

Link

www.dhm.mhn.de

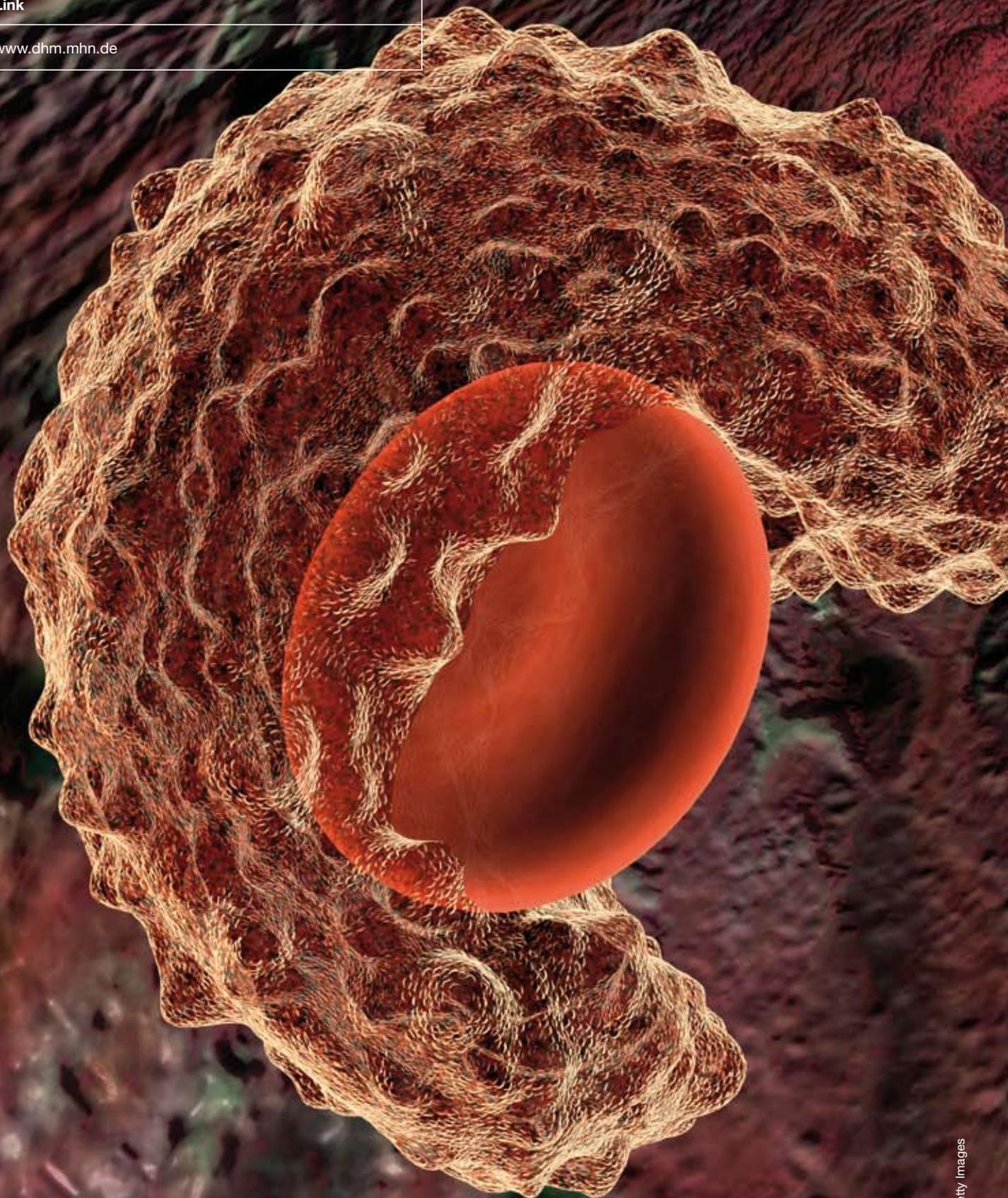
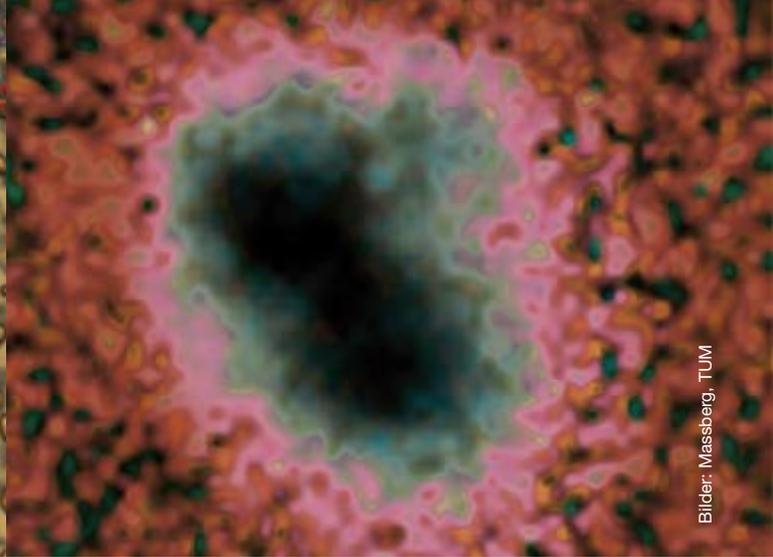
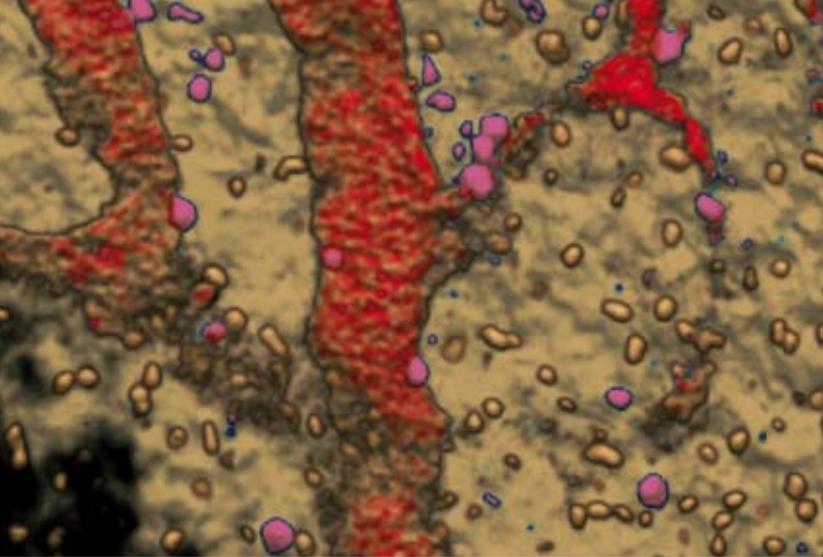


Bild: Getty Images

Auf der Jagd nach Mister X

Warum flitzen Stammzellen, die Alleskönner aus dem Knochenmark, durch den Körper? Ein Team der TUM ging dem Phänomen nach. Und fand eine verblüffende Antwort – die wiederum spannende Fragen aufwirft



Bilder: Massberg, TUM

Blutbildende Stammzellen in vivo (links) und in vitro (rechts). Links: blutbildende Stammzellen (violett) und Knochenzellen so genannte Osteoblasten (gelb) im Knochenmark der Maus, dargestellt mit Hilfe der so genannten 2-Photonenmikroskopie. Im Zentrum sind Knochenmarksgefäße erkennbar (rot-orange). Rechts: in Kultur teilen sich blutbildende Stammzellen exponentiell und bilden so genannte Kolonien, bestehend aus vielen tausend differenzierten Tochterzellen

Die Arbeit von Steffen Massberg erinnert irgendwie an die Jagd nach Mister X. Jenem Gauner, der durch das Gewirr der Londoner Gassen geistert und dann und wann da und dort auftaucht, um gleich darauf wieder zu verschwinden. Wer Mister X im Brettspiel „Scotland Yard“ schnappen will, braucht Fantasie, denn er muss vorausahnen, wohin der Verbrecher flieht, und auch, warum es ihn gerade an diesen Ort zieht. Massbergs Mister X sind Immunzellen, genauer blutbildende – so genannte hämatopoetische – Stammzellen. Der Kardiologe vom Deutschen Herzzentrum an der Technischen Universität München hat geschafft, was manchem Scotland-Yard-Spieler misslingt: Er hat seinen Mister X dingfest gemacht.

Der Mister X in der Blutbahn

Blutbildende Stammzellen bevölkern eigentlich das Knochenmark. Sie sind die Wandlungskünstler unter den Körperzellen, die schnelle Eingreiftruppe des Organismus. Dringen irgendwo Krankheitserreger in den Körper ein, beginnen sich die Stammzellen auf ein biochemisches Alarmsignal hin tausendfach zu teilen und in Abwehrzellen zu verwandeln – in Fresszellen, so genannte T-Zellen zum Beispiel, die dann zum Infektionsherd eilen und sich über die Angreifer hermachen. Auch in andere Blutzellen, wie etwa rote Blutkörperchen, wandeln sich blutbildende Stammzellen um. Hämatopoetische Stammzellen sind wahre Tausendsassas und derart flexibel, dass sie nach einer Knochenmarktransplantation das zerstörte Immunsystem eines Chemotherapie-Patienten wieder aufbauen können.

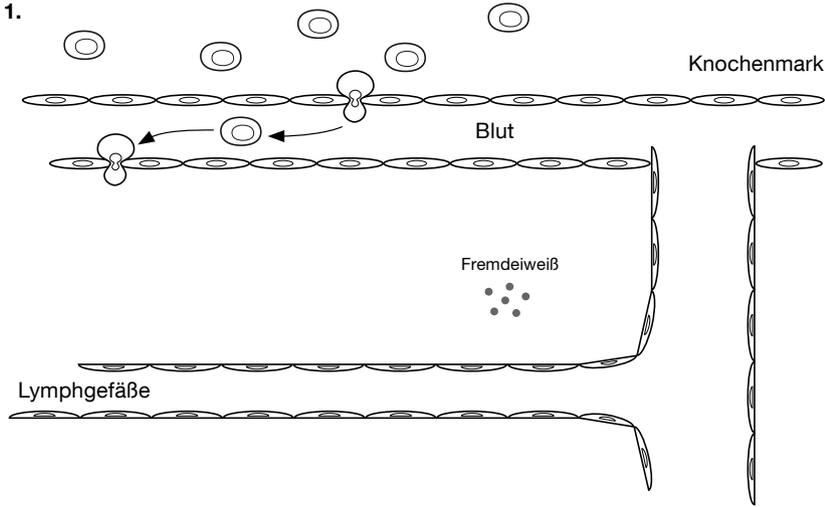
Seit fast 50 Jahren weiß man, dass sich die Multifunktionszellen nicht nur im Knochenmark tummeln, sondern in geringer Zahl auch im Blut schwimmen. Im gesamten Blutkreislauf einer Maus sind gerade einmal einige we-

nige Hundert unterwegs. Doch warum sie das Knochenmark verlassen und durch den Körper zirkulieren und wohin sie später verschwinden, lag seit einem halben Jahrhundert völlig im Dunkeln. Gemeinsam mit Ullrich von Andrian von der Harvard Medical School in Boston startete Massberg deshalb vor drei Jahren seine Fahndung nach blutbildenden Stammzellen im Mäusekörper, die Suche nach ihren Verstecken und Aufenthaltsorten. Die Idee der Forscher: Früher oder später müssten die vagabundierenden Stammzellen in den Abflussleitungen des Körpers landen, dem Lymphsystem, das auch jene Flüssigkeit abtransportiert, die sich ganz natürlich in den inneren Organen sammelt.

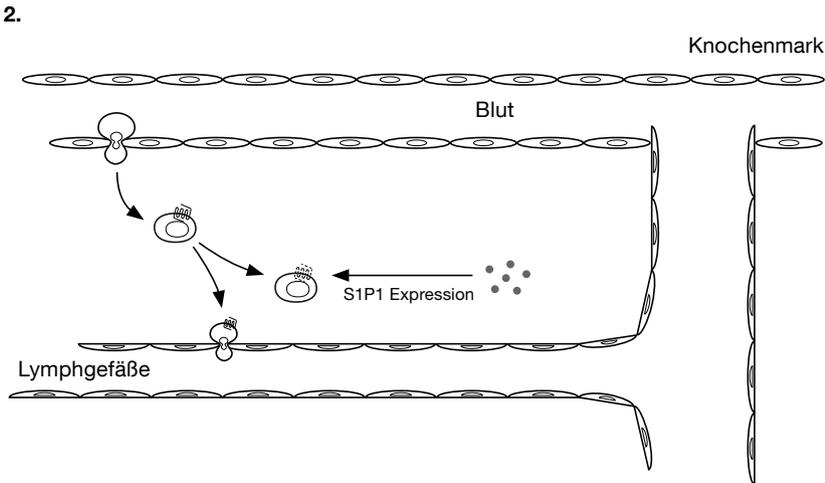
Die Suche beginnt 2005 in Boston: Um den Stammzellen auf die Schliche zu kommen, nehmen die Forscher den Mäusen aus dem so genannten Ductus thoracicus, einer Art Hauptabflussleitung, Lymphe ab. Sie filtern die Flüssigkeit und suchen unter dem Mikroskop stundenlang nach Zellen, die den bekannten hämatopoetischen Stammzellen ähneln. Sie werden tatsächlich fündig: Nach und nach sammelt sich in den Experimentierschälchen eine winzige Menge vielversprechender kleiner Zellen. In Laborversuchen teilen sie sich wie gewöhnliche hämatopoetische Stammzellen – eine erste heiße Spur.

Angespornt vom Erfolg machen sich die Wissenschaftler auf zur Rasterfahndung in genetisch veränderten Mäusen: Die blutbildenden Stammzellen dieser Tiere leuchten im Fluoreszenzlicht. So kann man unter dem Mikroskop verschiedene Gewebeproben gezielt nach Stammzellen durchsuchen. Massberg und seine Kollegen prüfen vor allem jene Organe, die eng mit dem Lymphsystem verbunden sind – die Leber oder die Lunge. Tatsächlich: Wie Silvesterraketen am Nachthimmel leuchten im mikroskopischen Bild Stammzellen auf. ▷

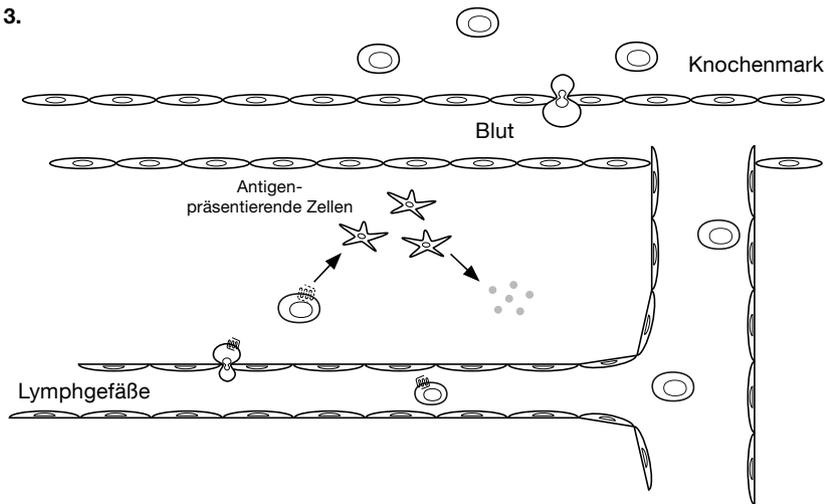
Wanderung blutbildender Stamm- und Vorläuferzellen (HSPCs)



Blutbildende Stammzellen (HSPCs) sind im Organismus des Erwachsenen überwiegend im Knochenmark lokalisiert. Ein kleiner Teil der HSPCs verlässt jedoch kontinuierlich das Knochenmark und wandert ins zirkulierende Blut.



Über das zirkulierende Blut gelangen die Zellen in periphere Organe wie Leber, Lunge und Nieren. In diesen Organen verweilen die HSPCs für im Schnitt knapp 2 Tage und wandern dann über das Lymphgefäßsystem aus den Organen wieder ins zirkulierende Blut zurück. Gesteuert wird die Wanderung von HSPCs über einen Botenstoff, das Sphingosin 1-Phosphat (S1P). Während in den Organen selbst nur sehr geringe S1P-Konzentrationen vorliegen, finden sich in der Lymphflüssigkeit sehr große Mengen des Botenstoffs. HSPCs besitzen auf ihrer Oberfläche einen Rezeptor für S1P, den so genannten S1P1-Rezeptor. Über diesen Rezeptor sind sie in der Lage, die hohen S1P-Konzentrationen in der Lymphflüssigkeit zu erkennen und wandern dem S1P-Gradienten folgend in das Lymphgefäßsystem ein.



Bei ihrer Wanderung durch periphere Organe teilen sich einige der HSPCs und bilden ortsansässige Zellen der Immunabwehr nach. Kommt es jedoch zu einer Infektion des Organes und kommen die HSPCs auf ihrer Wanderung mit Fremdeiweiss in Kontakt, so verlieren die Stammzellen ihren S1P1-Rezeptor und können die infizierten Organe nicht mehr verlassen. Sie beginnen sich vor Ort rapide zu teilen und zu vermehren und stellen vor Ort höchst-effizient und in großer Zahl die für die Infektabwehr wichtigen Zellen, insbesondere Antigen-präsentierende Zellen, bereit.

Stammzellen – die Tausendsassas im menschlichen Körper

Stammzellen sind Vorläuferzellen von hoch differenzierten Zellen. Nach einer Teilung können die Tochterzellen entweder wieder zu Stammzellen werden (self-renewal) oder sich gewebespezifisch, z.B. zu Herz-, Nerven-, Haut- oder Muskelzellen, differenzieren. Deshalb halten Forscher sie für geeignet, um aus ihnen in Zukunft Ersatzgewebe für Patienten mit Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Diabetes oder nach einem Herzinfarkt zu züchten.

Stammzellen treten zuerst in der frühen Embryonalentwicklung auf. Bereits die befruchtete Eizelle (Zygote) stellt eine totipotente Stammzelle dar, die die frühen Embryonalstadien durchläuft und aus der sich später alle Gewebe des menschlichen Körpers bilden. Je weiter die Spezialisierung der Tochterzellen einer Stammzelle voranschreitet, desto stärker wird das Spektrum ihrer Differenzierungsmöglichkeiten in verschiedene Gewebe eingeschränkt. Man unterscheidet zwischen embryonalen Stammzellen, die entweder aus überzähligen Embryonen, abgetriebenen Föten oder durch Klonen einer Eizelle gewonnen werden, und adulten Stammzellen, die vom erwachsenen Menschen stammen. Adulte Stammzellen

können sich im Vergleich zu embryonalen Stammzellen nur begrenzt vermehren und entwickeln.

Nach der Geburt sind alle Organe grundsätzlich vollständig ausgebildet und funktionsfähig. Dennoch finden zeitlebens zelluläre Umbau- und Reparaturvorgänge statt. Adulte Stammzellen liefern den Nachschub an den dafür notwendigen Ersatzzellen. In über 20 Organen bzw. Geweben wurden inzwischen adulte Stammzellen identifiziert. Sie sind neben den embryonalen Stammzellen die großen Hoffnungsträger auf dem Gebiet der regenerativen Medizin, nicht zuletzt, weil die Gewinnung – im Gegensatz zu den embryonalen Stammzellen – ethisch unbedenklich ist.

Adulte Stammzellen lassen sich im Labor nur schwer vermehren und müssen deshalb in großer Zahl aus dem Körper gewonnen werden. Das gelingt vor allem beim Knochenmark und Blut recht gut. Aus anderen Geweben sind die Zellen wesentlich schwerer herauszulösen – auch, weil ihr Anteil hier sehr gering ist. Selbst im Knochenmark beträgt er nur rund 0,1 Prozent, in anderen Organen ist er zum Teil noch wesentlich geringer.

Auf einmal wird der verworrene Wanderweg der Stammzellen klar: „Alles zusammen deutete darauf hin, dass die Stammzellen vom Knochenmark mit dem Blut zum Organgewebe wandern“, sagt Massberg, „anschließend über den Ductus thoracicus in die Lymphe und von dort zurück zum Knochenmark.“ So weit, so gut. Mister X Fluchtweg wäre damit klar gewesen. Warum die lebenswichtigen Stammzellen eine solche Wanderung überhaupt auf sich nehmen, war aber noch immer offen. „Für uns stellte sich die Frage, was die Stammzellen in den Organen eigentlich tun.“

Arzt und Forscher arbeiten Hand in Hand

Massberg ist nicht nur Forscher, sondern auch Kliniker, Oberarzt in der Klinik für Erwachsenenkardiologie am Deutschen Herzzentrum. Nach seinem Forschungsaufenthalt in Boston arbeitet er jetzt in der „Chest-Pain-Unit“: Zu ihm kommen Patienten, mit unklaren Schmerzen in der Brust, Menschen mit Verdacht auf Herzinfarkt. Er trägt ständig einen Pieper bei sich, der ihn ruft, wenn wieder ein Krankenwagen mit zuckendem Blaulicht an der Notaufnahme vorfährt. Massberg legt den Patienten Herzkatheter, prüft, ob die Herzgefäße tatsächlich verengt sind.

Als Oberarzt, sagt er, bleibt ihm trotzdem genug Zeit zum Forschen in seiner zwölfköpfigen Arbeitsgruppe aus Biologen, Human- und Veterinärmedizinern und technischen Assistentinnen. Massberg interessiert sich vor allem für jene Phänomene, die das Herz und die Blutgefäße krank machen. Chronische Entzündungen der Adern, die Bildung von Ablagerungen, von Plaques, Gefäßverengungen, die Ursachen der so genannten Atherosklerose. Forscher wie Massberg gehen davon

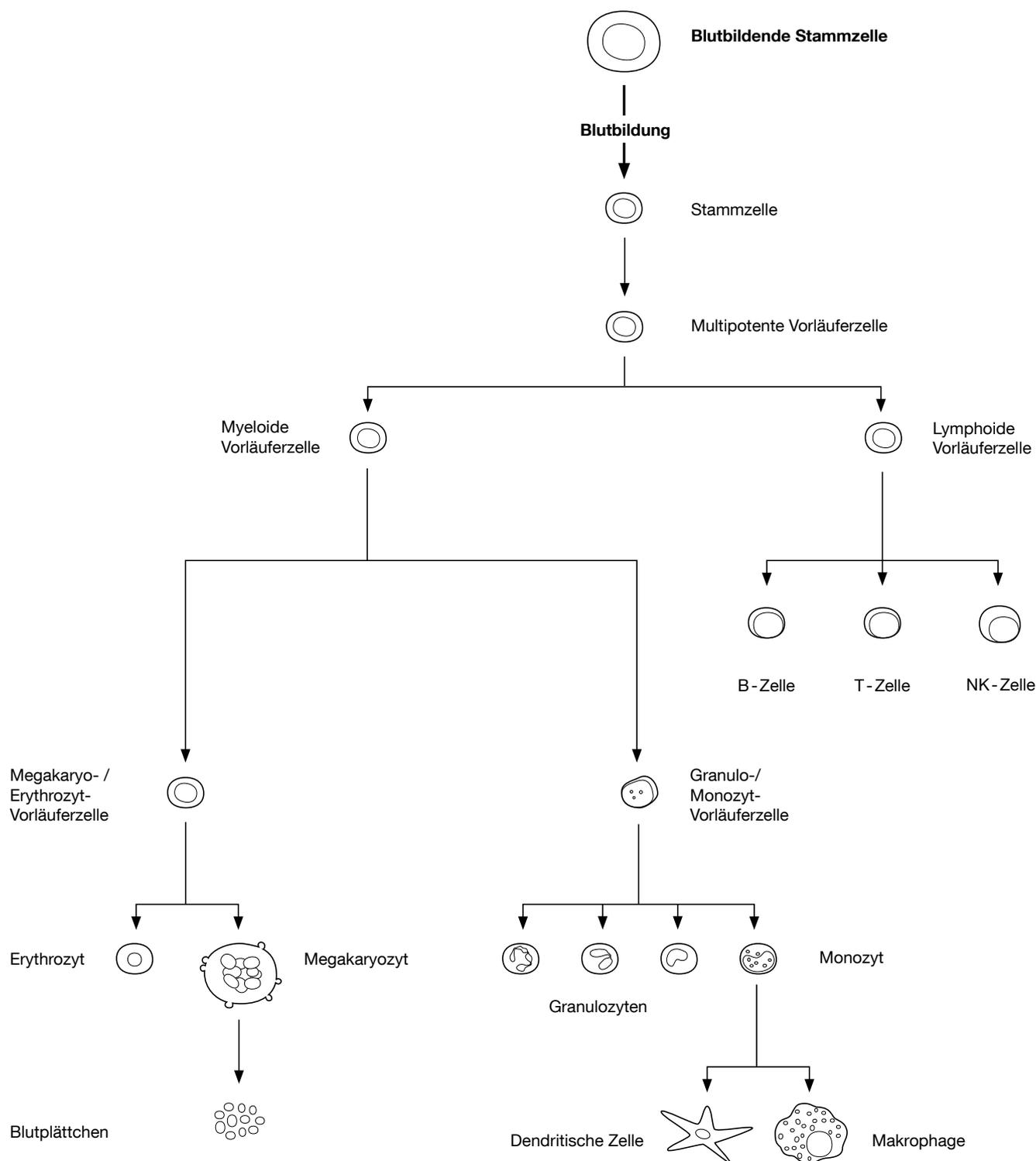
aus, dass die blutbildenden Stammzellen an diesen Prozessen beteiligt sind.

Gemeinsam mit den Bostoner Kollegen stellte Massberg fest, dass die Stammzellen für gewöhnlich 36 Stunden im Organ bleiben und das Gewebe danach fast schlagartig wieder in Richtung Ductus thoracicus verlassen. Neue Stammzellen rücken nach. Offensichtlich übernehmen sie für diese Zeit eine Art Wache-Funktion, bevor sie wieder zurück ins Knochenmark wandern. Um diese These von den Stammzellen auf Raumpatrouille zu überprüfen, injizierten die Experten ein Bakteriengift in das Mausegewebe.

Innerhalb weniger Tage entwickelte sich an den Einstichstellen aus eingewanderten blutbildenden Stammzellen ein ganzer Tross von spezifischen, auf das Bakterium zugeschnittenen Abwehr- und Immunzellen. Für Massberg gab es nur einen Schluss: „Immunzellen werden am Infektionsherd schnell verbraucht. Da ist es sinnvoll, wenn sich vor Ort teilungsfreudige Stammzellen befinden, die Nachschub für die Abwehr liefern.“ Stammzellen machen sich folglich nicht nur im Knochenmark nützlich – eine völlig neue Erkenntnis.

Dann gingen die Forscher um Massberg den entscheidenden Schritt: Sie deckten den molekularen Mechanismus auf, der die Sanitärer-Funktion der Stammzellen erklärt. Wie sich zeigte, wird die Aktivität der Stammzellen durch zwei Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche gesteuert. Schon vor etwa drei Jahren hatte ein anderes Forscher-Team herausgefunden, dass die hämatopoetischen Stammzellen auf ihrer Hülle Rezeptoren tragen, die bestimmte Stoffwechselprodukte feindlicher Bakterien erkennen – so genannte „Toll-Like-Rezeptoren“ TLR. Dockt ein solches Mikrobenfragment an, startet ▶

Wandlungsfähige Stammzelle



Grafik: eciundsepp

Die blutbildende Stammzelle (HSPC) ist die Mutter aller zirkulierenden Blutzellen wie Blutplättchen, weißen Blutzellen (dendritischen Zellen, Granulozyten, Monozyten, B- und T-Lymphozyten) und roten Blutkörperchen. Die Mehrzahl der HSPCs ist im Knochenmark lokalisiert und bewerkstelligt dort die kontinuierliche Nachbildung von Blutzellen. Hierzu teilt sich die Stammzelle in sog. Vorläuferzellen. Die Vorläuferzellen (HPCs) sind hinsichtlich ihres Differenzierungspotentials festgelegt und können nur in bestimmte Blutzellreihen ausdifferenzieren. So entsteht beispielsweise aus einer lymphoiden Vorläuferzelle eine T- oder B-Zelle, jedoch kein Blutplättchen. Umgekehrt können Megakaryo- / Erythrozyten-Vorläuferzellen nur rote Blutkörperchen und Blutplättchen bilden

die Stammzelle ihr rasend schnelles Teilungsprogramm. Massberg konnte jetzt klären, wie dieser TL-Rezeptor mit einem zweiten zusammenwirkt.

Zunächst bemerkte er, dass die Stammzellen aufgrund des zweiten Rezeptors, des so genannten S1P1-Rezeptors, offenbar für einen Botenstoff aus dem Lymphsystem empfindlich sind, mit dem sie für gewöhnlich nach 36 Stunden aus dem Organgewebe in die Lymphbahnen gelockt werden.

Die Stammzellen folgen diesem Botenstoff vermutlich wie ein Käfermännchen dem duftenden Weibchen. Dieses Rattenfänger-von-Hameln-Spielchen endet allerdings jäh, wenn durch eine Infektion Bakterien eindringen, deren Stoffwechselprodukte den TL-Rezeptor aktivieren. Die Stammzelle spricht dann nicht mehr auf den S1P-Botenstoff an und findet nicht mehr aus dem Organ in die Lymphbahn. Stattdessen beginnt sie sich zu teilen. Ein wirkungsvoller Mechanismus: Durch das Rezeptorwechelspiel werden die Stammzellen dort eingepfercht, wo der Körper sie gerade braucht.

Kann die Hilfe tödlich werden?

Massberg und seine Bostoner Kollegen haben damit einen wesentlichen Baustein zum Verständnis der Immunabwehr entdeckt. Denn ganz offenbar spielt das Anlocken, die Rekrutierung, von hämatopoietischen Stammzellen bei Heilungsprozessen eine entscheidende Rolle. Schon vor längerer Zeit hatte Massberg festgestellt, dass Blutplättchen, jene Blutbestandteile, die zur Gerinnung des Bluts beitragen, offensichtlich Stammzellen anlocken können.

Wo der Körper verwundet wird, ist die Sanitätspatrouille somit flugs zur Stelle. Damals ging es freilich um die im Blut zirkulierenden Stammzellen. Die jetzt beobachtete Wanderung durch die Organe und die Lymphgefäße ist da eine ganz neue Dimension.

Doch ganz gleich ob Blut oder Organ, Massberg hofft, dass alle diese Entdeckungen letztlich auch zum Verständnis der Atherosklerose beitragen. Inzwischen sind sich die Fachleute weitgehend darin einig, dass chronische Entzündungen der Gefäßwände zur Bildung von Plaques beitragen.

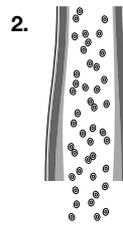
Ein Herzinfarkt entsteht, wenn die Plaques einreißen. Der Körper erkennt eine Verletzung und versucht, sie durch Blutplättchen-Aktivität zu stillen. Das Blut gerinnt, das Gefäß verstopft. Möglicherweise tun die Stammzellen in diesem Fall zu viel des Guten. „Es ist denkbar, dass die Stammzellen durch starke Immunzellproduktion die chronische Entzündung der Gefäßwände noch verstärken und die Situation verschlimmern“, sagt er. Noch hat man die Mechanismen erst zu einem Teil verstanden. Und noch verstecken sich in der komplexen Welt des Immunsystems viele Mister X. Doch die Fahndung geht weiter.

Tim Schröder

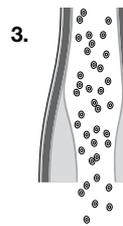
Atherosklerose



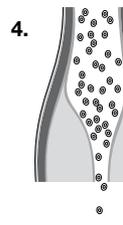
1. Unter normalen Bedingungen bestehen arterielle Gefäße aus einer dünnen inneren Gefäßauskleidung (Intima, hellgrau), umgeben von einer Muskelschicht (dunkelgrau).



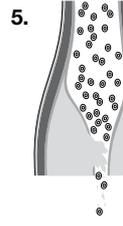
2. Im Rahmen der Atherosklerose (Gefäßverkalkung) kommt es bedingt durch sogenannte Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und erhöhte Blutfette) zu einer Schädigung der innersten Zellschicht der Gefäße, des so genannten Endothels.



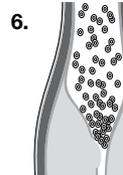
3. Durch die Schädigung des Endothels werden Entzündungszellen in die Gefäßwand rekrutiert. Die führt zu einer zunehmenden Verdickung der inneren Gefäßschicht, der Intima.



4. Die in die Gefäßwand eingewanderten Entzündungszellen setzen zahlreiche Wachstumsfaktoren frei. Dies führt zum Wachstum von weiteren Zellen in der Gefäßwand, insbesondere von glatten Muskelzellen und Bindegewebszellen. Bedingt durch die Entzündung kommt es z.T. auch zur Ablagerung von Kalk in der Gefäßwand, daher Gefäßverkalkung.



5. Die Entzündung der Gefäßwand, insbesondere der Intima, sowie das Wachstum von glatten Muskelzellen und Bindegewebszellen bewirkt eine zunehmende Einengung des Gefäßes. Betrifft die Gefäßverengung Herzkranzgefäße, so macht sich die zunehmende Gefäßeinengung als Angina pectoris bemerkbar, sind die Beinarterien betroffen, leidet der Patient unter der so genannten Schaufensterkrankheit.



6. Der dramatischste Verlauf der Atherosklerose entsteht dann, wenn es – bedingt durch fortschreitende entzündliche Veränderungen in der Intima – zu Einrissen in der Gefäßwand, in der inneren Gefäßauskleidung, dem Endothel, kommt. Zirkulierende Blutplättchen versuchen den entstandenen Gefäßdefekt abzudecken. Sie binden an Strukturen, die im Bereich der Gefäßverletzung freigelegt werden. Es entsteht ein Thrombus, der die Arterie plötzlich komplett verschließt. Sind die Herzkranzgefäße betroffen, kommt es zu einem unter Umständen lebensbedrohlichen Herzinfarkt.