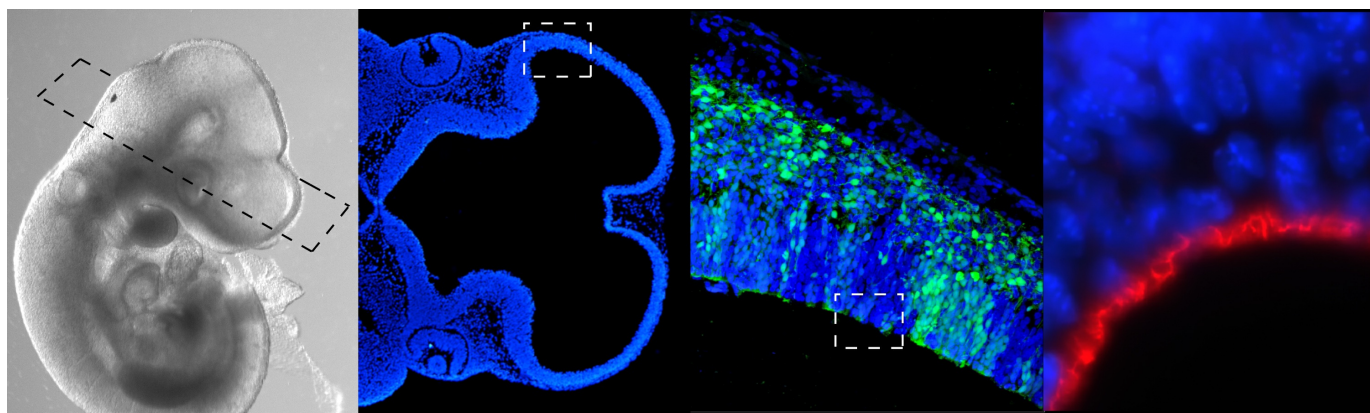


Cadherine - Zusammenhalten ist nicht alles

Ohne sie läuft schon im Embryo alles falsch - die Zelladhäsionsmoleküle aus der Superfamilie der Cadherine heften sowohl während der Entwicklung als auch im erwachsenen Organismus Zellen aneinander und geben den Geweben Halt, Form und Identität. Aber dem nicht genug. Die Experimente von Dr. Dirk Junghans und seinem Team der Universitätsklinik Freiburg zeigen, dass Zelladhäsion auch wichtige Signalwege vermitteln kann. Im embryonalen Gehirn zum Beispiel reguliert sie die Anzahl von neuronalen Stammzellen. Und auch bei Krebs spielt sie eine wichtige Rolle.

Cadherine sind Eiweiße, die im Inneren einer Zelle am Zellskelett verankert sind und über die Membran in den äußeren Raum hinausragen. Dort verbinden sie sich mit Cadherinen anderer Zellen. Wie ein Reißverschluss können sie ganze Zellflächen miteinander verschweißen. Das ist etwa für die Abschlussgewebe vieler Organe von Bedeutung. Ein Beispiel ist die äußerste Zone der Darmwand, die aus einer undurchlässigen Schicht eng miteinander verkitteter Zellen besteht, dem sogenannten Darmepithel. Diese strukturelle Funktion von Cadherinen war lange Zeit die einzig bekannte. „Inzwischen wissen wir aber, dass die Moleküle auch daran beteiligt sind, wichtige Signalprozesse zu regulieren“, sagt Dr. Dirk Junghans von der von Prof. Dr. Michael Frotscher geleiteten Abteilung für Neuroanatomie am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universitätsklinik Freiburg.



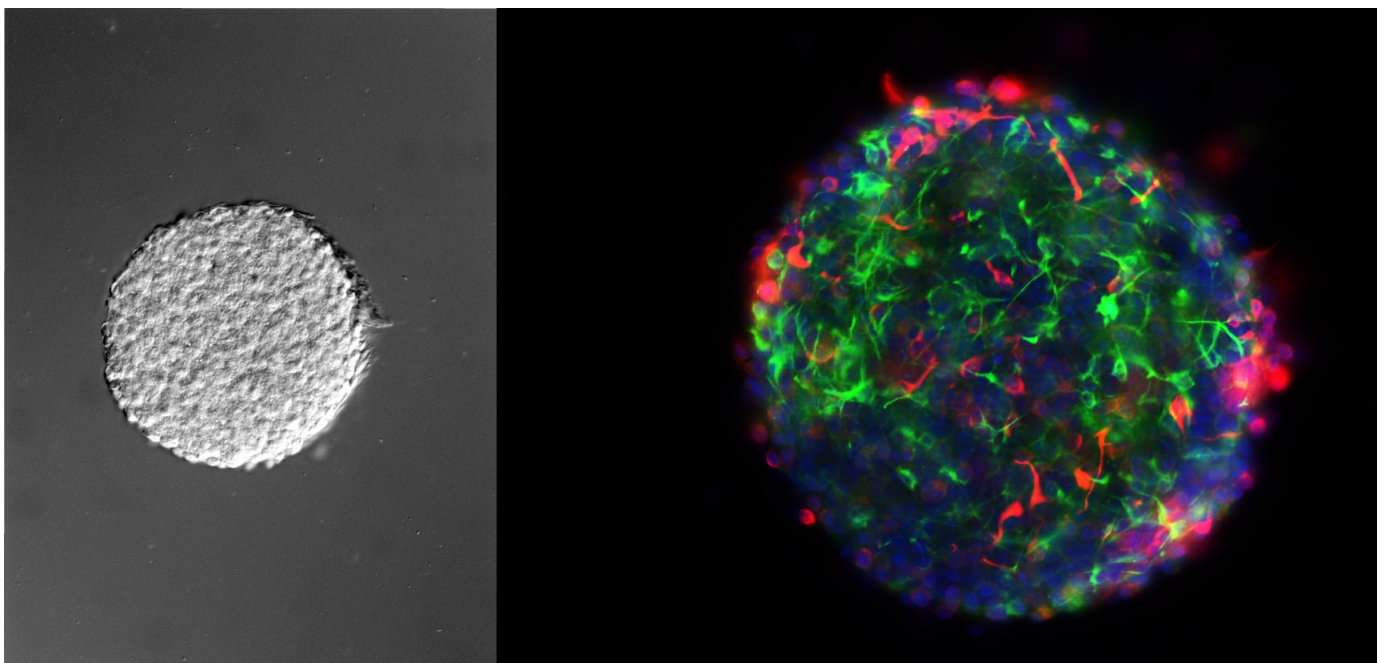
Ein neun Tage alter Mausembryo: In dem ersten Bildausschnitt sieht man einen Querschnitt auf der Höhe des späteren Kortex, im zweiten eine Vergrößerung, mit einzelnen markierten Neuroepithelzellen (grün), aus dem Neurone entstehen. Das letzte Bild der Serie zeigt eine weitere Vergrößerung mit dem rot angefärbten N-Cadherin.

© Dr. Dirk Junghans

Der Ursprung des Gehirns

Ein Beispiel ist schon die frühe Entwicklung von Mäusen. Der heranreifende Embryo ist noch kaum als Maus erkennbar, und schon muss Wichtiges entschieden werden. Welche Zellen sollen das Nervensystem bilden? Welche bleiben Stammzellen? Eine große Rolle bei dieser Entscheidung spielen die Zellen und Stammzellen des sogenannten Neuroepithels, einer Zellschicht, aus der später das Gehirn entsteht. Diese Zellen sind über Cadherine miteinander verknüpft. Sie teilen sich symmetrisch und bilden immer neue Stammzellen. Zu einem bestimmten Zeitpunkt teilen sie sich jedoch auch asymmetrisch. Eine Tochterzelle bleibt Stammzelle, die andere löst sich vom Epithelzellverband und wandert ins Gewebe ein. Sie wird zu einer Nerven- oder Gliazelle und somit Teil des Gehirns. Schalten Wissenschaftler durch genetische Manipulation die Zelladhäsion aus, dann verlieren die Zellen des Neuroepithels ihren Zusammenhalt und damit ihren Stammzellcharakter; der Embryo entwickelt dann kein Gehirn mehr.

Ob sich Stammzellen symmetrisch oder asymmetrisch teilen, ist derzeit Gegenstand intensivster Forschung. „Diese Entscheidung ist auch abhängig von einem Signalweg, der durch Moleküle der Wnt-Familie reguliert wird und welcher dafür sorgt, dass die Anzahl der Stammzellen und somit auch Neurone und Gliazellen reguliert wird“, sagt Junghans. „Cadherine interagieren irgendwie mit diesem Signalweg, aber bisher weiß niemand, wie.“ Junghans, der ursprünglich aus der Biochemie kommt, untersucht schon seit vielen Jahren Signalwege wie den Wnt-Weg in sich entwickelnden Mäusen und Hühnchen. Er und seine Mitarbeiter beherrschen das Methodenarsenal, das ihnen erlaubt, in ihren Modellorganismen und Zellkultursystemen ganz gezielt verschiedene Gene zu manipulieren und die Konsequenzen dieser Manipulation zu untersuchen. Die Cadherine sind für die Forscher interessant, weil eines der Proteine, das sie im Zellinneren an das Zellskelett koppelt, β -Catenin ist. Dieses Protein reguliert gleichzeitig auch den Wnt-Signalweg. „Ist β -Catenin der molekulare Schalter zwischen dem Zelladhäsionsapparat und den molekularen Netzwerken, die bestimmte Zellen zu Neuronen oder zu neuronalen Stammzellen machen?“, fragt Junghans. Eine komplizierte Frage. Durch gezieltes Aus- und Einschalten verschiedener Komponenten der beiden Systeme wollen die Wissenschaftler die Zusammenhänge erhellen.



Eine aus jeweils einer neuronalen Stammzelle entstandene Zellkugel in der Zellkultur, links im Licht-, rechts im Fluoreszenzmikroskop. Neurone sind rot und Gliazellen grün gefärbt.

© Dr. Dirk Junghans

Regeneration und Krebs

Ein Beispiel für solche Experimente ist ein Kollaborationsprojekt mit einem Team vom Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie. Die MPI-Forscher haben kürzlich ein Gen entdeckt, das normalerweise in Muskeln und Immunzellen eine Rolle spielt. Dieses Gen ist bei Mäuseembryonen auch ein negativer Regulator für die Anzahl der gebildeten Neurone. „Fehlt dieses Gen, haben die Tiere ein riesiges Gehirn“, sagt Junghans. Er und sein Team fanden heraus, dass das Proteinprodukt des Gens mit den Komponenten des Zellskeletts interagiert. Mit denjenigen Komponenten, über die auch die Cadherine im Zellinneren verankert sind. Weitere Experimente zeigten, dass das Gen die Anzahl der neuronalen Stammzellen im Neuroepithel regulieren kann: Schalteten die Forscher es aus, dann ernteten sie eine viel größere Anzahl der Alleskönner. Auch hier greift das Adhäsionssystem also in das Zellschicksal ein. Aber wie?

Prinzipiell können Zelladhäsionsmoleküle die Signaltransduktion in sich entwickelnden Geweben auf zwei Wegen beeinflussen. Zum einen allein durch ihre strukturelle Rolle. Indem sie zwei Zellen ganz nah aneinander binden, verkürzen sie die Strecke zwischen ihnen und erlauben den Austausch von Signalmolekülen. Auf der anderen Seite können auch Komponenten des Adhäsionsapparates selbst die Signaltransduktion regulieren, wie etwa das erwähnte β -Catenin. Die genauen Zusammenhänge wollen Junghans und sein Team in Zukunft besser verstehen lernen. Das könnte nicht nur in der entwicklungsbiologischen Grundlagenforschung von Interesse sein. Junghans sieht durchaus auch medizinisches Anwendungspotenzial. „Cadherine und Moleküle wie Wnt oder β -Catenin spielen zum Beispiel in der Tumorbilogie eine wichtige Rolle“, sagt er. Verliert eine Tumorzelle etwa die Fähigkeit, E-Cadherin zu bilden, kann sie sich vom festen Tumorverband lösen und geht auf Wanderschaft. Viele Krebsforscher vermuten, dass so Metastasen entstehen. Und auch die Stammzellforschung könnte profitieren. Denkbar wäre, dass Forscher in ferner Zukunft lernen, Stammzellen mithilfe molekularer Signale zu kontrollieren. Damit würde vielleicht die Regeneration von verletzten Geweben möglich.

Fachbeitrag

10.09.2009

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Dirk Junghans
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Universität Freiburg
Albertstraße 177
9104 Freiburg
Tel.: +49-761-203-5077
Fax: +49-761-203-5071
E-Mail: dirk.junghans(at)anat.uni-freiburg.de