

Fehlende Zellprogrammierung führt zu Hodentumoren

Studie unter Beteiligung der Universität Bonn liefert neue Erkenntnisse zur Entwicklung der Keimzellen

Ob sich eine Embryonalzelle zur Fortpflanzungszelle entwickelt, entscheidet sich deutlich später als bislang gedacht. Das zeigt eine Studie unter Federführung des renommierten Whitehead-Instituts in den USA, an der die Universität Bonn maßgeblich beteiligt war. Bei manchen Zellen bleibt diese Festlegung augenscheinlich ganz aus. Aus ihnen können in der Pubertät mit hoher Wahrscheinlichkeit Hoden-Tumoren entstehen. Das Paper ist in der Zeitschrift PNAS erschienen.

Jeder Mensch besteht aus 100 Billionen Zellen. Die meisten von ihnen sind streng spezialisiert: In der Magenschleimhaut scheiden sie Salzsäure und Enzyme aus, im Gehirn übernehmen sie die Verarbeitung elektrischer Impulse. Sie sind wie ein Heer von Arbeitern, die in völlig unterschiedlichen Berufen tätig sind. Welchen davon sie ergreifen, entscheidet sich sehr früh: Das Schicksal der Zellen wird schon während der Embryonalentwicklung festgelegt. Und zwar unwiderruflich – aus einer Magenzone kann natürlicherweise niemals eine Hirnzelle werden.

In der dritten Schwangerschaftswoche wird am hinteren Ende des Embryos ein Teil der Zellen für eine Spezialaufgabe abgezweigt: Sie werden zu „primordialen Keimzellen“ (abgekürzt: PGCs) und wandern in der Folgezeit in die Gonadenanlagen ein. Aus ihnen gehen später Spermien und Eizellen hervor. Ursprünglich dachte man, dass auch diese Entscheidung mit der Bildung der PGCs besiegelt ist. „Es gab jedoch immer mehr Anzeichen, die dagegen sprachen“, erklärt Prof. Dr. Hubert Schorle von der Abteilung Entwicklungsbiologie der Universität Bonn.

Bei einem Aufenthalt am Whitehead-Institut in den USA, einer mit dem MIT assoziierten Einrichtung, konnte Schorle zusammen mit seinen dortigen Kollegen nun zeigen, dass die PGCs nicht zwangsläufig auf eine Karriere als Fortpflanzungszell-Produzenten festgelegt sind. „Stattdessen erfolgt die endgültige Determinierung augenscheinlich erst, nachdem sie die Gonaden – aus denen sich Hoden oder Eierstock entwickeln – erreicht haben“, erläutert der Biologe.

Dazl programmiert Zellen auf ihr Schicksal

„Wir haben gezeigt, dass ein Protein namens Dazl, welches in den PGCs nach Erreichen der Gonadenanlagen produziert wird, für diese Festlegung verantwortlich ist“, betont Prof. Schorle. „In Mäusen, die kein Dazl bilden können, unterbleibt die Determinierung. Es reicht aber, PGCs kurzzeitig dem Protein auszusetzen, um sie zu programmieren.“ Dazl sorgt dafür, dass in den PGCs die so genannten „Pluripotenz-Gene“ abgeschaltet werden.

Allerdings entgehen immer wieder einige primordiale Keimzellen dieser Programmierung. Sie reifen nicht endgültig aus, sondern verbleiben in einem pluripotenten Stadium. In der Pubertät können sich aus ihnen – vermutlich unter dem Einfluss der Geschlechtshormone – Keimzelltumoren des Hodens oder (seltener) des Eierstocks entwickeln. Manche dieser bösartigen Wucherungen enthalten völlig unterschiedliche Gewebetypen – ein Resultat ihrer Pluripotenz und Hinweis darauf, dass die Ursprungszelle noch nicht zur Keimzelle programmiert war. Andere Tumoren erscheinen wie die PGCs selbst weitgehend undifferenziert.

Keimzelltumoren gehören zu den häufigsten Krebsarten bei Männern zwischen 15 und 35 Jahren. „Unsere Ergebnisse zeigen aber, dass man sie wohl eher als Embryonalzell-Tumoren bezeichnen müsste“, erklärt Schorle. Auf die Behandlung der Erkrankung hat das zunächst einmal keinen Einfluss. „Die Studie zeigt aber, dass die Weichenstellung zur Erkrankung bereits in der frühen Embryonalentwicklung erfolgt“, betont der Biologe. „Mittelfristig könnten aus diesen Erkenntnissen neue Therapieansätze erwachsen.“

Publikation: Peter K. Nicholls, Hubert Schorle, Sahin Naqvi, Yueh-Chiang Hu, Fan Yuting, Michelle A. Carmell, Ina Dobrinski, Adrienne L. Watson, Daniel F. Carlson, Scott C. Fahrenkrug and David C. Page: Mammalian germ cells are determined after PGC colonization of the nascent gonad. PNAS, DOI: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1910733116

Bilder:

Der Abdruck im Zusammenhang mit der Nachricht ist kostenlos, dabei ist der angegebene Bildautor zu nennen.

Keimzellen aus einem 13,5 Tage alten Mäuseembryo, der kein Dazl bilden kann. Die grüne Fluoreszenz zeigt, dass die Zellen pluripotent sind; ein Merkmal, das sie im Normalfall nach 10,5 Tagen einbüßen.

© Prof. Dr. H. Schorle/Uni Bonn

<https://cams.ukb.uni-bonn.de/presse/pm-293-2019/images/Schorle-PGC.jpg>