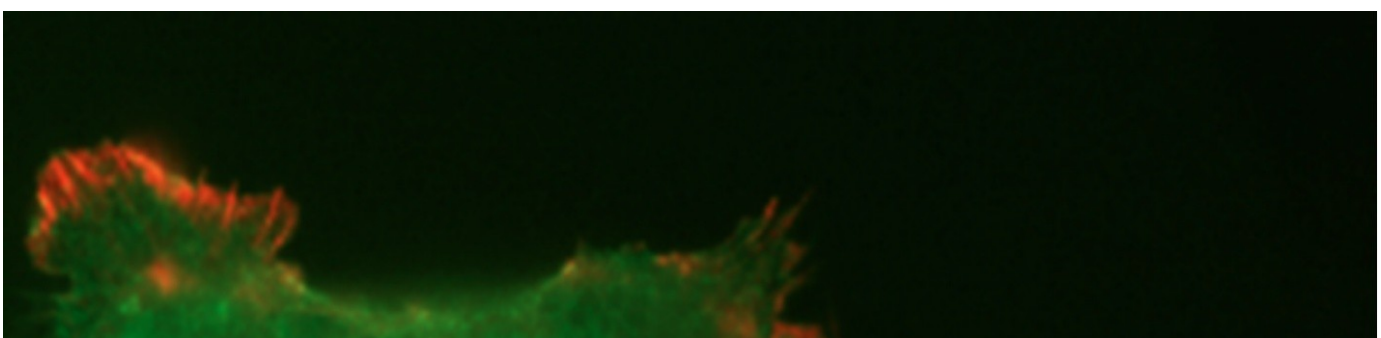


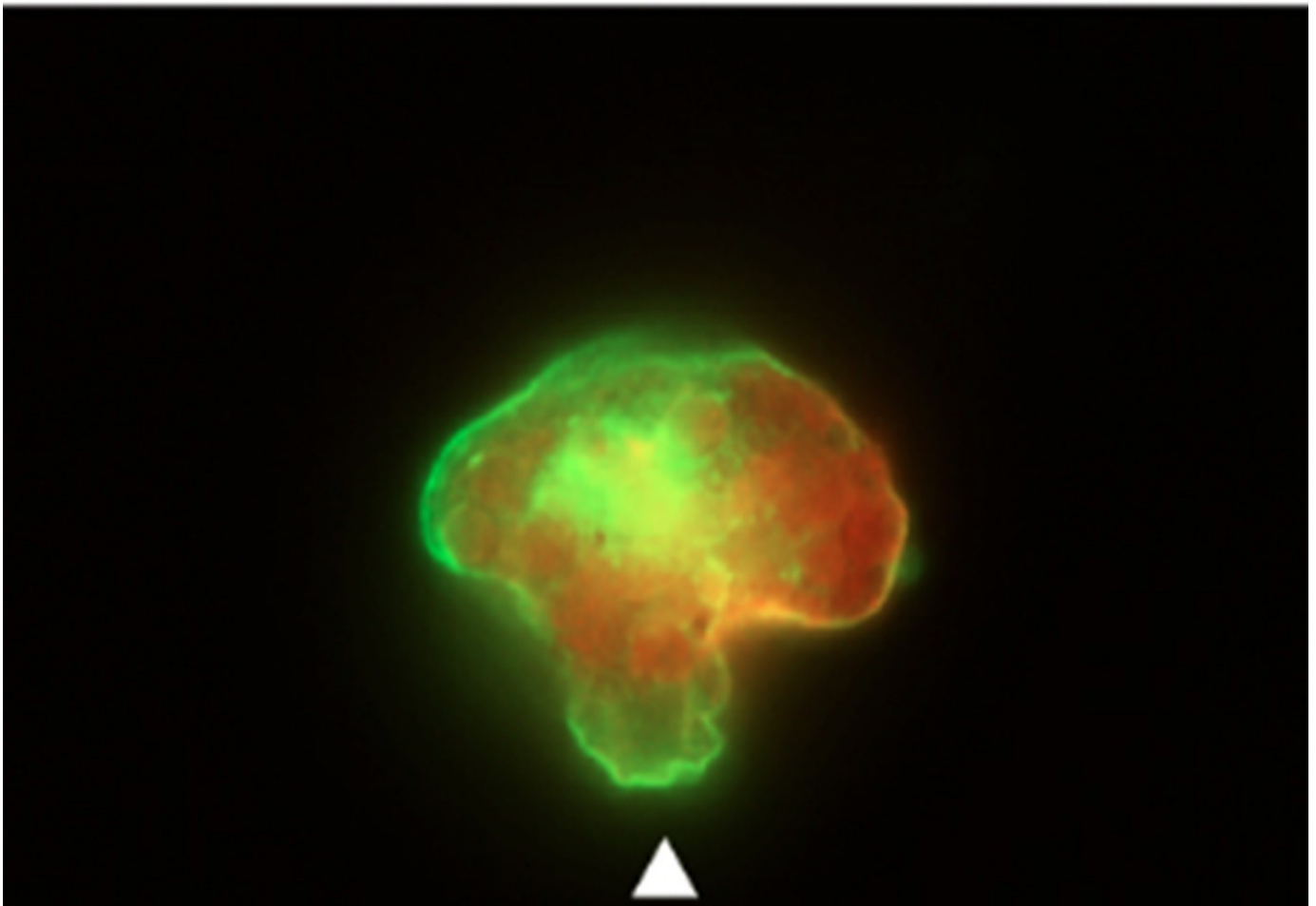
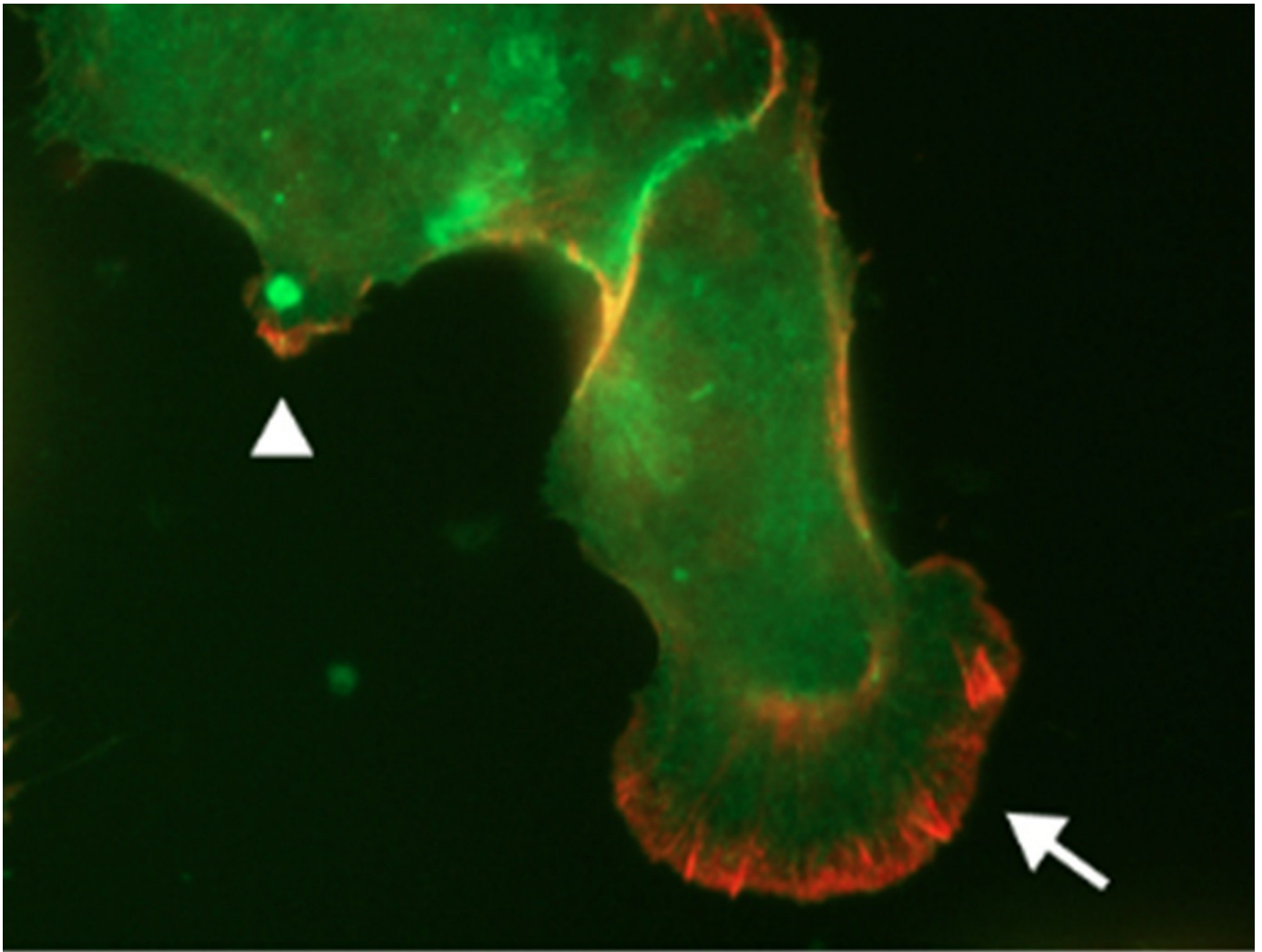
## Cadherine und Wnt-Signale - Zusammenhalt im Gewebe oder Wachstum und Dispersion?

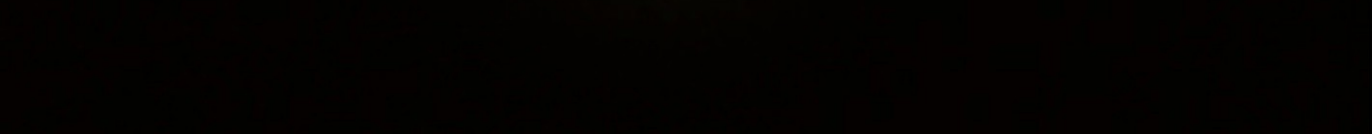
**Lange Zeit hatten Forscher eine klare Vorstellung: Die Proteine aus der Familie der Cadherine bilden einen molekularen Reißverschluss, der Zellen aneinander schweißen kann und so zum Beispiel Krebszellen daran hindert, auf Wanderschaft zu gehen. Heute zeigt sich, dass das Verhalten je nach Vertreter der Familie stark variiert und vom jeweiligen Interaktionspartner in der Zelle abhängt. Prof. Dr. Doris Wedlich und ihr Team vom Karlsruher Institut für Technologie (KIT) waren daran beteiligt herauszufinden, dass Cadherine auch andere Funktionen erfüllen können. Hinzu kommt, dass Cadherine mit dem Signalnetzwerk rund um das Molekül Wnt verschaltet sind. Und dieses erfüllt entscheidende Rollen in der Entwicklung und im Leben eines Organismus.**

Cadherine sind sogenannte Zelladhäsionsmoleküle. Sie sind in der Membran einer Zelle verankert und ragen aus ihr heraus in den extrazellulären Raum, wo sie mit identischen Molekülen einer Nachbarzelle wie zwei Zähne eines Reißverschlusses einrasten können. In Epithelgeweben, die den Abschluss etwa der Darmwand, der Lungenwand oder der Haut bilden, verkitten Bänder aus Cadherinen auf diese Weise die Zellen miteinander und bilden eine undurchlässige Barriere für Ionen, Wasser und andere Substanzen. Verliert eine Zelle die für diese Funktion wichtigen Moleküle (etwa durch eine Genmutation), dann löst sie sich aus dem Zellverband und geht auf Wanderschaft. "Genau das passiert zum Beispiel bei Krebszellen, und deshalb ist das Fehlen bestimmter Cadherin-Typen eines der Kriterien für eine schlechte Krebsdiagnose mit Metastasenbildung", sagt Prof. Dr. Doris Wedlich von der Abteilung für Zell- und Entwicklungsbiologie des Zoologischen Instituts am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). "Dabei sind Cadherine, die das Gewebe zusammenhalten, nur eine Seite der Medaille, denn in letzter Zeit findet man immer mehr Vertreter, die das Gegenteil, also ein Loslösen aus dem Gewebe und ein zielgerichtetes Wandern, sogar fördern."

### Der einzelne Cadherin-Typ und seine Interaktionspartner







Zellfortsätze sind charakteristisch für wandernde Zellen. Oben: Zellen, die Cadherin-11 besitzen, zeigen ausgeprägte Zellfortsätze mit Aktin-Filamenten (rot); unten: Zellen ohne Cadherin-11 bilden keine Zellfortsätze und kein Aktinfilament (rot). Grün: Grün fluoreszierendes Protein (GFP), eingesetzt zur Markierung von Zellen.

© Prof. Dr. Doris Wedlich.

Die Familie der Cadherine umfasst nach heutigem Stand über hundert Mitglieder. Wedlich und ihr Team haben in den letzten Jahren zusammen mit anderen Forschergruppen gezeigt, dass die Proteine trotz sehr ähnlicher und in der Evolution hoch konservierter Strukturmerkmale im Einzelnen unterschiedliches Verhalten an den Tag legen können.

Wichtig ist es offenbar, mit welchen anderen Proteinen sie wechselwirken. Ein Beispiel hierfür ist, dass Cadherin-11 die Wanderung von sogenannten Synoviazellen in das Knochengewebe stimuliert, wenn es mit dem Molekül Trio interagiert. Synoviazellen sind Bestandteil einer mehr oder weniger flüssigen Schicht, die das Innere von Gelenken auskleidet. Ihr Einwandern ins Knochenmark steht in Zusammenhang mit einer Arthrose. "In diesem Beispiel erfüllt ein Cadherin die genau entgegengesetzte Funktion wie im klassischen Fall", sagt Wedlich. "Es zeigt sich immer mehr, dass wir uns die einzelnen Cadherin-Typen und ihre jeweiligen Interaktionspartner im Einzelnen anschauen müssen."

Auch in Tumoren ist der Ausfall eines bestimmten Cadherin-Typs nicht allein verantwortlich für die Wanderlust. Forscher und Mediziner beobachten häufig einen Wechsel (einen sogenannten Switch) von einem Cadherin-Typ zu einem anderen, bevor eine Krebszelle ihre Sesshaftigkeit verliert. Eine der Fragen von Wedlich und ihrem Team lautet daher: Was macht das neue Cadherin genau?

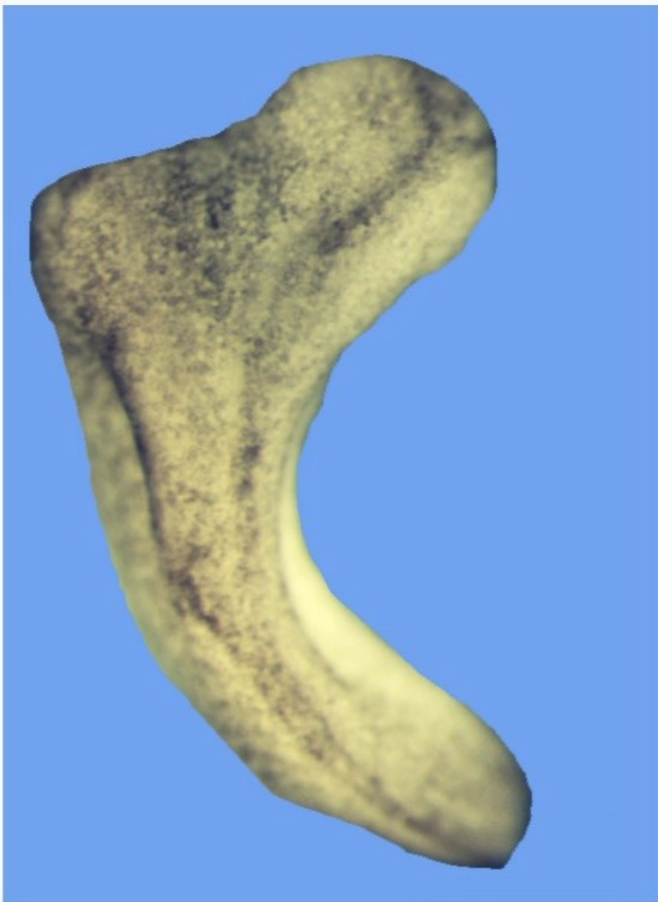
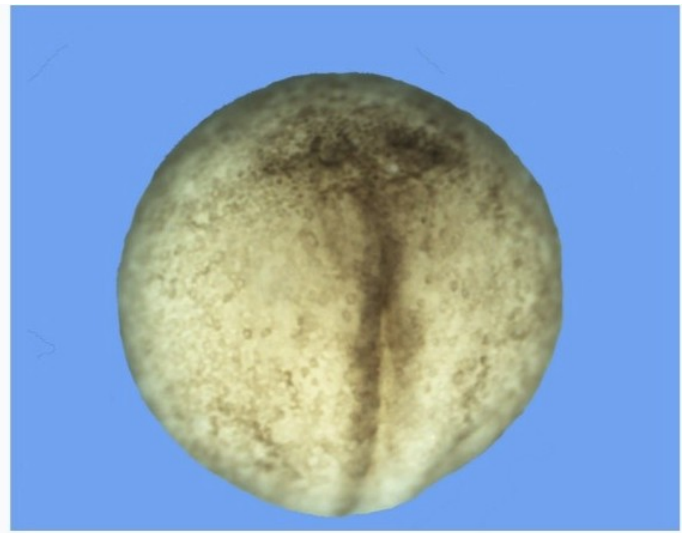
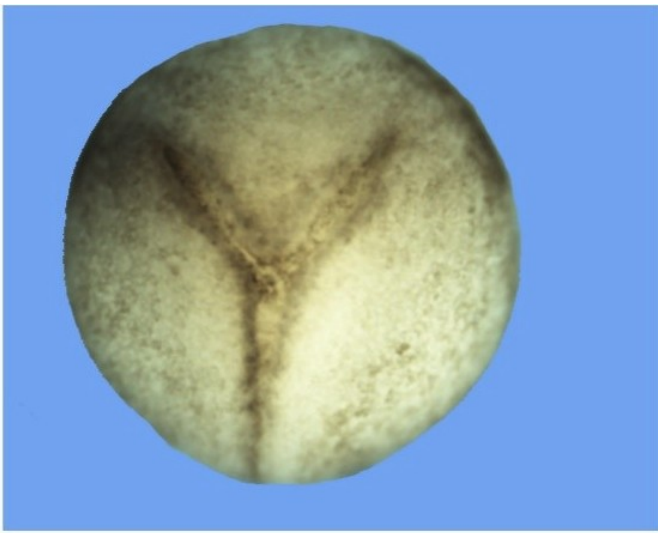
Cadherine werden auch gezielt in Bruchstücke gespalten. Cadherin-Fragmente können so in den Zellkern gelangen und dort in die Regulation der Genaktivierung eingreifen. Damit sind sie sogar am Signalgeschehen in einer Zelle beteiligt. Aus all diesen Gründen versuchen Wedlich und Co herauszufinden, was für die unterschiedlichen Eigenschaften von Cadherinen verantwortlich ist.

Außerdem bearbeiten sie ein zweites Forschungsgebiet, das eng verknüpft ist: Das Signalnetzwerk rund um das Molekül Wnt. Dieses Signalnetzwerk ist in allen mehrzelligen tierischen Organismen zu finden. Selbst in einem einfach aufgebauten Wasserpolyphen findet sich die gleiche Anzahl an Wnt-Molekülen wie im Menschen. Wedlich und ihr Team haben jüngst gezeigt, dass die Moleküle sich auch funktionell gleichen. Der kanonische, erst-entdeckte Wnt-Signalweg ist für eine korrekte Embryonalentwicklung entscheidend. Dutzende von Signalproteinen wirken zusammen, um zur richtigen Zeit die richtigen Gene im sich entwickelnden Tier ein- oder abzuschalten und damit die korrekte Bildung von Geweben wie dem Nervensystem oder dem Darm zu gewährleisten.

Heute ist klar, dass dieser sogenannte kanonische Wnt-Signalweg sich verzweigt. Drei verschiedene Seitenäste sind inzwischen neben dem ursprünglich entdeckten bekannt. Sie spielen bei der Wundheilung, bei der Entwicklung von Stammzellen oder in der Tumorgenese eine Rolle. Das ist der Grund, warum Forscher heute eher von einem Wnt-Signalnetzwerk sprechen. In dieses greifen auch Cadherine ein, indem sie um Bindungspartner konkurrieren. Eines der am kanonischen "Seitenast" beteiligten Moleküle ist  $\beta$ -Catenin, und dieses kann auch an Cadherine binden. Außerdem reguliert das Wnt-Signalnetzwerk die Expression von Cadherin-Genen. Alles hängt irgendwie zusammen.

## Welche Entwicklungsvorgänge sind gestört?

"Wenn in einem Tumor ein bestimmter Cadherin-Typ nicht mehr gebildet wird, dann verändert sich



Embryonen von *Xenopus laevis* und der Einfluss von Wnt-8. Links: Ist Wnt-8 vorhanden, so bildet sich im frühen Embryo eine Doppelachse. Rechts: Die Doppelachsenbildung wird aufgehoben durch die Zugabe des Wirkstoffs JW74, der die Wirkung von Wnt-8 abschaltet. Die obere Reihe zeigt Embryonen im Zeitraum von 36 Stunden, die untere Reihe im Zeitraum von 72 Stunden nach der Befruchtung.

© Prof. Dr. Doris Wedlich.

notwendigerweise auch das Gleichgewicht im Wnt-Signalnetzwerk, zum Beispiel, weil  $\beta$ -Catenin nicht mehr an dieses Cadherin binden kann und damit plötzlich frei verfügbar wird", sagt Wedlich. "Damit kann die Wnt-Signalwirkung überdurchschnittlich stark aktiviert werden, Moleküle werden vermehrt gebildet, die die Zellteilung anregen und die Zellwanderung stimulieren. Das alles kann dann Tumorwachstum und Metastasierung fördern."

In Experimenten an ihrem Modellorganismus *Xenopus laevis* (dem Südafrikanischen Krallenfrosch) manipulieren die Forscher um Wedlich daher während der Entwicklung des Tieres die Expression verschiedener Cadherine oder Schlüsselproteine im Wnt-Signalweg. Anschließend prüfen sie, welche Entwicklungsvorgänge gestört sind. Bei erhöhter Expression von  $\beta$ -Catenin oder Wnt-8 etwa entwickeln sich Embryonen mit zwei Köpfen und zwei Wirbelsäulen, einer doppelten Achse also. "Dieses einzigartige Testsystem nutzen wir, um verschiedene potenzielle Medikamente zu prüfen, die die Wnt-Signalwirkung und damit das Tumorwachstum und die Metastasierung eventuell verhindern", sagt Wedlich.

Neben den Experimenten am Frosch arbeiten Wedlich und Co in letzter Zeit zum Beispiel auch mit Mausstammzellen, um Cadherine und Wnt-Signalwege zu untersuchen, die für die Entwicklung der Alleskönner notwendig sind. Hierzu variieren sie in Kooperation mit Chemikern und Physikern vom KIT etwa die Zusammensetzung der Oberflächen in ihren Zellkulturschalen und bringen auf ihnen verschiedene Gradienten von Signalmolekülen oder Cadherinen auf.

Rund zwanzig Mitarbeiter umfasst die Gruppe, KIT-interne aber auch nationale und internationale Kooperationen sind für die Projekte unabdingbar. "Embryologie erfordert eine große Methodenbreite", sagt Wedlich. Allein kann eine Arbeitsgruppe diese Komplexität der Fragestellung und Vielfalt an methodischen Herangehensweisen nicht mehr abdecken. Mehr denn je ist heute eine fächerübergreifende Interdisziplinarität gefragt, sie weckt gegenseitiges Interesse und schafft neue Lösungsansätze.

---

## Fachbeitrag

24.10.2011

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Prof. Dr. Doris Wedlich

KIT (Karlsruher Institut für Technologie)

Zoologisches Institut

Zell- und Entwicklungsbiologie

Kaiserstr. 12

76131 Karlsruhe

Tel.: +49(0)721-608-4 3990

Fax: +49(0)721-608-4 3992

E-Mail: [doris.wedlich@kit.edu](mailto:doris.wedlich@kit.edu)