

3. Doppelstunde am 3.11 2016

Ad Frage 1: Wo liegt der Ursprung der somatischen Stammzellen?

1.1. Was ist eine Stammzelle?

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

Diese Eigenschaften werden durch die drei Phänomene **Plastizität**, **Transdifferenzierung** und **stochastische Genexpression** aufgeweicht.

1.2. Was ist eine somatische / adulte Stammzelle?

Die Bezeichnung ist eigentlich ein Widerspruch: Soma ≠ Stammzelle deshalb adulte Stammzelle oder „ sich im Soma aufhaltende“ oder „im Soma befindliche“ Stammzelle.

Weitere Umschreibungen:

- Eine Stammzelle, die in einem adulten Organismus in einem aus somatischen Zellen gebildeten Gewebe gefunden wird.
- Eine Stammzelle, die von somatischen Zellen umgeben ist.

1.2.1. **Wo befinden sich somatische Stammzellen im adulten Organismus?**

Adulte Stammzellen (aSCs) residieren in geeigneter Umgebung, in Nischen, die aus somatischen Zellen gebildet werden.

Wie diese aSCs dort hinkommen ist noch vollkommen ungeklärt. Sie könnten, (i) schon seit der embryonalen Entstehung des Organs sich dort befinden, (ii) nachträglich in dieses Organ eingewandert sein, oder (iii) im adulten Organismus aus somatischen Zellen durch De-Differenzierung entstanden sein. Letzteres ist sehr unwahrscheinlich, wir können dies jedoch wegen des Transdifferenzierungsphänomens nicht ausschließen.

Antwort 1.2.1.

Somatische Stammzellen befinden sich in Gewebe-Nischen der **Organen**.

1.2.2. Haben alle Organe somatische Stammzellen?

Beispiele:

Innenseite der Röhrenknochen (~1950)	BMCSs / HSCs	Anthony Ho
Subventrikulärzone des Großhirns (1989)	NSCs	Sally Temple
Grübchen zwischen den Darmzotten	Gut SCs	Hans Clevers
Haarwurzeln in der Haut (1989)	Skin SCs	Fional Watt
Zellen seitlich der Skelettmuskelfasern	Satellitenzellen	Helen Blau
Perizentrale Leberstammzellen (2015)*	LSCs	Roel Nusse
Augenlinse (2016)	Lens epithelial stem cells (LECs)	Yizhi Liu
„Interstitial space“ im Herzen (1998)	CSCs	Piero Anverso

(Lange Zeit glaubte man, dass die Leber keine Stammzellen habe, weil alle Zellen vermehrungsfähig sind → Sage vom Prometheus)

Antwort 1.2.2.

Man hat bis jetzt in allen Organen, wo man gesucht hat, auch somatische Stammzellen gefunden.

→ *Wenn nun alle Organe somatische Stammzellen haben, haben diese auch organ-spezifische Eigenschaften?*

1.2.3. Was sind die Eigenschaften von somatischen Stammzellen?

In vivo:

Sie können bis ins hohe Alter in den Organen gefunden werden → Sie haben ein **Selbsterneuerungspotential** und sind **klonal**.

Sie bilden im Normalfall keine Tumore. → Sie **ruhen** in Nischen.

Es ist auch evident, dass somatische Stammzellen zur Erneuerung der Haut, der Darmes und kleinen Teilen des Gehirns beitragen. → Sie haben ein **Differenzierungspotenzial** und dieses ist **umweltabhängig**.

In vitro:

Die Nischenbedingungen sind entscheidend für ihre Kultivierbarkeit und entscheiden über ihre Möglichkeit zu differenzieren. z.B.:

NSC → Neurosphären enthalten Neuronen und verschiedene Glia Zellen.

CSC → Cardiosphären enthalten Kardiomyozyten, Endothel- und glatte Muskelzellen.

→ Das Entwicklungspotential adulter Stammzellen ist auf wenige Zelltypen des Organs, wo sie residieren beschränkt. m.a.W. Ihr Selbsterneuerungs- und Entwicklungspotential ist stark eingeschränkt.

Ausnahmen:

Adipose tissue-derived stem cells (ADSC) und Mesenchymal stem cells (MSCs) können dazu gebracht werden sich zu CMCs etc. zu entwickeln. (→?)

→ Das Phänomen der artifiziellen Plastizität oder Transdifferenzierbarkeit ist wahrscheinlich unter suboptimalen Nischenbedingungen bei allen somatischen Stammzellarten zu beobachten. (siehe auch iPSCs und induced somatic cells)

Antwort 1.2.3.

Somatische Stammzellen haben Organ- / Gewebe-spezifische Eigenschaften.

Zusammenfassende Antwort 1.2.

Somatische Stammzellen befinden sich in Nischen der Organe adulter Tiere und haben alle, wenn auch quantitativ unterscheidbare Attribute der embryonalen Stammzellen. m.a.W. Sie haben ein stark gedämpftes Selbsterneuerungs- und ein stark eingeschränktes Entwicklungspotenzial.

- oder –Zygote, Blastomere, ESCs und Stammzellen der Invertebraten* haben „höhere“ Potenziale als adulte Stammzellen. * *Hydra sp.* und *Chaenorhabditis elegans*

Um der Antwort zur Frage nach dem **Ursprung** der somatischen Stammzellen näher zu kommen, müssen wir nun uns mit ihren Eigenschaften und deren Vorkommen in einem konkreten Organ beschäftigen und werden dies am Beispiel des Herzens von Säugetieren (genauer der Plazentales) machen.

1.3. Was ist eine Herzstammzelle?

Um diese Frage beantworten zu können, müssen wir zuerst die Fragen 1.4. **Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?** und 1.5. **Wie entsteht das Herz in Säugetieren?** beantworten.

1.5. Wie entsteht das Herz in Säugetieren?

1.5.1. Wie entsteht das Herz während der **frühe Embryogenese** der Maus und des Menschen?

1.5.1.1. Befruchtung des Oocyten bis Einnistung des Blastozysten bei der Maus

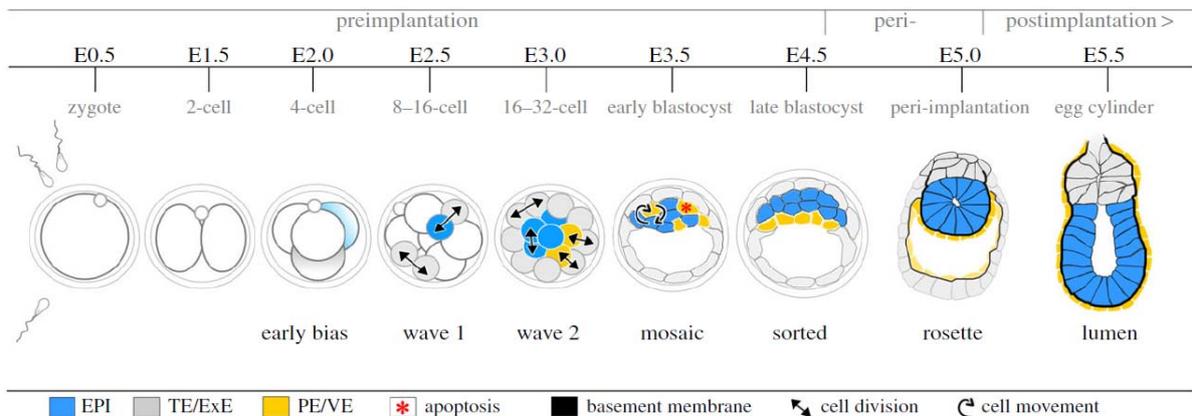


Figure 1. Overview of early mouse development. Embryonic and extraembryonic cells are specified in the preimplantation embryo by two cell fate decisions. In the first cell fate decision, waves of cell divisions create inside and outside cells. Outside cells give rise to extraembryonic trophoctoderm (TE), while inside cells form the pluripotent inner cell mass (ICM). In the second cell fate decision, cells of the ICM are segregated into the extraembryonic PE and the pluripotent epiblast (EPI) that will later give rise to all tissues of the body. These fate decisions are influenced but not determined by heterogeneity between individual cells within the embryo that is established by the 4-cell stage (shown by different shading of cells). At E4.5, the embryo initiates implantation and over the next 24 h invades the maternal tissues, rapidly proliferates and transforms into an egg cylinder. This new form serves as a foundation for EPI patterning, laying down the body axis and establishment of the germ layers. ExE, extraembryonic ectoderm; PE, primitive endoderm; VE, visceral endoderm.

[Abbildung von DOI: 10.1098/rstb.2013.0538]