

6. Doppelstunde am 23.11.2016

1.3. Was ist eine Herzstammzelle?

1.3.1. CSC sind selbsterneuernd.

- in vivo: Herzstammzellen sind Ki67^{positive} und verlieren BrdU markierte DNA in der "chase periode" von pulse and chase Experimenten relative rasch wieder → Sie teilen sich!
- Aber nicht alle: "immortal DNA strand hypothesis" → non-random chromatid segregation führt in CSCs zur Erhaltung der alten (BrdU-labeled) Chromatide in einer der beiden Tochterzellen.
- Weiters: Bergmann et al. 2009 zeigten, dass der C¹⁴ Gehalt im Herzen, bei nach 1963 geborenen zu niedrig ist und bei vor 1955 geborenen zu hoch ist, um Zellteilung (eigentlich DNA Verdoppelung) auszuschließen zu können.
- In vitro: CVPC lines sind in Gegenwart von LIF und feeder cells mehr als 149 Passagen geno- und phenotypisch stabil. CSC teilen sich unter diesen Bedingungen ca. alle 20 Stunden. Ebenso bei c-Kit+ CSCs siehe auch [doi:10.1038/nprot.2014.113](https://doi.org/10.1038/nprot.2014.113)
- In vivo und in vitro: CSCs exprimieren Stammzellmarker und TFs, die von den übrigen Herzzellen nicht exprimiert werden. Z.B.: Oct4 (↔ Hans Schöller), Sox2, Nanog, Mdr1, ...

1.3.2. CSCs sind klonal.

In vitro FACS isolierte und stabile Maus CVPC Linien lassen sich durch „limiting dilution“ (Grenzverdünnungsklonen) vermehren und eben klonieren.

1.3.3. CSC haben ein definiertes und eingeschränktes Entwicklungspotenzial.

- In vitro: CSCs entwickeln sich nur zu ETCs, CMCs und SMCs (eventuell noch zu cFBs).

- CSC exprimieren neben den „stemness“ Faktoren Oct4, Sox2, Nanog, auch simultan (pro-) myokardial TFs , wie T, Mesp1, Nkx2.5 , GATA4, Isl1, Tbx5, etc.
- In vivo: CSC tragen zu einer geringen Erneuerung der somatischen Zellen des Herzens bei. Circa 0.5 % der Zellen des Herzens entstehen neu pro Jahr.
- ABER: Diese Zellen könnten auch von de-differenzierenden CMCs stammen.
- Das SR- und Entwicklungspotential der CSCs reicht nicht aus, um Defekte am Herzen zu reparieren.

1.3.4. CSCs benötigen Nischen *(nur indirekte Evidenz; siehe auch 1.4.)*

- In vivo: CSCs sind nicht „überall“, sie befinden sich im „interstitial space“ des Herzmuskels in allen Bereichen des Herzens, am wenigsten noch in den Ventrikeln.
- Nischen sind noch nicht definiert könnten aber die CMCs and cFBs sein.
- In vitro: FACS isolierte Zellen sterben nach ein paar Wochen in Kultur, weil die Nischenbedingungen, wie sie im Herzen herrschen nicht nachgestellt werden können.

1.3.5. CSCs können ruhen.

- In vivo: Einige CSC behalten BrdU markierte DNA lange Zeit (Monate) (↔ „immortal DNA strand hypothesis“).
- Indirekt aus der Tatsache, dass sich keine Tumore im Herzen bilden.

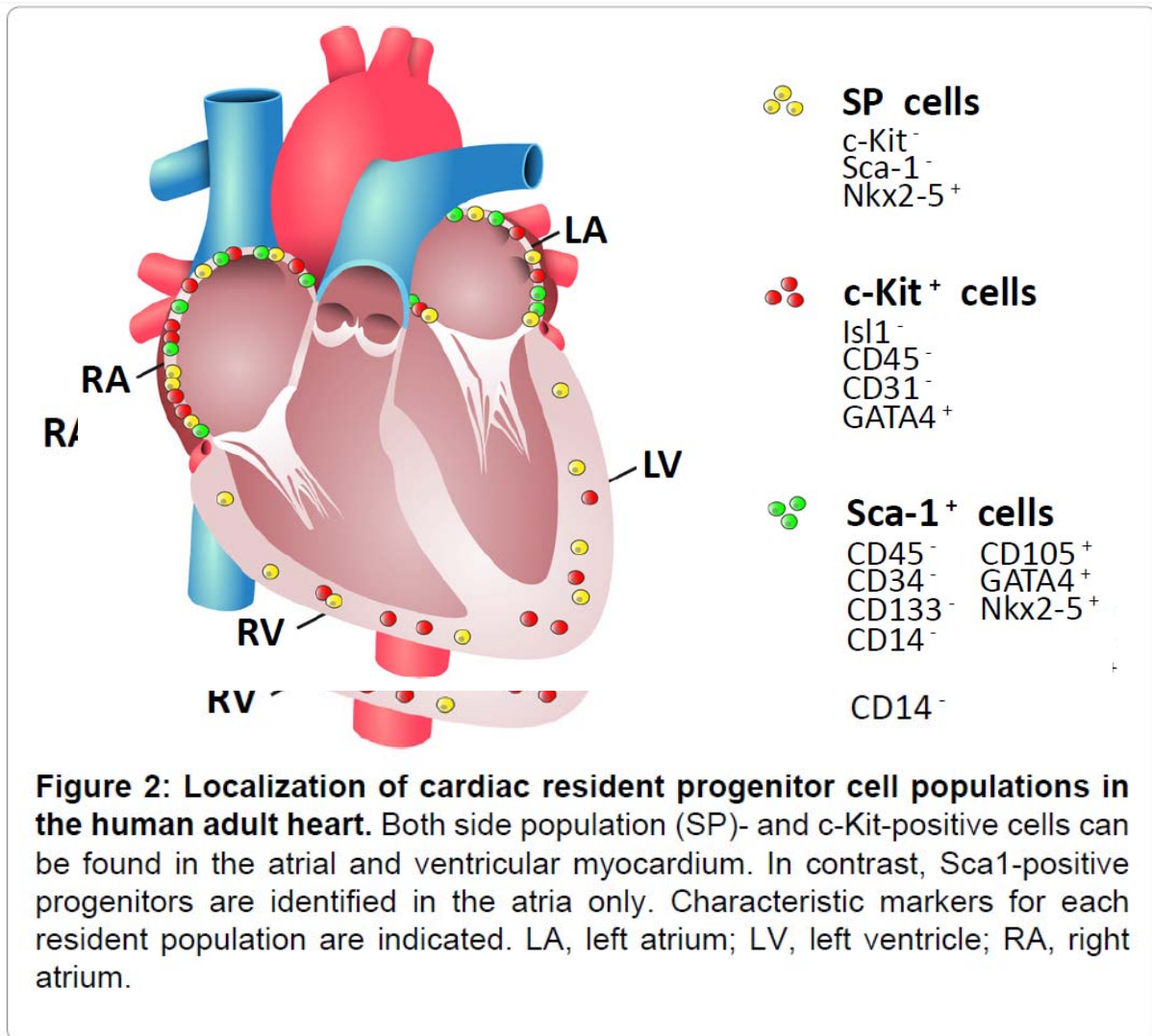
ABER:

Es gibt zumindest 7 Populationen im Herzen (siehe Oberflächenmarker): Gibt es so viel verschieden Stammzelltypen im Herzen? Oder vielmehr- sehen wir nur sehr eingeschränkte Aspekte ein und derselben Population, weil wir nicht wissen, wie wir CSC zu betrachten und zu suchen haben.

Siehe Youtube video unter <https://www.youtube.com/watch?v=waexG16WZrE>

1.4. Wo befinden sich Herzstammzellen im Herzen?

Lokalisation der CSCs im adulten Herzen



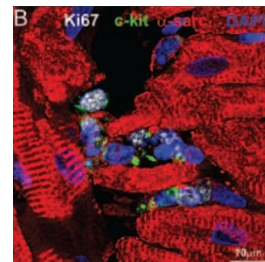
<http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880.S11-008>

Wir haben hiermit die wichtigsten ontogenetischen Aspekte der Herzstammzellen besprochen.

Aber

Neben den ontologischen Aspekten der CSC Entstehung

müssen wir auch ein wenig auf die Phylogenie des Herzens schauen.weil



doi:10.1093/eurheartj/ehs338

→ Aus der Betrachtung des Herzquerschnittes ergibt sich nun sofort die Frage nach dem Ursprung dieser Zellen.

Wie kommen die CSCs (während der Embryogenese) dort hin? (siehe auch Frage 1.7.)

Zwei damit verbundene Fragen sind:

1. Wo(rin) liegt der Übergang (oder der Unterschied) von embryonalen Vorläuferzellen zu somatischer Stammzellen im adulten Organ? ???

Vollkommen unklar!!! Hingegen zur zweiten Frage gibt es bereits einige Antworten.

2. Wie entstanden das Herz und dessen Stammzellen im Laufe der Phylogenese?

Um die Frage: „Woher kommen die somatischen Stammzellen?“ näher beleuchten zu können, betrachten wir die Entstehung des Herzen im Laufe der Phylogenese.

1.6. Wie entstand das Herz im Laufe der Evolution?

13.8 x 10exp9 years (Ba)	Beginning of the universe
13.7996 (Ba)	Beginning of the visible universe (after 400000 a)
4.5 Ba	Formation of the solar systeme
4.0 Ba	Emergence of life on the planet Earth
3.6 Ba	Bacteria
1.8 Ba	Eucaria / Protozoa
0.65 Ba	Metazoan → ? diploblastic to triploblastic transition
0.56 Ba	Separation of Cnidarians and bilaterians (for example, vertebrates, insects and annelids (= segmented Worms)
0.56 Ba	Stem cells became necessary for maintenance, repair and reproduction of complex metazoan organism.
0.56 Ba	Hearts became necessary to supply complex bodes with nutrients and oxygen.
0.002 Ba = 2Ma	Hominides (0.001 Ba Language)

600 Ma Schwämme einfache Herzen als „Meerwasserventile“

Beim Übergang von den Diploblasten zu den Triploblasten dürfte das Herz entstanden sein.

580 Ma Cnidara Schlund (Ciona intestinalis, Seescheiden)

In Medusa (Qualle) bereits Twist, Brachyury, Mef2 und Snail exprimiert.

550 Ma Plathyhelminthes, Plattwürmer; nur Gastrovascular cavity (GVC)

530 Ma Anelides; erstes geschlossenes zirkulatorisches System

z. B.: Earthworms Regenwurm 7 Herzen

Moluska Open circulatory system

Echinodermata Open circulatory system

Arthropoda Open circulatory system

Dorsale Aorta (Insekten)

530 Ma Cordata; geschlossenes zirkulatorisches System; Ventrale Aorta (Vertebraten)

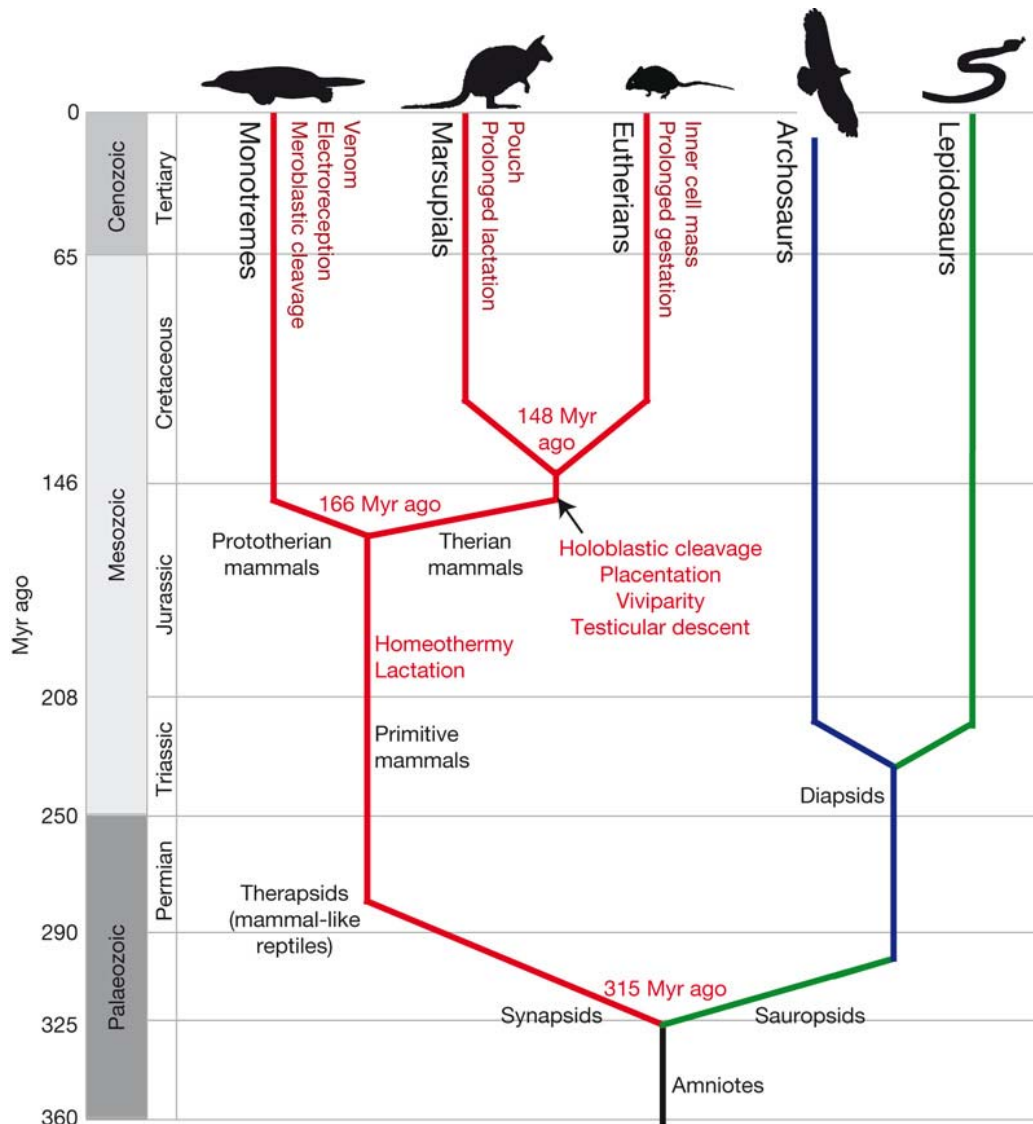
400 Ma Erste Fische 1 Atrium 1 Ventrikel

Aphibia 2 Atria 1 Ventrikel

315 Ma Reptilia 2 Atrai 2 noch verbunden Ventrikel
und
Aves und Mammalia 4 Kammerherz
148 Ma Eutheria von Marsupials (Känguru) getrennt.

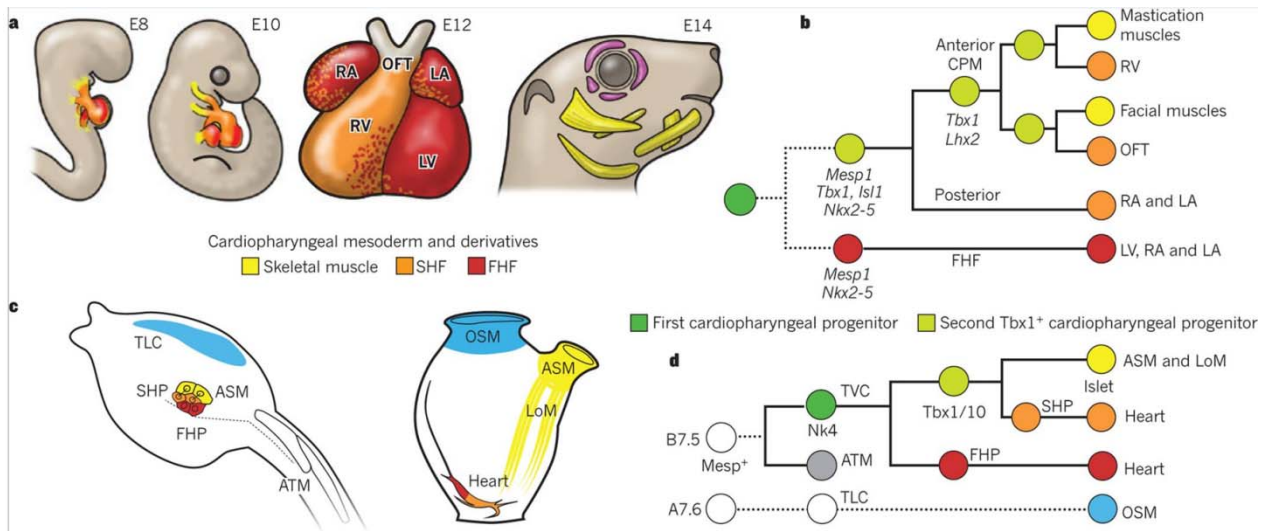
Molekulare Indizien zur Entstehung des Herzens

Konserviert seit 560 Ma sind die TF Familien Nkx2, Mef, GATA, Tbx and Hand !

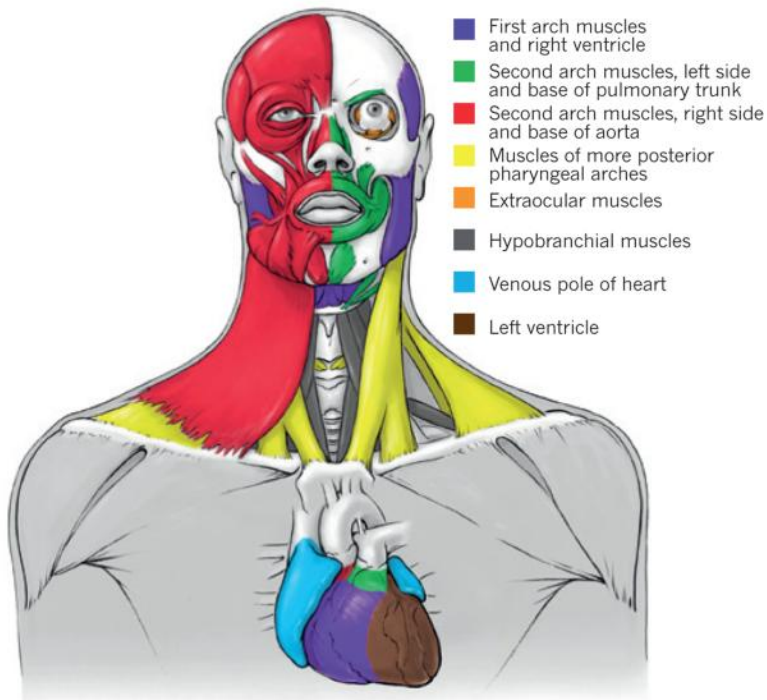


<http://www.thephora.net/forum/archive/index.php/t-37997.html>

Gemeinsame Abstammung einiger Herzregionen und Gesichtsmuskeln



doi: [10.1038/nature14435](https://doi.org/10.1038/nature14435)



doi: [10.1038/nature14435](https://doi.org/10.1038/nature14435)

1.7. Woher kommen die Stammzellen? („Offene Frage 1: Wo liegt der *Ursprung* der somatischen Stammzellen?“)

1.7.1. Entstehen während der Gastrulation und verbleiben als cardiac progenitor cell im Organ. FHF, SHF, PECO, CNCCs bevorzugt SHF nach Häufigkeit

1.7.2. Entstehen im extra-embryonalen Gewebe und wandern nach der Gastrulation in die Organe ein. (siehe primordial germ cells* und HSCs ?)

*Siehe <http://www.embryology.ch/anglais/cgametogen/keimbahn01.html>

1.7.3. Entstehen „neu“ aus somatischen Zellen im adulten Organ durch Dedifferenzierung.

1.7.4. Stromal fbs, MSCs

1.7.5. Circulating EPCs or blood cells bone marrow, MSCs

1.7.6. Einige oder alle Quellen zusammen, weil doch das Herz das wichtigste Organ ist.

1.7.7. Stammen aus der Mutter

1.7.8. „Die Quelle von Stammzellen ist die EMT in Epithelien, wie bei der Gastrulation entlang des Primitivstreifens.“ Die Quelle ist das Soma, genauer alle Epithelien, zB. Subventriculärzone im Hirn.