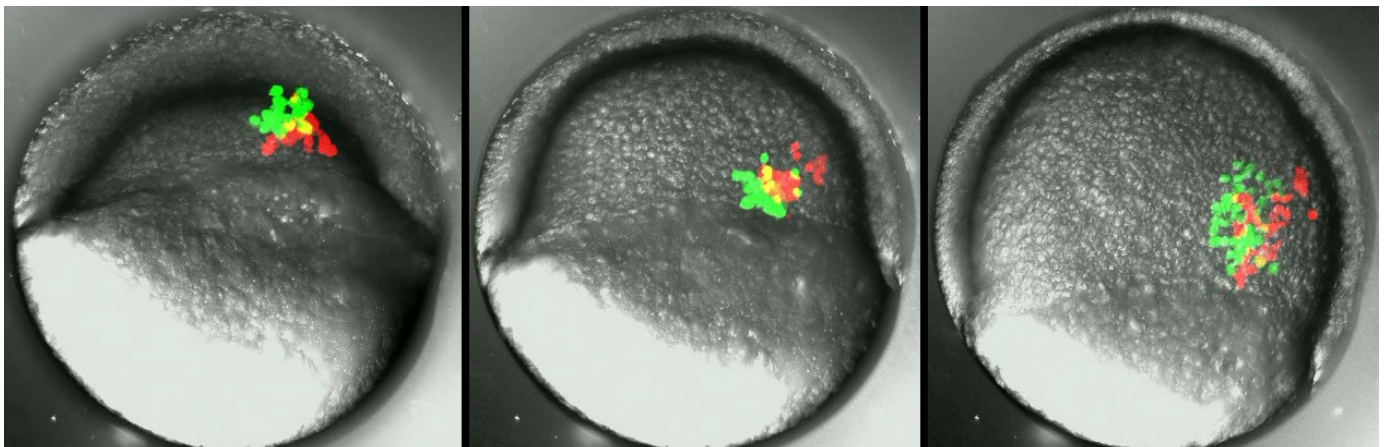


Die erste große Zellwanderung

Es ist von eminenter Bedeutung, dass Zellen beieinander bleiben, wo es deren Funktion verlangt. Dies ist in Zellverbänden wie einem Organ, etwa beim Herz oder der Leber der Fall. Genauso wichtig ist es aber vorher, dass Zellen sich irgendwann in ihrer Entwicklung auf den Weg machen und wandern, um beispielsweise ein solches Organ zu bilden. Prof. Dr. Wolfgang Driever vom Institut für Biologie I der Universität Freiburg hat mit seinem Team die molekularen Mechanismen aufgeklärt, die eine Grundlage für die ersten Zellbewegungen im Embryo des Zebrafisches (*Danio rerio*) liefern. Diese Erkenntnisse sind für die biomedizinische Forschung entscheidend - zum Beispiel für das Verständnis der Wundheilung oder der Krebsentstehung.

Man stelle sich einen Organismus vor, in dem nie Zellwanderung stattgefunden hat. Das Ergebnis wäre eine einfache Kugel. Wir alle starten unser Leben als Kugeln, denn die Organisation in den frühen Stadien der Embryogenese ist dadurch charakterisiert, dass alle Zellen mit ihren Nachbarzellen verbunden sind und es nach der Teilung vorerst auch bleiben. Verantwortlich für diese Haftung ist E-Cadherin (engl.: 'epithelial calcium dependent adhesion'), ein transmembranes Adhäsionsprotein. E-Cadherin stabilisiert die Zell-Zell-Kontakte. Ist es stark reduziert, fallen die Blastomeren auseinander und der Embryo stirbt. Ist nur ein bisschen weniger E-Cadherin im frühen Embryo vorhanden als üblich, kann es passieren, dass sich Doppelachsenfische bilden, die ähnlich wie siamesische Zwillinge einen gemeinsamen Rumpf besitzen. „Interessanterweise muss gerade diese Adhäsion sehr gut reguliert sein, damit die Zellen sich auch bewegen können“, erklärt Prof. Dr. Wolfgang Driever, Lehrstuhlinhaber der Entwicklungsbiologie am Institut für Biologie I der Universität Freiburg.

Ohne Bewegung keine Keimblätter



Wanderung rot und grün fluoreszent markierter Zellen im Zebrafischembryo während der Gastrulation innerhalb von 2 Stunden.

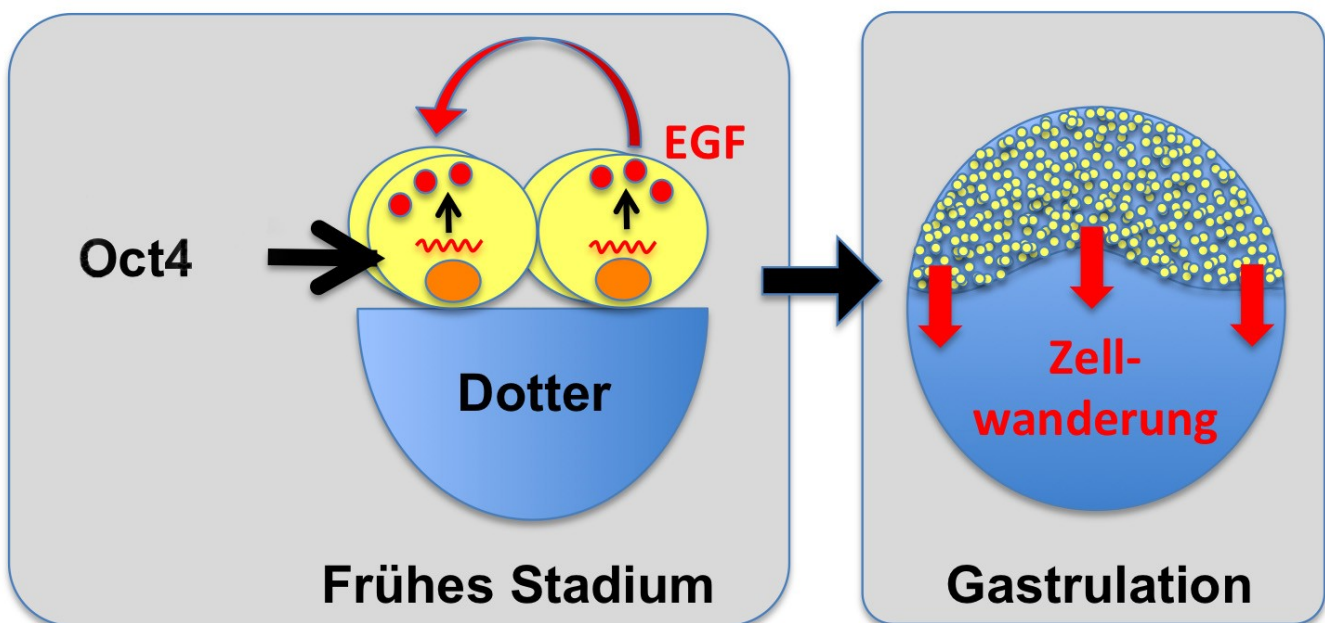
© Prof. Dr. Wolfgang Driever, Universität Freiburg

Für die weitere Entwicklung eines jeden Tieres (Gastrulation) muss Zellbewegung stattfinden, da sich sonst höhere Strukturen wie die drei Keimblätter (Ektoderm, Endoderm und Mesoderm) nicht bilden können. Diese sind die Grundlage für die Entstehung aller unserer Organe. „Um aus dieser kugelförmigen Organisation in die Keimblattstruktur zu kommen und um eine lange Körperachse zu bilden, müssen Zellen wandern, sich strecken und verschieben“, weiß Driever.

Das gesamte Wachstum und die Regeneration hängen von der Zellwanderung ab. Die Zellen stammen aus engen Bereichen, wo sie entstehen, und müssen in Areale wandern, wo sie gebraucht werden. „Allein die Tatsache, dass es später innere im Vergleich zu äußeren Organen gibt, entsteht daraus, dass Zellen einwandern und diese nach der Einwanderung andere Eigenschaften haben als vorher“, so der Embryologe.

Der Fischembryo ist ein beliebtes Modell, da hier Zellbewegungen besonders gut im lebenden Organismus beobachtet werden können. Das Team um Driever erkannte einen prinzipiellen molekularbiologischen Mechanismus, wie Zellen aus einem statischen Zusammenhang umprogrammiert werden, sodass sie wandern können. Beachtlich ist, dass die erste große Zellwanderung im Zebrafischembryo nicht per Genregulation gesteuert wird. Ihm werden alle erforderlichen Faktoren schon von der Mutter quasi mit in die Wiege, also ins Ei gelegt, damit sie gleich da sind, wenn etwa zwei Stunden nach der Befruchtung die Wanderung losgehen soll. Damit ist gewährleistet, dass es zu keiner Verzögerung kommt. Bei dem als Epibolie bezeichneten Vorgang wandern die Zellen des entstehenden Fisches um den Dotter herum, bis sie ihn ganz umschließen und die Körperachse gebildet wird. Beteiligt an diesem Ereignis sind drei Komponenten: die E-Cadherine, der Transkriptionsfaktor Oct4 und der Epidermale Wachstumsfaktor EGF.

Dynamischer Vesikelverkehr ist das Geheimnis



Stammzellfaktor Oct4 kontrolliert die EGF Expression und damit den Transport von E-Cadherin in Vesikeln. Die Folge: Zellwanderung im Embryo.

© Prof. Dr. Wolfgang Driever, Universität Freiburg

Die E-Cadherine können als Klebstoff von innen nach außen in der Membran hängen und mit Nachbarzellen interagieren, wenn sie Zellverbände formen. Was aber passiert, wenn die Zellen anfangen, sich aus diesen Verbänden zu lösen und auf Wanderschaft gehen? Die Klebproteine können auch im Zuge des Recyclings über Endosomen (Lipidbläschen) ins Zellinnere und wieder zurück zur Membran geführt werden. So entsteht ein dynamisches Gleichgewicht, in dem die E-Cadherine immer mal wieder in der Zelle und ebenso auf der Oberfläche erscheinen.

Driever und seine Mitarbeiter zeigten sich überrascht, denn: „Wir hatten erwartet, dass das E-Cadherin weniger werden muss, damit die Zellen wandern können. Gesehen haben wir aber, dass es zwar in der Entwicklung ein wenig abnimmt, aber dieses Wenigerwerden nicht der Haupteffekt der Zellwanderung ist.“ Hingegen konnten sie zeigen, dass EGF, dessen Bildung von Oct4 reguliert wird, dafür verantwortlich ist, dass E-Cadherin am Endosomenverkehr teilnimmt und die Endosomen mit dem Klebemolekül beladen werden.

So wird dafür gesorgt, dass E-Cadherin rascher von der Zellmembran weg und wieder hin transportiert wird. Lediglich das statische E-Cadherin auf der Oberfläche ist verringert. Es entstehen sozusagen dynamische neue E-Cadherin-Füßchen, mit denen sich die Zelle auf den Weg machen kann. „Um überhaupt wandern zu können, müssen Zellen ihre Bindungsstellen erst mal lösen, damit sie wieder neue Adhäsionsstellen bilden können“, erzählt Driever, „sie kleben sich mit ihren Füßchen an Nachbarzellen, ziehen sich an ihnen entlang, und dafür brauchen sie immer neues E-Cadherin in der Membran.“ Obwohl die Summe vom Adhäsionsprotein innerhalb der Zelle etwa gleich bleibt, ist jetzt eine große Dynamik da, die bewirkt, dass die Zellen effizient wandern können.

Zellwanderung: nicht immer ein Segen

Der Mechanismus, wie eine Zelle prinzipiell aus ihrem statischen Zustand heraus umprogrammiert wird, so dass sie zu wandern anfängt, hat in vielen Bereichen eine große Bedeutung. Der SFB 850, in den das Forschungsprojekt eingebettet ist, fokussiert genau darauf, im Krebs zu verstehen, was Krebszellen invasiv werden lässt. Driever und seine Kollegen fragen sich, welche Faktoren dazu führen, dass Krebszellen im Organismus wandern und Metastasen bilden. So gibt es beispielsweise Mutanten, in denen der EGF-Rezeptor (EGFR) defekt ist und sich auch ohne Ligand immer im aktiven Zustand befindet. Die Vermutung liegt nahe, dass der dadurch angetriebene Vesikelverkehr auch eine verstärkte Wanderlust der Zellen bewirkt. „Tatsächlich ist es so, dass EGFR-Mutationen sehr eng mit vielen Krebsarten und deren Invasivität verbunden sind“, sagt Driever. „Hier könnte es sein, dass jene Kräfte, die auch im Embryo die Zellwanderung einleiten, in manchen Krebsarten dazu beitragen, dass maligne Eigenschaften ausgeprägt werden.“

Für den Stammzellfaktor Oct4 konnte indes gezeigt werden, dass er in jedem Cocktail aus verschiedenen Stoffen vorhanden sein muss, wenn induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) hergestellt werden. Für die Regenerationsmedizin ist er deshalb von großer Bedeutung. Allerdings muss das ganze Miteinander noch besser verstanden werden. „Pluripotente Stammzellen sind sowohl gut und wichtig als auch gefährlich“, urteilt der Zebrafischexperte, „sie müssen immer in Schach gehalten werden.“ Denn während gewebespezifische Stammzellen, die nur einen bestimmten Zelltyp bilden können, stets in kontrollierten Stammzellnischen verbleiben, wachsen und gedeihen embryonale und induzierte pluripotente Stammzellen wächterunabhängig ohne Nischen. Damit haben sie auch immer das Potenzial, Krebs zu bilden. Driever baut darauf, die Regulationsmechanismen der Pluripotenz besser zu verstehen und zwar „in der Hoffnung, das wilde Biest Stammzelle vielleicht irgendwann besser bändigen zu können“, wie er sagt.

Fachbeitrag

08.04.2013

sh

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Wolfgang Driever

Institut für Biologie I

Entwicklungsbiologie

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Hauptstr.1

79104 Freiburg

Tel.: 0761/ 203-2587

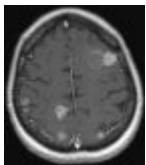
Fax: 0761/ 203-2597

E-Mail: [driever\(at\)biologie.uni-freiburg.de](mailto:driever(at)biologie.uni-freiburg.de)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Modellorganismen



Metastasierung von Tumoren



Regenerative Medizin nutzt patienteneigene Ressourcen

