

Stammzellen in der Nephrologie

Einleitung

Die Zahl von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz infolge nichtimmunologischer Nierenerkrankungen nimmt in westlichen Industrienationen, aber auch weltweit rapide zu. Als unmittelbare Folge dessen kam es in den letzten zwei Jahrzehnten auch zur deutlichen Zunahme der Zahl von Patienten, die auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind. Der Hauptgrund für diese Entwicklung sind die beiden Volkskrankheiten Diabetes mellitus und Bluthochdruck, an denen immer mehr Menschen erkranken und infolgedessen auch deren renale Komplikationen entwickeln. Die therapeutischen Möglichkeiten bei diesen Patienten erstrecken sich von der Prävention und Therapie der renalen Komplikation (»Nephroprotektion«, d. h. vor allem konsequente Blutdrucksenkung bevorzugt mit Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems) bis hin zur extrakorporalen (z. B. Hämodialyse) und intrakorporalen (z. B. Nierentransplantation) Nierenersatztherapie. Regenerative Ansätze spielten in der Nephrologie bisher eine untergeordnete Rolle, obwohl die Wiederherstellung von geschädigtem Nierengewebe bzw. die Bildung von neuem Nierengewebe, welches die Funktion des geschädigten Gewebes übernehmen könnte, eine faszinierende Alternative darstellt. In den letzten Jahren haben große Fortschritte in der Stammzellforschung und Geweberegeneration je-

doch auch in der Nephrologie solche Perspektiven eröffnet.

Stammzellen und Geweberegeneration

Die genauere Charakterisierung von Stammzellen und deren regeneratives Potential ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Stammzellen lassen sich prinzipiell in zwei Klassen einteilen. Toti- bzw. pluripotente embryonale Stammzellen verfügen über das Potential zur Bildung von neuem Gewebe und Organen bis hin zur Bildung eines ganzen Organismus. Sie sind vermutlich nur in den (frühen) Stadien der Embryonalentwicklung aktiv und werden danach inaktiviert, um Entartungen in der Organentwicklung vorzubeugen. Embryonale Stammzellen sind noch weitgehend undifferenziert und besitzen aufgrund nur weniger Oberflächenmoleküle (diese dienen der Erkennung durch andere Zellen) eine relativ geringe Immunität. Die therapeutischen Möglichkeiten durch embryonale Stammzellen, d. h. der mögliche Ersatz von ganzen Organen, erscheint zwar faszinierend, jedoch ist ihr regeneratives Potential noch nicht vollständig erforscht. Insbesondere die Möglichkeit einer (malignen) Entartung des durch embryonale Stammzellen generierten Gewebes ist nicht gebannt, da die Prozesse, die eine Gewebeneubildung steuern,

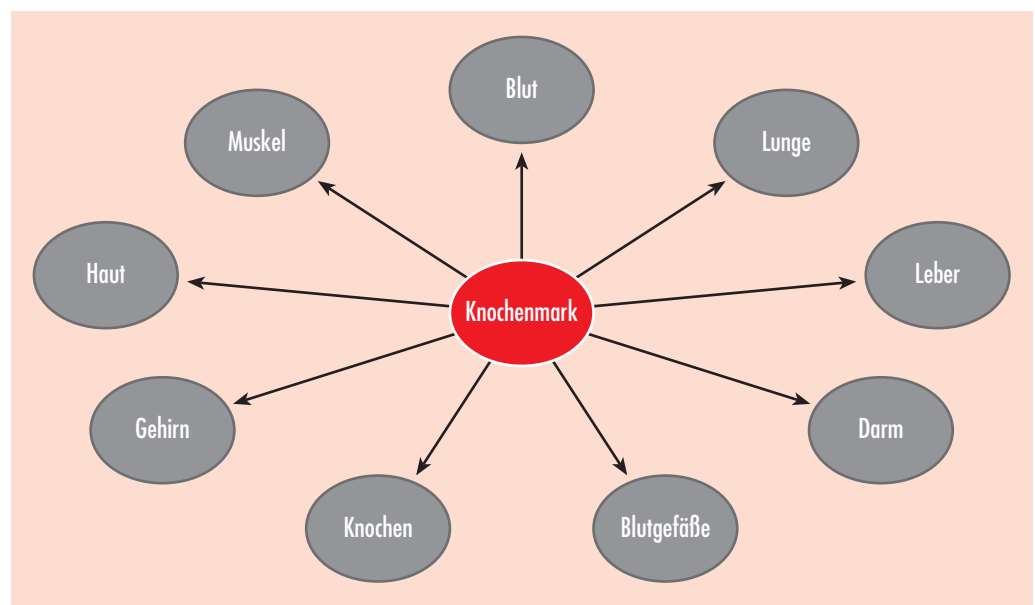


Abb. 1: Gewebe- und Organregeneration durch multipotente zirkulierende Stamm- bzw. Progenitorzellen aus dem Knochenmark. Das Prinzip der Transdifferenzierung von knochenmarkstämmigen Stammzellen ist (noch) umstritten. Zudem wurden bei Säugtieren Stammzellnischen auch außerhalb des Knochenmarks entdeckt, unter anderem in der Haut, im Darm und im Herzen.

noch nicht vollständig verstanden werden. Zudem löst die Verwendung embryonaler Stammzellen heftige ethische Debatten aus, da sich neue Zelllinien embryonaler Stammzellen bislang nur aus fetalem humanem Gewebe gewinnen lassen. Dies ist in Deutschland derzeit strikt verboten.

Die zweite Stammzellklasse sind multipotente adulte Stammzellen (MAPC), die auch als Progenitorzellen (lateinisch »progenitor« = Stammvater) bezeichnet werden [1]. Diese Zellen sind bereits mäßig differenziert und können entsprechend dem lokalen Milieu und ihrer spezifischen Stimulation in unterschiedliche Zelltypen, jedoch nicht mehr in ganze Organe ausdifferenzieren. Bisher nahm man an, daß Progenitorzellen überwiegend aus dem Knochenmark stammen und die Möglichkeit besitzen, gemäß ihrer Bestimmung in unterschiedliche Gewebe zu differenzieren (Abb. 1). Die etablierte Vorstellung ist, daß aus dem Knochenmark freigesetzte und im Blut zirkulierende Progenitorzellen in geschädigte Organe wandern und dort zur Geweberegeneration beitragen. Allerdings ist dieses Prinzip der »Transdifferenzierung« umstritten und nicht zweifelsfrei nachgewiesen. In den letzten Jahren sind jedoch auch ruhende Progenitorzellen in verschiedenen Organen, z. B. in der Haut, im Herzen oder in der Niere, beschrieben worden [2–4]. Möglicherweise tragen diese »lokalen« Stammzellnischen wesentlich zur Regeneration von geschädigtem Gewebe bei, jedoch ist ihr Potential bisher nicht erforscht.

Experimentelle Studien zur Regeneration von Nierengewebe

In der Nephrologie sind unterschiedliche Strategien zur Regeneration von Nierengewebe vorstellbar, z. B. die Bildung von neuen Nephronen (ex vivo?) oder die Regeneration von geschädigtem Nierengewebe nach stattgehabter Schädigung durch multipotente gewebespezifische Progenitorzellen. Die Bildung von ganzen Nephronen ist wahrscheinlich nur aus relativ undifferenzierten totipotenten embryonalen Stammzellen möglich. Nur sie sind in der Lage, alle im Nephron vorhandenen Zelltypen praktisch »aus einem Guß« auszubilden. Eine kürzlich gemachte revolutionäre Entdeckung waren deshalb in Mäuseherzen ansässige Stammzellen, die in alle an der Bildung des Herzens beteiligten Zelltypen (Kardiomyozyten, glatte Gefäßmuskelzellen

und Endothelzellen) differenzieren können [2]. Unklar ist jedoch, ob es sich hier tatsächlich um inaktivierte (verborgene?) embryonale Stammzellen oder um relativ undifferenzierte Progenitorzellen handelt. Auch in Säugetiern wurden kürzlich ähnliche Zellen im Bereich der Nierenpapillen gefunden. Es ist vorstellbar, daß nach Untergang von Nierengewebe diese noch nicht genau charakterisierten Stammzellen zur Regeneration beitragen. In Haifischnieren wurde tatsächlich eine solche Regeneration bzw. sogar die Bildung von neuen Nephronen durch »residente« Stammzellen nachgewiesen [4]. Die Produktion von neuen Nephronen findet bei diesen Tieren in einem isolierten Abschnitt der Niere statt, der sogenannten »nephrogenen Zone« (Abb. 2). Beim Menschen ist mit der Geburt der Prozeß der Neubildung von Nephronen praktisch abgeschlossen. Die weitere Forschung auf diesem Gebiet ist darauf ausgerichtet, auch in der menschlichen Niere eventuell residente Stamm- bzw. Progenitorzellen zu identifizieren und deren kontrollierte Aktivierung zur Nierenregeneration zu ermöglichen [5].

Ergebnisse zahlreicher tierexperimenteller Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, daß Progenitorzellen aus dem Knochenmark zur Regeneration von geschädigtem Nierengewebe beitragen können. Die meisten dieser Untersuchungen wurden allerdings in Modellen des akuten Ischämie-/Reperfusionsschadens durchgeführt [6–13], Untersuchungen am Menschen wurden bisher (noch) nicht publiziert. Die experimentellen Befunde sind jedoch zum Teil widersprüchlich [12, 13]. Offen ist bisher z. B. die Frage, welche spezifischen Faktoren die Freisetzung von Progenitorzellen aus dem Knochenmark (oder eventuell auch aus anderen Organen?) zur Nierenregeneration begünstigen. Möglicherweise spielen bei der Rekrutierung und Differenzierung von Progenitorzellen im Blutkreislauf spezifische Faktoren wie Erythropoetin eine Rolle [14, 15]. Eigene Befunde und die anderer Arbeitsgruppen deuten auch darauf hin, daß bereits im Einsatz befindliche Therapeutika wie z. B. Statine oder Angiotensinrezeptorantagonisten adulte Progenitorzellen stimulieren können [16, 17]. Ein weiteres ungeklärtes Problem ist das Verständnis der Einwanderung von zirkulierenden Progenitorzellen in verletztes Gewebe – das sogenannte »Homing«. Nichtsdestotrotz sind in der Zukunft folgende regenerative therapeutische Ansätze in der Nephrologie denkbar:

D. Fliser
F. H. Bahlmann
H. Haller
Hannover

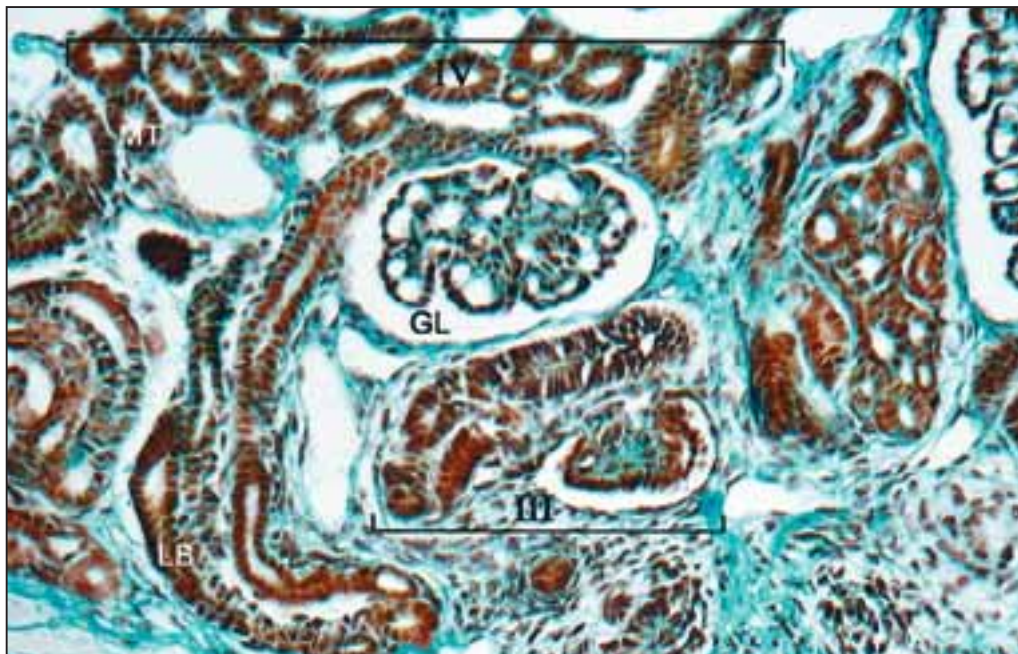


Abb. 2: Nierenentwicklung in der nephrogenen Zone beim Haifisch. Tubuläre Differenzierung in Segmente (III und IV) und Bildung von vaskulären Strukturen im neu entstandenen Glomerulus (GL).

1. Stimulation von Progenitorzellen aus dem Knochenmark (oder möglicherweise auch aus anderen Organen) nach Nierenschädigung durch Gabe von spezifischen Wachstumsfaktoren und deren Einwanderung in das geschädigte Gewebe.
2. Entnahme von Zellen aus dem Knochenmark zur gezielten Differenzierung und Proliferation in vitro und Reinfusion in die geschädigte Niere.
3. Bildung von neuem Nierengewebe ex vivo durch gut charakterisierte multipotente adulte Stammzellen.

Der Ansatz zur Generation von »künstlichem« Nierengewebe ex vivo beruht auf der Vorstellung, daß gewebespezifische Regenerationszellen isoliert und unter bestimmten Bedingungen in unterschiedliches Nierengewebe differenziert werden können. Tatsächlich sind erste bescheidene Erfolge erzielt worden, allerdings gibt es noch große Probleme bei der Konstruktion der komplizierten dreidimensionalen Struktur des Nephrons.

Fazit und Ausblick

Die Regeneration von Organgewebe ist seit antiken Zeiten ein Mythos, da offensichtlich ist, daß verschiedene Organe wie die Leber aber auch die Niere Möglichkeiten zur eigenen Regeneration besitzen. Bei Menschen ist bislang eine (geringfügige) Heilung von verletztem Gewebe durch Stammzellen nur bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt ge-

zeigt worden [18]. Bei zukünftigen Therapie-strategien ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Nutzung des regenerativen Potentials von Stammzellen geregelt erfolgen muß, um die unkontrollierte Proliferation dieser Zellen mit eventueller Tumorbildung zu verhindern.

Literatur

1. 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(3): 369–377.
2. Linke A, Muller P, Nurzynska D, Casarsa C, Torella D, Nascimbene A, Castaldo C, Cascapera S, Bohm M, Quaini F, et al: Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(25): 8966–8971.
3. Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, Martens TP, Al-Awqati Q: The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004;114(6):795–804.
4. Elger M, Hentschel H, Litteral J, Wellner M, Kirsch T, Luft FC, Haller H: Nephrogenesis is induced by partial nephrectomy in the elasmobranch *Leucoraja erinacea*. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1506–1518.
5. Lin F, Moran A, Igarashi P: Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005;115(7):1756–1764.
6. Poulosom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, Ryan E, Wyles S, Navaratnasah S, Jeffery R, Hunt T, Alison M, Cook T, et al: Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol* 2001;195(2):229–235.
7. Ito T, Suzuki A, Imai E, Okabe M, Hori M: Bone marrow is a reservoir of repopulating mesangial cells during glomerular remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2625–2635.

8. Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, Kim Y, Rosenberg ME: A role for extrarenal cells in the regeneration following acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62(4):1285–1290.
9. Lin F, Cordes K, Li L, Hood L, Couser WG, Shankland SJ, Igarashi P: Hematopoietic stem cells contribute to the regeneration of renal tubules after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1188–1199.
10. Kale S, Karihaloo A, Clark PR, Kashgarian M, Krause DS, Cantley LG: Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 2003;112(1):42–49.
11. Morigi M, Imberti B, Zoja C, Corna D, Tomasoni S, Abbate M, Rottoli D, Angioletti S, Benigni A, Perico N, et al: Mesenchymal stem cells are renoprotective, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1794–1804.
12. Duffield JS, Park KM, Hsiao LL, Kelley VR, Scadden DT, Ichimura T, Bonventre JV: Restoration of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest* 2005;115(7):1743–1755.
13. Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C: Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):F31–F42.
14. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, Boehm SM, Menne J, Haller H, Fliser D: Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004;103(3):921–926.
15. Togel F, Isaac J, Hu Z, Weiss K, Westenfelder C: Renal SDF-1 signals mobilization and homing of CXCR4-positive cells to the kidney after ischemic injury. *Kidney Int* 2005;67(5):1772–1784.
16. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, Rutten H, Fichtlscherer S, Martin H, Zeiher AM: HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001;108(3):391–397.
17. Bahlmann FH, de Groot K, Mueller O, Hertel B, Haller H, Fliser D: Stimulation of endothelial progenitor cells: a new putative therapeutic effect of angiotensin II receptor antagonists. *Hypertension* 2005;45(4):526–529.
18. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, et al: Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364(9429):141–148.

D. Fliser
F. H. Bahlmann
H. Haller
Hannover

Verfasser

Prof. Dr. D. Fliser
 Abteilung für Nephrologie
 Zentrum Innere Medizin
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover
 Deutschland
 E-Mail: fliser.danilo@mh-hannover.de