

Am Beginn des Lebens hält der Embryo das Steuer in der Hand

Überraschenderweise hat der Embryo in seinen frühesten Entwicklungsstadien die Fähigkeit, die künftige Plazenta zu ernähren und der Gebärmutter Anweisungen zu geben, damit sie sich einnisten kann. Diese Erkenntnis konnte das Labor von Nicolas Rivron am IMBA anhand von „Blastoiden“, also aus Stammzellen gebildeten In-vitro-Modellen von Embryos, gewinnen. Die jetzt in Cell Stem Cell veröffentlichten Ergebnisse könnten zu einem besseren Verständnis der menschlichen Fertilität beitragen.

Wer kümmert sich um wen am Anfang des Lebens?

Die Plazenta und die Gebärmutter nähren und schützen den Fötus. Aber die Situation im sehr frühen Entwicklungsstadium, wenn die Blastozyste noch in der Gebärmutter schwimmt, war bisher unklar. Nun hat die Forschungsgruppe von Nicolas Rivron am IMBA (Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften) anhand von Blastoiden grundlegende Prinzipien der frühen Entwicklung aufgedeckt.

Blastoide sind In-vitro-Modelle der Blastozyste, des Säugetierembryos in den ersten Tagen nach der Befruchtung. Diese Embryo-Modelle wurden vom Rivron-Labor zunächst aus Maus-Stammzellen (Nature, 2018) und dann aus menschlichen Stammzellen (Nature, 2021) entwickelt. Blastoide bieten eine ethische Alternative zur Verwendung von Embryonen für die Forschung und ermöglichen vor allem zahlreiche Entdeckungen.

Nun haben Blastoide ein „Huhn oder Ei“-Dilemma gelöst. Anhand von Mäuseblastoiden fanden die Forscher heraus, dass der frühe Embryo (~10 Zellen) den zukünftigen Plazenta-Teil (~100 Zellen) anweist, sich zu bilden und das Gebärmuttergewebe zu verändern.

„Auf diese Weise investiert der Embryo in seine eigene Zukunft: Er fördert die Bildung der Gewebe, die in Folge für seine Entwicklung sorgen werden. Der Embryo hat die Kontrolle, indem er den Aufbau einer Umgebung steuert, in der er gut gedeihen kann“, erklärt Nicolas Rivron.

Tatsächlich entdeckte das Forschungsteam mehrere molekulare Botenstoffe, die von den wenigen Zellen, aus denen sich der zukünftige Fötus entwickelt (den Epiblasten), abgesondert werden. Die ForscherInnen stellten fest, dass diese Botenstoffe den anderen Zellen, den Trophoblasten, die später die Plazenta bilden, mitteilen, dass sie sich selbst erneuern und vermehren sollen: zwei Eigenschaften von Stammzellen, die für das Wachstum der Plazenta unerlässlich sind.

Die ForscherInnen fanden außerdem heraus, dass diese molekularen Botenstoffe die Trophoblasten dazu veranlassen, zwei weitere Moleküle, WNT6 und WNT7B, abzusondern. WNT6 und WNT7B wiederum weisen die Gebärmutter an, die Blastozyste zu umschließen. „Die Beteiligung der WNT-Moleküle an der Reaktion der Gebärmutter war bereits bekannt. Jetzt können wir aber zeigen, dass es sich bei diesen Signalen um WNT6/7B handelt und dass sie von den Trophoblasten der Blastozyste produziert werden, um der Gebärmutter das Signal zu geben, dass sie reagieren soll. Das könnte von großer Bedeutung sein, denn wir haben nachgewiesen, dass diese beiden Moleküle auch von den Trophoblasten der menschlichen Blastozyste exprimiert werden“, erklärt Nicolas

Rivron.

Das Team hat seine Erkenntnisse unter anderem dadurch gewonnen, dass es Maus-Blastoide in einem In-Vivo-Einnistungsmodell in der Maus-Gebärmutter untersuchte. „Ich war sehr überrascht von der Effizienz, mit der sich unsere Blastoide in der Gebärmutter einnisteten. Und indem wir die Eigenschaften der Trophoblasten innerhalb der Blastoide veränderten, einschließlich der Sekretion von WNT6/7B, konnten wir die Größe der Fruchthöhle deutlich verändern“, erklärt der Co-Erstautor Jinwoo Seong, ein Postdoktorand im Labor von Rivron, der diese Experimente durchführte.

Einnistung als kritischer Faktor

Bei menschlichen Schwangerschaften ist die Einnistung der kritische Faktor: Ungefähr 50 % der Schwangerschaften scheitern bereits zu diesem Zeitpunkt. Da die von Rivron und seinem Team identifizierten Moleküle WNT6 und WNT7B auch in menschlichen Blastozysten vorkommen, könnten ihre neuen Erkenntnisse erklären, warum es manchmal schief geht. „Wir wiederholen diese Experimente derzeit mit menschlichen Blastoiden und Gebärmutterzellen in der Petrischale, um abschätzen zu können, ob diese grundlegenden Entwicklungsprinzipien auch im frühen Entwicklungsstadium im Menschen erhalten sind. Diese Entdeckungen könnten sowohl zur Verbesserung der IVF-Verfahren und zur Entwicklung von Fruchtbarkeitsmedikamenten als auch zu neuartigen Verhütungsmitteln beitragen“, stellt Nicolas Rivron in Aussicht.

Die Teamarbeit wurde von zwei weiteren Co-Erstautoren durchgeführt: Javier Frías Aldeguer, ein ehemaliger Doktorand, und Viktoria Holzmann, eine derzeitige Doktorandin. „Das Verständnis dieser grundlegenden Prinzipien der Embryonalentwicklung wird letztlich dazu beitragen, dass Frauen ihren Kinderwunsch besser selbst bestimmen können. Das verbessert nicht nur die Familienplanung, sondern beeinflusst auch die Gleichstellung der Geschlechter in der Gesellschaft“, zeigt sich Viktoria Holzmann überzeugt.

Originalpublikation:

Seong J, Frias-Aldeguer J, Holzmann V, et al. „Epiblast inducers capture Trophectoderm Stem Cells in vitro and pattern blastoids for implantation in utero“, 2022 Cell Stem Cell. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.06.002>

Weitere Informationen:

<https://bit.ly/3Av6y2s> Presstext auf der IMBA Webseite