

## Stammzellenforschung

# Der Schlaf von Stammzellen bei Regeneration und Krebs

**Wissenschaftler am Heidelberger Stammzellinstitut HI-STEM haben gezeigt, dass die für den Ersatz von Blutzellen verantwortlichen Stammzellen mit dem größten Regenerationspotenzial normalerweise im Tiefschlaf liegen und erst durch bestimmte Stressfaktoren geweckt werden. Dadurch schützen sich die Stammzellen vor der Schädigung ihres Erbguts, was ursächlich für die Entstehung von Leukämien verantwortlich ist. Den Übergang in den Schlafzustand und das Erwachen kontrolliert das Onkogen MYC. Vitamin A wirkt der Aktivierung durch Entzündungsfaktoren entgegen. Die Steuerung des Myc-Gens erfolgt über einen modular aufgebauten Genverstärker-Komplex. Bei Leukämiestammzellen ist dieser Komplex dereguliert und die MYC-Konzentration erhöht.**



Adulte Stammzellen, die sich lebenslang teilen können, sind für den Nachschub an spezialisierten Zellen unserer Organe und Gewebe verantwortlich. Die Perspektive, dieses Regenerationspotenzial zur Heilung schwerster Krankheiten einzusetzen, stellt die Stammzellforschung ins Zentrum des wissenschaftlichen, klinischen und auch des breiten öffentlichen Interesses. Bereits seit Jahrzehnten ist die Transplantation von Knochenmark- bzw. Blutstammzellen ein etabliertes Verfahren zur Therapie von Blutkrebs (Leukämien und Lymphomen), das in Deutschland jährlich viele tausend Male angewendet wird. Andererseits können Stammzellen auch entscheidend für die Entstehung und das Wachstum von Krebs und seinen Metastasen sein. Wie der renommierte Stammzellforscher Andreas Trumpp erklärte, „gehen viele Krebserkrankungen auf krankhaft veränderte Stammzellen zurück. Krebsstammzellen sind mit dafür verantwortlich, dass der Krebs sich im Körper ausbreitet und unempfindlich gegenüber gängigen Therapien ist.“

Beide Aspekte – Hoffnungsträger und Unheilbringer – werden an dem 2008 mit Unterstützung durch die Dietmar Hopp Stiftung und das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) von Trumpp gegründeten HI-STEM, dem „Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und experimentelle Medizin“, intensiv erforscht. Angesiedelt ist die HI-STEM gGmbH am DKFZ in Heidelberg, an dem Trumpp auch die Abteilung „Stammzellen und Krebs“ leitet.

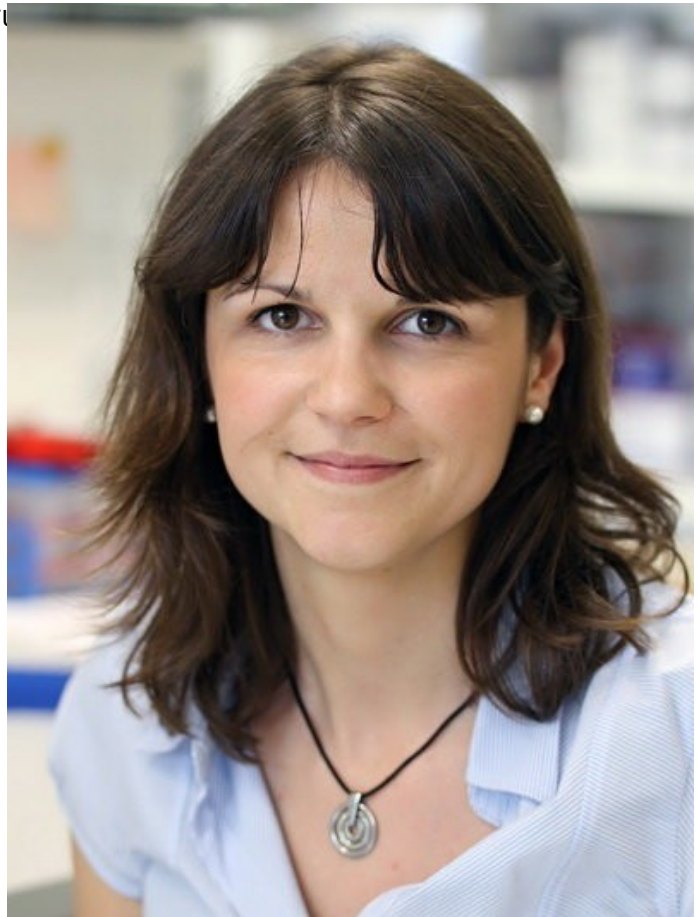
## Stammzellen zwischen Schlaf und Aktivierung

In den zehn Jahren seines Bestehens ist HI-STEM zu einem führenden Zentrum internationaler Stammzellforschung mit über 50 Mitarbeitern herangewachsen, die wesentlich an der Entwicklung des Krebsstammzell-Konzepts als einer der tragenden Säulen onkologischer Forschung mitgewirkt haben. (Darüber wurde in diesem Portal mehrfach berichtet.) Trumpp und sein Team zeigten, dass sich unter den für Neubildung und Ersatz der Blutzellen verantwortlichen hämatopoetischen Stammzellen (HSCs) diejenigen mit dem größten Potenzial zur Selbsterneuerung und Differenzierung normalerweise in einer Art Tiefschlaf in einer „Stammzellnische“ im Knochenmark verstecken. Erst auf bestimmte Entzündungs- und Stressfaktoren hin – zum Beispiel Lipopolysaccharide bei bakteriellen beziehungsweise Interferone bei viralen Infektionen oder bei einem durch Chemotherapie bedingten Zellverlust – werden sie aktiviert, teilen sich und vergrößern dabei den Pool an neuen Stammzellen und Vorläuferzellen. Aus diesen können dann alle Typen von Blutzellen milliardenfach gebildet werden.

Als ein Schlüsselmolekül für den Übergang von HSCs in den Tiefschlaf und das Erwachen aus diesem Zustand identifizierten die Heidelberger Wissenschaftler den Transkriptionsfaktor MYC, der als Onkogen bei vielen verschiedenen Krebsarten eine kritische Rolle spielt. Durch Knockout-Versuche der entsprechenden Gene (c-Myc und N-Myc) in embryonalen Stammzellen ließ sich zeigen, dass MYC zwar den Ruhezustand und die allgemeine Stoffwechselaktivität der Stammzellen kontrolliert, nicht aber die Identität der pluripotenten Stammzelle. Dies könnte bedeuten, dass zum Beispiel einzelne schlafende und therapieresistente Krebsstammzellen in Organen lange überdauern könnten, ohne ihre Identität oder ihr Potenzial zu verlieren. Lokale Entzündungsreaktionen könnten solche Zellen dann aufwecken, MYC reaktivieren und ihr Potenzial entfachen, um schließlich zu einer Metastase auszuwachsen.

## Vitamin-A-Mangel führt zum Verlust von Blutstammzellen

In einer 2017 veröffentlichten Studie konnten Tru Wissenschaftlern des European Bioinformatics Institute in Cambridge, UK – nachweisen, dass das Vitamin-A-Derivat Retinsäure den Übergang zwischen aktiven und schlafenden HSCs („dormant HSCs“, dHSCs) reguliert. Um Eigenschaften und Verhalten dieser dHSCs in situ zu untersuchen, wurde ein spezifisches transgenes Mausmodell mit verstärktem grün fluoreszierenden Protein (EGFP) etabliert (eine „Gprc5c-Reporter-Maus“), bei dem die dHSCs anhand ihrer Fluoreszenz identifiziert und isoliert werden können. Die Erstautorin dieser Studie, Dr. Nina Cabezas-Wallscheid, berichtete, wie Vitamin-A-Retinsäure der Aktivierung von dHSCs durch Stressfaktoren entgegenwirkt: Die Translation von Proteinen wird ebenso wie die Konzentration an MYC herabgesetzt. „Wenn wir die Reporter-Mäuse über längere Zeit mit einer Vitamin-A-freien Diät ernähren, führt dies zum Verlust von Stammzellen“, erklärte die Wissenschaftlerin, die inzwischen von Heidelberg nach Freiburg als Leiterin einer Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik gewechselt ist, denn „ohne Retinsäure können die aktivierten HSCs nicht mehr in den Schlafzustand zurückkehren und reifen stattdessen zu spezialisierten Blutzellen heran.“ Im September 2017 erhielt Cabezas-Wallscheid den begehrten ERC Starting Grant des Europäischen Forschungsrates, um die Arbeiten ihrer Forschungsgruppe über dHSCs weiter voranzutreiben.



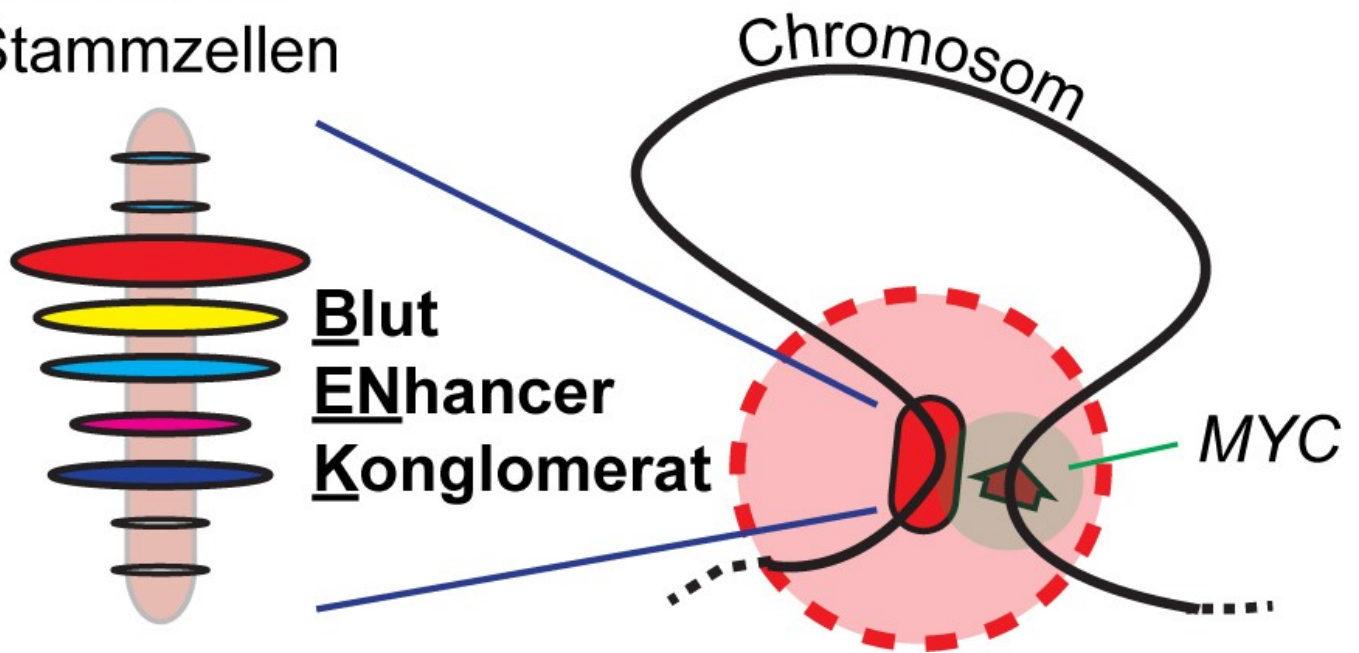
Dr. Nina Cabezas-Wallscheid, ehem. HI-STEM gGmbH, jetzt Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Freiburg  
© MPG

Diese Ergebnisse stehen mit älteren Beobachtungen im Einklang, die zeigten, dass Vitamin-A-Mangel das menschliche Immunsystem beeinträchtigt. Sie könnten außerdem neue Perspektiven für die Krebstherapie eröffnen: Nicht nur gesunde Stammzellen wie HSCs verharren in einem Tiefschlaf, in dem ihr Stoffwechsel weitgehend abgeschaltet ist, sondern vermutlich auch Krebsstammzellen, die in diesem Zustand unempfindlich gegenüber Chemotherapien sind. Wie Andreas Trumpp darlegte, „können wir versuchen, den Spieß umzudrehen, wenn wir im Detail verstanden haben, wie Vitamin A bzw. Retinsäure dazu beiträgt, normale und bösartige Stammzellen in den Schlaf zu schicken. Gelänge es, Krebsstammzellen kurzzeitig gezielt in einen aktiven Zustand zu bringen, könnte man sie damit zugänglich für moderne Therapien machen.“ Andererseits könnte man auch versuchen, die Zellen in einen permanenten Schlafzustand zu versetzen. Beide Konzepte werden am HI-STEM vorangetrieben.

## Ein Leukämien fördernder modularer Genverstärker

Zusammen mit Kollegen vom Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium (EMBL) in Heidelberg und kanadischen Wissenschaftlern entdeckten Trumpp und Mitarbeiter, wie das Myc-Onkogen in normalen HSCs und Leukämienstammzellen reguliert wird. Die Wissenschaftler fanden ein Konglomerat von neun Genverstärkern – sogenannten Enhancern –, die in einzelnen Modulen

# Leukämie- Stammzellen



Schematische Darstellung der Chromosomenlokalisierung des BENC-Komplexes und des Myc-Gens bei Krebsstammzellen der akuten myeloischen Leukämie  
© Bahr/DKFZ

hintereinander wie auf einer Perlenkette auf dem Chromosom angeordnet sind. Jedes dieser Module bindet – in Abhängigkeit des jeweiligen Blutzelltyps – bestimmte Transkriptionsfaktoren, die in einem fein austarierten Zusammenspiel die Expression des Myc-Gens und Produktion des MYC-Proteins steuern. Beispielsweise werden für die Differenzierung in Blutstammzellen und ausgereifte B-Lymphozyten ganz unterschiedliche Mengen an MYC-Protein benötigt. Das Myc-Gen selbst befindet sich zwar auf dem Chromosom 1,7 Megabasen weit von dem als BENC („blood enhancer cluster“) bezeichneten Enhancer-Komplex entfernt, doch wird durch eine Schleife der DNA die erforderliche räumliche Nachbarschaft hergestellt (siehe Abbildung).

Die Forscher wiesen nach, dass BENC in Leukämienstammzellen dereguliert und die Aktivität des Myc-Gens erhöht ist; dadurch wird das Krebswachstum beschleunigt. Außerdem ließ sich in einem Mausmodell für akute myeloische Leukämie (AML) zeigen, dass sich der Blutkrebs zurückbildete, wenn man das BENC-Konglomerat ausschaltete. Bei einigen Patienten mit AML lag BENC in mehreren Kopien vervielfältigt vor, während bei anderen Patienten nur ein einzelnes Enhancer-Modul des Clusters in den AML-Stammzellen besonders stark aktiviert war. In beiden Situationen war die MYC-Menge in der Zelle erhöht, was das Ansprechen auf die Chemotherapie und die Prognose der Krankheit beeinflusst. Daher ist auch die BENC-Aktivität mit der Überlebensrate von AML-Patienten korreliert. Diese Ergebnisse könnten nach den Worten von Andreas Trumpp zu einer besseren Beurteilung von AML-Stammzellen im Blut von Leukämiepatienten führen. „Da die Aktivität von Enhancern bereits therapeutisch beeinflussbar ist, könnte BENC eines Tages sogar ein Ziel für neuartige Therapien gegen diese Form von Blutkrebs darstellen.“

## Publikationen

Cabezas-Wallscheid N, Buettner F, Sommerkamp P, Klimmeck P, Ladel L, Thalheimer FB, Pastor-Flores D, Roma LP, Renders S, Zeisberger P, Przybylla A, Schönberger K, Scognamiglio R, Altamura S, Florian KM, Fawaz M, Vonficht D, Tesio M, Collier P, Pavlinic D, Geiger H, Schroeder T, Benes V, Dick TP, Rieger MA, Stegle O, Trumpp A (2017): Vitamin A-retinoic acid signaling regulates hematopoietic stem cell dormancy. *Cell* 169(5), 807-823 (published online: May 4, 2017).

Bahr C\*, Von Paleske L\*, Uslu VV\*, Remeseiro S, Takayama N, Ng SW, Murison A, Langenfeld K, Petretich M, Scognamiglio R, Zeisberger P, Benk AS, Amit I, Zandstra PW, Lupien M, Dick JE, Trumpp A\*, Spitz F\* (2018): A Myc enhancer cluster regulates normal



## Fachbeitrag

12.07.2018

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Prof. Dr. Andreas Trumpp

HI-STEM gGmbH im Deutschen Krebsforschungszentrum

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221 42 3901

E-Mail: Sekretariat-Prof.Trumpp(at)dkfz-heidelberg.de

- ▶ [HI-STEM gGmbH](#)
  - ▶ [Zehn Jahre erfolgreiche Forschung an Krebs-Stammzellen – Start der dritten Förderrunde](#)
- 

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



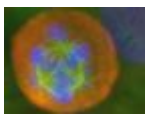
[Adulte Stammzellen - Hoffnungsträger für regenerative Therapien](#)

---



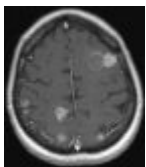
[Krebstherapie und Krebsdiagnostik](#)

---



[Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends](#)

---



[Metastasierung von Tumoren](#)

---

[Krebs](#)

[Stammzelle](#)

[Leukämie](#)

[Hämatopoetisches System](#)

[Grundlagenforschung](#)

[DKFZ](#)