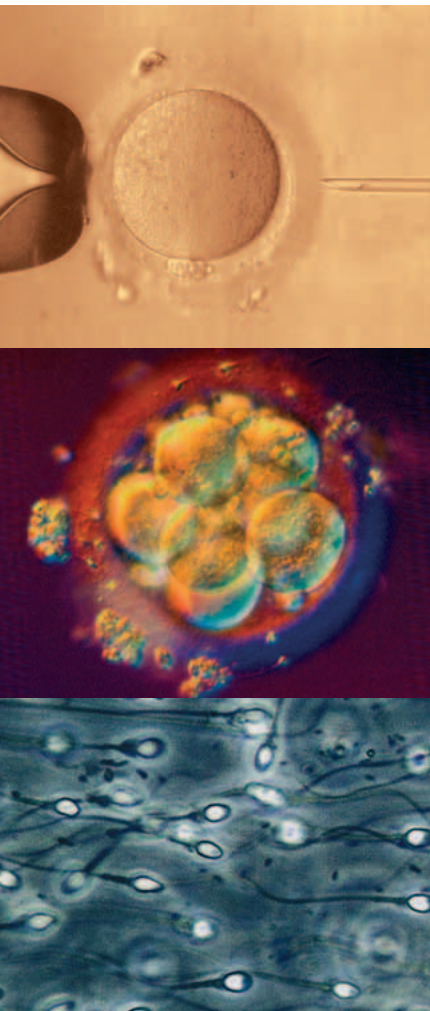


Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



## Trans-Differenzierung von adulten Stammzellen - Ist eine Veränderung in Richtung naiverer Zellen möglich?

Koestenbauer S, Zech N, Dohr G

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2006; 3 (5), 324-330

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

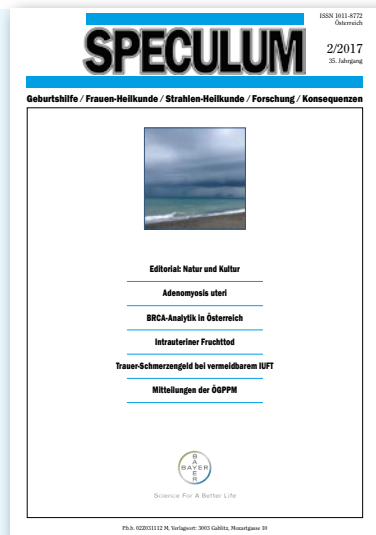
Member of the



Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Die meistgelesenen Artikel



## Speculum

## Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie



# Trans-Differenzierung von adulten Stammzellen – Ist eine Veränderung in Richtung naiverer Zellen möglich?

S. Koestenbauer<sup>1</sup>, N. H. Zech<sup>2</sup>, G. Dohr<sup>1</sup>

Mit jeder neuen Entdeckung im Bereich der Stammzellbiologie eröffnen sich neue Möglichkeiten für deren therapeutische Anwendung. Einen enormen Impuls erhielt die Forschung auf diesem Gebiet durch die Entdeckung des Phänomens der „Trans-Differenzierung“. Dabei kann sich eine Stammzelle aus einem bestimmten adulten Gewebe in eine reife Zelle eines anderen Gewebes differenzieren, über jede Keimblattgrenze hinweg. Nach der ersten Euphorie kam die Ernüchterung, denn das vermeintlich unbegrenzte Trans-Differenzierungspotential wurde zum großen Teil als Zellfusion bestätigt. Ob nun eine Trans-Differenzierung stattfindet oder eine Zellfusion, und inwieweit beide Phänomene in vivo relevant sind, ist noch nicht restlos geklärt. Möglicherweise spielt beides eine Rolle. Auf jeden Fall eröffnen Prozesse wie die Trans-Differenzierung viele Möglichkeiten der Anwendung von Stammzellen im Bereich der regenerativen Medizin und der Transplantationsmedizin.

Ein besonders spannender Teilaspekt der Trans-Differenzierung ist die De-Differenzierung in naivere Zellen mit größerem Potential. Diese „De-Differenzierung“ von Zellen kann sowohl in vitro als auch in vivo bewiesen werden. Um dieses Potential für die klinische Anwendung nutzbar zu machen, bedarf es aber zuerst der Optimierung der benötigten Zellkulturtechnik.

**Schlüsselwörter:** Stammzellplastizität, Trans-Differenzierung, De-Differenzierung, Fusion

**Trans-Differentiation of Adult Stem Cells – Is it Possible that Cells Become More Naive?** Each new finding concerning stem cells raises hope for clinical use in the field of regenerative medicine and transplantations. A few years ago, the finding of the trans-differentiation phenomenon was a big step in stem cell research. It is the ability of tissue-specific stem cells to acquire the fate of cell types different from the tissue of origin, regardless of germ layers. After years of great euphoria over the incredible potential of stem cells, this phenomenon seems nowadays in great part to be a result of cell fusion. It is not firmly confirmed yet whether there is true trans-differentiation in vivo or cell fusion prevails, and what kind of biological relevance these phenomena have. But trans-differentiation is a basic idea to use stem cells in clinical areas. An interesting aspect of trans-differentiation is the option to influence stem cells to become more naive. This “de-differentiation” occurs in vivo and in vitro, but to be used clinically in vitro culture conditions must be optimised first. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 3 (5): 324–30.**

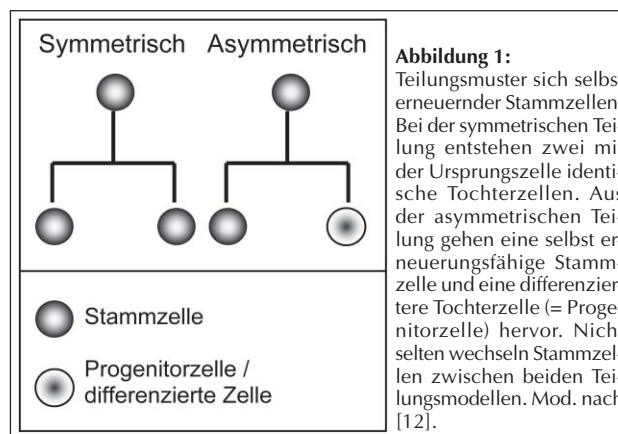
**Key words:** stem cell plasticity, trans-differentiation, de-differentiation, fusion

Biomedizinische Forschung mit Stammzellen ist immer noch auf einer frühen Entwicklungsstufe, aber schreitet schnell voran [1]. Beginnend mit der ersten Knochenmarktransplantation beim Menschen (1957) [2], der Entdeckung der hämatopoetischen Stammzellen (HSCs) im Knochenmark der Maus (1963) [3, 4], über die Etablierung muriner embryonaler Stammzell-Linien (1981) [5, 6], der ersten Nabelschnurbluttransplantation (1989) [7], dem reproduktiven Klonen („Dolly“ 1996) [8] sowie der Etablierung humaner embryonaler Stammzell-Linien (1998) [9], nimmt das Interesse an Stammzellen stetig zu. Je mehr über Stammzellen bekannt wird, umso interessanter werden sie. Ungeahnte Fähigkeiten werden diesen Zellen zugeschrieben. Sie sind Hoffnungsträger im Bereich der Transplantations- und regenerativen Medizin.

Stammzellen sind nicht endgültig differenziert. Sie zeichnen sich durch zwei Fähigkeiten aus: Einerseits können sie ihren eigenen Pool durch Selbsterneuerung/Autoreproduktion (self-renewal) erhalten, andererseits können aus ihnen, durch passende Stimuli, Zellen verschiedenster Zelltypen entstehen. Hämatopoetische Stammzellen (HSCs) differenzieren sich in alle Arten von Blutzellen; neurale Stammzellen (NSCs) werden zu Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten [10].

Stammzellen folgen sowohl dem Schema einer symmetrischen wie auch asymmetrischen Zellteilung [11]. Teilen sie sich zur ausschließlichen Erhaltung des Stammzellpools, folgen sie dem symmetrischen Schema. Soll eine Tochterzelle in weiterer Folge zu einer differenzierten Zelle werden, teilt sich die Stammzelle asymmetrisch, es entstehen eine Stammzelle und eine Progenitorzelle. Das Teilungsschema ist in Abbildung 1 dargestellt [12]. Der Mechanismus, der entscheidet, ob sich eine Stammzelle symmetrisch oder asymmetrisch teilt, ist noch weitgehend unbekannt. Man nimmt aber an, daß es sich dabei um ein Prinzip handelt, das auf vererbten Faktoren der Mutterzellen oder auf Umwelteinflüssen oder auf beidem basiert [13, 14].


Stammzellen können nach zwei Gesichtspunkten eingeteilt werden. Man kann sie bezüglich ihres Entwicklungsstadiums oder ihres Entwicklungspotentials *in vivo* einteilen [15, 16] (Abb. 2).



Eingegangen: 23.01.2006; akzeptiert nach Revision: 13.10.2006

Aus dem <sup>1</sup>Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Zentrum für molekulare Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich und dem <sup>2</sup>Department für Frauenheilkunde, Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

**Korrespondenzadresse:** Dr. rer. nat. Sonja Köstenbauer, Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Zentrum für molekulare Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8010 Graz, Harrachgasse 21/7; E-Mail: so.ko@gmx.at

Entwicklungspotential	Entwicklungsstadium
Totipotent	Blastomeren bis zum 8-Zellstadium
Pluripotent 	Embryonale Stammzellen (ESs, ECs, EGs)
	Fetale Stammzellen
	Adulte Stammzellen (HSCs, NSCs, MSCs, ...)

**Abbildung 2:** Einteilung der Stammzellen (ESs = embryonale Stammzellen; ECs = embryonale Teratokarzinom-Stammzellen; EGs = primordiale Stammzellen; HSCs = hämatopoetische Stammzellen; NSCs = neurale Stammzellen; MSCs = mesenchymale Stammzellen)

Bezugnehmend auf die Entwicklungsstadien unterscheidet man embryonale Stammzellen (Zellen aus der Embryonalphase), fetale Stammzellen (Zellen aus der Fetalphase) und adulte Stammzellen. Das Entwicklungspotential unterscheidet zwischen totipotenten (lat. *totus* = ganz, insgesamt, ungeteilt) und pluripotenten (lat. *pluris* = mehr, plus) Stammzellen. Totipotente Stammzellen findet man ausschließlich in der Embryonalentwicklung bis zum 8-Zellstadium. Diese Zellen haben noch die Fähigkeit, einen gesamten Organismus zu generieren. Über das 8-Zellstadium hinaus wird das Potential der Zellen auf die Pluripotenz begrenzt.

Pluripotente Zellen unterscheiden sich untereinander in ihrem Potential, abhängig davon in welchem Entwicklungsstadium sie sich befinden. So haben Zellen, die die innere Zellmasse (die Keimscheibe) einer Blastozyste bilden, ein größeres Potential als die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark eines Erwachsenen, dennoch sind beide *per definitionem* pluripotent.

### Adulte Stammzellen

Im adulten Organismus findet man sogenannte Vorläuferzellen, denen eine gewisse Plastizität zugeschrieben werden kann. Säugetiere haben rund 20 verschiedene Grundtypen solcher Vorläuferzellen (Stammzellen) zur Verfügung. Adulte Stammzellen können fast alle in einem Organismus vorhandenen Zell- und Gewebetypen regenerieren. Sie sind aber meist schwer zu identifizieren und nur bedingt zu isolieren, sodaß ihre numerische Limitierung eine klinische Anwendung nicht möglich macht. Trotzdem sind adulte Stammzellen die Hoffnungsträger der regenerativen Medizin. Noch ungeahnte Möglichkeiten der adulten Stammzellen eröffneten sich mit der Entdeckung des Phänomens der „Trans-Differenzierung“ (Abb. 3).

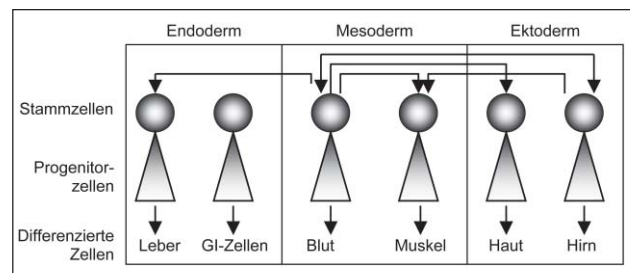
### Plastizität von Stammzellen – Trans-Differenzierung

Lange Zeit nahm man an, daß adulte Stammzellen nur in Geweben vorkommen, die eine hohe zelluläre „turnover“-Rate aufweisen (z. B.: Blut, Haut, Darm, ...) und nur Zelltypen ihres Ursprungsgewebes bilden können. Diese Eigenschaft, sich im Verlauf des Differenzierungsprozesses innerhalb der eigenen Zell-Linie, aus der sie stammen, zu entwickeln, nennt man Plastizität (z. B. werden HSCs zu allen Zellen des Blutsystems).

Ab 1998 kam es zu einem Umdenken. Ferrari und Mitarbeiter [17] konnten erstmals zeigen, daß Stammzellen

wesentlich mehr Zelltypen bilden können als nur die ihres Ursprungsgewebes (z. B. können sich hämatopoetische Stammzellen nicht nur in Blutstammzellen differenzieren). Der Arbeitsgruppe gelang es nachzuweisen, daß aus Knochenmarkstammzellen Muskelzellen entstehen können. Es folgten und folgen immer noch Beschreibungen von adulten Stammzellen, die sich zu unterschiedlichsten Zelltypen entwickeln können.

Die Fähigkeit einer Stammzelle, sich aus einem bestimmten adulten Gewebe in eine reife Zelle eines anderen Gewebes differenzieren zu können, nennt man Trans-Differenzierung (= erhöhte Plastizität; Transdetermination, direkte Konversion). Trans-Differenzierung kann innerhalb eines Keimblattes stattfinden [18–24] oder auch über Keimblattgrenzen hinweg [25–32]. Abbildung 3 zeigt ein Schema des Phänomens der „Trans-Differenzierung“.



**Abbildung 3:** Schema zur Trans-Differenzierung von Stammzellen (GI = Gastrointestinaltrakt). Mod. nach [Avots A, Harder F, Schmittwolf C, Petrovic S, Müller AM. Plasticity of hematopoietic stem cells and cellular memory. Immunol Rev 2002; 187: 9–21.]

Nach vier Jahren, in denen deutlich gemacht wurde, daß adulte Stammzellen in ihrem Potential fast uneingeschränkt sind, wurde erstmals aufgezeigt, daß die Trans-Differenzierung ein Artefakt der Zellkultur ist und keinerlei Relevanz *in vivo* hat. In *In-vitro*- [33, 34] sowie in *In-vivo*-Experimenten [35–37] wurde gezeigt, daß sich die vermeintliche Trans-Differenzierung aus einer spontanen Zellfusion ergab.

Eine Fusion zweier Zellarten ist nichts Neues, bereits der Beginn der Entwicklung eines Wirbeltieres basiert auf einer solchen: Samenzelle und Eizelle fusionieren. Beim erwachsenen Wirbeltier finden sich auch Gewebetypen, die aus Zellfusionen (Symplasmen) hervorgehen, z. B. Skelett-Muskelfasern. Die Zellfusion ist daher schon lange bekannt und wurde/wird oft bei unterschiedlichsten Fragestellungen genutzt. So kann man zum Beispiel mit Hilfe von Zellfusion Chromosomenanalysen [38] durchführen oder monoklonale Antikörper [39] herstellen. Hybridzellen neigen dazu, nur den Phänotyp eines der Fusionspartner aufzuweisen, es gibt kaum Fusionen, bei denen die Hybride Marker beider Fusionspartner trägt [40].

Dem Kritikpunkt der spontanen Fusion Rechnung tragend, wurden weitere Trans-Differenzierungsexperimente immer im Hinblick auf mögliche Zellfusionen überprüft. Man verwendete bei *In-vitro*-Experimenten semipermeable Membranen [41–43] oder fixierte eine Zellart mit Paraformaldehyd [44, 45] oder Mitomycin [46], um eine Zellfusion ausschließen zu können. Bei *In-vivo*-Experimenten [47, 48] wurde besonders auf die Charakterisierung und Identifizierung der Zellen Wert gelegt.

Ein weiterer Kritikpunkt war/ist, daß die meisten Trans-Differenzierungsereignisse auf einem Nachweis von Ver-



änderungen der Morphologie und/oder Analyse eines Oberflächenmarkers beruhen. Eine Überprüfung der Funktion der trans-differenzierten Zellen fand kaum statt, diese wäre aber für Aussagen über die Relevanz *in vivo* wichtig. Bei speziellen experimentellen Ansätzen [49] reicht die Beurteilung der sehr charakteristischen morphologischen Veränderungen aus, um erste Schlüsse ziehen zu können, dennoch sollte auch hier zusätzlich der Beweis einer Funktionalität geführt werden.

Bei *In-vivo*-Experimenten ist es ein Problem, die eingebrachten Zellen im Organismus wiederzufinden, vor allem, wenn sie sich stark verändert haben. Eine Möglichkeit, dem entgegenzuwirken, ist der Einsatz von genetischen Markern. Sowohl für *In-vivo*- als auch für *In-vitro*-Experimente können Zellen durch den Einbau eines GFP- („green fluorescence protein“-) Gens [33, 34, 50] oder eines Konstruktes des LoxP/Cre-Systems [35, 51] markiert werden. GFP ist ein Protein, das aus der Qualle *Aequorea* isoliert wurde. Bei einer Anregung mit UV-Licht fluoresziert es grün. Das LoxP/Cre-System stammte ursprünglich aus dem Bakteriophagen P1. Cre ist eine Rekombinase die eine spezifische 34 bp (Basenpaare) lange Nukleotidsequenz, die man als „loxP“-Stelle bezeichnet, erkennt. Zwischen zwei solchen loxP-Stellen befindliche DNA-Bereiche können durch eine aktive Cre-Rekombinase entfernt werden.

Zusätzlich stellt die genaue Charakterisierung der Ausgangspopulation an Zellen ein Problem dar. Meist handelt es sich nicht um eine 100 % reine Zellpopulation, sondern um ein Gemisch aus verschiedenen Zellen in unterschiedlichsten Entwicklungsstadien. Dies führt zu möglichen Mißinterpretationen von Ergebnissen. So wurde mehrmals beschrieben, daß Skelettmuskel-Stammzellen (Satellitenzellen) Blutzellen produzieren können [20, 52, 53]. Als diese blutbildenden Zellen genauer charakterisiert wurden, stellte sich heraus, daß es sich dabei nicht um Satellitenzellen, sondern um im Muskel vorkommende HSCs handelte [54–56]. Bei vielen Experimenten kam es ungewollt zur Trans-Differenzierung von HSCs. Nur wenn die Ausgangspopulation genau bekannt ist, oder wenn man nur mit einer einzelnen Zelle arbeitet, kann man das Ergebnis eindeutig interpretieren.

Die Trans-Differenzierung kann auch als eine Reprogrammierung des Zellkernes, d. h. eine Re-Aktivierung der stillgelegten Gene, angesehen werden. Dieses Phänomen konnte nur sehr selten *in vivo* nachgewiesen werden. Möglicherweise wird die Trans-Differenzierung durch die *In-vitro*-Kultivierung erst ermöglicht. Die Zellen könnten den Anstoß einer Kultivierung benötigen, um später *in vivo* überhaupt zu trans-differenzieren [57].

Obwohl Trans-Differenzierung und Zellfusion sehr seltene Ereignisse *in vivo* sind, konnten sie nachgewiesen werden. Ob und welches der beiden

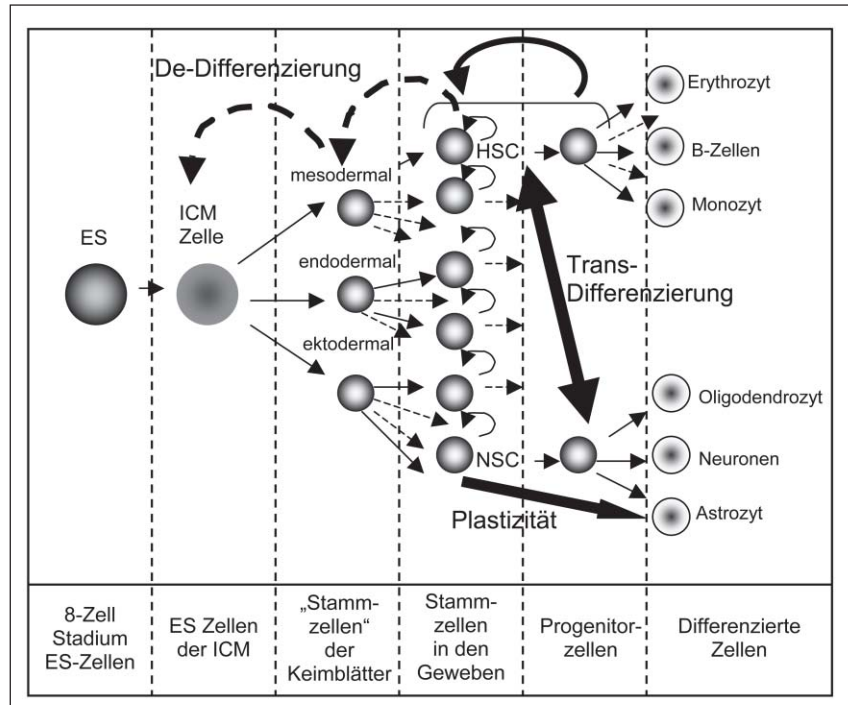
Phänomene nun wirklich ausschlaggebend bei der Gewebsregeneration ist oder ob beide möglich sind, ist noch ungewiß [36, 58–63].

Im Zusammenhang mit Stammzellplastizität und Trans-Differenzierung gibt es auch experimentelle Ansätze, die nicht von der Stammzelle ausgehen, sondern von differenzierten Zellen oder Progenitorzellen. In diesen Experimenten versucht man den Weg der Entwicklung zurückzugehen, die Zellen in ein naiveres Stadium zu trans-differenzieren (= De-Differenzierung).

In Abbildung 4 ist ein stark vereinfachter „Stammzellbaum“ gezeigt. Eingezeichnet sind die Phänomene der Plastizität, Trans-Differenzierung und De-Differenzierung.

### Trans-Differenzierung in ein naiveres Stadium – De-Differenzierung

Der klassische Weg der Zellentwicklung/Zelldifferenzierung führt von den totipotenten Zellen der Zygote (embryonale Stammzellen) hin zu den hoch spezialisierten Zellen in den Geweben des erwachsenen Organismus. Die zunehmende Einschränkung der Plastizität der Stammzellen wird hauptsächlich durch äußere Faktoren beeinflusst. Die Phänomene der Trans- und De-Differenzierung scheinen entgegen diesem linearen Entwicklungsschema zu laufen. Es gibt immer mehr Beweise, daß die Irreversibilität der Entwicklung und die Grenzen der Keimblätter übergangen werden können, im besonderen nach Verletzungen und in der Zellkultur. Ob jede Trans-Differenzierung auch zwangsläufig eine De-Differenzie-



**Abbildung 4:** Stammzellbaum: Plastizität, Trans-Differenzierung und De-Differenzierung. Aus den embryonalen Stammzellen (ESs) des 8-Zellstadiums entwickelt sich die Blastozyste. Aus den Keimscheiben- (Embryoblast = inner cell mass = ICM-) Zellen entstehen die drei Keimblätter mit ihren Stammzellen, die wiederum zu den Gewebstammzellen (z. B. hämatopoetische Stammzellen [HSCs]), neuronale Stammzellen [NSC]) werden. Die Gewebstammzellen erhalten ihren Pool durch Autoreproduktion und entwickeln sich über Progenitorzellen zu den differenzierten Zellen. Trans-Differenzierung: z. B. aus HSC/Progenitorzellen entstehen neuronale Zellen und *vice versa*. Plastizität: aus NSCs entstehen neuronale Zellen. De-Differenzierung: aus Progenitorzellen werden wieder Gewebstammzellen, aus diesen wiederum Stammzellen des Keimblattes, ...

zung impliziert, ist noch unbekannt. Wenn man aber davon ausgeht, daß eine Trans-Differenzierung nicht spontan erfolgt und nicht ein Zelltyp sofort zum anderen wird, sondern sich zuerst zu einem Zwischen-Zellstadium entwickelt, das das „kleinste gemeinsame Vielfache“ darstellt, beinhaltet jede Trans-Differenzierung auch eine De-Differenzierung. In Abbildung 5 ist diese Theorie veranschaulicht.

## De-Differenzierung bei Amphibien, Vögeln und Insekten

De-Differenzierung ist bei Wirbeltieren (mit Ausnahme der Säuger) sehr weit verbreitet. Abgetrennte Extremitäten können zum Beispiel bei einigen Arten der Urodelen vollständig regeneriert werden. Chondrozyten und Skelettmuskelzellen de-differenzieren und proliferieren. Diese Zellen differenzieren sich in spezialisierte mesodermale Zelltypen der regenerierten Extremität [64, 65]. Entfernt man bei einem Salamander die Linse im Auge, so de-differenzieren sich Zellen aus dem Pigmentepithel und bilden eine neue Linse. Entfernt man wiederum die neurale Retina, entstehen aus den Pigmentepithelzellen neue neurale Retina-Zellen [66–68]. Die de-differenzierten Zellen nehmen den Charakter von lokalen Vorläuferzellen an, somit bleiben sie innerhalb der Keimblattgrenzen.

Im Zuge der Regeneration eines abgetrennten Schwanzes beim Axolotl (mexikanische Salamanderart) de-differenzieren Gliazellen des Rückenmarks, proliferieren und bilden Skelettmuskelzellen und Knorpelzellen des regenerierten mesodermalen Gewebes [69]. Dies ist einer der besten Beweise, daß De-Differenzierung und Trans-Differenzierung über die Keimblattgrenzen hinweg bei adulten Tieren möglich ist.

Auch bei Vögeln gibt es unter bestimmten Bedingungen nachgewiesene De-Differenzierung von Zellen. So können Zellen des Pigmentepithels bei Bedarf eine neue Linse oder die neurale Retina regenerieren [66]. Hautmelano-

zyten können *in vitro* in Gliamelanozyten-Vorläufer de-differenziert werden, aus denen Schwann'sche Zellen und Melanozyten generiert werden können [70, 71].

Für ausdifferenzierte Keimzellen in den Ovarien der *Drosophila melanogaster* konnte gezeigt werden, daß sie bei Bedarf wieder zu funktionalen Stammzellen de-differenziert werden können. Die De-Differenzierung erfolgt ungeachtet morphologischer Veränderungen, der Umbau von zytoplasmatischen Strukturen scheint kein Hindernis zu sein [72].

## De-Differenzierung bei Säugetieren

Bei Säugetieren konnte De-Differenzierung ebenfalls nachgewiesen werden. Hier sind die Veränderungen der Zellen jedoch bei weitem nicht so dramatisch wie bei den Nichtsäugern.

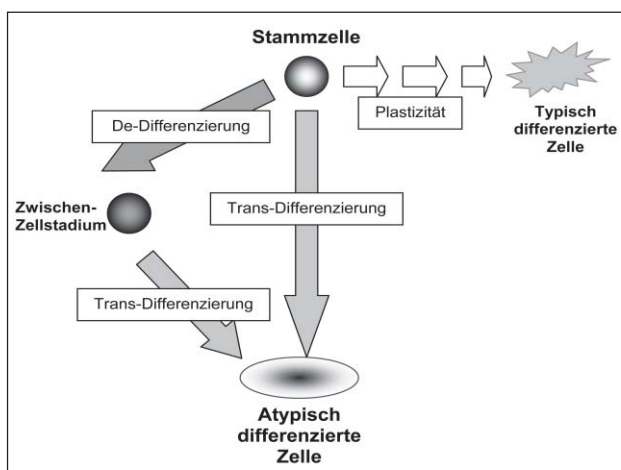
Wird bei einem Nagetier ein peripherer Nerv durchtrennt, kann sich die Schwann'sche Zelle in eine Vorläuferzelle de-differenzieren. Diese proliferiert und regeneriert das Axon, danach differenziert sie wieder zu ihrer ursprünglichen Form aus [73, 74].

*In vitro* kann man Chondrozyten in Fibroblasten-ähnliche Vorläuferzellen überführen und wieder zurück differenzieren. Dies ist durch die Veränderung der extrazellulären Matrix machbar [75]. Die extrazelluläre Matrix nimmt starken Einfluß auf die De-Differenzierung von Zellen. Primordiale Keimzellen der Maus [76, 77] und des Menschen [78] konnten durch äußere Faktoren (LIF [„leukemia inhibitory factor“], bFGF [„basic fibroblast growth factor beta“]) in einen Zustand, ähnlich dem von embryonalen Stammzellen (ESs), überführt werden: embryonale Keimzellen (embryonic germ cells; EG). Vorläufer der Oligodendrozyten aus der Ratte konnten in Kultur in einen stammzellähnlichen Zustand versetzt werden. Die de-differenzierten Zellen zeigten die Fähigkeit, Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten zu bilden [79].

*In vivo* konnte gezeigt werden, daß durch die Überexpression des Proteins beta-Catenin Keratinozyten wieder in einen pluripotenten Status de-differenzieren und sich anschließend wieder in Haarfollikel oder interfollikuläre Epidermis differenzieren können [80, 81].

Weiters konnte in verschiedenen Experimenten gezeigt werden, daß Stammzellen aus adulten Geweben wieder die Pluripotenz von embryonalen Stammzellen erreichen können, indem adulte Stammzellen in Mausblastozysten oder/und Hühnerblastozysten [82–85] injiziert wurden. Es hat sich gezeigt, daß in den daraus entstehenden chimären Embryonen die ehemaligen adulten Stammzellen in verschiedenen Geweben (z. B. Darm, Herzmuskel, Haut und Gehirn) zu finden waren. Dies ist ein Hinweis darauf, daß die injizierten adulten Zellen unter dem Einfluß der Blastozyste in ein Stadium, das dem der ICM-Zellen ähnlich ist, kommen. Sie integrieren sich in die ICM und können so wieder unterschiedlichste Gewebe bilden.

Die Methode der Blastozysteninjektion wird schon länger zur Herstellung genetisch veränderter Modellorganismen – vorzugsweise Mäuse – verwendet (z. B. Knock-out-Maus). Dabei werden ES-Zellen genetisch verändert und danach in eine Blastozyste eingebracht, welche wie-



**Abbildung 5:** Birgt jede Trans-Differenzierung eine De-Differenzierung? Aus einer Stammzelle differenziert sich normalerweise eine typische Zelle ihres Ursprungsgewebes (= Stammzellplastizität). Unter besonderen Voraussetzungen kann die Stammzelle die Keimblattgrenzen überwinden und sich in eine atypische Zelle entwickeln (= Trans-Differenzierung). Diese Entwicklung kann theoretisch direkt oder indirekt über ein Zwischen-Zellstadium erfolgen. Beim indirekten Weg kann sich die Stammzelle zuerst de-differenzieren und danach erst zu der benötigten atypischen Zelle trans-differenzieren.

derum in eine Leihmutter überführt wird. Es entsteht ein chimärer Organismus. Bei dieser Methode werden ES-Zellen für die Manipulationen und Injektionen herangezogen, jedoch besitzen auch adulte Stammzellen die Fähigkeit, eine Chimäre zu schaffen, was aber erst spät entdeckt wurde [82–85].

## Faktoren, die eine De-Differenzierung vermitteln

Zwei der wichtigsten Wachstumsfaktoren im Bereich einer *In-vitro*-De-Differenzierung von Säugetierzellen sind LIF (leukemia inhibitory factor) und bFGF (basic fibroblast growth factor beta) [76–78]. Für bFGF stellte sich heraus, daß es generell für die Kultivierung von humanen Stammzell-Linien [86] wichtig ist.

Bei der Etablierung von murinen embryonalen Stammzellen aus primordialen Keimzellen wurden bFGF, LIF und SF (stem cell factor, c-kit ligand, steel ligand) verwendet, wobei sich gezeigt hat, daß bFGF zwar am wichtigsten ist, der größte Effekt auf die Zellen aber durch Kombination der Faktoren erzielt wurde [76].

Entsprechend der Tatsache, daß lösliche Faktoren einen großen Einfluß auf die De-Differenzierung von Zellen haben, konnten Conboy und Mitarbeiter im Mausmodell zeigen, daß gealterte Zellen durch Zugabe von Faktoren aus dem Serum junger Mäuse eine Verjüngung erfahren [87].

Obwohl lösliche Faktoren eine große Rolle bei der Trans-/De-Differenzierung spielen, ist auch die umgebende Matrix für ihre Veränderung wichtig. Als besonders entscheidend stellte sich der direkte Zell-Zell-Kontakt zwischen zwei und/oder mehreren Zellpopulationen heraus. Im Zusammenhang mit Trans-Differenzierungsexperimenten wurde immer wieder gezeigt, daß eine gerichtete Veränderung einer Zellpopulation nur durch direkten Zellkontakt mit Zellen der gewünschten Endpopulation hervorgerufen werden konnte [45, 88, 89].

Ob nun lösliche Faktoren und/oder die umgebende Matrix die Zellen beeinflussen, im Endeffekt wird die Genexpression verändert. Es können Schlüsselgene wieder reaktiviert werden, wodurch es zu einer De-Differenzierung kommen kann. So konnten Mikkola und Mitarbeiter [90] zeigen, daß durch die Repression der Expression von Pax5-Pro-B-Zellen wieder Zellen der T-Zell-Linie generieren konnten. Pax5 ist ein Transkriptionsfaktor in B-Zellen.

In Zeiten von DNA-Chip und Microarray-Technologie wird viel Energie darauf verwendet, Profile verschiedener Stammzellarten zu erstellen und die Quintessenz einer Stammzelle zu finden. Oftmals findet man den Ausdruck „stemness“, der eben diesen pluripotenten Zustand beschreiben soll. Durch Vergleiche verschiedener Array-Ergebnisse geht man von einem evolutionär erhaltenen Schema der „Pluripotenz“ aus. Besonders Untersuchungen an embryonalen Stammzellen lassen den Schluß eines „core molecular program of stemness“ zu [91, 92].

## De-/Trans-Differenzierung von Stammzellen und klinische Anwendung

Für die Entwicklung und den Erfolg von Organ- und Zelltransplantationen durch Überwindung der Immunabwehr

wurden 1990 E. D. Thomas und J. E. Murray mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet.

Adulte Stammzellen scheinen das Potential zu haben, durch passende Stimuli in alle Zelltypen zu trans-differenzieren. In diesem Zusammenhang wurden und werden HSCs eingehend erforscht. Diese sind, im Gegensatz zu vielen anderen Stammzellen, leicht zugänglich, ohne dem Patienten durch deren Isolierung zu schaden. HSCs kann man aus dem Nabelschnurblut, dem peripheren Blut (Leukapherese) oder durch Knochenmarkspunktionen gewinnen. Durch die Trans-Differenzierung scheint es überflüssig zu werden, schwer zugängliche Stammzellen für Transplantate wie z. B. Hirnstammzellen zu isolieren; es sollte genügen, HSCs zu gewinnen und diese in Gehirnzellen zu differenzieren und zu reimplantieren. Die Möglichkeiten scheinen hier theoretisch unbegrenzt.

Aber es sind nach wie vor grundsätzliche Probleme zu überwinden. Bei den meisten Experimenten *in vitro* werden tierische Produkte für die Zellkultur verwendet. Zum Teil sind dies Zusätze für das verwendete Medium (z. B. FCS = fetal calf serum oder FBS = fetal bovin serum) oder die Zellen bedürfen „feeder“-Zellen für das Wachstum. Feederzellen (~ Fibroblasten) werden hauptsächlich bei der Kultivierung von embryonalen Stammzellen benötigt und können einerseits durch humane Fibroblasten oder durch „Serum replacement“-Produkte ersetzt werden [73, 93, 94].

Das Risiko einer Übertragung von tierischen Pathogenen auf Menschen muß absolut ausgeschlossen werden. Jede „Kontamination“ mit einem tierischen Produkt macht eine klinische Anwendung der Stammzellen bedenklich bis unmöglich. Auch bei „Serum replacement“-Produkten ist Vorsicht angebracht, viele basieren auf tierischen Produkten und beinhalten Sialinsäuren [95], welche die humanen Zellen gerne aufnehmen und auf ihrer Oberfläche präsentieren. Solche tierischen Bestandteile können bei einer Transplantation der Zellen starke immunologische Reaktionen auslösen und somit kontraproduktiv für die Therapie sein.

Obwohl es sehr viele Experimente bezüglich Trans-Differenzierung von HSCs gibt, ist im Gegensatz dazu die De-Differenzierung [96] dieser Stammzellgruppe noch weitgehend unerforscht. HSCs sind überall im Organismus anzutreffen, sie müssen, mehr als andere Stammzellen, ihre eigene Integrität wahren. Möglicherweise ist dies ein Grund dafür, daß es kaum Hinweise bezüglich der De-Differenzierung von Stammzellen aus der hämatopoetischen Reihe gibt [15].

Inwieweit De-/Trans-Differenzierung auch *in vivo* wichtig ist, ist noch ungewiß, daher ist es notwendig, dieses Phänomen zu klären. Somatische Zellen *in vitro* haben ein fast unerschöpfliches Potential, das möglicherweise durch die Umgebung beeinflusst wird. Vielleicht entwickeln neuronale Stammzellen *in vivo* nur deshalb keine Leberzellen, da sie nicht im entsprechenden „Mikroenvironment“ sind [57].

„... But just because we scientists were surprised, it does not mean that the cells themselves were surprised by their broad potential! ...“ L. M. Eisenberg & C. A. Eisenberg [63].



## Literatur:

1. Zech N. Adult stem cell manipulation and possible clinical perspectives. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1: 91–9.
2. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257: 491–6.
3. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 452–4.
4. Siminovitch L, McCulloch EA, Till JE. The distribution of colony-forming cells among spleen colonies. *J Cell Physiol* 1963; 62: 327–36.
5. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981; 292: 154–6.
6. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7634–8.
7. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989; 321: 1174–8.
8. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996; 380: 64–6.
9. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145–7.
10. Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287: 1433–8.
11. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 2006; 441: 1068–74.
12. Wernig M, Scheffler B, Brüstle O. Medizinische Perspektiven der Stammzellforschung. In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg). *Grundlagen der Molekularen Medizin*. Springer-Verlag, Berlin, 2003; 680–710.
13. Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature* 2001; 414: 98–104.
14. Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* 2000; 287: 1427–30.
15. Rafi M. Adult stem cell plasticity: fact or artifact? *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003; 19: 1–22.
16. Zech N. Plasticity of stem cells: cell-fusion versus transdifferentiation. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2: 239–45.
17. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279: 1528–30.
18. Bhatia M, Wang JC, Kapp U, Bonnet D, Dick JE. Purification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating immune-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5320–5.
19. Grompe M. Pancreatic-hepatic switches in vivo. *Mech Dev* 2003; 120: 99–106.
20. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, Buzney EA, Khan MK, Flint AF, Kunkel LM, Mulligan RC. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999; 401: 390–4.
21. Nilsson SK, Johnston HM, Coverdale JA. Spatial localization of transplanted hemopoietic stem cells: inferences for the localization of stem cell niches. *Blood* 2001; 97: 2293–9.
22. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701–5.
23. Overturf K, al-Dhalimy M, Ou CN, Finegold M, Grompe M. Serial transplantation reveals the stem-cell-like regenerative potential of adult mouse hepatocytes. *Am J Pathol* 1997; 151: 1273–80.
24. Shen CN, Horb ME, Slack JM, Tosh D. Transdifferentiation of pancreas to liver. *Mech Dev* 2003; 120: 107–16.
25. Alison MR, Poulosom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257.
26. Austin TW, Lagasse E. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells. *Mech Dev* 2003; 120: 131–5.
27. Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 1999; 283: 534–7.
28. Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. *Science* 2000; 290: 1775–9.
29. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369–77.
30. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 2000; 6: 1229–34.
31. Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKecher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science* 2000; 290: 1779–82.
32. Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T, Lenvik T, Johnson S, Hu WS, Verfaillie CM. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002; 109: 1291–302.
33. Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, Meyer EM, Morel L, Petersen BE, Scott EW. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002; 416: 542–5.
34. Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002; 416: 545–8.
35. Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, Lois C, Morrison SJ, Alvarez-Buylla A. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 2003; 425: 968–73.
36. Vassilopoulos G, Russell DW. Cell fusion: an alternative to stem cell plasticity and its therapeutic implications. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13: 480–5.
37. Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422: 897–901.
38. Matsuya Y, Green H, Basilico C. Properties and uses of human-mouse hybrid cell lines. *Nature* 1968; 220: 1199–202.
39. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–7.
40. Johnson PA, Andrews PW. Cell fusion and the differentiated state. In: Lanza R, Blau H, Gearhart J, Hogan B, Melton D, Moore M, Pedersen R, Thomas ED, Thomson J, Verfaillie C, Weissman I, West M (eds). *Handbook of Stem Cells*. Vol 1. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2004; 111–8.
41. Avital I, Inderbitzin D, Aoki T, Tyan DB, Cohen AH, Ferrareso C, Rozga J, Arnaout WS, Demetriou AA. Isolation, characterization, and transplantation of bone marrow-derived hepatocyte stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 156–64.
42. Sugie Y, Yoshikawa M, Ojui Y, Saito K, Moriya K, Ishizaka S, Matsuura T, Maruoka S, Nawa Y, Hara Y. Photoreceptor cells from mouse ES cells by co-culture with chick embryonic retina. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 241–7.
43. Jang YY, Collector MI, Baylin SB, Diehl AM, Sharkis SJ. Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 532–9.
44. Wurmser AE, Nakashima K, Summers RG, Toni N, D'Amour KA, Lie DC, Gage FH. Cell fusion-independent differentiation of neural stem cells to the endothelial lineage. *Nature* 2004; 430: 350–6.
45. Badorff C, Brandes RP, Popp R, Rupp S, Urbich C, Aicher A, Fleming I, Busse R, Zeiher AM, Dammeler S. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation* 2003; 107: 1024–32.
46. Koh SH, Choi HS, Park ES, Kang HJ, Ahn HS, Shin HY. Co-culture of human CD34+ cells with mesenchymal stem cells increases the survival of CD34+ cells against the 5-aza-deoxycytidine- or trichostatin A-induced cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 1039–45.
47. Sigurjonsson OE, Perreault MC, Egelund T, Glover JC. Adult human hematopoietic stem cells produce neurons efficiently in the regenerating chicken embryo spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5227–32.
48. Yokoo T, Ohashi T, Shen JS, Sakurai K, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Takahashi M, Terada Y, Eto Y, Kawamura T, Osumi N, Hosoya T. Human mesenchymal stem cells in rodent whole-embryo culture are reprogrammed to contribute to kidney tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3296–300.
49. Priller J, Persons DA, Klett FF, Kempermann G, Kreutzberg GW, Dirnagl U. Neogenesis of cerebellar Purkinje neurons from



- gene-marked bone marrow cells in vivo. *J Cell Biol* 2001; 155: 733–8.
50. Weimann JM, Johansson CB, Trejo A, Blau HM. Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant. *Nat Cell Biol* 2003; 5: 959–66.
  51. Harris RG, Herzog EL, Bruscia EM, Grove JE, Van Arnam JS, Krause DS. Lack of a fusion requirement for development of bone marrow-derived epithelia. *Science* 2004; 305: 90–3.
  52. Jackson KA, Mi T, Goodell MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14482–6.
  53. Pang W. Role of muscle-derived cells in hematopoietic reconstitution of irradiated mice. *Blood* 2000; 95: 1106–8.
  54. Asakura A, Seale P, Girgis-Gabardo A, Rudnicki MA. Myogenic specification of side population cells in skeletal muscle. *J Cell Biol* 2002; 159: 123–34.
  55. McKinney-Freeman SL, Jackson KA, Camargo FD, Ferrari G, Mavilio F, Goodell MA. Muscle-derived hematopoietic stem cells are hematopoietic in origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1341–6.
  56. Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102: 777–86.
  57. Morrison SJ. Stem cell potential: can anything make anything? *Curr Biol* 2001; 11: R7–R9.
  58. Medvinsky A, Smith A. Stem cells: fusion brings down barriers. *Nature* 2003; 422: 823–5.
  59. Wurmser AE, Gage FH. Stem cells: cell fusion causes confusion. *Nature* 2002; 416: 485–7.
  60. Hoofnagle MH, Wamhoff BR, Owens GK. Lost in transdifferentiation. *J Clin Invest* 2004; 113: 1249–51.
  61. Alison MR, Poulsom R, Otto WR, Vig P, Brittan M, Direkze NC, Preston SL, Wright NA. Plastic adult stem cells: will they graduate from the school of hard knocks? *J Cell Sci* 2003; 116: 599–603.
  62. Hawley RG, Sobieski DA. Somatic stem cell plasticity: to be or not to be. *Stem Cells* 2002; 20: 195–7.
  63. Eisenberg LM, Eisenberg CA. Stem cell plasticity, cell fusion, and transdifferentiation. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69: 209–18.
  64. Brockes JP. Amphibian limb regeneration: rebuilding a complex structure. *Science* 1997; 276: 81–7.
  65. Brockes JP, Kumar A. Plasticity and reprogramming of differentiated cells in amphibian regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 566–74.
  66. Eguchi G, Kodama R. Transdifferentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 1023–8.
  67. Stone LS. An investigation recording all salamanders which can and cannot regenerate a lens from the dorsal iris. *J Exp Zool* 1967; 164: 87–103.
  68. Stroeve OG, Mitashov VI. Retinal pigment epithelium: proliferation and differentiation during development and regeneration. *Int Rev Cytol* 1983; 83: 221–93.
  69. Echeverri K, Tanaka EM. Ectoderm to mesoderm lineage switching during axolotl tail regeneration. *Science* 2002; 298: 1993–6.
  70. Dupin E, Glavieux C, Vaigot P, Le Douarin NM. Endothelin 3 induces the reversion of melanocytes to glia through a neural crest-derived glial-melanocytic progenitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7882–7.
  71. Dupin E, Real C, Glavieux-Pardanaud C, Vaigot P, Le Douarin NM. Reversal of developmental restrictions in neural crest lineages: transition from Schwann cells to glial-melanocytic precursors in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5229–33.
  72. Kai T, Spradling A. Differentiating germ cells can revert into functional stem cells in *Drosophila melanogaster* ovaries. *Nature* 2004; 428: 564–9.
  73. Aguayo AJ, Epps J, Charron L, Bray GM. Multipotentiality of Schwann cells in cross-anastomosed and grafted myelinated and unmyelinated nerves: quantitative microscopy and radioautography. *Brain Res* 1976; 104: 1–20.
  74. Weinberg HJ, Spencer PS. Studies on the control of myelinogenesis. II. Evidence for neuronal regulation of myelin production. *Brain Res* 1976; 113: 363–78.
  75. Benya PD, Shaffer JD. Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell* 1982; 30: 215–24.
  76. Matsui Y, Zsebo K, Hogan BL. Derivation of pluripotential embryonic stem cells from murine primordial germ cells in culture. *Cell* 1992; 70: 841–7.
  77. Donovan PJ. Growth factor regulation of mouse primordial germ cell development. *Curr Top Dev Biol* 1994; 29: 189–225.
  78. Shambloot MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins GR, Gearhart JD. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13726–31.
  79. Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 2000; 289: 1754–7.
  80. Gat U, DasGupta R, Degenstein L, Fuchs E. De Novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 1998; 95: 605–14.
  81. Zhu AJ, Watt FM. beta-catenin signalling modulates proliferative potential of human epidermal keratinocytes independently of intercellular adhesion. *Development* 1999; 126: 2285–98.
  82. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, Lendahl U, Frisen J. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000; 288: 1660–3.
  83. Geiger H, Sick S, Bonifer C, Muller AM. Globin gene expression is reprogrammed in chimeras generated by injecting adult hematopoietic stem cells into mouse blastocysts. *Cell* 1998; 93: 1055–65.
  84. Harder F, Henschler R, Junghahn I, Lamers MC, Muller AM. Human hematopoiesis in murine embryos after injecting human cord blood-derived hematopoietic stem cells into murine blastocysts. *Blood* 2002; 99: 719–21.
  85. Pochampally RR, Neville BT, Schwarz EJ, Li MM, Prockop DJ. Rat adult stem cells (marrow stromal cells) engraft and differentiate in chick embryos without evidence of cell fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9282–5.
  86. Hoffman LM, Carpenter MK. Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 699–708.
  87. Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433: 760–4.
  88. Galli R, Borello U, Gritti A, Minasi MG, Bjornson C, Coletta M, Mora M, De Angelis MG, Fiocco R, Cossu G, Vescovi AL. Skeletal myogenic potential of human and mouse neural stem cells. *Nat Neurosci* 2000; 3: 986–91.
  89. Ball SG, Shuttleworth AC, Kielty CM. Direct cell contact influences bone marrow mesenchymal stem cell fate. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 714–27.
  90. Mikkola I, Heavey B, Horcher M, Busslinger M. Reversion of B cell commitment upon loss of Pax5 expression. *Science* 2002; 297: 110–3.
  91. Ramalho-Santos M, Yoon S, Matsuzaki Y, Mulligan RC, Melton DA. “Stemness”: transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells. *Science* 2002; 298: 597–600.
  92. Melton D, Cowan C. “Stemness”: definition, criteria and standards. In: Lanza JG, Hogan B, Melton D, Pedersen R, Thomson J, West M (eds). *Handbook of stem cells*. Vol 1. Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2004; xxv–xxx.
  93. Inzunza J, Gertow K, Stromberg MA, Matilainen E, Blennow E, Skottman H, Wolbank S, Ahrlund-Richter L, Hovatta O. Derivation of human embryonic stem cell lines in serum replacement medium using postnatal human fibroblasts as feeder cells. *Stem Cells* 2005; 23: 544–9.
  94. Stojkovic P, Lako M, Stewart R, Przyborski S, Armstrong L, Evans J, Murdoch A, Strachan T, Stojkovic M. An autogeneic feeder cell system that efficiently supports growth of undifferentiated human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2005; 23: 306–14.
  95. Martin MJ, Muotri A, Gage F, Varki A. Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat Med* 2005; 11: 228–32.
  96. Zech NH, Koestenbauer S, Vanderzwalmen P, Schoonjans L, Danloy S, Zech H, Blaschitz A, Dohr G. Paraffin-embedded manipulated blastocysts: a tool to demonstrate stem cell plasticity? *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 406–14.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)