

Nr. 07

15. Februar 2016 (Koh)

Krebsgen kontrolliert Stammzellen in der frühen Embryonalentwicklung

Um ihre Jungen zu einem möglichst günstigen Zeitpunkt zur Welt zu bringen, legen viele Tierarten bei der Entwicklung ihrer Embryonen eine Pause ein. Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Stammzell-Institut HI-STEM zeigten, dass dieser Vorgang vom Krebsgen MYC gesteuert wird. Wird MYC abgeschaltet, so fallen embryonale Stammzellen und frühe Embryonen der Maus in einen reversiblen biochemischen Schlafzustand. Davon unbeeinträchtigt bleibt jedoch ihre Fähigkeit, zu allen verschiedenen Zellarten des Körpers zu differenzieren. Nach Reaktivierung von MYC können sich die schlafenden Embryonen zu gesunden Tieren weiterentwickeln. Die Ergebnisse sind gerade im Fachmagazin „Cell“ veröffentlicht.

Nach einer Tragzeit von rund zehn Monaten werden Rehkitze im Frühsommer geboren – wenn es warm ist und das Nahrungsangebot für die Mutter reichhaltig. Eigentlich würden für die Entwicklung der Embryonen sechs Monate ausreichen, doch dann kämen die bei der Paarung im Spätsommer gezeugten Jungtiere bereits im Winter zur Welt. Also verlängert die Natur die Tragzeit durch eine hormongesteuerte Entwicklungspause der frühen Embryonen. Viele Tierarten passen so ihre Fortpflanzung den Umweltbedingungen an. Wissenschaftler sprechen von Keimruhe oder Diapause.

Bei seiner Forschung an embryonalen Stammzellen der Maus entdeckten Andreas Trumpp und seine Kollegen nun den Faktor, der diese Entwicklungspause steuert. Trumpp leitet sowohl eine Forschungsabteilung im DKFZ als auch das von der Dietmar Hopp Stiftung geförderte Heidelberger Institut für Stammzelltechnologie und Experimentelle Medizin (HI-STEM gGmbH) im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Für viele Krebsarten gilt: Je mehr MYC sie produzieren, desto aggressiver wachsen die Tumoren. Den Wissenschaftlern war aufgefallen, dass MYC auch in embryonalen Stammzellen aktiv ist. Um herauszufinden, welche Rolle das Gen hier spielt, gewannen die Forscher embryonale Stammzellen aus Mäusen, deren beide MYC-Gene (c-MYC und N-MYC) sie gezielt ausschalten konnten. Die resultierenden embryonalen MYC-negativen Stammzellen drosselten sehr stark die Aktivität jener Gene, die für Zellteilung, Zellwachstum und Stoffwechsel eine Rolle spielen. Jedoch blieben die schlafenden Zellen am Leben und behielten ihre Stammzell-Identität bei: Sie bildeten unverändert die wichtigen „Stammzell-Faktoren“, die es ihnen ermöglichen, sich zu den mehr als 200 verschiedenen Zelltypen des Körpers auszudifferenzieren.

Dieser biochemische Schlafzustand war reversibel, wie die Wissenschaftler mit Hilfe eines MYC-blockierenden Wirkstoffs zeigen konnten. Direkt nach dem Absetzen des Hemmstoffs begannen die Zellen wieder mit der RNA-, Protein- und DNA-Synthese und konnten sich unbegrenzt vermehren.

MYC-Blockade führt zu Entwicklungspause der Embryonen

„Der biochemische Schlaf der MYC-negativen Stammzellen hat uns stark an den Prozess der Diapause erinnert, der bisher komplett unverstanden ist“, sagt Roberta Scognamiglio, die Erstautorin der Studie. „Auch dabei fallen die frühen Embryonen, so genannte Blastozysten, vor der Einnistung in der Gebärmutter in einen schlafähnlichen Zustand ohne Wachstum und nahezu ohne Stoffwechsel.“ Um herauszufinden, ob diese beiden Phänomene dieselbe Ursache haben, verglichen die Forscher die Aktivität aller Gene in

MYC-negativen embryonalen Stammzellen mit denen in pausierenden Mäuse-Blastozysten. In beiden Fällen waren neben MYC dieselben Gengruppen inaktiviert, hauptsächlich solche Erbanlagen, die die Proteinsynthese und das Zellwachstum kontrollieren. Die Stammzell-Faktoren dagegen wurden unverändert produziert.

Behandelten die Forscher normale Blastozysten in der Kulturschale mit dem MYC-Hemmstoff, so verfielen in einen Diapause-ähnlichen Zustand. Wurden diese schlafenden Embryonen anschließend in Leihmütter-Mäuse übertragen, wuchsen sie zu normalen Jungtieren heran.

„Um die Diapause einzuleiten oder um embryonale Stammzellen in einen Schlafzustand zu versetzen, reicht es also aus, das Krebsgen MYC abzuschalten. Das Potential der Stammzellen wird dadurch nicht beeinträchtigt. Es handelt sich hier um eine sehr spezielle Eigenschaft von Stammzellen, denn alle anderen Zelltypen sterben nach MYC-Blockade“, fasst Andreas Trumpp zusammen.

Trumpp hält es für wahrscheinlich, dass MYC auch auf Krebsstammzellen einen unheilvollen Einfluss ausüben kann, vor allem auf die schlafenden Metastasen-Stammzellen. Bei ihrer Wanderung über die Blutbahn in fremde Organe können sie unter den Einfluss von Signalmolekülen geraten, wie sie etwa bei Entzündungen entstehen. Diese könnten ihre MYC-Produktion der Schläfer wieder ankurbeln und dazu führen, dass sie zu Metastasen auswachsen. „Wir versuchen nun Strategien zu entwickeln, um mit einer MYC Blockade auch solche gefährlichen Schläferzellen anzugreifen“, sagt der Stammzellforscher.

Ein Bild zur Pressemitteilung steht im Internet zur Verfügung:

<http://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2016/bilder/Trumpp-Cell-003.jpg>

BU: Schlafende Maus-Blastozyste, Quelle: Andreas Trumpp, DKFZ/HI-STEM

Roberta Scognamiglio, Nina Cabezas-Wallscheid, Marc Christian Thier, Sandro Altamura, Alejandro Reyes, Áine M. Prendergast, Daniel Baumgärtner, Larissa S. Carnevalli, Ann Atzberger, Simon Haas, Lisa von Paleske, Thorsten Boroviak, Philipp Wörsdörfer, Marieke A. G. Essers, Ulrich Kloz, Robert N. Eisenman, Frank Edenhofer, Paul Bertone, Wolfgang Huber, Franciscus van der Hoeven, Austin Smith and Andreas Trumpp: Myc Depletion Induces a Pluripotent Dormant State Mimicking Diapause. CELL 2016, DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.033

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen im DKFZ, wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach neuen Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Methoden, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Krebsinformationsdienstes (KID) klären Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Heidelberg hat das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg eingerichtet, in dem vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik übertragen werden. Im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), einem der sechs Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung, unterhält das DKFZ Translationszentren an sieben universitären Partnerstandorten. Die Verbindung von exzellenter Hochschulmedizin mit der hochkarätigen Forschung eines Helmholtz-Zentrums ist ein wichtiger Beitrag, um die Chancen von Krebspatienten zu verbessern. Das DKFZ wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert und ist Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren.

Ansprechpartner für die Presse:

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42-2854
F: +49 6221 42-2968
E-Mail: S.Seltmann@dkfz.de

Dr. Sibylle Kohlstädt
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2843
F: +49 6221 42 2968
E-Mail: S.Kohlstaedt@dkfz.de

E-Mail: presse@dkfz.de

www.dkfz.de