

Wissenschaftler suchen nach dem Jungbrunnen von Blut- und Leukämiestammzellen

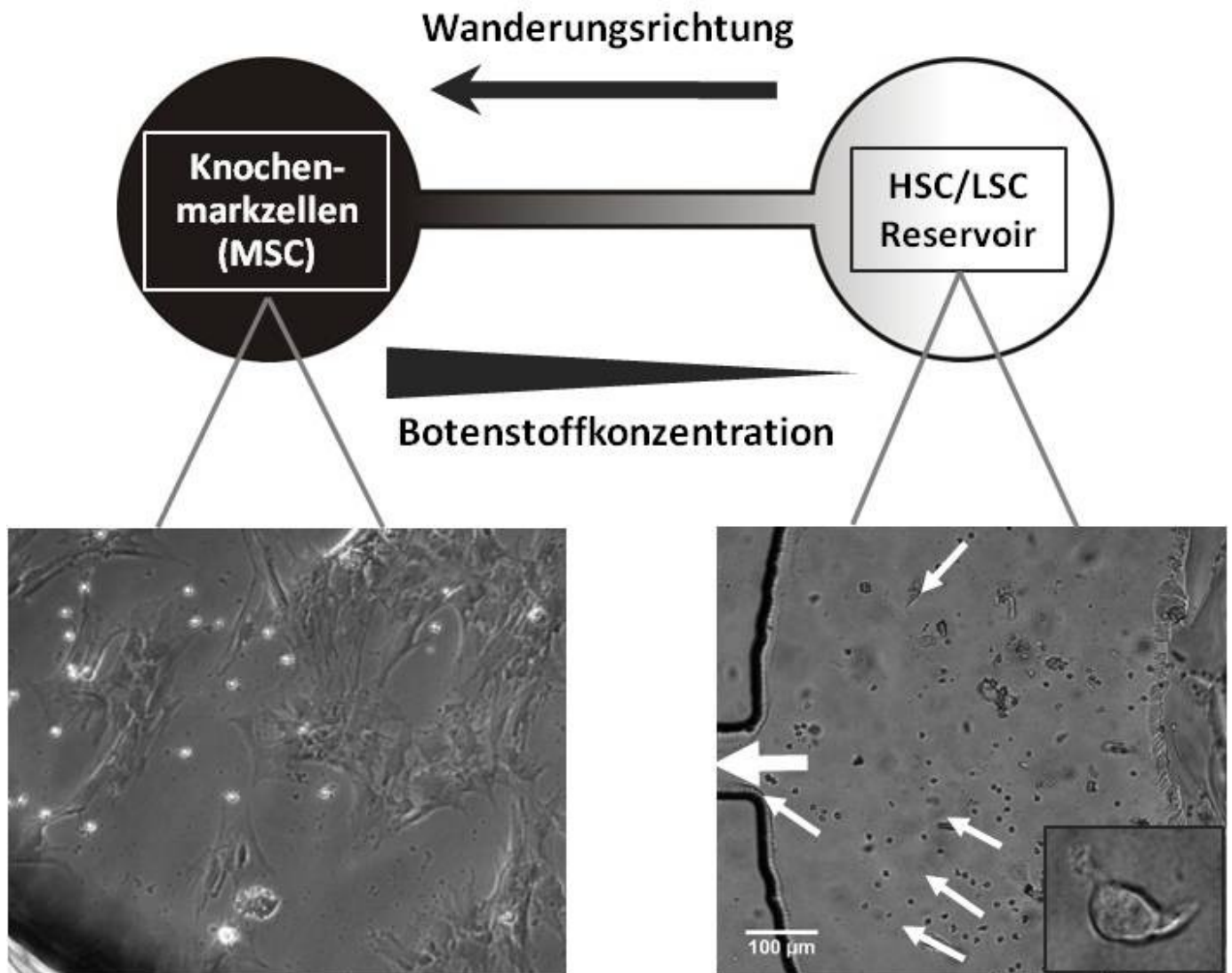
In einem Forschungsprojekt der Wilhelm Sander-Stiftung untersuchen Heidelberger Wissenschaftler, wie normale und entartete Blutstammzellen Kontakt mit ihrer Nische im Knochenmark halten, durch die sie sich immer wieder selbst erneuern. Ziel ist es, daraus neue Behandlungsstrategien für akute Leukämien zu entwickeln. Die Wilhelm Sander-Stiftung fördert dieses Forschungsprojekt mit rund 90.000 Euro.

Sowohl normale als auch entartete Blutstammzellen müssen mit ihrer Nische im Knochenmark in Kontakt bleiben, um sich wie in einem „Jungbrunnen“ immer wieder selbst erneuern zu können. Wie sie den Kontakt zur Nische halten und welche Bedingungen dafür von Bedeutung sind, wollen Mediziner um Professor Anthony Ho und Chemiker um Professor Michael Grunze an der Universität Heidelberg gemeinsam herausfinden. Dabei möchten sie vor allem klären, ob und welche Unterschiede es im Verhalten zwischen gesunden Blutstammzellen und Leukämiestammzellen gibt. Ziel ist es, daraus neue Behandlungsstrategien für akute Leukämien zu entwickeln.

Diejenigen Stammzellen, die für die Aufrechterhaltung des Blutsystems sorgen, sogenannte hämatopoetische Stammzellen, kurz HSC, befinden sich hauptsächlich in einer geschützten Umgebung im Knochenmark, der Stammzellnische. Sie verlassen diese nur unter Stress. Nach einer Trennung von dieser Stammzellnische oder nach einer Stammzelltransplantation können die HSC durch eine zielgerichtete Wanderung, das „homing“, die Nische im Knochenmark wiederfinden. Die Wanderung der Zellen wird dabei durch chemische Botenstoffe (Chemokine) gesteuert. Letztere werden von den Zellen der Nische produziert. Dadurch bildet sich ein Konzentrationsgradient aus, dem die Stammzellen zur Nische hin folgen und sich schließlich binden lassen. Ein wichtiges Botenstoffsystem für die Stammzellbindung ist das von Knochenmarkzellen produzierte Chemokin SDF-1 α (stromal cell-derived factor 1 alpha) und dessen zugehöriger Rezeptor CXCR4, der auch auf der Stammzelloberfläche ausgeprägt wird.

Leukämiestammzellen (LSC) verhalten sich ähnlich wie normale Blutstammzellen. So binden sie ebenfalls an ihre Nische und sind dadurch geschützt. Sie teilen sich nur sehr langsam und entziehen sich daher der Wirkung konventioneller Chemotherapie – mit der fatalen Folge, dass die ruhenden LSC alle herkömmlichen Therapieformen überleben und für Rückfälle verantwortlich sind.

Um Unterschiede in den Wechselwirkungen von HSC sowie LSC mit der Stammzellnische zu erforschen, haben die Forscherteams im Labor ein Knochenmark-Stammzell-Modellsystem konstruiert (vgl. Abbildung). Innerhalb dieser Mikrostrukturen ist es erstmals möglich, die



Mesenchymale Stromazellen (MSC) des Knochenmarks und die Stammzellen (HSC) bzw. Leukämienstammzellen (LSC) werden in getrennten Reservoirs angesiedelt. Nach Bildung der Botenstoffe durch die MSC und Ausbildung des chemischen Gradienten beginnen die Stammzellen durch den Kanal in Richtung des MSC-Reservoirs zu wandern.

© AG Prof. A. Ho

Ausprägung des Botenstoffgradienten gezielt einzustellen – etwa durch unterschiedliche Länge oder Durchmesser des Verbindungskanals zwischen den einzelnen Kompartimenten.

Außerdem können die Forscher das Verhalten der Stammzellen unter dem Mikroskop genau beobachten. Daraus lassen sich Einflussgrößen auf die Wanderungs- und Bindungseigenschaften quantitativ und statistisch ermitteln. Besonders interessant sind die Wanderungsgeschwindigkeit der Zellen, die optimale Botenstoffkonzentration und die Unterschiede zwischen normalen und bösartigen Blutstammzellen. Auch ob die Stammzellen bei der Wanderung ein Gruppenverhalten zeigen, also zusätzlich Botenstoffe untereinander austauschen, wird in den Mikrostrukturen sichtbar.

Erste Experimente in den Mikrostrukturen haben gezeigt, dass HSC auf die chemischen Signale der Knochenmarkszellen reagieren. Auch eine Abhängigkeit des Wanderungsstarts von der Kanallänge, also von der Steilheit des Botenstoffgradienten, konnten die Forscher feststellen. Das entwickelte Modell, ein sogenanntes mikrofluidisches System, scheint sich insgesamt gut zu eignen, die Wechselwirkung der Stammzellen mit ihrer Nische nachzustellen. Die Heidelberger wollen nun mithilfe dieser Mikrofluidik neue Angriffspunkte für die Blutkrebstherapie erschließen.

Stiftungszweck der **Wilhelm Sander-Stiftung** ist die medizinische Forschung, insbesondere Projekte im Rahmen der Krebsbekämpfung. Seit Gründung der Stiftung wurden dabei insgesamt über 190 Mio. Euro für die Forschungsförderung in Deutschland und der Schweiz bewilligt. Die Stiftung geht aus dem Nachlass des gleichnamigen Unternehmers hervor, der 1973 verstorben ist.

Pressemitteilung

15.06.2011

Quelle: Wilhelm Sander-Stiftung (09.06.11)

Weitere Informationen

Prof. Dr. Anthony D. Ho (Leiter des Projekts)

Universitätsklinikum Heidelberg

Abteilung Innere Medizin V (Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie)

E-Mail: sekretariat.ho(at)med.uni-heidelberg.de

Tel.: 0 62 21/ 56 8001

Prof. Dr. Michael Grunze

Universität Heidelberg

Angewandte Physikalische Chemie, Physikalisch-Chemisches Institut

E-Mail: apc(at)pci.uni-heidelberg.de

Tel.: 0 62 21/ 54 8461

► [Wilhelm-Sander-Stiftung](#)