

Gesperrt bis: 21. August 2011

Ein Nilpferd im Fliegenkopf

Wuchernde Stammzellen verursachen Hirntumore

In gesunden Larven der Fruchtfliege Drosophila „weiß“ das sich entwickelnde Gehirn, wann es groß genug ist. Bei Larven, die aufgrund einer Mutation das Protein L(3)mbt nicht bilden können, fehlt diese Wachstumskontrolle. Tödliche Hirntumore wuchern in ihren Köpfen. Die Geschwulste bestehen aus entarteten Stammzellen.

Forscher um Constance Richter und Jürgen Knoblich vom IMBA haben die Quelle für den Stammzellen-Wildwuchs gefunden: Ohne L(3)mbt-Protein sind spezielle DNA-Abschnitte nicht isoliert. Folglich geraten etliche Tumor-auslösende Gene außer Kontrolle. Ähnliche Maßlosigkeits-Mechanismen spielten vermutlich auch bei menschlichen Hirntumoren eine Rolle.

Maßlosigkeit gilt als Todsünde – auch in der Entwicklungsbiologie. Grenzenloses Gewebewachstum hat fatale Folgen, nämlich die abnorme Vergrößerung von Organen. Deswegen „weiß“ das sich entwickelnde Gehirn der Fruchtfliege Drosophila, wie lange es auf Expansionskurs gehen darf und wann ein Wachstumsstopp notwendig ist.

Ganz anders ist die Situation in Drosophila-Larven, bei denen das Gen l(3)mbt defekt ist. In diesen Mutanten wird kein L(3)mbt-Protein gebildet, Hirntumore wuchern. Zwar formiert sich auch bei diesen Tieren vorerst ein Neuroepithel in den Sehlappen des Gehirns – genau wie bei gesunden Larven. Aus dieser hauchdünnen Zellschicht sollten im Laufe der Entwicklung eine festgelegte Anzahl von Stammzellen sowie spezialisierte Nervenzellen hervorgehen. Letztere sorgen im Gehirn für die Verarbeitung von visueller Information.

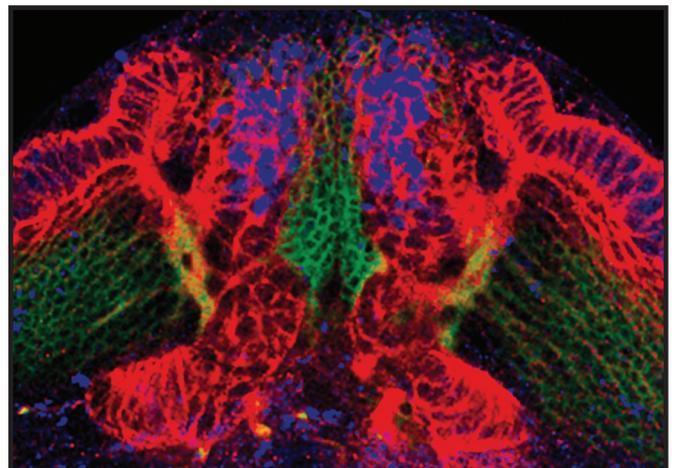
Viel zu viele Stammzellen

Doch bei Fliegenlarven ohne L(3)mbt-Protein ist das strikt choreographierte Entwicklungsballett von Grund auf gestört, berichten Postdoc-Forscherin Constance Richter und Senior Scientist Jürgen Knoblich vom IMBA: Das Neuroepithel in den Sehlappen vergrößert sich zuerst extrem. Dann wandelt es sich in neurale Stammzellen (sog. Neuroblasten) um. Diese Zellmasse teilt sich unkontrolliert, und eine Geschwulst entsteht.

Die Folgen für die Fliegenlarven? Zuerst verzögert der aus Stammzellen bestehende Hirntumor „nur“ die Entwicklung. Doch innerhalb weniger Tage breitet er sich fast im ganzen Tier aus. Auch in den Anlagen für die späteren Flügel kommt es zu ungewöhnlichem Wachstum. Schließlich tötet der Tumor die Larve.

Ohne Maß und Ziel

Warum l(3)mbt-Mutanten zu derartiger Maßlosigkeit neigen, war bislang unbekannt. Dabei wollten es Constance Richter und Jürgen Knoblich



Exzess im Sehlappen

Wenn bei Drosophila-Larven das Protein L(3)mbt fehlt, bilden sich tödliche Hirntumore aus Stammzellen: Zuerst wachsen Neuroepithelien (rot) ohne Kontrolle. Aus ihnen gehen viel zu viele Stammzellen (blau) hervor. Das gesunde Gehirngewebe mit seinen Nervenzellen (grün) wird komplett überwuchert.

Foto: IMBA



OAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften

IMBA Presseinformation

nicht belassen. Vier Jahre lang untersuchten sie die kranken Fliegenlarven. Schließlich konnten die Forscher u. a. mit biochemischen, epigenetischen und bioinformatischen Methoden nachweisen, dass in den Mutanten der sog. Hippo-Signalübertragungsweg empfindlich gestört ist.

Dieses Informationsnetzwerk ist auch bei Maus und Mensch dafür verantwortlich, dass Organe wie Herz oder Leber ihre „richtige“ Größe einhalten. D. h. gerät der Hippo-Signalübertragungsweg durcheinander, kommt es zu ausuferndem Wachstum bzw. Tumorbildung. Nicht umsonst wurde das – für den Signalübertragungsweg namensgebende – hippo-Gen nach dem wuchtigen Nilfperd (engl. hippo) getauft.

Ordnung muss sein – durch Isolierung

Was passiert im Detail in den Fliegenlarven? Das Protein L(3)mbt ist, wie Richter und Knoblich herausgefunden haben, ein sog. Isolator. Es klammert sich an genau definierte DNA-Abschnitte. Folglich sorgt das Isolator-Protein im gesunden Tier für gezielte Abschirmung – und ein tumorfreies Gehirn. Denn dank Isolierung werden diverse Gene (z. B. yorkie, expanded oder bantam) nur zum richtigen Zeitpunkt ein- und ausgeschaltet sowie exakt stimuliert.

„Ohne das Isolator-Protein wächst das Neuroepithel völlig unkontrolliert. Auch die aus ihm hervorgehenden Stammzellen entziehen sich den äußeren Regulierungssignalen des Körpers. Das ist typisch für Tumore“, fasst Nachwuchswissenschaftlerin Constance Richter zusammen.

Von der Fliege lernen

Für Studienleiter Jürgen Knoblich sind die neuen Befunde besonders interessant, weil die Bildung des zentralen Nervensystems bei Drosophila und beim Säuger ähnlich verläuft. Die Tumorentstehung in der Fliege sei in Grundzügen durchaus auf den Menschen übertragbar. „Dass man vielleicht eines Tages auch mit Hilfe unserer Ergebnisse Krankheiten heilen kann, ist sehr motivierend“, sagt der Wissenschaftler.

Bereits im Jahr 2006 konnte Jürgen Knoblich in einer viel beachteten Arbeit über einen anderen Stammzell-Tumor des Drosophila-Gehirns berichten; er entsteht beim Ausfall des Brat-Proteins. „Tumore von brat-Mutanten und von l(3)mbt-Mutanten sehen im erkrankten Tier gleich aus. Doch der Ursprungsmechanismus ist grundlegend verschieden“, so Knoblich. „Dies ist für Forscher interessant, die Medikamente für Hirntumor-Patienten entwickeln wollen. Möglicherweise sollten Tumore – auch wenn sie anatomisch und histologisch sehr ähnlich sind – aufgrund ihrer andersartigen Entstehungsgeschichte unterschiedlich behandelt werden“, folgert der Experte für Stammzellbiologie.

Tumor-Stammzellen als Krebs-Motor

Dafür, dass entartete Stammzellen nicht nur bei Drosophila fatal sein können, mehren sich den letzten Jahren die Hinweise. Laut Tumor-Stammzellhypothese sind genetisch veränderte Stammzellen (zumindest bei einigen) menschlichen Krebsformen der eigentliche Motor der Krankheit.

Allerdings sind gängige Krebs-Behandlungsformen (Chemotherapie, Bestrahlung) gegen ausdifferenzierte Zellen gerichtet, die sich rasch teilen und die Masse eines Tumors ausmachen. Die viel selteneren und oft lange „schlummernden“ Tumor-Stammzellen werden bei den Standardtherapien nicht nachhaltig attackiert. Dies wird als Ursache für Rückfälle und die Bildung von Metastasen interpretiert. Deswegen versuchen Krebsmediziner, Medikamente speziell gegen die Tumor-Stammzellen zu entwickeln bzw. Wege zu finden, um die entarteten Stammzellen umzuprogrammieren.

.....

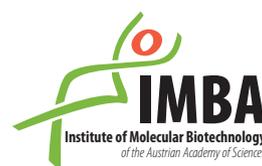
Pressefoto Download

<http://de.imba.oeaw.ac.at/presse-foto>



OAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften



IMBA
Institute of Molecular Biotechnology
of the Austrian Academy of Sciences

IMBA Presseinformation

Originalarbeit

Die Originalarbeit „The tumor suppressor L(3)mbt inhibits neuroepithelial proliferation and acts on insulator elements“ (Autoren: Constance Richter, Katarzyna Oktaba, Jonas Steinmann, Jürg Müller und Jürgen Knoblich) erscheint am 21. August 2011 in der Zeitschrift Nature Cell Biology (advanced online).

Kooperationspartner

Die Arbeit entstand in Kooperation mit Katarzyna Oktaba und Jürg Müller (European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg und Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried).

CV Jürgen Knoblich

Jürgen Knoblich (*1963) ist seit 2004 Senior Scientist und stellvertretender wissenschaftlicher Direktor am Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA). Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Teilung sowie Wachstumskontrolle bei Stammzellen. 2009 wurde der gebürtige Deutsche mit dem Wittgenstein-Preis ausgezeichnet, die höchste österreichische Auszeichnung für Grundlagenforschung.

CV Constance Richter

Constance Richter (*1979) absolvierte ihr Biologiestudium mit hervorragenden Noten und machte dabei u. a. Station in Marburg, Paris, Berlin und Boston. Danach kam die gebürtige Leipzigerin für ihre Dissertation ans IMBA. Ihr Doktorat schloss sie im Februar 2011 ab. Seither arbeitet sie als Postdoc in Jürgen Knoblichs Team.

Wissenschaftlicher Kontakt:

Dr. Jürgen Knoblich
Senior Scientist & stellv. wissenschaftlicher Direktor IMBA
Tel.: + 43 1 79044/4800
juergen.knoblich@imba.ac.at

IMBA:

Das IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie ist ein international anerkanntes Forschungsinstitut mit dem Ziel, molekulare Prozesse in Zellen und Organismen zu erforschen und Ursachen für die Entstehung humaner Erkrankungen aufzuklären. Unabhängige wissenschaftliche Arbeitsgruppen arbeiten an biologischen Fragestellungen aus den Bereichen Zellteilung, Zellbewegung, RNA-Interferenz und Epigenetik, ebenso wie an unmittelbaren medizinischen Fragestellungen aus den Gebieten Onkologie, Stammzellforschung und Immunologie. Das IMBA ist eine 100% Tochtergesellschaft der ÖAW. www.imba.oeaw.ac.at

ÖAW:

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW) ist die führende Trägerin außeruniversitärer akademischer Forschung in Österreich. Die mehr als 60 Forschungseinrichtungen betreiben anwendungsorientierte Grundlagenforschung in gesellschaftlich relevanten Gebieten der Natur-, Lebens- und Technikwissenschaften sowie der Geistes-, Sozial- und Kulturwissenschaften. www.oeaw.ac.at

Rückfragehinweis:

IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie GmbH
Mag. Evelyn Missbach, Kommunikation
Dr. Bohr Gasse 3
1030 Wien
Tel. +43 1 797 30 - 3626
evelyn.missbach@imba.oeaw.ac.at



ÖAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften

