wochenendexkursion in Englisch oder Deutsch)

Praktikum (ganztägig 1 Woche, 2 SWS)

- Praktikumsbezogenes Kurzreferat
- Isolierung und Charakterisierung von hämatopoetischen Stammzellen
- Analyse von Signaltransduktionswegen
- Bestimmung der Expression und Aktivität verschiedener Kinasen
- Charakterisierung von potentiellen Kinaseinhibitoren (IC₅₀ Bestimmungen)

	 Nachweis der Expression von Tumorsuppressoren und Stammzellmarkern (Western-Blot-Analysen, Immunfluoreszenzanalysen, Immunhistochemie, quantitative Realtime PCR) Aufreinigung von rekombinanten Proteinen
Literatur	 Brack AS, Munoz-Canoves P. The ins and outs of muscle stem cell aging. Skelet Muscle 2015; 6:1. Brouwer M, Zhou H, Nadif Kasri N. Choices for Induction of Pluripotency: Recent Developments in Human Induced Pluripotent Stem Cell Reprogramming Strategies. Stem Cell Rev 2016;12(1):54-72. Chen KG, Mallon BS, McKay RD, Robey PG. Human pluripotent stem cell culture: considerations for maintenance, expansion, and therapeutics. Cell Stem Cell 2014;14(1):13-26. Focosi D, Pistello M. Effect of Induced Pluripotent Stem Cell Technology in Blood Banking. Stem Cells Transl Med 2016;5(3):269-74. Gunes C, Rudolph KL. The role of telomeres in stem cells and cancer. Cell 2013;152(3):390-3. Keraliya AR, Rosenthal MH, Krajewski KM, Jagannathan JP, Shinagare AB, Tirumani SH, Ramaiya NH. Imaging of Fluid in Cancer Patients Treated With Systemic Therapy: Chemotherapy, Molecular Targeted Therapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. AJR Am J Roentgenol 2015;205(4):709-19. Lacina L, Plzak J, Kodet O, Szabo P, Chovanec M, Dvorankova B, Smetana K, Jr. Cancer Microenvironment: What Can We Learn from the Stem Cell Niche. Int J Mol Sci 2015;16(10):24094-110. Lewandowski J, Kurpisz M. Techniques of Human Embryonic Stem Cell and Induced Pluripotent Stem Cell Derivation. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2016. Lin L, Bolund L, Luo Y. Towards Personalized Regenerative Cell Therapy: Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. Curr Stem Cell Res Ther 2016;11(2):122-30. Shen S, Xia JX, Wang J. Nanomedicine-mediated cancer stem cell therapy. Biomaterials 2016; 74:1-18.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1: Gesetzeslage der Stammzellforschung

Kapitel 2: Allgemeine Grundlagen, Embryonale-, Adulte- und Tumor-Stammzellen

Kapitel 3: Stammzellnischen

Kapitel 4: Signaltransduktion

Kapitel 5: Stammzellkulturen und Methoden in der Stammzellbiologie

Kapitel 6: Stammzellalterung

Kapitel 7: Stammzelltherapie

Adulte Stammzellen und Tumorstammzellen

1 Einführung

Bevor wir beginnen, uns im Speziellen mit adulten Stammzellen oder Tumorstammzellen zu beschäftigen, gilt es noch einige Definitionen einzuführen bzw. zu wiederholen.

Stammzellen werden allgemein charakterisiert durch das Vorliegen von zwei essentiellen Merkmalen: Pluri- bzw. Multipotenz und Selbsterneuerung. Um als verlässliche Ressource für die Embryonalentwicklung bzw. für die Regeneration von Geweben verfügbar zu sein, darf sich der Stammzellpool nie erschöpfen. Es müssen immer genügend Stammzellen verfügbar sein, welche die benötigten Zelltypen ausbilden und sich in diese differenzieren können. Daher müssen sich die Stammzellen selbst immer wieder erneuern und ihre Charakteristika erhalten können (= Selbsterneuerung). Die Begriffe der Pluri-, Mulit- und Unipotenz werden innerhalb der folgenden Absätze wiederholt bzw. eingeführt:

Ein neuer Organismus, ein Embryo entwickelt sich aus einer befruchteten Eizelle, der **Zygote**. Unter allen Stammzellarten wäre die Zygote als die potenteste anzusehen, denn die Zygote ist **totipotent** und ist damit in der Lage, einen kompletten Organismus auszubilden.

Teilt sich die Zygote, so wird später das Embryonalstadium der **Blastozyste** erreicht. In diesem Stadium steht der Embryo kurz vor der Einnistung. Aus der sogenannten **inneren Zellmasse** der Blastozyste können **embryonale Stammzellen** gewonnen werden. Diese Stammzellen sind **pluripotent** und können die Vorläufer und Zellen der verschiedenen Keimblätter hervorbringen.

Die drei **Keimblätter** (bzw. auch Keimscheiben) bilden sich durch Einstülpung der Blastozyste und durch verschiedene komplexe Vorgänge in der weiteren Embryonalentwicklung. Wir unterscheiden hierbei **Ektoderm** (bildet u.a. Haut, Nervengewebe, Sinnesorgane, Zähne), **Endoderm** (bildet u.a. Epithelien von Leber, Pankreas, Verdauungstrakt, Atmungstrakt) und **Mesoderm** (bildet u.a. Knochen, Muskulatur, Bindegewebe).

Im erwachsenen Organismus kommen nach wie vor Stammzellen vor, die sogenannten **adulten Stammzellen**. In den Möglichkeiten ihrer Entwicklung sind adulte Stammzellen gegenüber embryonalen Stammzellen jedoch deutlich eingeschränkter. Sie sind **mutlipotent** und können damit Vorläuferzellen und verschiedene Zelltypen innerhalb ihrer Keimblattgrenze generieren. Sie können jedoch nicht Vorläufer und Zellen anderer Keimblätter ausbilden.

Stamm- und Vorläuferzellen im erwachsenen Organismus können auch **unipotenten** Charakter haben, das heißt sie können nur Zellen entlang einer vorgegebenen Entwicklungslinie ausbilden, auf die sie festgelegt sind.

2 Adulte Stammzellen

2.1 Zweck und Vorkommen

Wie zur Einführung bereits erwähnt wurde sind adulte Stammzellen charakterisiert durch die Charakteristika der Selbsterneuerung und der Multipotenz. Sie erfüllen im erwachsenen Organismus die Aufgabe Organe bzw. Gewebe zu erneuern und zu erhalten. Kommt es durch den Alterungsprozess der Zellen bzw. durch Krankheit oder Trauma zu einer Gewebeschädigung, so kann das Gewebe durch adulte Stammzellen, welche die jeweils benötigten Zelltypen durch Proliferation und Differenzierung zur Verfügung stellen, wieder regeneriert werden. Hierbei differenzieren die Stammzellen zunächst zu Vorläuferzellen, die sich dann entlang einer festgelegten Entwicklungslinie weiter zum Ziel-Zelltyp differenzieren.

Adulte Stammzellen kommen in den Geweben des erwachsenen Organismus in sogenannten Stammzellnischen vor. Die Stammzellnische sorgt dafür, dass die Stammzellen erhalten bleiben und ihre essentiellen Charakteristika nicht verlieren. Hierfür geben die Zellen, welche die Stammzellnische bilden, entsprechende Faktoren ab und sorgen für ein Milieu, das zur Erhaltung der Stammzellen beiträgt.

Adulte Stammzellen kommen in weit mehr Geweben bzw. Organen vor als ursprünglich angenommen wurde. Man geht davon aus, dass für nahezu jedes Gewebe eigene adulte Stammzellen existieren, welche das entsprechende Gewebe erhalten und regenerieren können. Im Zuge dieser Lektion werden wir beispielhaft die adulten Stammzellen der Leber, des Darms, des Skelettmuskels und des Blutes näher betrachten.

2.2 Leber

2.2.1 Funktionen der Leber

Als zentrales Stoffwechselorgan erfüllt die Leber (*griechisch "Hepar"*) zahlreiche wichtige Aufgaben. Als **Verdauungsdrüse** produziert sie bis zu 600 ml Gallensaft pro Tag, unterstützt damit die Verdauung bzw. Aufnahme von Fetten und fördert die Ausscheidung von Fremdstoffen. Zur **Entgiftung** baut die Leber Fremdstoffe ab oder wandelt z.B. nicht-wasserlösliche Stoffe aus dem Zellstoffwechsel um. Die Leber nimmt außerdem zentrale Positionen ein im **Glucosestoffwechsel** (Aufnahme, Neusynthese, Speicherung/Abgabe), im **Eiweißstoffwechsel** (Abbau von Ammoniak, Synthese/Abbau von Eiweißkörpern wie Albumin, Globulin oder Gerinnungsfaktoren) und im **Fettstoffwechsel** (Energiegewinnung, Umwandlung in Speicherfett).

2.2.2 Makroskopischer Aufbau der Leber

Die Leber teilt sich makroskopisch in zwei große Leberlappen (*Lobus dexter/sinister*) und zwei kleinere Leberlappen (*Lobus quadratus/caudatus*) (siehe Abbildung 1A). Über die Leberpforte (*Porta hepatis*), einen Bereich an der Unterseite der Leber, treten Blutgefäße, Gallengänge, Lymphgefäße und Nervenfasern in die Leber ein bzw. verlassen sie. Über die Leberarterie (*Arteria hepatica*) wird die Leber mit sauerstoffreichem Blut versorgt (25%). Der größte Teil des Blutes jedoch, der die Leber erreicht (75%), tritt über die Pfortader (*Vena portae*) in die Leber ein. Die Pfortader sammelt das Blut aus den unpaaren Bauchorganen (Magen, Darm, Milz, Pankreas) und führt es der Leber zu. Enthalten sind Nährstoffe (aus Magen und Darm), Abbauprodukte (Milz), und Hormone (Pankreas). Der venöse Abfluss von der Leber in Richtung Herz verläuft über die untere Hohlvene (*Vena cava inferior*).

2.2.3 Feinbau der Leber

Mikroskopisch betrachtet besteht die Leber aus 50.000 bis 100.000 sechseckig wabenförmig aufgebauten Leberläppchen von denen jedes einen Durchmesser zwischen ein und zwei Millimetern besitzt (siehe Abbildung 1A). An den äußeren Rändern der sechseckigen Leberläppchen befinden sich die sogenannten Periportalfelder über welche die Läppchen mit arteriellem Blut (sauerstoffreich) und mit Blut von der Pfortader (nährstoffreich) versorgt werden, und über welche auch die Abfuhr der produzierten Gallenflüssigkeit (Gallengang) erfolgt. Die drei dafür erforderlichen Gefäße werden als Glisson'sche Trias bezeichnet. Im Zentrum jedes Leberläppchens steht die Zentralvene, die letztendlich in der Hohlvene endet. Zwischen den Periportalfeldern und der Zentralvene erstrecken sich die Sinusoide. Die Sinusoide sind erweiterte Leberkapillaren, über die das Blut der Pfortader in Richtung Zentralvene transportiert wird (siehe Abbildung 1B). Während das Blut das Sinusoid passiert kommt es zum Stoffaustausch mit den Zellen, die die an das Sinusoid angrenzen. Entsprechend ihrer Funktion können verschiedene Zelltypen der Leber unterschieden werden:

• Hepatozyten (Leberepithelzellen)

Hepatozyten machen etwa 80% des Lebervolumens aus. Sie besitzen starke metabolische Aktivität und erfüllen die Leber-typischen Stoffwechselfunktionen.

• Cholangiozyten/Gangzellen

Die Cholangiozyten bilden das einschichtige Epithel der Gallengänge. Sie produzieren etwa ein Drittel der Gallenflüssigkeit.

• sinusoidale Endothelzellen

Die Endothelzellen zwischen Parenchymzellen (= Masse der Zellen, welche die Hauptcharakteristika eines Organs besitzen, hier z.B. Hepatozyten) und Sinusoiden werden als sinusoidale Endothelzellen bezeichnet. Sie kleiden die Sinusoide aus und grenzen sie gegen die anderen Zellen ab.

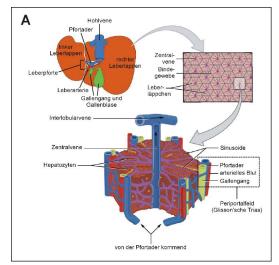
Ito-Zellen (hepatische Sternzellen)

Ito-Zellen kommen im Raum zwischen Endothelzellen und Parenchymzellen vor (Dissé-Raum). Sie speichern Fette und Vitamin A und produzieren intralobuläre Bindegewebsfasern (von Bedeutung bei der Entstehung von Leberzirrhose).

Kupfferzellen

Makrophagen, die in den Sinusoiden vorkommen, werden als Kupfferzellen bezeichnet.

Während das Blut die Sinusoide vom Portalfeld in Richtung Zentralvene durchquert, passiert die Gallenflüssigkeit die benachbarten Gallenkanälchen in umgekehrter Richtung (siehe Abbildung 1B) um über das Periportalfeld abgeführt zu werden.



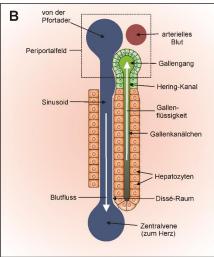


Abbildung 1: Makroskopischer und mikroskopischer Aufbau der Leber. Der Feinbau der Untereinheit der Leberläppchen, der Sinusoide, ist in Abbildung (B) gezeigt.

2.2.4 Leberregeneration

Leberzellen durchlaufen ihrer Funktion geschuldet (Stoffwechsel, Entgiftung) einen entsprechenden Abnutzungsprozess und müssen kontinuierlich erneuert werden. Die durchschnittliche Lebenszeit eines Hepatozyten beträgt nur zwischen 200 und 300 Tagen. Die Leber besitzt damit ein enormes Regenerationspotential. Dies zeigt sich u.a. darin, dass die Leber nach teilweiser Entfernung (Hepatektomie) wieder bis zur ursprünglichen Größe auswachsen kann. Die entfernten Leberlappen wachsen dabei nicht anatomisch identisch nach, lediglich die Masse der Leber vergrößert sich bis zum ursprünglichen Zustand. Dieser Prozess dauert bei Nagetieren unter experimentellen Bedingungen nur etwa fünf bis sieben Tage!

Exkurs: Prometheus

Selbst in der Antike war das Regenerationspotential der Leber bereits bekannt. In der griechischen Mythologie zeigt sich dies in der **Prometheus-Sage**:

In der griechischen Mythologie ist Prometheus der Freund und Kulturstifter der Menschheit, der die Menschen aus Ton formte und ihr Lehrmeister war. Als Strafe für eine List, die Prometheus zugunsten der Menschen erdachte, versagte Zeus den Sterblichen auf der Erde das Feuer. Prometheus brachte es jedoch wieder zurück auf die Erde und erweckte damit erneut den Zorn des Göttervaters Zeus. Dieser bestrafte die Menschen mit Krankheit, Leid und Tod, die aus der Büchse Pandoras strömten und er bestrafte auch Prometheus, den er in der schlimmsten Einöde des Kaukasus an einen Felsen fesseln ließ. Prometheus musste dort ausharren während der Adler Ethon jeden Tag zu ihm kam und von Prometheus Leber fraß. Da er unsterblich war erneuerte sich seine Leber zu seiner Qual immer wieder. Die Qual dauerte viele Jahrhunderte, bis Herakles ihn aus Mitleid erlöste.

Heute wissen wir nicht nur um das extreme Regenerationspotential der Leber, wir wissen außerdem, dass dieses Wachstum streng reguliert sein muss. Die Leber "kennt" dabei ihre benötigte Masse und die Größe, auf die sie wieder auswachsen sollte. Die zugrunde liegenden Regenerationsprozesse sind dabei streng reguliert durch verschiedene Faktoren, welche in Tabelle 1 in einer Übersicht dargestellt sind. Von besonderer Bedeutung unter den Wachstums-terminierenden Faktoren ist der Hippo-Signalweg, der über Zell-Zell-Kontakte moduliert werden kann.

Tabelle 1: Faktoren, über welche die Leberregeneration reguliert wird.

Replikations-induzierende Faktoren	Replikations-terminierende Faktoren
Hepatocyte Growth Factor	Transforming Growth Factor β 1
Interleukin-6	Erkennung von Gallensäure-Leveln im
Tumornekrosefaktor α	Blut (nukleäre Rezeptoren wie FXR)
Transforming Growth Factor α	Hippo-Signalweg
Epidermal Growth Factor	
Nicht-Peptidhormone (z.B. Triiodo- thyronin20 und Norepinephrin)	

2.2.5 Modelle zur Leberregeneration

"Streaming Liver"

Im ältesten Modell zur Leberregeneration, im Modell der "Streaming Liver" (1985), wurde vorgeschlagen, dass neue Hepatozyten im Portalfeld im Bereich des Hering-Kanals (siehe Abbildung 1B) entstehen, und anschließend Richtung Zentralvene migrieren. Dies würde bedeuten, dass sich im Bereich des Hering-Kanals eine Stammzellnische für die verantwortlichen Vorläuferzellen befinden würde. Als Beweis für die Richtigkeit dieses Modells wurde angesehen, dass die Genexpression während der Migration bzw. Reifung der Hepatozyten entlang des Sinusoids verschieden ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich Mutationen in der mitochondrialen DNA vom periportalen Bereich (Portalfeld) in Richtung des perizentralen Bereichs (Zentralvene) ausdehnen. Da Mutationen in der mitochondrialen DNA relativ lange brauchen um sich zu etablieren, konnten diese als sicherer Marker angesehen werden (es handelte sich also nicht um neue Spontanmutationen!).

Das Modell der migrierenden/reifenden Hepatozyten bzw. der Streaming Liver wird jedoch dadurch widerlegt, dass das entdeckte unterschiedliche Genexpressionsmuster der Hepatozyten entlang des Sinusoids nicht abhängig ist von der Zellreifung, sondern vom Blutfluss im Sinusoid. Wird der Blutfluss experimentell umgekehrt und von der Zentralvene über das Sinusoid in Richtung Portalfeld geleitet, so kehrt sich das Genexpressionsmuster um. Es ist damit abhängig von den im Blut transportierten Metaboliten und während des normalen Zellumsatzes in der Leber findet keine Migration (reifer) Hepatozyten statt. Untersuchungen in Nagetieren haben sogar gezeigt, dass sich nach einer Hemihepatektomie (Entfernung einer funktionellen Leberhälfte) nahezu jede verbleibende Leberzelle (Hepatozyten und Gangzellen) einmal geteilt hat, um die ursprüngliche Masse wieder herzustellen. Die Leber würde damit über das einzigartige Merkmal verfügen, dass selbst normale, adulte Hepatozyten über stammzellartige Kapazität verfügen.

Ovalzell-Modell

Im zweiten Modell zur Leberregeneration werden Ovalzellen als potente Vorläuferzellen in der Leber angesehen. Ovalzellen wurden bereits 1978 zum ersten Mal beschrieben. Sie sind in der Portalzone lokalisiert und zeichnen sich zunächst durch eine hohe Proliferationsrate aus. Nach ihrer Migration in die Leberläppchen können sie zu Hepatozyten differenzieren. Ovalzellen zeigen ein Expressionsprofil, das dem eines embryonalen Hepatoblasten (Hepatozyten-Vorläufer) ähnelt. Neben α-Fetoprotein (exprimiert von endodermalen Geweben während der Embryonalentwicklung) exprimieren Ovalzellen CK19 (Marker des Gangepithels) sowie Albumin (Marker der Hepatozyten). Auf Ovalzellen wurden außerdem Marker identifiziert, die auch hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen charakterisieren (z.B. c-Kit, SCF, Thy-1, CD34, Sca-1). Ovalzellen können insgesamt als proliferierende, bipotente Vorläuferzellen angesehen werden, welche sowohl in Hepatozyten als auch in Gangzellen differenzieren können. Problematisch ist allerdings, dass die Gruppe der Ovalzellen nicht genau umschrieben ist und neben Vorläuferzellen auch reife Gangzellen, aktivierte Ito-Zellen oder Fibroblasten enthalten kann.

Für die Aktivierung der Ovalzell-Antwort existieren drei mögliche Modelle (siehe auch Abbildung 2 und (Duncan et al. 2009)):

a) Klassisches Ovalzell-Modell

Ein Ovalzell-Vorläufer bildet sich nach Aktivierung zum hepatischen Ovalzell-Vorläufer um, aus dem sich sowohl Gangzellen als auch Hepatozyten entwickeln können.

b) Modell der Ovalzell-Heterogenität

Ein Ovalzell-Vorläufer bildet sich über zwei Zwischenstufen (frühe Ovalzelle, intermediäre Ovalzelle) zur reifen Ovalzelle, aus der sich dann wiederum eine Prä-Gangzelle und eine Prä-Hepatozyte entwickeln können. Diese Vorstufen können ihrerseits dann reife Gangzellen bzw. Hepatozyten ausbilden.

c) Uni-liniares Modell

Sowohl Hepatozyten als auch Gangzellen entwickeln sich über getrennte Linien und haben separate Vorläuferzellen, welche über eine Zwischenstufe reife Hepatozyten bzw. Gangzellen entwickeln können. Die Population der Vorläufer und Intermediär-Zelltypen wird hierbei als Ovalzellen bezeichnet.

Während Modelle b) und c) zwar hypothetisch möglich sind, ist Modell a), das klassische Modell, allgemein am meisten akzeptiert. Im klassischen Ovalzellmodell können für die **Ovalzell-Antwort** vier Phasen unterschieden werden: Aktivierung, Proliferation, Migration und Differenzierung. Die Ovalzell-Vorläuferzellen werden zunächst zu hepatischen Ovalzellen aktiviert. Diese proliferieren anschließend, migrieren an den Ort, an dem sie gebraucht werden, und differenzieren dort zu Hepatozyten und/oder Gangzellen. Eine Repopulation des Gewebes mit Hepatozyten und Gangzellen ist damit über die Ovalzell-Antwort möglich. Eine Übersicht über die verschiedenen Phasen der Ovalzell-Antwort finden Sie in Abbildung 3. Jede Phase der Ovalzellantwort wird eingeleitet und durch die Präsenz spezifischer Faktoren, die zur Aktivierung spezifischer Signalwege beitragen. Diese Faktoren werden u.a. durch die verschiedenen Zellen im umgebenden Gewebe (bzw. in der "Stammzellnische") abgegeben, die damit auch maßgeblich an der Regulation der Ovalzell-Antwort beteiligt sind.

Beratung und Kontakt

Ansprechpartner

School of Advanced Professional Studies saps@uni-ulm.de www.uni-ulm.de/saps

Tel +49 731/50-32401Fax +49 731/50-32409

Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Tina Seufert



Studiengangskoordinator

Studiengang Biopharmazeutisch-Medizintechnische Wissenschaften: Lena Harsch (bm-wiss@hochschulebc.de)

Postanschrift

Universität Ulm School of Advanced Professional Studies Lise-Meitner-Straße 16 89081 Ulm

Der Zertifikatskurs "Stammzellen und Regenerative Medizin" wurde entwickelt im Projekt CrossOver, das aus Mitteln des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg und vom Ministerium für Soziales und Integration Baden-Württemberg aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds gefördert wird (Förderkennzeichen: 696606).





