

Schlafende Stammzellen und ihre Erweckung

Mit einer Serie neuer Veröffentlichungen in hochkarätigen Fachzeitschriften hat Prof. Dr. Andreas Trumpp, der 2008 von Lausanne nach Heidelberg gewechselt ist, seinen Ruf als einer der weltweit führenden Stammzellforscher bekräftigt. Zusätzlich zu seiner Professur und Leitung der Abteilung für Zellbiologie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) übernahm er die wissenschaftliche Leitung des neu gegründeten „Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine“ (HI-STEM gGmbH), um in enger Kooperation mit dem DKFZ, dem Universitätsklinikum und der Universität Heidelberg die Erforschung von Stammzellen voranzutreiben und ihre Ergebnisse therapeutisch nutzbar zu machen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Identifizierung und Bekämpfung von Krebsstammzellen.



Prof. Dr. Andreas Trumpp
© privat

Andreas Trumpp, Jahrgang 1964, hatte an der Universität Freiburg i. Br. Biologie studiert und seine Doktorarbeit auf dem Gebiet der molekularen Entwicklungsbiologie bei Rolf Zeller und Thomas Graf am EMBL in Heidelberg durchgeführt. 1994 ging er für sechs Jahre an die University of California in San Francisco, wo er in den Laboratorien von J. Michael Bishop (Nobelpreisträger 1989) und Gail R. Martin Mausmodelle für die Erforschung des „fibroblast growth factor 8 (Fgf8) und des Myc-Onkogens entwickelte. Im April 2000 wurde er Leiter des Genetik- und Stammzelllabors am Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC) in Epalinges bei Lausanne und wurde dort 2005 zum Professor für Molekulare Onkologie und Stammzellbiologie der École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL; Eidgenössische Technische Hochschule Lausanne) berufen. 2008 folgte er einem Ruf nach Heidelberg auf die W3-Professur und Leitung der Abteilung Stammzellen und Krebs am Deutschen Krebsforschungszentrum.

Tiefschlaf als Schutz von Stammzellen

An der EPFL hatten Trumpp und seine Mitarbeiter, darunter Dr. Anne Wilson, am Ludwig Institute for Cancer Research in Lausanne im Knochenmark der Maus eine kleine Population von Stammzellen entdeckt, die in Nischen des Knochenmarks versteckt nahezu lebenslang in einer Art Winterschlaf verharren und nur in einer Notfallsituation aktiviert werden. Während es bei Blutstammzellen der Maus normalerweise etwa jeden Monat zu einer Zellteilung kommt, teilen sich die „schlafenden“ Stammzellen, die etwa 15 Prozent der gesamten Stammzellpopulation ausmachen, während des gesamten Lebens der Maus nur fünfmal. Auf den Menschen übertragen entspräche das einer Zellteilung alle 18 Jahre. Werden diese Zellen jedoch geweckt – etwa bei einer Verletzung des Knochenmarks oder durch Ausschüttung von Botenstoffen – zeigen sie das höchste Regenerationspotenzial aller Stammzellen. Sie können das gesamte blutbildende System bei Mäusen, deren Knochenmark durch Bestrahlung zerstört worden war, wieder erneuern. Wenn das Knochenmark repariert und der gesunde Zustand wieder hergestellt ist, fallen diese Zellen erneut in den Tiefschlaf, während die große Mehrzahl der „aktiven“ Stammzellen für die Aufrechterhaltung des physiologischen Gleichgewichts der Blutzellen verantwortlich ist.

Der Schlafzustand kann als ein Schutzmechanismus der Zellen aufgefasst werden, da die meisten Chemotherapeutika und anderen Zellgifte nur auf sich teilende Zellen einwirken. Auch Mutationen im Erbgut erfolgen in der Regel nur während der Zellteilung. Trumpp und seine Mitarbeiter haben maßgeblich zur Charakterisierung der Knochenmarks-Nische bei Blutstammzellen beigetragen und entdeckt, dass das Krebsprotein c-Myc den Eintritt und Austritt dieser hämatopoetischen Stammzellen aus ihrer Nische kontrolliert. In einer gerade veröffentlichten Publikation (Marieke Essers et al., Nature, February 11, 2009) zeigten die Forscher, dass der Immunbotenstoff Interferon alpha die schlafenden Blutstammzellen im Knochenmark aktiviert und dadurch für die Wirkung von Zellgiften wie zum Beispiel 5-Fluorouracil angreifbar macht.

Für Andreas Trumpp stellen diese Ergebnisse auch einen Schlüssel zum Verständnis der Krebsstammzellen dar, deren Rolle bei der Initiierung und dem Wachstum von Tumoren heute im Brennpunkt der onkologischen Forschung steht. Am DKFZ wird unter seinem Vorstandsvorsitzenden und Wissenschaftlichen Vorstand Prof. Dr. Otmar D. Wiestler der Erforschung der Krebsstammzellen und darauf aufbauend der Entwicklung neuer Strategien der Krebstherapie besonders Rechnung getragen. In einem umfassenden Review haben Trumpp und Wiestler den gegenwärtigen Forschungsstand und die neuen Therapiekonzepte zusammengefasst (Nature Clinical Practice Oncology, April 22, 2008).

Das HI-STEM Institute



DKFZ Heidelberg, Aquarellbild
© DKFZ

Am „Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine“ (HI-STEM gGmbH) mit Trumpp als wissenschaftlichem Leiter wird die anwendungsorientierte Forschung an den Krebsstammzellen gebündelt. Gegründet wurde das HI-STEM von der privaten Dietmar-Hopp-Stiftung als Mehrheitsgesellschafter sowie dem DKFZ, an dem das Institut auch angesiedelt sein wird. Es stellt das Kernstück des Stammzell-Netzwerks dar, das im Rahmen des Spitzencluster-Wettbewerbs des Bundesforschungsministeriums als einer der Schwerpunkte zur Weiterentwicklung des BioRN-Clusters „Zellbasierte und Molekulare Biologie in der Metropolregion Rhein-Neckar“ identifiziert worden ist. Mit dem Gewinn des Wettbewerbs 2008 erhalten Trumpp und seine neu am HI-STEM angesiedelten Arbeitsgruppen zusätzliche Förderung durch das BMBF. Durch ihre Verbindung von Grundlagenforschung, translationaler Medizin und wirtschaftlichem Potenzial auf einem hochaktuellen, zukunftssträchtigen Gebiet im Kampf gegen Krebs haben die Forschungsprojekte am HI-STEM zentrale Bedeutung für die Entwicklung des BioRN Clusters.

Metastasen induzierende Krebsstammzellen

Die zuerst in Leukämien entdeckten Krebsstammzellen („cancer stem cells“, CSC) haben die Theorie der Krebsentstehung und der Metastasierung in den letzten Jahren revolutioniert. Nicht jede vom Primärtumor abgelöste (disseminierte) Krebszelle hat die Fähigkeit, Fernmetastasen zu bilden. Wahrscheinlich kann das nur eine winzig kleine Subpopulation, die sogenannten „Metastasen

induzierenden Krebsstammzellen“ (Metastasis inducing cancer stem cells, MICs). Diese Zellen befinden sich, wie andere Stammzellen auch, normalerweise in einem Ruhezustand und teilen sich nur sehr selten; wie diese haben sie auch ein unbegrenztes Selbsterneuerungspotenzial und die Kapazität, verschiedenartige Zelltypen zu erzeugen. Besonders wichtig ist, dass Krebsstammzellen gegenüber der Behandlung mit gebräuchlichen Chemotherapeutika resistent sind. Sie verstecken sich in einer speziellen als „Stammzell-Nische“ bezeichneten Mikroumgebung, in der sie im Ruhezustand verharren und für Therapien nur schwer erreichbar sind. Das erklärt, warum nach einer Chemotherapie der Krebs zunächst oft verschwindet, denn die Tumorzellen, welche die Masse des Primärtumors ausmachen, sind nicht oder kaum resistent. Oftmals viele Jahre später kommt es dann zu einem von den chemotherapieresistenten MICs gebildeten Rezidiv. Eine direkt auf Krebsstammzellen zielende Therapie könnte bessere Heilung bringen. Die Forschungsgruppe von Trumpp hat nun ein spezielles Xenograft-Modell in der Maus entwickelt, mit dem es möglich ist, MICs aus menschlichem Blut oder Knochenmark zu identifizieren. Das Modell ermöglicht die gezielte Suche nach Wirkstoffen, die sich spezifisch gegen Zielmoleküle auf den MICs richten. Damit würden sich ganz neue Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit metastasierenden Tumoren ergeben, die für die überwiegende Zahl von Krebstodesfällen verantwortlich sind.

Fachbeitrag

18.02.2009

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
E-Mail: [presse\(at\)dkfz.de](mailto:presse(at)dkfz.de)

- ▶ [Deutsches Krebsforschungszentrum \(DKFZ\), Heidelberg](#)
- ▶ [Biotechnologie-Cluster Rhein-Neckar gewinnt Spitzencluster-Wettbewerb](#)