

## 1. Teil: (Zusammenfassung der 1. DSt.) Herzstammzellen und die Therapie von Herzerkrankungen

### 1. Grundlagen der Stammzellbiologie

#### 1.1. Was ist eine Stammzelle?

#### 1.2. Was ist eine adulte Stammzelle?

2. Was ist eine Herzstammzelle?
3. Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?
4. Wie entsteht das Herz in Säugetieren?
5. Wie entstand das Herz im Laufe der Evolution?
6. Kann man Stammzellen für die Therapie von Herzerkrankungen einsetzen?

### 1.1. Was ist eine Stammzelle?

*Antwort 1.1.*

**Eine Stammzelle hat in geeigneter Umgebung das unbegrenzte Potenzial zur phänotypisch stabilen Selbsterneuerung, zum Ruhen, und zur Hervorbringung von somatischen Zellen.**

Die **Attribute (5 Eigenschaften) der Stammzellen** sind:

selbsterneuernd;	unbegrenzte Zellteilung
umweltabhängig;	Abhängigkeit von einer Nische
ruhefähig;	Befähigung zu Ruhen
klonal;	ident, geno- und phänotypisch stabil [ $SC_1 \equiv SC_2, \dots \equiv SC_n$ ]
entwicklungsfähig;	definiertes Entwicklungspotenzial

## 1.2. Was ist eine adulte Stammzelle?

Somatische Stammzellen befinden sich in Nischen der Organe adulter Tiere und haben alle, wenn auch quantitativ unterscheidbare Attribute der embryonalen Stammzellen.

Im Konkreten: Sie haben ein stark gedämpftes Selbsterneuerungs- und ein stark eingeschränktes Entwicklungspotenzial.

### 1. Teil:

## Herzstammzellen und die Therapie von Herzerkrankungen

1. Grundlagen der Stammzellbiologie
  1. 1. Was ist eine Stammzelle?
  - 1.2. Was ist eine adulte Stammzelle?
- 2. Was ist eine Herzstammzelle?**
3. Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?
4. Wie entsteht das Herz in Säugetieren?
5. Wie entstand das Herz im Laufe der Evolution?
6. Kann man Stammzellen für die Therapie von Herzerkrankungen einsetzen?

2. Doppelstunde 21.10.2020

ESF-II/8 WS2020/21

**1. Teil:****Herzstammzellen und die Therapie von Herzerkrankungen**

1. Grundlagen der Stammzellbiologie
  - 1.1. Was ist eine Stammzelle?
  - 1.2. Was ist eine adulte Stammzelle?
2. Was ist eine Herzstammzelle?
3. **Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?**
4. **Wie entsteht das Herz in Säugetieren?**
5. **Wie (Wann) entstand das Herz im Laufe der Evolution?**
6. Kann man Stammzellen für die Therapie von Herzerkrankungen einsetzen?

Georg Weitzer

5

**2. Was ist eine Herzstammzelle?**→ **Grundlage:** Ontogenese und Phylogenese des Herzen4. Wie entsteht das **Herz in Säugetieren?**4.1. Wie entsteht das Herz während der **frühe Embryogenese** der Maus und des Menschen?4.1.1. Was geschieht nach der **Befruchtung des Oozyten bis zur Einnistung des Blastozysten in die Uteruswand der Mutter?**

Oocyt + Spermium = Zygote → 2 -4-8 Blastomere → Morula → Kompaktierung der Morula  
 → Segregation des Trophektoderms und der Inneren Zellmasse (ICM) und Ausbildung des  
 → Blastocoels = Blastozyst (mE = 3,5; hE = 4,5) → Segregations des ICMs in EB +HB.

Antwort 4.1.1.

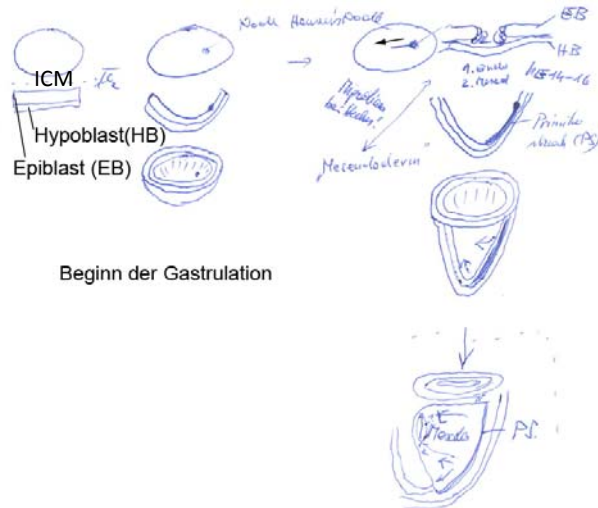
Der Entwicklungsprozess resultiert in der Ausbildung des **Epiblasten (EB)** und des **Hypoblasten (HB)**, die beide vom **Trophektoderm** und später dann von der Uterus-schleimhaut umgeben sind.

Georg Weitzer

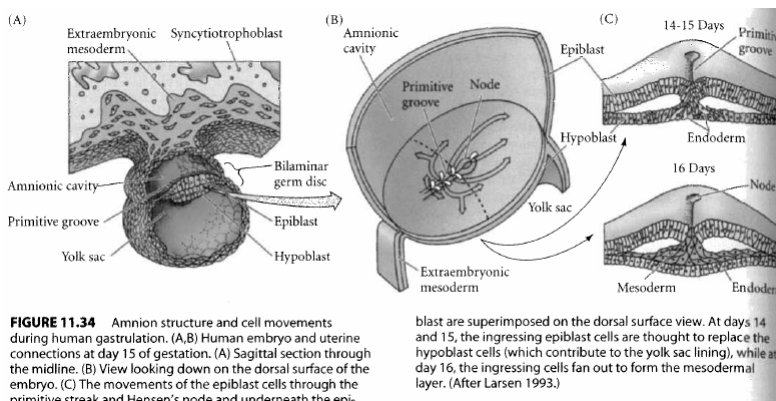
6

2. Was ist eine Herzstammzelle?

4.1.2. Was geschieht nach dem Einnisten des Embryos?



Beginn der Gastrulation



**FIGURE 11.34** Amnion structure and cell movements during human gastrulation. (A,B) Human embryo and uterine connections at day 15 of gestation. (A) Sagittal section through the midline. (B) View looking down on the dorsal surface of the embryo. (C) The movements of the epiblast cells through the primitive streak and Hensen's node and underneath the epi-

blast are superimposed on the dorsal surface view. At days 14 and 15, the ingressing epiblast cells are thought to replace the hypoblast cells (which contribute to the yolk sac lining), while at day 16, the ingressing cells fan out to form the mesodermal layer. (After Larsen 1993.)

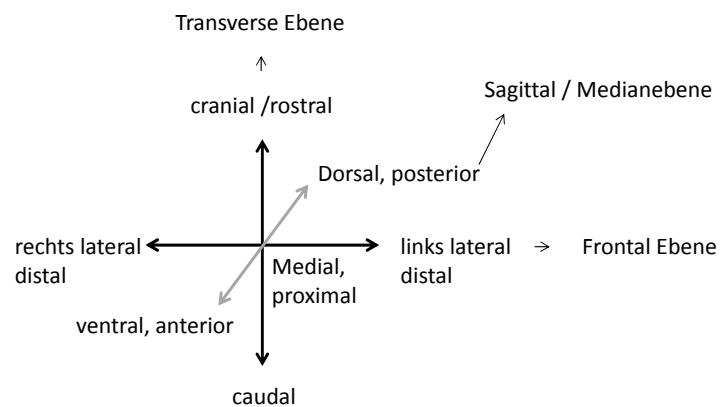
Developmental Biology page 354

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

4.1.2. Was geschieht nach dem Einnisten des Embryos?

*Antwort 4.1.2.*

Durch die **Gastrulation**, das ist, das Einwandern von Zellen des primitiven Ektoderms durch den Primitivstreifen kommt es zur Ausbildung der drei Keimblätter **Ektoderm, Mesoderm** und **Endoderm**.



Siehe auch: [https://de.wikipedia.org/wiki/Anatomische\\_Lage-\\_und\\_Richtungsbezeichnungen](https://de.wikipedia.org/wiki/Anatomische_Lage-_und_Richtungsbezeichnungen)

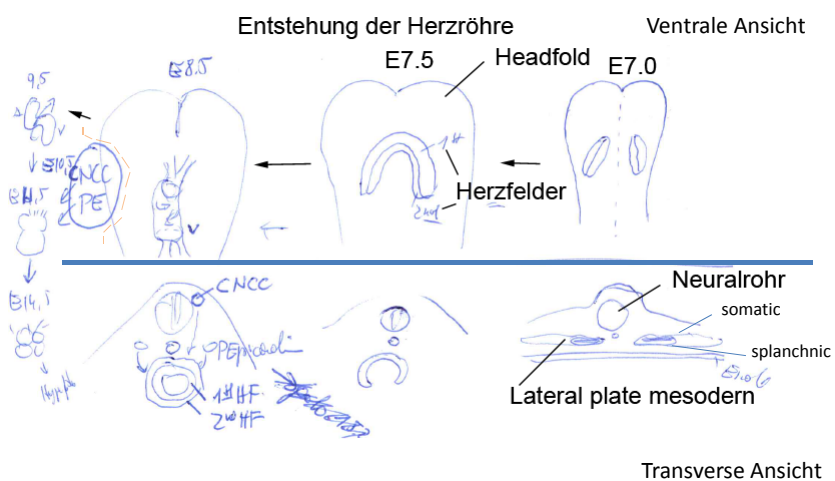
## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

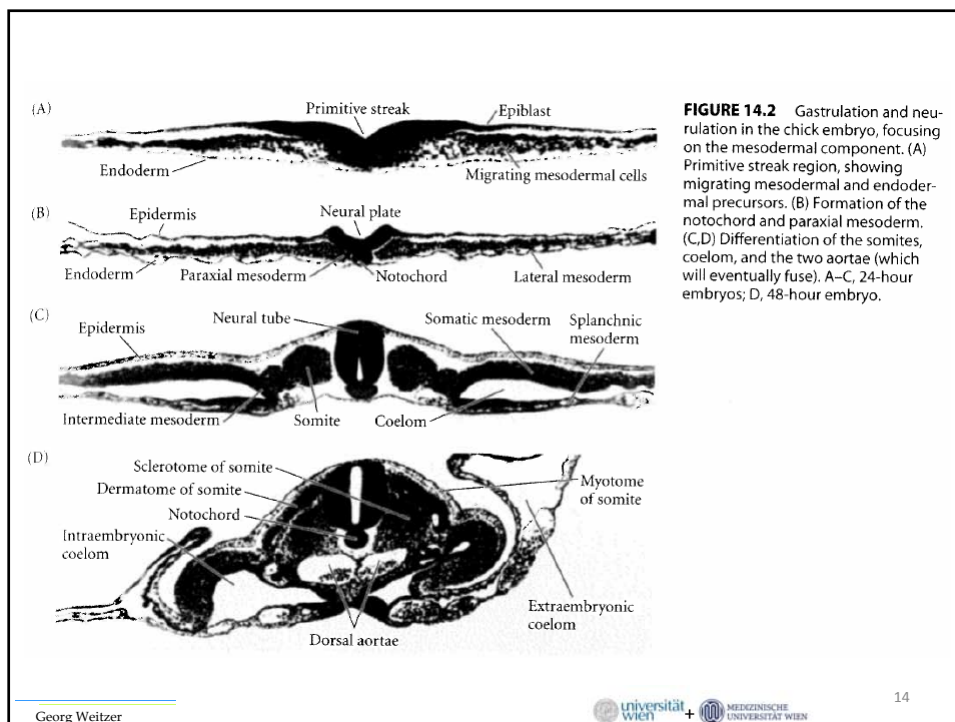
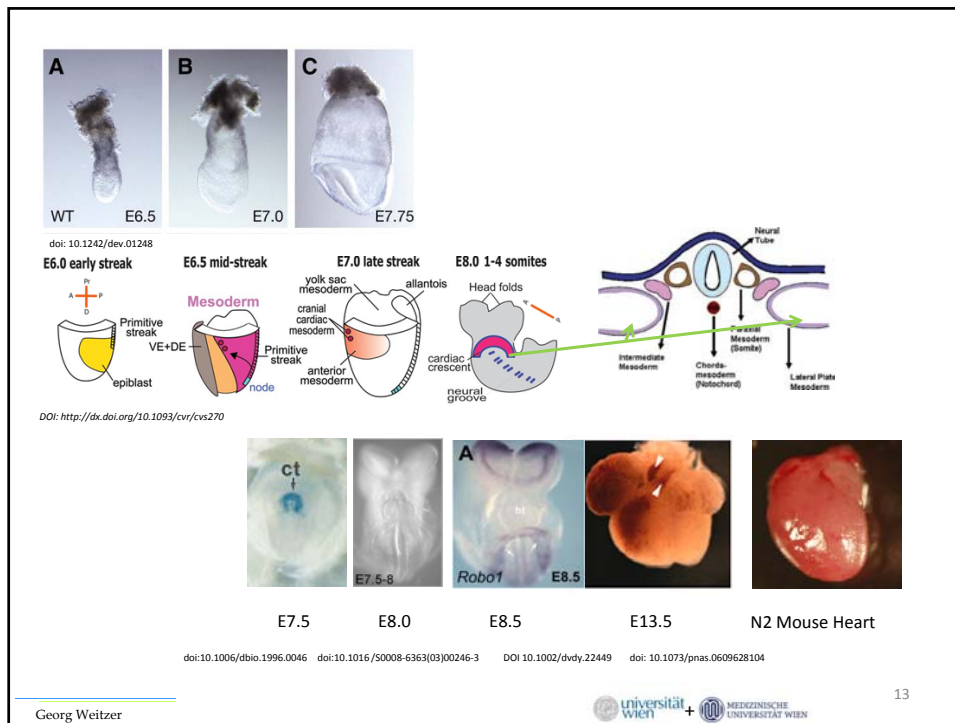
Achsen des Embryos:

1. Kopf = Rostrum: Rostral = cranialen – caudalen: cauda= Schwanz
2. Bauch = anterioren = ventralen – posterioren = dorsalen = Rücken
3. Körpermitte = medialen = proximal - lateral = distal = linke u. rechte Außenseite

4.2. Wo, wann und wie kommt es zur **Kardiogenese** während und nach der Gastrulation?

4.2.1. Wo findet die Kardiogenese statt?





**Nature Reviews | Genetics**

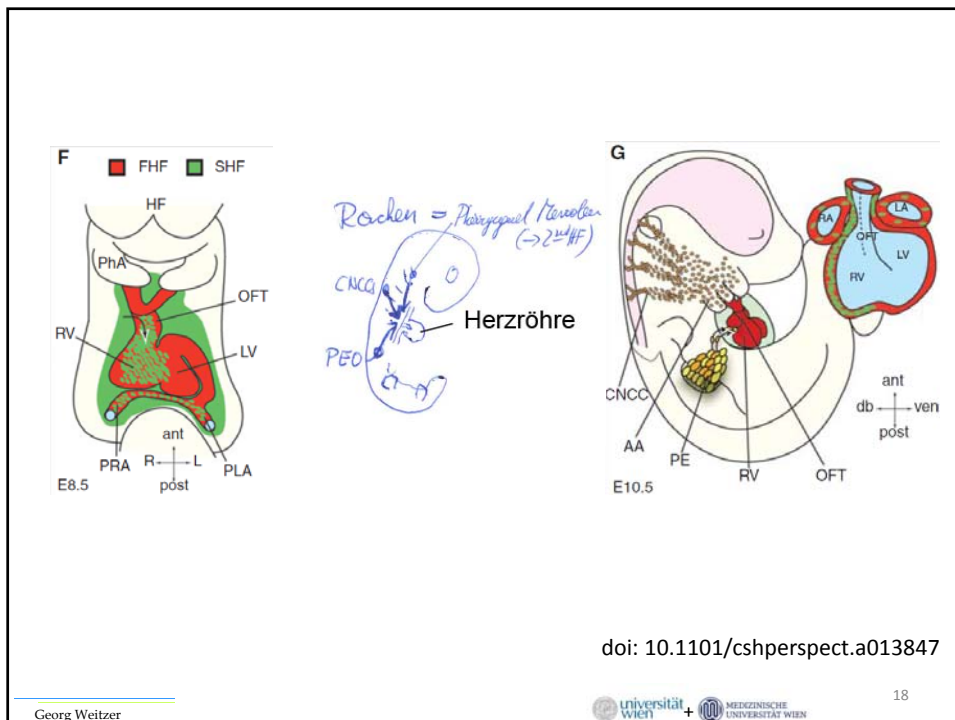
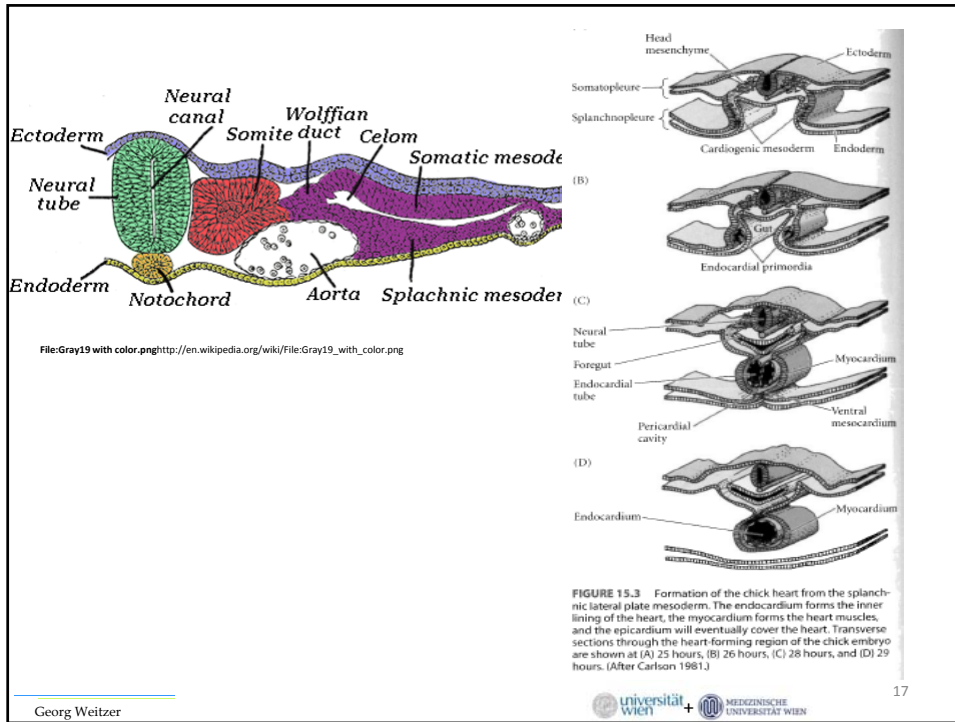
From <http://dingbatland.tumblr.com/post/141110542932/physio-fact-of-the-day-3-acrobatic>

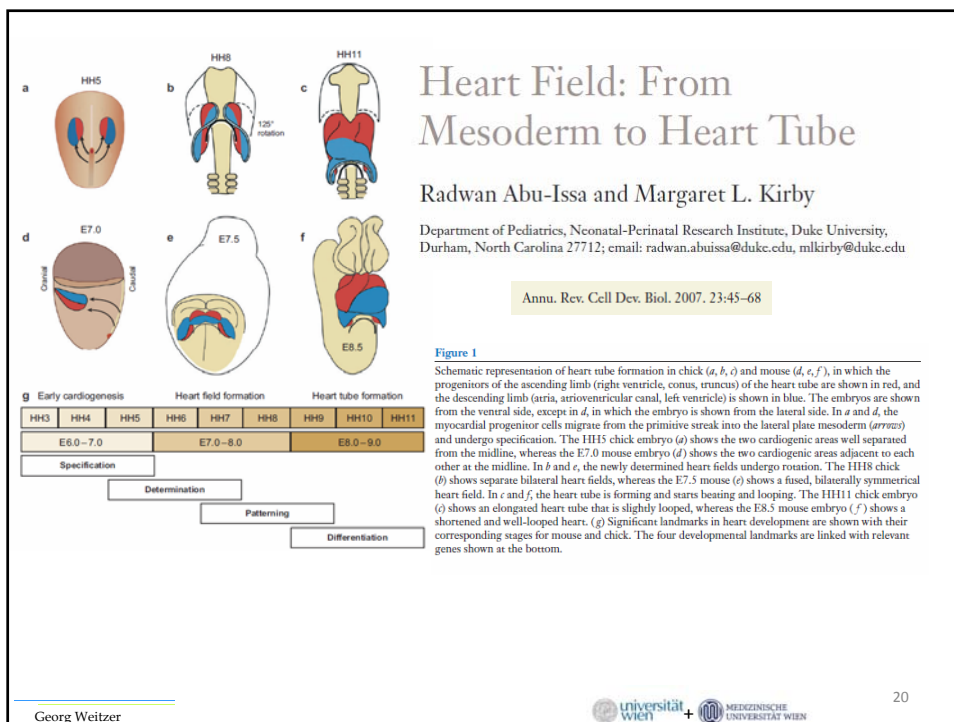
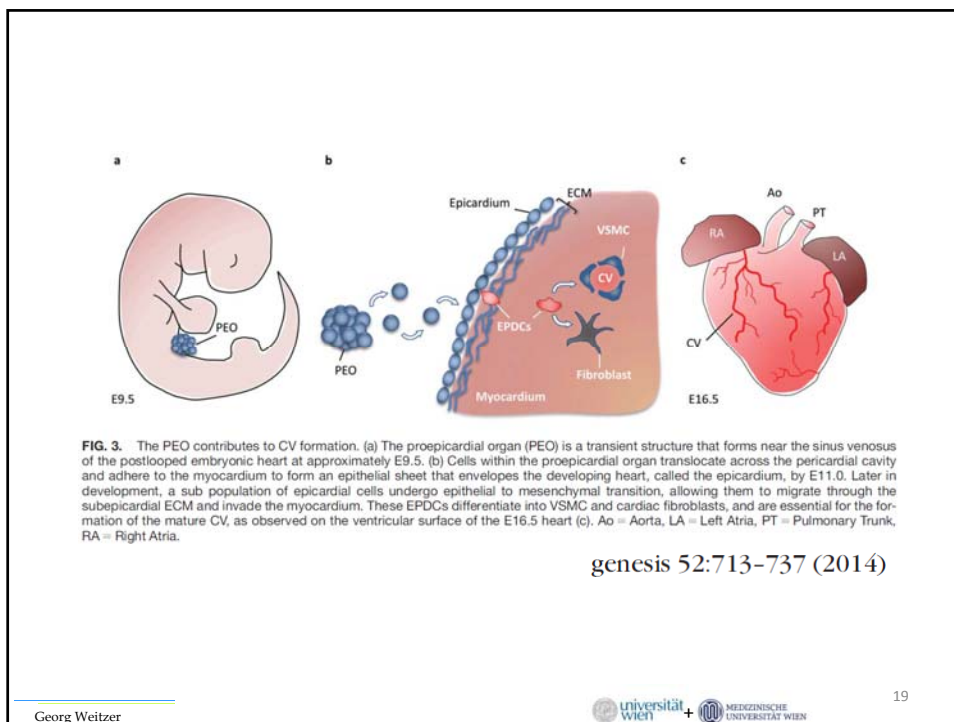
Georg Weitzeruniversität wien + MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN15

**FIGURE 14.1** The major lineages of the amniote mesoderm. (A) Schematic of the mesodermal compartments of the amniote embryo. (B) Staining for the medial mesodermal compartments in the trunk of a 12-somite chick embryo (about 33 hours). In situ hybridization was performed with probes binding to *chordin* mRNA (blue) in the notochord, *paraxial* mRNA (green) in the somites, and *Pax2* mRNA (red) in the intermediate mesoderm. (B from Denkers et al. 2004, photograph courtesy of T. J. Mauch.)

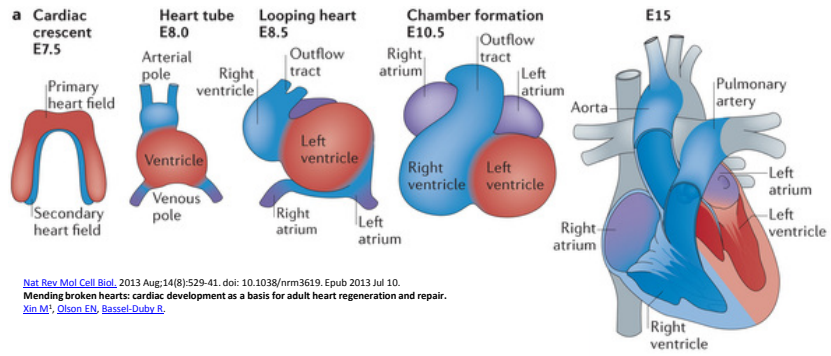
Georg Weitzeruniversität wien + MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN16





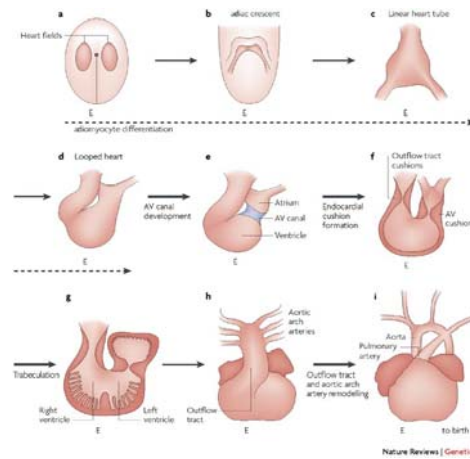


Entwicklung des Herzens während der Embryogenese

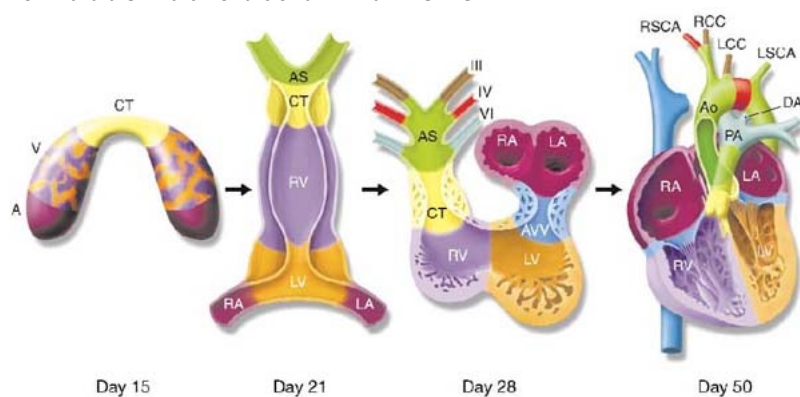


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Overview of cardiac development



### Vom kardialen Halbmond bis zum 4-Kammer Herz



Illustrations depict cardiac development with colour coding of morphologically related regions, seen from a ventral view. Cardiogenic precursors form a crescent (left-most panel) that is specified to form specific segments of the linear heart tube, which is patterned along the anterior–posterior axis to form the various regions and chambers of the looped and mature heart. Each cardiac chamber balloons out from the outer curvature of the looped heart tube in a segmental fashion. Neural crest cells populate the bilaterally symmetrical aortic arch arteries (III, IV and VI) and aortic sac (AS) that together contribute to specific segments of the mature aortic arch, also colour coded. Mesenchymal cells form the cardiac valves from the conotruncal (CT) and atrioventricular valve (AVV) segments. Corresponding days of human embryonic development are indicated. A, atrium; Ao, aorta; DA, ductus arteriosus; LA, left atrium; LCC, left common carotid; LSCA, left subclavian artery; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RCC, right common carotid; RSCA, right subclavian artery; RV, right ventricle; V, ventricle.

doi:10.1038/35025190

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

4.2. **Wo**, wann und wie kommt es zur **Kardiogenese** während und nach der Gastrulation?

4.2.1. **Wo findet die Kardiogenese statt?**

Antwort 4.2.1.

Bereits im primitiven Ektoderm und dann bei dem Einwandern und der Verteilung der mesodermalen Zellen entlang der drei Achsen des embryonalen Körpers kommt es zur Spezifizierung der Herzvorläuferzellen.

m.a. W.: Im sich, durch Proliferation und Migration distal und kranial ausbreitendem Mesoderm befinden sich die Vorläuferzellen der Herzzellen.

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 4.2. 2. Wann findet die Kardiogenese statt?

Zeitraum: Gastrulationsbeginn – primitive Herzröhre – Vierkammerherz

Maus	E5.5	(E7.75-8.5)	E14.5
Menschen	E14+/-7	(E28+/-8)	E35-63

Antwort 4.2.2. Herzvorläuferzellen und somatische Herzzellen entstehen kontinuierlich zwischen E5 und E18 in der Maus und wahrscheinlich zwischen E7 und E63 im menschlichen Embryo.

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 4.2.3. Wie entstehen Herzzellen?

Molekulare Aspekte: (nur teilweise bekannt!)

Mindestens 400 Gene sind daran beteiligt.

Die wichtigsten Transkriptionsfaktoren:

Brachyury (T) - Mesoderm posterior 1 (Mesp1) - Nkx2.5 + GATA4 + T-Box Factor5 (Tbx5)

– Myocyte enhancer factor 2C (Mef2C)!

Zellbiologische Details: (nur teilweise bekannt!)

Primitives Mesoderm → {Kardiales Mesoderm (splanchnic mesoderm = 1. Herzfeld)

+ Rachenmesoderm (Pharyngeal mesoderm<sup>1</sup> = 2. Herzfeld)

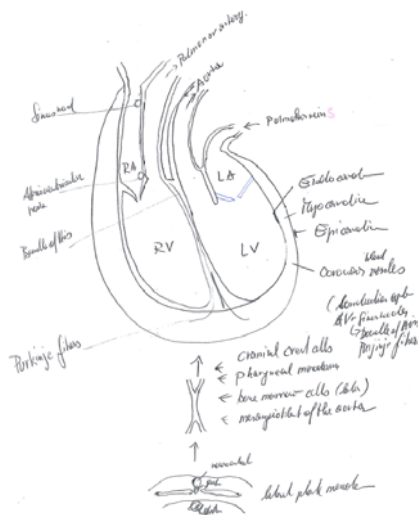
+ Kraniale Neuralleistenzellen (cranial neural crest cells<sup>2</sup>) [Ektodermales Gewebe!]

+ Proepikardiales Organ<sup>3</sup> → Kardiale Vorläuferzellen und Stammzellen →

→ Cardioblasten (transient amplifying cells) → Kardiale Zellen (ca. 20 verschiedene Zelltypen!).

## 2. Was ist eine Herzstammzelle?

### 4.3. Morphologie und Funktionsweise des adulten Säugetierherzens.



Georg Weitzer



27

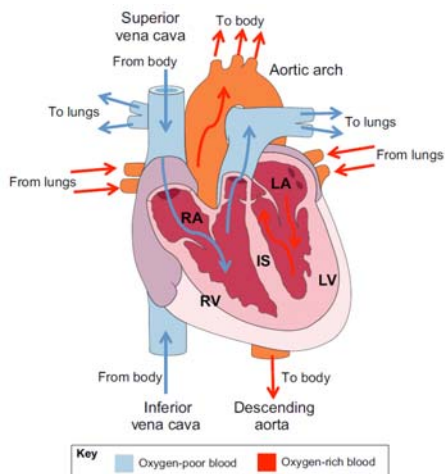


Fig. 1. The adult mammalian heart. The adult mammalian heart is made up of four chambers: the right and left ventricles (RV and LV) and right and left atria (RA and LA). The ventricles are separated by the interventricular septum (IS). The vena cava and the aorta carry the flow of blood to and from the heart, respectively. Blood low in oxygen (blue arrows) from the different tissues is collected into the right atrium via the superior and inferior vena cava and flows to the lungs through the right ventricle. Oxygenated blood (red arrows) from the lungs flows into the left atrium and is pumped into the aorta by the left ventricle. This system allows oxygenated and non-oxygenated blood to be completely separate.

Abbildung aus <http://dev.biologists.org/content/143/8/1242>

Georg Weitzer

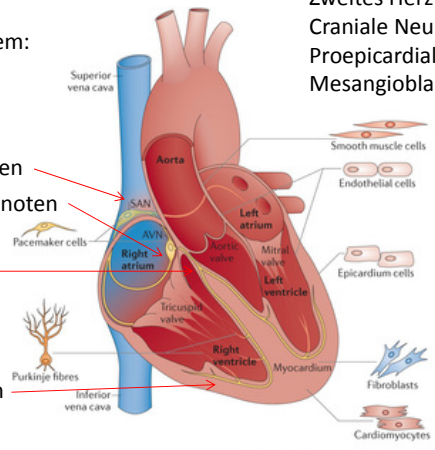


28

Aufbau des Säugetierherzens und die darin vorkommenden wichtigsten Zelltypen

Reizleitungssystem:

- Sinusknoten
- Atrio-Ventrikulärknoten
- Hiss-Bündel
- Purkinje-Fasern



Erstes Herzfeld = Laterales Mesoderm  
 Zweites Herzfeld = Rachen Mesoderm  
 Craniale Neuralleistenzellen  
 Proepicardiales Organ  
 Mesangioblasten der Aorta

Epikardium  
 Myokardium  
 Endokardium  
 Herzklappen (4)

Schrittmacherzellen  
 Atriale Kardiomyozyten  
 Ventrikuläre Kardiomyocyten  
 Kardiale Fibroblasten  
 Endothelzellen, glatte Muskelz.  
 Telozyten, Perizyten  
 Mastzellen, Makrophagen, ...  
 Herzstammzellen

Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Aug;14(8):529-41. doi: 10.1038/nrm3619. Epub 2013 Jul 10.  
 Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair.  
 Xin M<sup>1</sup>, Olson EN, Bassel-Duby R.

Nature Reviews | Molecular Cell Biology