

2. Doppelstunde 18.10.2023

ESF-I/10 WS2023/24

Wiederholung der wichtigsten Punkte der 1. Doppelstunde

A. Grundlagen der Stammzellbiologie – Was ist eine Stammzelle?**Die Ontogenese der Stammzellen****1. Die Eigenschaften von Stammzellen**

- 1.1. Was unterscheidet eine Stammzelle von somatischen Zellen?
- 1.2. Was ist eine embryonale Stammzelle?
- 1.3. Was ist eine adulte Stammzelle?

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

Sie sind selbsterneuernd, klonal, ruhefähig, umweltabhängig und entwicklungsfähig.

1.2. Embryonale Stammzellen befinden sich in der Inneren Zellmasse der Blastozysten und können daraus als stabile Zelllinie isoliert und unbegrenzt erhalten werden.**1.3. Somatische Stammzellen befinden sich in Nischen der Organe adulter Organismen und haben alle, wenn auch quantitativ unterscheidbare Attribute der embryonalen Stammzellen.** Sie haben ein stark gedämpftes Selbsterneuerungs- und eingeschränktes Entwicklungspotenzial und ein vermutlich erhöhtes Ruhepotenzial.

Georg Weitzer

1

Wiederholung aus der 1. Doppelstunde:

Die **Attribute 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

	ESC	SSCs
Self Renewal	+++	+ (? i.v.)
Niche	+(-)	+++
Dormacy	+ (nur i.v.)	++
Clonality	+++	+ (? i.v.)
Dev. Potential	+++	+

i.v. = in vivo

Georg Weitzer

2

Nachtrag zur 1. Doppelstunde

1.2.2. Haben alle Organe somatische Stammzellen?

Innenseite der Röhrenknochen (~1950)	BMSCs / HSCs	Anthony HO- Nakauchi et al. 2023
Zellen seitlich der Skelettmuskelfasern (1961)	Satellitenzellen	A. Mauro - Helen Blau et al. 1987
Sub-ventrikulärzone des Großhirns (1989)	NSCs	Sally Temple
Haarwurzeln in der Haut (1989)	Skin SCs	Fional Watt
„Interstitial space“ im Herzen (1998)	CSCs	Piero Anverso – Weitzer et al. 2013
Grübchen zwischen den Darmzotten (2009)	Gut SCs	Hans Clevers
Perizentrale Leberstammzellen (2015)*	LSCs	Roel Nusse
Augenlinse (2016) Lens epithelial stem cells	LECs	Yizhi Liu

Cardiac stem cells in the adult heart:

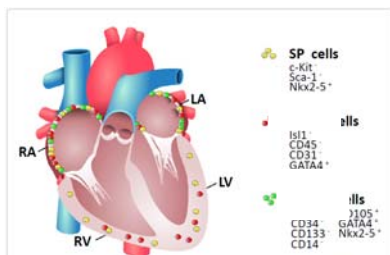
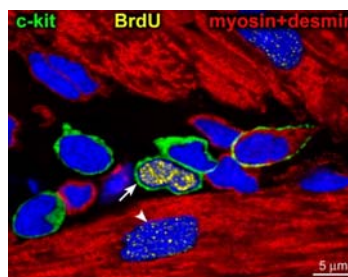


Figure 2: Localization of cardiac resident progenitor the human adult heart. Both side population (SP)- an; Cyszek et al. | Clin Exp Cardiol 2013, 5:11 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.5111008>

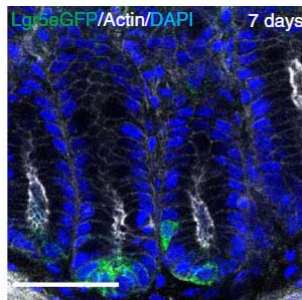
1:30.000 – 1:500.000 heart cells is a cardiac stem cell.

Gut stem cells in the adult ileum:

NATURE COMMUNICATIONS | <https://doi.org/10.1038/n41467-019-12349-5>



1998, Piero Anversa



2009, Hans Clevers

A. Grundlagen der Stammzellbiologie – Was ist eine Stammzellen?

2. Die Entstehung der Stammzellen im Laufe der Evolution (eine Hypothese) - Warum gibt es Stammzellen? **Die Phylogenese der Stammzellen** → siehe pptx Folien
3. Molekulare Regulation der Stammzeleigenschaften - Welche Teile der genetischen Information kodieren die Stammzeleigenschaften?
 - 2.1. Intrinsische Faktoren - Transkriptionsfaktor Netzwerke
 - 2.2. Extrinsische Faktoren – Signalübertragungsmechanismen
 - 2.3. Stammzell-Nischen

2. Die Entstehung der Stammzellen im Laufe der Evolution (eine Hypothese) - Warum gibt es Stammzellen?

Antwort zu 2. Warum gibt es Stammzellen?

Somatische und später embryonale Stammzellen verbesserten die Überlebenschancen einzelner Individuen einer Spezies und dadurch indirekt das Überleben einer Art.

Das Entwicklungspotenzial der somatische Stammzellen wurde im Laufe der „Höherentwicklung“ der Organismen immer weiter eingeschränkt.

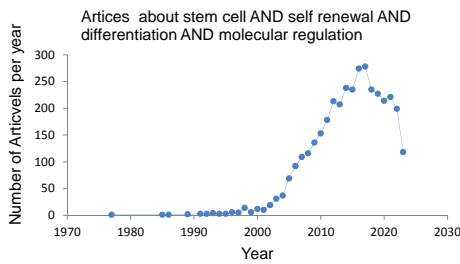
Keimbahnstammzellen machten die adaptive Evolution viel effizienter als die a-sexuelle Vermehrung und trugen so auch zum Entstehen und Überleben der Arten bei.

Krebsstammzellen sind das „notwendige“ Übel oder der Preis für obige Vorteile.

3. Molekulare Regulation der Stammzelleigenschaften - Welche Teile der genetischen Information kodieren die Stammzelleigenschaften?

- 3.1. Intrinsische Faktoren - Transkriptionsfaktor Netzwerke
- 3.2. Extrinsische Faktoren – Signalübertragungsmechanismen
- 3.3. Stammzell-Nischen

Pubmed: 11.10.2023 Query: stem cell AND self renewal AND differentiation AND molecular regulation 2999 publications

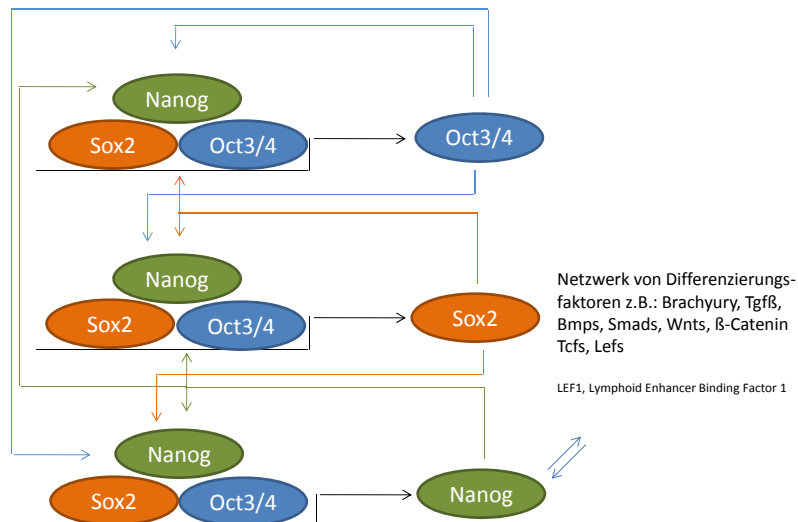


Georg Weitzer



7

3.1. Das Netzwerk der „trinity factors“ zur Erhaltung der Pluripotenz



Oct4 Hans Schöller und Austin Smith 1998 (1991 von Japan. Gruppen entdeckt)
 Sox2 Hitoshi Niva und Hans Schöller 2003 (1994 hSox2 und 1999 mSox2)
 Nanog Austin Smith und Hans Schöller 2003



8

Georg Weitzer

3.1. Nanogs Funktionen als gatekeeper und Epigenetischer Einfluss auf die Selbsterneuerung

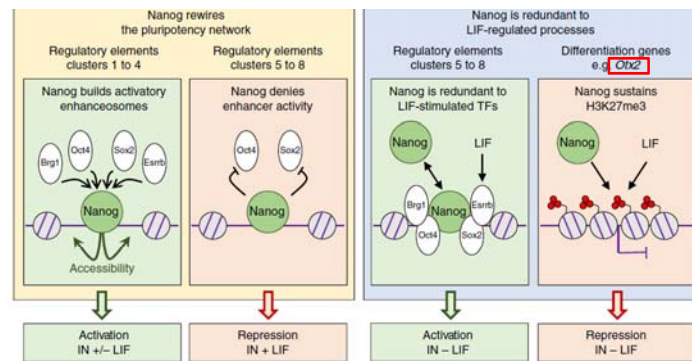
NATURE COMMUNICATIONS | <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09041-z>

Fig. 6 Nanog is a versatile TF impacting the pluripotency network and epigenome. The function of Nanog at stereotypical clusters of regulatory elements targeted by the pluripotency network, as well as at differentiation genes, is shown. Briefly, Nanog displays four major behaviours (left to right): 1/ recruitment of other factors (Oct4, Sox2 and Esrrb, together with Brg1) to promote chromatin accessibility and activate gene transcription; 2/ inhibiting enhancer activity, leading to gene repression either by blocking Oct4/Sox2 recruitment (shown) or by other mechanisms (not shown for simplicity; see text for details); 3/ complementing enhancer activity redundantly with other factors which are controlled by LIF (such as Esrrb)—in this case, its activatory role can only be appreciated in the absence of LIF; 4/ Nanog and LIF act in parallel to sustain H3K27me3 at differentiation genes such as *Otx2*. This latter role of Nanog is particularly important in the context of Nanog-mediated, LIF-independent self-renewal

Otx2 Expression setzt die Entstehung von primitiven Ektoderm in Gang.

Georg Weitzer

9

3.1.: Zu Nanogs Funktionen als gatekeeper

„**Bivalent domains**“ auf Chromosomen: Promotoren von Diff.-induzierten Genen sind aktiv, weil Nukleosomen mit H3K4me3 angereichert und gleichzeitig ist die Umgebung der Gene durch Anreicherung der Nukleosomen mit H3K27me3 stillgelegt.

e.g. Nanog keeps H3K27me3 hoch am *Otx2* Gens, welches, wenn exprimiert die Bildung von primitiven Ektoderm einleitet.

(Nanog bindet an 27.782 regulierende DNA Elemente!)

Georg Weitzer

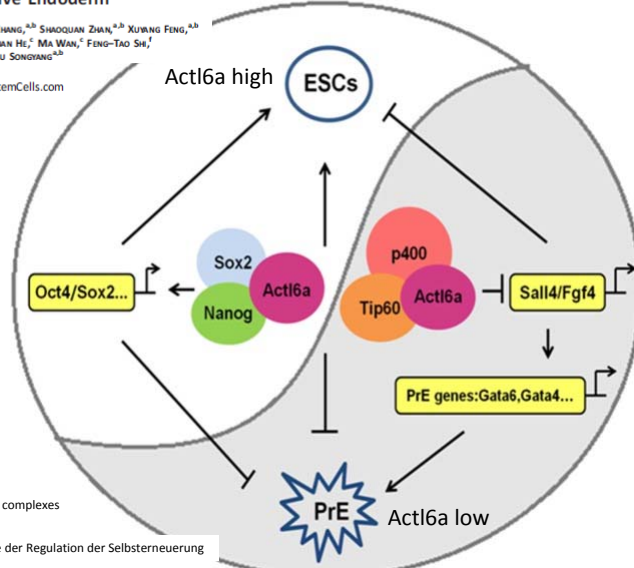
10

3.1. Actl6a as gatekeeper of pluripotency

Actl6a Protects Embryonic Stem Cells From Differentiating Into Primitive Endoderm

WEN LI,^{1,2,3} LEKUN FANG,⁴ BIN QIYANG,⁵ XIYI ZHANG,^{1,2} SHAOQUAN ZHANG,^{1,2} XUYING FENG,^{1,2} YACFU BAI,^{1,2} KUN HAN,^{1,2} HUIJING KIM,⁶ QIANLIYUAN HE,⁷ MA WANG,⁸ FENG-TAO SHI,⁹ XIN-HUA FENG,⁴ DAN LIU,¹ JUNLIU HUANG,^{1,2} ZHOU SONGBANG^{1,2}

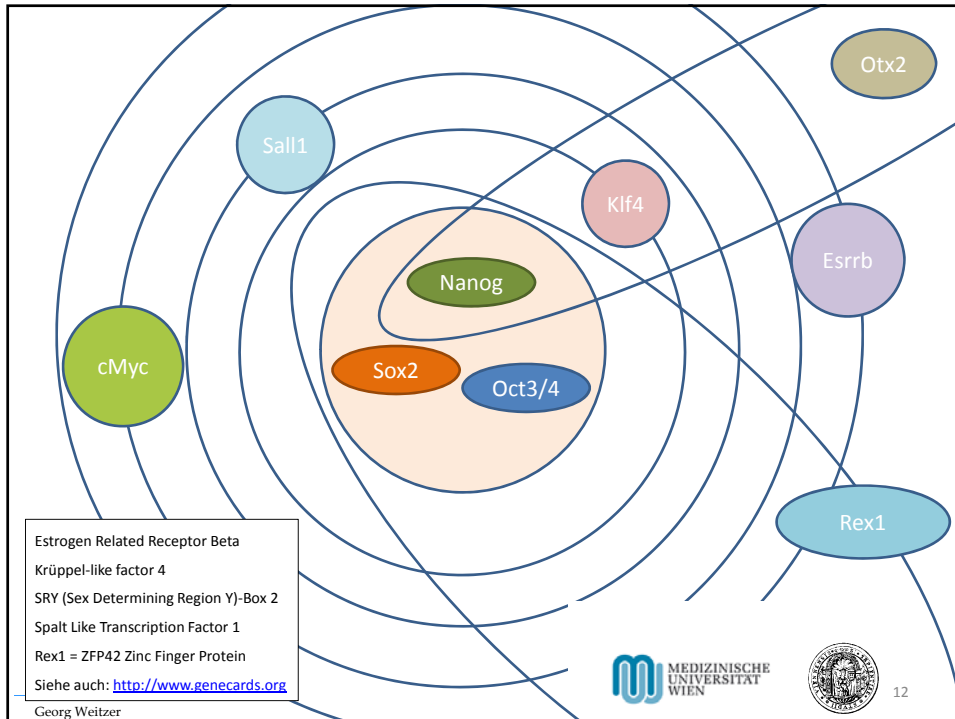
STEM CELLS 2015;33:1782-1793 www.StemCells.com



Actl6a = Baf 53a = **Actin-like-6a**, a component of BAF (SWI/SNF) complexes = ATP-dependent chromatin remodeling complexes
 ↗
 Ebenfalls eine epigenetische Komponente der Regulation der Selbsterneuerung

Georg Weitzer

.1



Estrogen Related Receptor Beta
 Krüppel-like factor 4
 SRY (Sex Determining Region Y)-Box 2
 Spalt Like Transcription Factor 1
 Rex1 = ZFP42 Zinc Finger Protein
 Siehe auch: <http://www.genecards.org>
 Georg Weitzer

3. Molekulare Regulation der Stammzeleigenschaften - Welche Teile der genetischen Information kodieren die Stammzeleigenschaften?

2.1. Intrinsische Faktoren - Transkriptionsfaktor Netzwerke

Oct4, Sox2, Nanog als *trinity factors* bilden den Kern des TF-Netzwerkes, gemeinsam mit c-Myc bzw. Klf4 ergeben sie die Gruppe der *Yamanaka* Faktoren, mit denen erstmals iPSCs hergestellt werden konnten.

Zusätzlich greifen ca. ein Duzend weitere TFs in das zentrale Netzwerk ein und vermitteln die von den Wachstumsfaktoren (GFs) kommenden Signale.

3. Doppelstunde 8.11.2023

ESF-I/9 WS2023/24

A. Grundlagen der Stammzellbiologie – Was ist eine Stammzellen?

2. Die Entstehung der Stammzellen im Laufe der Evolution (eine Hypothese) - Warum gibt es Stammzellen?
3. Molekulare Regulation der Stammzeleigenschaften - Welche Teile der genetischen Information kodieren die Stammzeleigenschaften?
 - 3 .1. Intrinsische Faktoren - Transkriptionsfaktor Netzwerke
 - 3 .2. Extrinsische Faktoren – Signalübertragungsmechanismen
 - 3 .3. Stammzell-Nischen

3.2. Extrinsische Faktoren - Signalübertragungswege

Ad Molekulare Grundlage der Selbsterneuerung von (embryonalen) Stammzellen

- 3.2.1. LIF Signalübertragung
- 3.2.2. FGF Signalübertragung
- 3.2.3. Tgf- β Signalübertragung
- 3.2.4. Wnt Signalübertragung
- 3.2.5. IGF / Insulin Signalübertragung
- 3.2.6. Das Zusammenspiel der Signalübertragungswege bei der SR
- 3.2.7. Die unterschiedlichen Zustände von ESCs
- 3.2.8. Unterschiede zwischen ESCs von Mensch und Maus