JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

SCHAUENSTEIN K, DOHR G, PREISEGGER KH

Stammzellen aus dem Nabelschnurblut

Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Österreich), 9-13
Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Schweiz), 8-12

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/
Excerpta Medica

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

Stammzellen aus dem Nabelschnurblut

K. Schauenstein, G. Dohr*, K.-H. Preisegger#

Die Stammzellen im Nabelschnurblut stellen die jüngste Population von adulten Stammzellen dar, die ohne Risiko oder Belastung für Mutter und Kind und ohne ethische Probleme gewonnen werden können. Diese Zellen unterscheiden sich in ihren Eigenschaften einerseits von aggressiv wachsenden, tumorigenen embryonalen Stammzellen und andererseits von den bereits gealterten adulten Stammzellen späterer Lebensalter. Nabelschnurblut wird erfolgreich als Stammzellsubstrat zur allogenen Transplantation eingesetzt. Die Kryokonservierung von Nabelschnurblut zum Zweck einer autologen Anwendung im späteren Leben erscheint in Anbetracht neuester tierexperimenteller Daten insbesondere bezüglich einer möglichen Therapie von Alterskrankheiten, wie Atherosklerose, attraktiv.

Umbilical cord blood cells constitute the youngest population of adult stem cells that can be obtained without any risk or harm for mother and newborn, and without any ethical problems. These cells significantly differ in their biological properties from aggressively growing and tumorigenic embryonal stem cells on one hand, and from those of adult stem cells of higher ages on the other. Umbilical cord blood is being successfully used for allogenic stem cell transplantation. Cryopreservation of umbilical cord blood towards autologous use later in life appears attractive, particularly in the light of most recent experimental data showing the protective effect of young stem cell preparations on age associated diseases, such as atherosclerosis.
J Fertil Reprod 2003; 13 (4): 9–13.

Stammzellen – einst und jetzt

Unter Stammzellen versteht man undifferenzierte Zellen, die sich einerseits unbegrenzt selbst erneuern und andererseits in reife Zellen mit definierten morphologischen und funktionellen Eigenschaften differenzieren können. Der Begriff Stammzelle geht auf die klassischen Untersuchungen von Till und McCulloch [1] zurück, die vor über 40 Jahren im Knochenmark jene Zellen identifizierten, die zeitlebens für die Regeneration des hämopoietischen Systems verantwortlich sind. Die hämopoietische Stammzelle im Knochenmark ist somit der Prototyp der adulten Stammzelle.

Ein weiterer Meilenstein in der Stammzellforschung war Anfang der achtziger Jahre die Isolierung von embryonalen Stammzellen aus der inneren Zellmasse der Blastozyste der Maus [2] und die Entwicklung von kontinuierlichen Stammzell-Linien. Die ersten humanen embryonalen Stammzellen wurden erst Ende der Neunziger Jahre von Thompson et al. [3] erfolgreich isoliert und als Zell-Linien etabliert. Embryonale Stammzellen werden als multi- oder pluripotent bezeichnet, da sie sich in Gewebszellen aller drei Keimblätter differenzieren können.

Worin bestehen die Erkenntnisse der letzten Zeit, die unsere Sicht der Biologie von Stammzellen revolutioniert haben und die Anlaß zu Erwartungen geben, daß Stammzellen die Therapie von einer großen Anzahl von Krankheiten revolutionieren könnten?

Zum einen ist dies die Erkenntnis, daß nicht nur das Knochenmark adulte Stammzellen aufweist, sondern daß verschiedenste Gewebe, unter anderem auch solche mit einem scheinbar niedrigen Regenerationspotential, wie z. B. Muskel, Myokard und Gehirn, Zellen enthalten, die zur gewebsspezifischen Regeneration befähigt sind [4]. Zumindest zum Teil scheinen diese adulten Stammzellen aus dem Knochenmark einzuwandern, wie das erstmals durch Ergebnisse an weiblichen Empfängern von Knochenmarkstransplantaten männlicher Spender im Versuchstier und beim Menschen mit Hilfe von geschlechtschromosomaler Markierung gezeigt wurde [5]. Neuere Daten haben gezeigt, daß es zur Fusion von Knochenmarkszellen mit peripheren Organzellen kommen kann [6]. Die in vivo-Relevanz dieses Phänomens wurde von anderen Autoren in Frage gestellt [7, 8], es ist jedoch durchaus denkbar, daß dieser Mechanismus an der organregenerativen Funktion der aus dem Knochenmark stammenden Zellen zumindest beteiligt ist [9].

Zweitens hat sich herausgestellt, daß Stammzellen des Knochenmarks nicht nur auf die Regeneration des hämopoietischen Systems beschränkt sind, sondern sich in vitro und in vivo in praktisch alle peripheren Gewebe differenzieren können. Zellen, die sich in Gewebe wie Muskel, Myokard, Knochen, Knorpel und Nerven entwickeln, unterscheiden sich von den hämopoietischen Stammzellen in Morphologie und Oberflächenmarkern und werden als mesenchymale Stammzellen bezeichnet. Letztere beinhalten offenbar Zellen, die als „Multipotent Adult Precursor Cells (MAPC)“ bezeichnet werden und die in ihrem Reifungspotential an embryonale Stammzellen herankommen [10]. Diese Zellen wurden in jüngster Zeit ebenfalls in anderen Organen, wie Gehirn und Muskeln, nachgewiesen [11].

Prinzipiell gibt es also zwei Möglichkeiten, wie die „Plastizität“ von adulten Stammzellen erklärt werden kann. Zum einen könnte es sich um „Transdifferenzierung“ von bereits geprägten Stammzellen handeln und zum anderen könnten MAPC sich in verschiedenste Zell-Linien entwickeln (Abb. 1). Es ist gut möglich, daß beide Mechanismen nebeneinander bestehen.

Unabhängig von der Frage nach den zugrundeliegenden Mechanismen eröffnen diese im vorigen skizzierten Befunde neue Aspekte im allgemeinen Verständnis der Ätiologie und Genese von Krankheiten. Während wir bis vor kurzem Krankheit ausschließlich als das Ergebnis von Degeneration aufgefaßt haben, rückt nun der Quotient aus Degeneration und Regeneration in den Blickpunkt des pathophysiologischen Verständnisses. Dementsprechend entwickeln sich auch neue Konzepte in der Therapie einer Vielzahl von Erkrankungen des Menschen, die auf eine Verbesserung der spezifischen Regeneration von untergegangenen Geweben mit Hilfe von embryonalen oder adulten Stammzellen abzielen.

So haben Therapieversuche an Tiermodellen mehrfach und überzeugend gezeigt, daß die Verabreichung von em-

Aus dem Institut für Pathophysiologie, dem *Institut für Histologie und Embryologie und dem #Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Konrad Schauenstein, Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Graz, A-8010 Graz, Heinrichstraße 31A, E-mail: konrad.schauenstein@uni-graz.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

bryonalen Stammzellen oder adulten Stammzellen aus dem Knochenmark oder aus quergestreiftem Muskel zur Regeneration des infarktgeschädigten Myokards bzw. zur Neubildung von Gefäßen führen [12, 13]. Eine Reihe entsprechender klinischer Studien am Menschen wird derzeit durchgeführt und die ersten Ergebnisse scheinen vielversprechend [14]. Interessant sind auch experimentelle Studien an Ratten mit experimentellem Morbus Parkinson, bei denen die Verabreichung von humanen, embryonalen Stammzellpräparationen zu einer Neubildung von Neuronen in verschiedenen Gehirnarealen und zu einem deutlichen therapeutischen Effekt geführt hat [15]. Schließlich wurde vor kurzem gezeigt, daß die Transplantation von hämopoietischen Stammzellen aus dem adulten Knochenmark zur Regeneration von Leberzellen im Empfängertier führten [16].

Die Liste von Kandidatenkrankheiten, für deren Therapie man sich von der Stammzelltechnologie entscheidende Vorteile erwarten kann, umfaßt unter anderem den Herzinfarkt und apoplektischen Insult, akute und chronische Lebererkrankungen sowie degenerative Erkrankungen des Gehirns und des Binde- und Stützgewebes.

Stammzellen im Nabelschnurblut

Das Blut der Nabelschnur enthält zur Zeit der Geburt ca. 0,05 bis 0,1 % hämatopoietische ($CD34^+$) Stammzellen. Das Vorkommen von mesenchymalen Stammzellen im Nabelschnurblut des reifen Neugeborenen wird kontroversiell diskutiert [17, 18]. Nichtsdestoweniger gibt es mehrfach Berichte, wonach sich humane Nabelschnurblutzellen in vitro und im NOD-SCID Mausmodell z. B. in neuronale Zellen oder auch in Hepatozyten entwickeln können [19, 20]. Ob diese Differenzierung durch Transdifferenzierung von hämatopoietischen ($CD34^+$) Stammzellen zustande kommt oder auf die Anwesenheit geringer Mengen nicht hämopoietischer, multipotenter Stammzellen zurückzuführen ist, ist noch nicht endgültig geklärt.

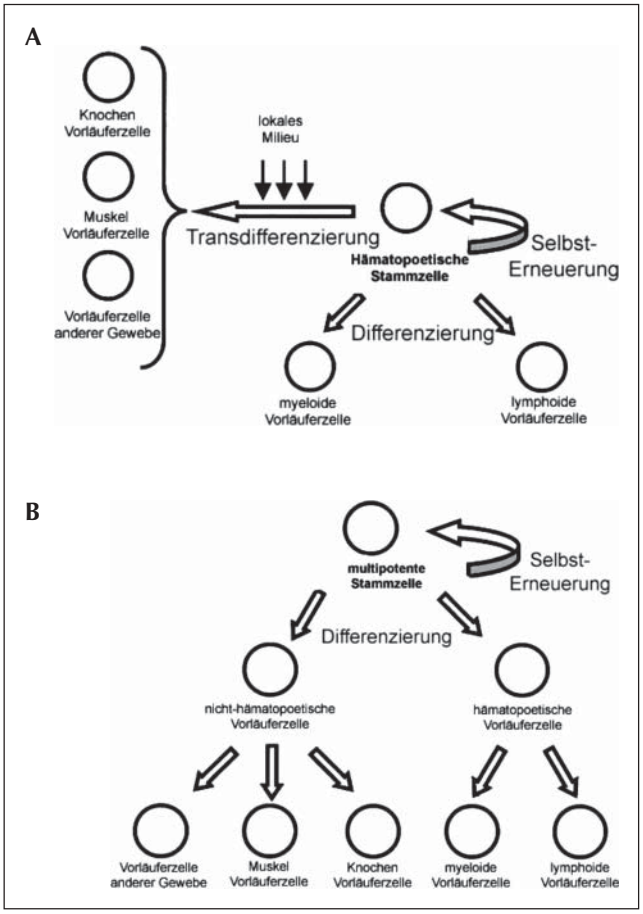

Abbildung 1: Mögliche Mechanismen der Multipotenz von adulten Stammzellen. Bereits festgelegte (z. B. hämatopoietische) Stammzellen transdifferenzieren unter bestimmten Gewebseinflüssen in Vorläuferzellen verschiedener Gewebe (= echte Plastizität) (A) oder multipotente Stammzellen differenzieren in hämopoietische oder verschiedene nichthämopoietische Präkursoren (B) (modifiziert nach [7])

Definitionsgemäß stellen die Stammzellen des Nabelschnurblutes des reifen Neugeborenen die allerjüngsten adulten Stammzellen dar, die durch Punktion der Nabelschnurvene unmittelbar nach der Geburt ohne Risiko oder belastenden Eingriff zu gewinnen sind.

Offensichtlich im Zusammenhang mit dem frühen Stadium stehen besondere Eigenschaften dieser Zellen, die sie von den späteren Formen der adulten Stammzellen unterscheiden. So zeichnen sich hämatopoietische Stammzellen des Nabelschnurblutes im Vergleich zu jenen des Knochenmarks durch eine besonders gute Proliferation und Vermehrbarkeit in vitro aus [21, Kittinger et al., in Vorbereitung]. Auch die Kapazität zur Differenzierung dieser Zellen in die myeloischen Zellreihen im „colony forming assay" erscheint höher im Vergleich mit jener der hämatopoietischen Stammzellen des Knochenmarks [21].

Ein weiteres Merkmal der Nabelschnurblutstammzellen ist ihre immunologische Unreife. Klinische Erfahrungen mit Transplantationen von allogenen Stammzellen des Nabelschnurblutes haben gezeigt, daß das Risiko von Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen (graft-versus-host-reaction, GvHR) im Vergleich mit adulten Stammzellen des Knochenmarkes um vieles niedriger ist [22]. Die Mechanismen dieser verminderten Reagibilität sind noch nicht endgültig geklärt. Sie könnten in einer verminderten oder veränderten Expression von HLA-Antigenen [23] und/oder in der Wirkung supprimierender Zytokine, wie z. B. IL-10 oder Transforming Growth Factor beta (TGFβ) [24], bestehen.

Von den multipotenten embryonalen Stammzellen grenzen sich die Stammzellen des Nabelschnurblutes in ihren biologischen Eigenschaften insofern ab, als sie bei Transplantationen – ähnlich wie die übrigen adulten Stammzellen – nach den bisherigen Erfahrungen offensichtlich mit keinem erhöhten Risiko einer malignen Entartung behaftet sind.

Im Vergleich zu den Knochenmarksstammzellen höherer Lebensalter sind die Zellen des Nabelschnurblutes, abgesehen von seltenen familiären Tumorerkrankungen, frei von kontaminierenden Tumorzellen (Mikrometastasen), die bei Anwendung der autologen Knochenmarkstrans-

Tabelle 1: Biologische Eigenschaften von Stammzellen des Nabelschnurblutes im Vergleich zur embryonalen Stammzelle und zur adulten Stammzelle des Knochenmarks. GvHR = Graft versus Host Reaction: bezieht sich auf die Fremdtransplantation.

	Wachstum	Reifung	Tumorpotential in vivo	GvHR	Kontamination
Embryonal	++++	++++	+++	–	–
Nabelschnurblut	++	++	–	+	–
Knochenmark	+	++	–	+++	++

plantation zur Regeneration der Hämopoiese nach Chemotherapie Anlaß zu Tumorrezidiven sein können. Ebenso ist das Nabelschnurblut üblicherweise frei von virusinfizierten Zellen.

Tabelle 1 faßt die biologischen Besonderheiten der Stammzellen des Nabelschnurblutes im Vergleich mit den embryonalen und späteren adulten Stammzellen (Knochenmark) zusammen.

Anwendungen von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut

Allogene Stammzelltransplantation

Stammzellen aus dem Nabelschnurblut wurden und werden als Alternative zu adulten Stammzellen aus dem Knochenmark bzw. aus dem peripheren Blut für die allogene Stammzelltransplantation zur Regeneration der Hämopoiese nach Chemotherapie von Tumoren eingesetzt [25]. Weltweit sind bisher ca. 3.000 solcher allogener Transplantationen mit Stammzellen aus dem Nabelschnurblut durchgeführt worden. Die Food and Drug Administration (FDA) in den USA hat vor kurzem offiziell das Nabelschnurblut als eine dem Knochenmark gleichwertige Quelle für Stammzellen anerkannt.

Ein wesentlicher Vorteil im Vergleich zu den übrigen Stammzellressourcen ist die bereits oben angeführte immunologische Unreife dieser Zellen. Dieser Aspekt kommt dann ins Spiel, wenn für einen Empfänger kein geeignetes, d. h. HLA-passendes, Spenderknochenmark gefunden werden kann. Erfahrungen mit Nabelschnurblut haben gezeigt, daß selbst bei Vorliegen von bis zu zwei HLA-Disparitäten eine GvHR ausbleiben kann [26]. Neben der Anwendung in der Tumortherapie gibt es bereits mehrere Berichte von erfolgreichen Transplantationen von Nabelschnurblutzellen zur Therapie von angeborenen Immundefekten, wie z. B. das Wiskott-Aldrich-Syndrom [27].

Ein Nachteil im Vergleich zu Knochenmark oder peripherem Blut ist die üblicherweise geringe Zellzahl, die bei Erwachsenen zu einem verzögerten Angehen des Transplantates führt bzw. die bisherigen Anwendungen vorwiegend auf pädiatrische Tumorpatienten beschränkt hat. Diesem Problem kann man einerseits durch die kombinierte Verabreichung von Nabelschnurblutzellen verschiedener Spender begegnen. Andererseits zeigen erste Erfahrungen, daß auch in vitro expandierte Nabelschnurblutzellen (siehe oben) erfolgreich zur Transplantation herangezogen werden können [28]. Ein weiterer Weg, dieses Problem in den Griff zu bekommen, könnte in einer neuen Applikationsform bestehen. Jüngste Ergebnisse im Tiermodell zeigen, daß bei direkter Einbringung von Stammzellen in den Knochen nur ein Bruchteil der Zellmengen für eine erfolgreiche Transplantation erforderlich ist, die bei der üblichen intravenösen Applikation derzeit angewendet werden müssen [29].

Die Bedeutung der Transplantation von Nabelschnurblutzellen ist weltweit akzeptiert und spiegelt sich auch im zunehmenden Aufbau von Nabelschnurblutbanken wider.

Autologe Stammzelltherapie

Angesichts der positiven Erfahrungen der allogenen Transplantation von Nabelschnurblut und angesichts der eingangs erwähnten Perspektiven einer künftigen Stammzelltherapie vieler Krankheiten gewinnt der Aspekt der vorsorglichen Einlagerung von kryokonserviertem Nabelschnurblut zum Zweck einer eventuellen späteren autologen Anwendung in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Eine Reihe von Privatfirmen in den USA und Westeuropa bietet die Einlagerung von Nabelschnurblutzellen an.

Das Konzept wird unterschiedlich diskutiert bzw. beurteilt. Die Skepsis konzentriert sich auf den Umstand, daß derzeit noch keine klinischen Erfahrungen mit der Behandlung von aufgetauten autologen Stammzellen aus dem Nabelschnurblut vorliegen und die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Anwendung aus heutiger Sicht extrem niedrig sei. Dies ist allerdings in Anbetracht der Tatsache, daß das mögliche therapeutische Potential von Stammzellen – abgesehen von der Regeneration der Hämopoiese – erst seit wenigen Jahren bekannt ist, nicht verwunderlich. Argumente, die für die Eigenvorsorge mit Nabelschnurblut sprechen, sind unter anderem die vielversprechenden Ergebnisse der Stammzelltherapie in präklinischen und klinischen Studien, der Wegfall von immunologischen Komplikationen aufgrund der autologen Anwendung, und nicht zuletzt die Tatsache, daß diese jüngsten somatischen Stammzellen nur einmal, nämlich zur Zeit der Geburt, gewonnen werden können.

Nabelschnurblutzellen als mögliche diagnostische Parameter

Erfahrungen mit der Aufarbeitung von Zellen aus dem Nabelschnurblut haben große interindividuelle Schwankungen bezüglich verschiedener biologischer Parameter ergeben, wie z. B. Gehalt an mononukleären Zellen, die Zusammensetzung nach serologisch definierten Populationen und das klonogene Potential der hämopoietischen Stammzellen [30, Jandrositz et al., in Vorbereitung]. Diese Befunde spiegeln möglicherweise die Wirkung von prä- und perinatalen Einflüssen und/oder Zuständen auf den Fetus wider und könnten daher als neue, sensitive diagnostische Parameter für den Gesundheitszustand des Fetus bzw. Neugeborenen eingesetzt werden. So zeigten Shlebak et al. [30] erstmals, daß mütterliche und fetale Variablen, wie ethnische Herkunft, mütterlicher Alkohol- und Zigarettenkonsum, Geburtsgewicht, pH des Nabelschnurblutes, die Art der Entbindung und die Dauer der Eröffnungswehen, das Probengesamtvolumen, die Ausbeute an mononukleären Zellen und die Bildung von primären und sekundären Granulozyten-/Makrophagen-Kolonien signifikant beeinflußten.

Aufbauend auf diesen Beobachtungen wird gegenwärtig von unserer Gruppe eine Studie in Angriff genommen, die zum Ziel hat, anhand der biologischen Eigenschaften der Zellen des Nabelschnurblutes Schwangerschafts-Risikofaktoren, wie z. B. psychischer Stress oder oxidativer Stress, zu identifizieren und außerdem diese Meßgrößen generell als klinisch-diagnostische Parameter für den Gesundheitszustand des Neugeborenen, sozusagen als Ergänzung zum APGAR-Score, zu etablieren. Weiters soll 12 Monate post partum retrospektiv untersucht werden, ob die biologischen Eigenschaften von Nabelschnurblutzellen zur Zeit der Geburt von prognostischer Relevanz für die postpartale Entwicklung und Gesundheit des Neugeborenen sind.

Stammzellen und Alter

Die Fähigkeit zur hämopoietischen Regeneration im Knochenmark bleibt beim gesunden Menschen zeitlebens und

bis ins hohe Alter weitgehend erhalten und die Frage, ob oder inwieweit das Stammzellkompartment einem Alterungsprozeß unterliegt, wurde bis vor kurzem kontroversiell beurteilt. Neuere Daten zeigen jedoch, daß es auch in frühen hämopoietischen Vorläuferzellen mit zunehmendem replikativem Alter zur Verkürzung der chromosomalen Telomere kommt, was letztlich die Lebensspanne einer Zelle in vitro und in vivo begrenzt [31]. Dies spricht dafür, daß auch die adulte Stammzelle dem physiologischen Altersprozeß unterworfen ist. Im Einklang damit stehen Befunde, wonach es mit zunehmendem Alter zu quantitativen, vor allem aber zu qualitativen Einbußen der hämatopoietischen Stammzellen bzw. ihrer Funktionen kommt, was besonders bei Zuständen, die einer erhöhte Hämopoiese erfordern, offenbar wird. Dies betrifft sowohl das Vermögen zur Selbsterneuerung als auch die Breite des Reifungspotentials und es ist zu erwarten, daß auch die erwähnte Plastizität von Stammzellen mit steigendem Alter abnimmt [32].

Neueste tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, daß das altersbedingte Auftreten von Atherosklerose nicht nur durch die Akkumulation von Endothelschäden, sondern vor allem durch den zunehmenden Verlust der zellulären Reparaturkapazität durch vaskuläre Progenitorzellen aus dem Knochenmark erklärt werden kann [33]. In dieser Arbeit wird gezeigt, daß die intravenöse Behandlung mit Knochenmarkstammzellen junger Mäuse eine signifikante Hemmung der Atherosklerose sogar in ApoE$^{-/-}$-Mäusen mit einer extremen Hypercholesterinämie bewirkt, während die Therapie mit Knochenmarkszellen aus gealterten Versuchstieren einen wesentlich schwächeren Effekt hat.

Diese Ergebnisse führen uns zurück zum eingangs erwähnten pathophysiologischen Konzept, wonach Krankheit durch den Quotient aus Degeneration und Regeneration zu definieren ist. Es ist zu erwarten, daß sich dieses Konzept bei einer Reihe weiterer typischer Alterskrankheiten, wie z. B. M. Alzheimer, chronische Polyarthritis sowie altersassoziierte Immundefekte bewahrheiten wird.

In Anbetracht dieser neuesten Entwicklungen erscheint es angezeigt, die derzeit noch vielfach übliche Entsorgung der Stammzellen in Plazenta und Nabelschnur zu überdenken, da diese Zellen allein aufgrund ihrer Jugend in der Therapie insbesondere von Alterskrankheiten möglicherweise ein einzigartiges therapeutisches Potential aufweisen.

Literatur:

1. McCulloch EA, Till JE. The radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, determined by quantitative marrow transplantation into irradiated mice. Radiat Res 1960; 13: 115–25.
2. 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.
3. Thomson JA, Odorico JS: Human embryonic stem cell and embryonic germ cell lines. Trends Biotechnol 2000; 18: 53–7.
4. Prockop DJ, Gregory CA, Spees JL. One strategy for cell and gene therapy: Harnessing the power of adult stem cells to repair tissues. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100 (Suppl 1): 11917–23.
5. 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.
6. 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.
7. Horwitz EM. Stem cell plasticity: a new image of the bone marrow stem cell. Curr Opin Pediatr 2003; 15: 32–7.
8. McKay R. A more astonishing hypothesis. Nat Biotechnol 2002; 20: 426–7.
9. Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, Lois C, Morrison SJ, Alavarez-Buylla A. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. Nature 2003; in press.
10. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature 2002; 418: 41–9.
11. Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. Exp Hematol 2002; 30: 896–904.
12. 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.
13. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, Homma S, Edwards NM, Itescu S. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nat Med 2001; 7: 430–6.
14. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, Kogler G, Wernet P. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mono-nuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002; 106: 1913–8.
15. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sanchez-Pernaute R, Bankiewicz K, McKay R. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. Nature 2002; 418: 50–6.
16. Theise ND. Liver stem cells: prospects for treatment of inherited and acquired liver diseases. Expert Opin Biol Ther 2003; 3: 403–8.
17. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. Br J Haematol 2000; 109: 235–42.
18. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, Rice C, Bradley B, Hows JM: Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal ‚stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. Br J Haematol 2003; 121: 368–74.
19. Bicknese AR, Goodwin HS, Quinn CO, Henderson VC, Chien SN, Wall DA. Human umbilical cord blood cells can be induced to express markers for neurons and glia. Cell Transplant 2002; 11: 261–4.
20. Newsome PN, Johannessen I, Boyle S, Dalakas E, McAulay KA, Samuel K, Rae F, Forrester L, Turner ML, Hayes PC, Harrison DJ, Bickmore WA, Plevris JN. Human cord blood-derived cells can differentiate into hepatocytes in the mouse liver with no evidence of cellular fusion. Gastroenterol 2003; 124: 1891–900.
21. Kim SK, Koh SK, Song SU, Shin SH, Choi GS, Kim WC, Lee MH, Seoh JY, Park SK, Fraser JK. Ex vivo expansion and clonality of CD34+ selected cells from bone marrow and cord blood in a serum-free media. Mol Cells 2002; 14: 367–73.
22. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, Gerson SL, Lazarus HM, Cairo M, Stevens CE, Rubinstein P, Kurtzberg J. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. N Engl J Med 2001; 344: 1815–22.
23. Higuchi A, Hagihara M, Tsumuraya N, Gansuvd B, Kato S, Hotta T: Comparison of soluble and membrane bound HLA-class I and DR levels in umbilical cord blood and adult peripheral blood. Tokai J Exp Clin Med 2003; 28: 1–7.
24. Power LL, Popplewell EJ, Holloway JA, Diaper ND, Warner JO, Jones CA. Immunoregulatory molecules during pregnancy and at birth. J Reprod Immunol 2002; 56: 19–28.
25. Barker JN, Wagner JE. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer. Nat Rev Cancer 2003; 3: 526–32.
26. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR, Eide C, Goldman A, Kersey J, Krivit W, MacMillan ML, Orchard PJ, Peters C, Weisdorf DJ, Ramsay NK, Davies SM. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. Blood 2002; 100: 1611–8.
27. Knutsen AP, Steffen M, Wassmer K, Wall DA. Umbilical cord blood transplantation in Wiskott Aldrich syndrome. J Pediatr 2003; 142: 519–23.
28. Gluckman E: Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. Exp Hematol 2000; 28: 1197–205.
29. Mazurier F, Doedens M, Gan OI, Dick JE. Rapid myeloerythroid repopulation after intrafemoral transplantation of NOD-SCID mice reveals a new class of human stem cells. Nat Med 2003: 9: 959–63.
30. Shlebak AA, Roberts IA, Stevens TA, Syzdlo RM, Goldman JM, Gordon MY. The impact of antenatal and perinatal variables on cord

blood haemopoietic stem/progenitor cell yield available for transplantation. Br J Haematol 1998; 103: 1167–71.
31. Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, Harley CB, Weissman IL. Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation. Blood 2003; 102: 517–20.
32. Van Zant G, Liang Y. The role of stem cells in aging. Exp Hematol 2003; 31: 659–72.
33. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Pippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. Circulation 2003; 108: 457–63.

Univ.-Prof. Dr. med. Konrad Schauenstein

Geboren in Graz, Promotion zum Dr. med. univ. in Graz 1971. Turnusausbildung am LKH Leoben und KA Rudolfstiftung Wien. Ab 1975 Assistenzarzt am Univ.-Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie, Innsbruck (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Georg Wick). 1979 Habilitation für „Allgemeine und experimentelle Pathologie/Immunpathologie". 1980 und 1981 Forschungsaufenthalt am Dept. of Cell Biology des Weizman-Institutes in Rehovot, Israel. 1982–1986 Leiter der Arbeitsgruppe für zelluläre Immunologie am Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie in Innsbruck. Mehrere Kurzaufenthalte an verschiedenen Institutionen in den USA. 1986 o. Univ.-Prof. für Allgemeine und Experimentelle Pathologie an der Universität Graz und Institutsvorstand (ab 1999: Institut für Pathophysiologie).

Forschungsgebiete: Immun-Neuroendokrinologie, Autoimmunität, Altern des Immunsystems, Tumorimmunologie.

1997/1998 Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

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**