

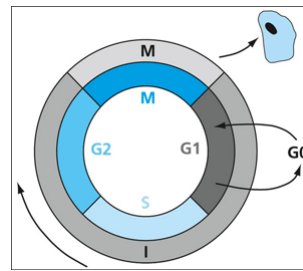
4. Doppelstunde am 28.10.2015

## 1.2. Ruhezustand von Stammzellen (dormancy, hibernation, quiescence)

Stammzellen überleben auch ohne Teilung in G1/G0 oder G2(?)

### 1.2.1 Diapause

### 1.2.2. Circadianer Rhythmus

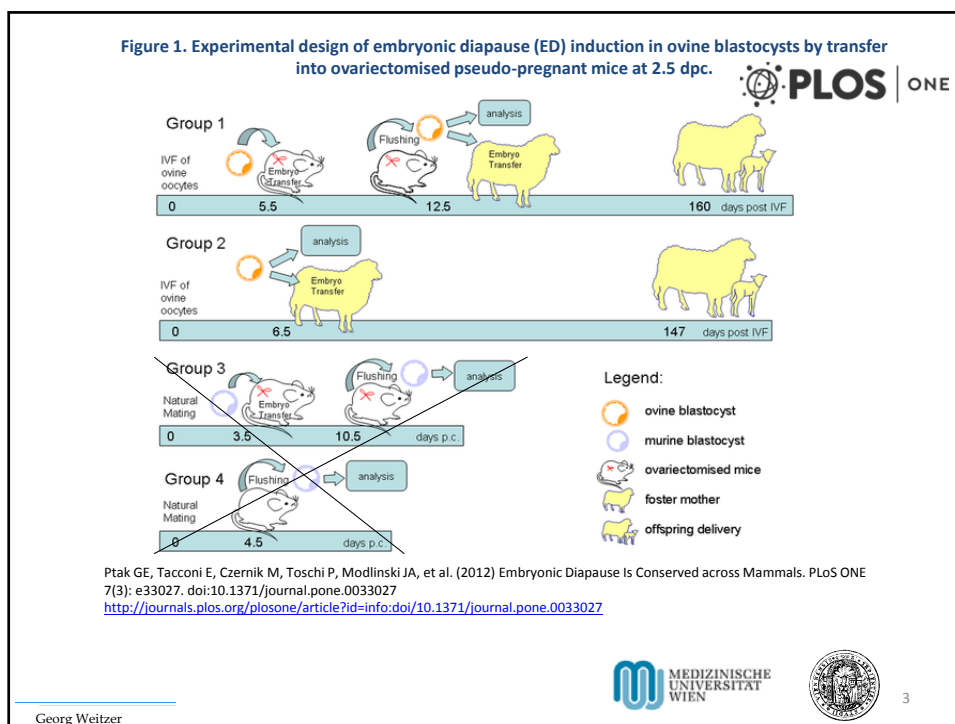


Aus:  
<http://www.sj-journal.de/index2.php?artikel=jg17/heft1/sij171-4.html>

## Das Ruhen von Stammzellen

Wie können Zellen mit hohem Selbsterneuerungspotential zeitweilig die Zellteilung (fast) ganz einstellen, um sie später wieder zu aktivieren?

1. Phänomen: Diapause im Blastozystenstadium
2. Phänomen: Krebsstammzellen können offensichtlich jahrelang ruhen, einer Chemotherapie entkommen, und bei neuerlichen (unbekannten) Reizen, wieder zu proliferieren beginnen → Metastasierung.



Wie kann man **zelluläre Inaktivität** experimentell Erfassen?

... durch Reaktivierung

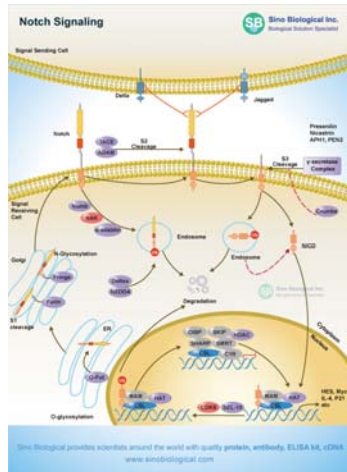
zB: Satelliten Zellen bei Muskelverletzungen

→ Notch signaling inhibits MyoD expression

Blutbildenden Stammzellen bei Blutverlust

→ Aktivierung der Blutbildung

## Inaktivierung von Satellitenzellen durch Delta, Jagged und Notch bei Muskelverletzungen



NICD aktiviert Selbsterneuerungsmechanismen von Satellitenzellen und inhibiert die MyoD Expression und somit die Differenzierung zu Myoblasten.

### 1.2.2. Circadianer Rhythmus

Wer oder was zählt die Anzahl der Zellzyklen oder misst die Zeit der Ruhe von Stammzellen?

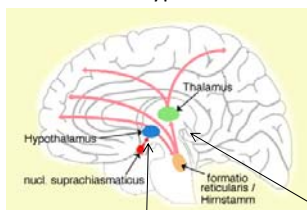
Hayflick limit (1961) :

Humane embryonale Zellpopulationen teilen sich 40 bis 60 mal, dann werden sie seneszent und sterben.

Ein Grund: Das Kürzer werden der Telomere. -- aber was trägt noch dazu bei?

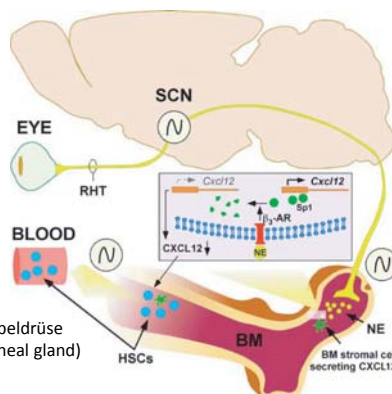
# 1. Ausschüttung von Hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark

SCN= Suprachiasmatischer Nucleus im anteriorem Hypothalamus



Aus: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/XVI.7.htm>

Hypophyse



Model for circadian regulation of trafficking of HSCs and their progenitors. b3-AR, b3-adrenergic receptor; BM, bone marrow; NA, noradrenaline; RHT, retinal-hypothalamic tract; SCN, suprachiasmatic nucleus.

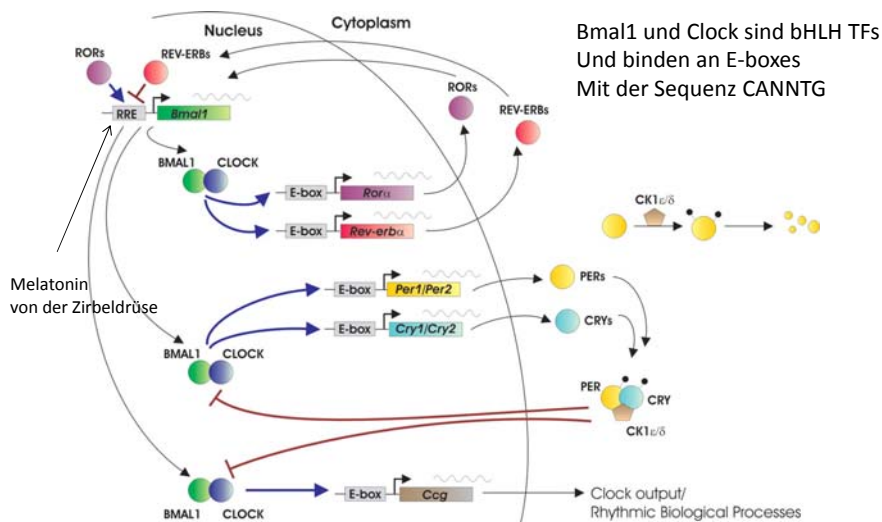
From: Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations  
 Simo'n Me'ndez-Ferrer, Daniel Lucas, Michela Battista & Paul S. Frenette  
 Nature Vol 452 | 27 March 2008 | doi:10.1038/nature06685

Georg Weitzer



7

## A network of transcriptional-translational feedback loops constitutes the mammalian circadian clock.

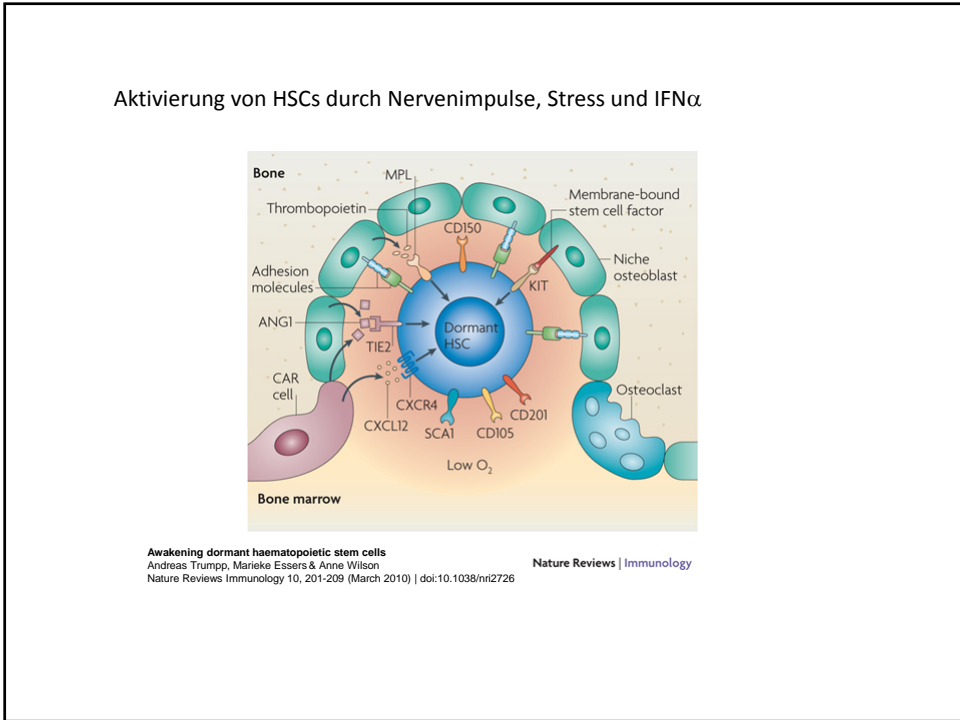
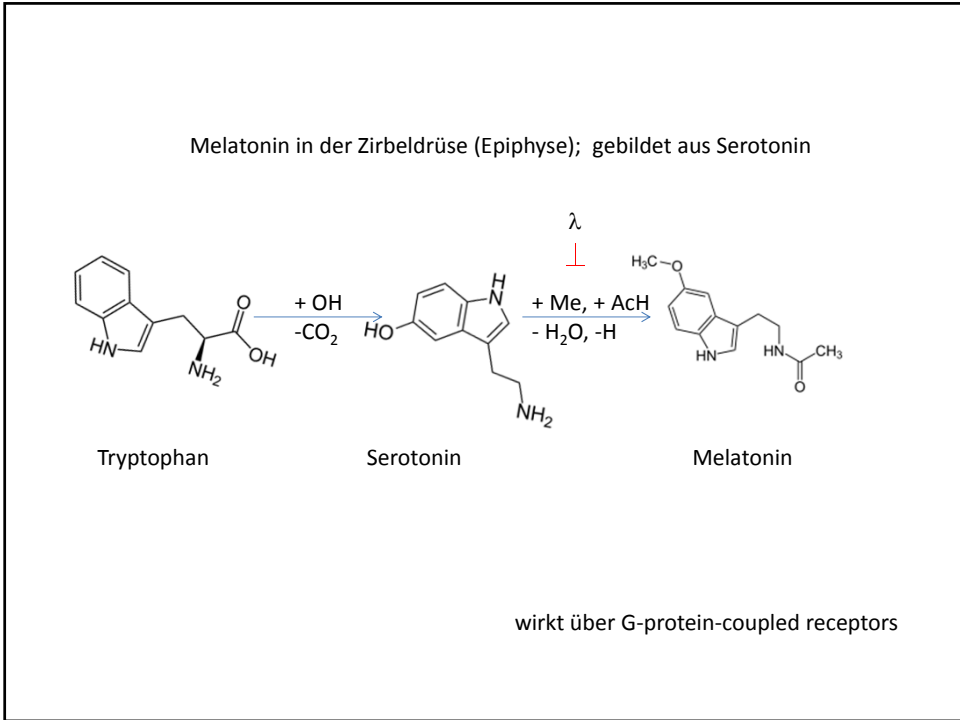


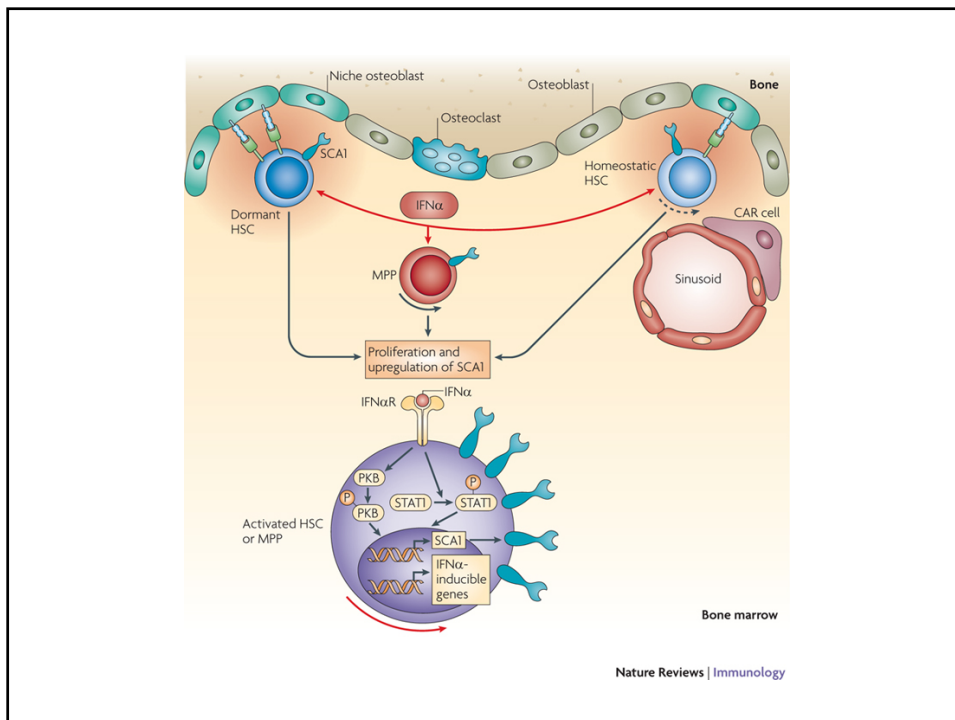
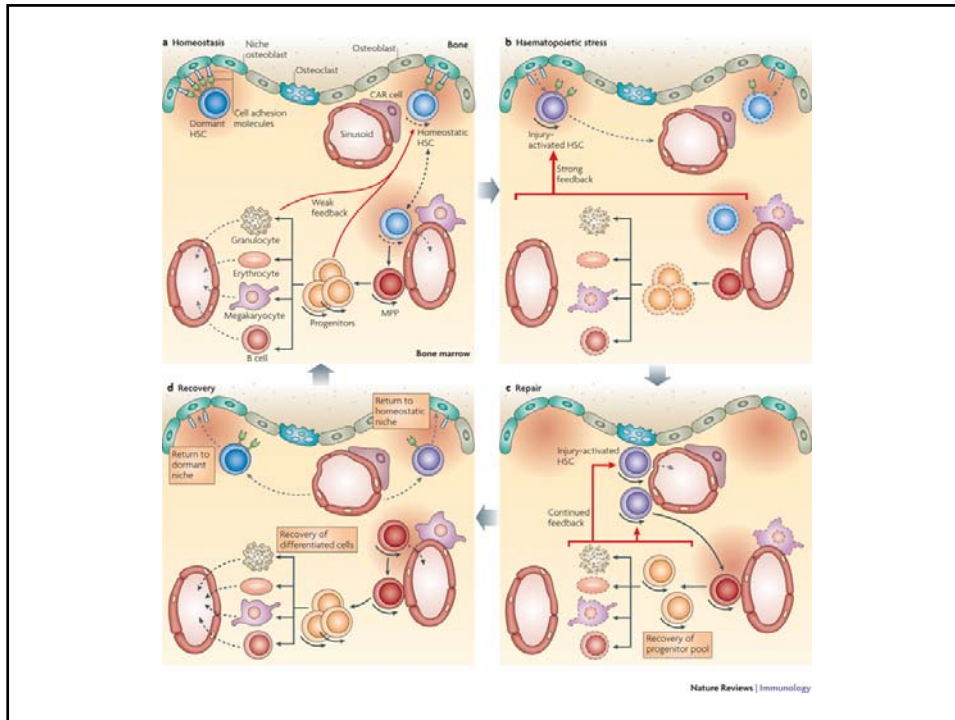
Bmal1 und Clock sind bHLH TFs  
 Und binden an E-boxes  
 Mit der Sequenz CANNTG

Ko C H , and Takahashi J S Hum. Mol. Genet.  
 2006;15:R271-R277

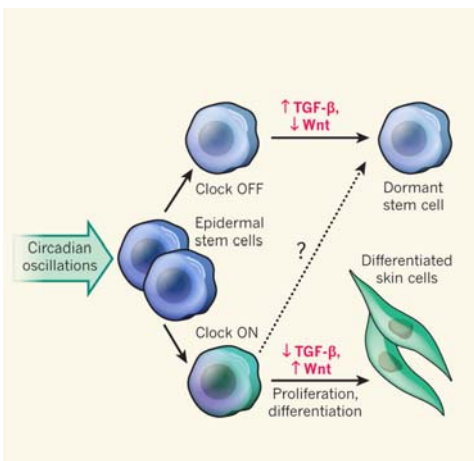
© The Author 2006. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please email: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

Human  
 Molecular Genetics





2. Somatische Stammzellen der **Epidermis** werden durch die molekulare circadiane Uhr beeinflusst.



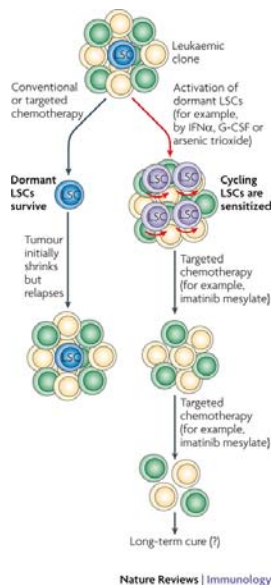
From: [Stem cells: The clock within.](#)  
 Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P.  
 Nature. 2011 Dec 7;480(7376):185-7. doi: 10.1038/480185a.

Georg Weitzer



13

Ad Krebsstammzellen:  
 Hypothese wie man  
 Krebsstammzellen  
 Nachhaltig auslöschen könnte  
 Gefahr:  
 Anregung der Metastasierung



Nature Reviews | Immunology