

Pressemitteilung

21.10.2019

Wie sich Darmzellen erneuern – Klumpfuss spielt Rolle bei Zelldifferenzierung

Stammzellen sind für den Erhalt und die kontinuierliche Erneuerung von Zellen, etwa der Haut, der Lunge oder des Darms, essentiell. Doch im Verlauf des Lebens nimmt ihre Funktion stetig ab - ein Hauptgrund für die Entstehung altersassoziierter Krankheiten. Forscher des Leibniz-Instituts für Alternsforschung in Jena haben zusammen mit Kollegen des Buck Institute for Research on Aging, Novato, USA, am Modellorganismus der Fruchtfliege den Mechanismus der Zellerneuerung im Darm untersucht. Sie fanden, dass an diesem Prozess der Transkriptionsfaktor Klumpfuss maßgeblich beteiligt ist, der im Darm die Zelldifferenzierung in unterschiedliche Zelltypen präzise steuert.

Jena. In vielen Geweben reagieren Stammzellen auf Gewebeschäden, indem sie ihre Proliferationsrate erhöhen und neue differenzierte Zellnachkommen produzieren. Der Erhalt des Gleichgewichtszustands zwischen Zellverlust und Zellerneuerung (Gewebs-Homöostase) durch strikte Kontrolle der Stammzellteilung garantiert den Erhalt der Organgröße und Organfunktion. Daher ist in adulten Stammzelllinien die präzise Differenzierung von Tochterzellen für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der Gewebs-Homöostase entscheidend. Schleichen sich Fehlfunktionen in die Stammzellen ein, dann funktioniert der Prozess nicht mehr reibungslos: Gewebe können degenerieren und Krebs kann entstehen.

Um die Differenzierung adulter Stammzellen in der Gewebs-Homöostase zu untersuchen, nutzen Forscher den Mitteldarm der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) als Modellsystem, da er funktionell und strukturell dem des menschlichen Darms sehr ähnlich ist. Bei Verletzungen oder Infektionen, die zu Schäden in der Darmschleimhaut führen, erhöht sich die Zellteilungsaktivität der intestinalen Stammzellen (ISCs), um geschädigte Zellen schnell zu ersetzen und das Gleichgewicht wiederherzustellen. Eine Fehlsteuerung der Zellspezifikation bzw. Differenzierung kann dabei zu einer erheblichen Funktionsstörung führen, was beispielsweise im alternden Darm zu beobachten ist. Wie die Steuerung der Zelldifferenzierung im Detail funktioniert, war bisher unklar.

Forscher des Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena haben zusammen mit Kollegen des Buck Institute for Research on Aging, Novato, USA, am Modellorganismus der Fruchtfliege diesen Mechanismus der Zellerneuerung im Darm untersucht. „Durch die Stammzellen ist der Darm in der Lage, sich stetig zu regenerieren und während der Lebensdauer des Organismus die Funktion und Integrität des Gewebes abzusichern“, erklärt Dr. Jerome Korzelius, Erstautor der Studie in „*Nature Communications*“.

Asymmetrische Zellteilung intestinaler Stammzellen

Hinter dem Prozess der Zellerneuerung steckt die asymmetrische Zellteilung von ISCs: D.h., aus einer Stammzelle entsteht wieder eine Stammzelle, die für die Aufrechterhaltung der Funktion wichtig ist und ein Enteroblast (EB), eine Vorläuferzelle, aus der sich dann - je nach vorherrschender Signalkaskade - verschiedene differenzierte Tochterzellen entwickeln

können. Aus den EBs entstehen so entweder Enterozyten (EC), die für die Nährstoffgewinnung aus der Nahrung (Resorption), aber auch für die Immunabwehr verantwortlich sind, oder enteroendokrine Zellen (EE), die zur Bildung von Hormonen dienen und die Signalvermittlung im Gewebe ermöglichen. Jüngste Arbeiten zeigten, dass die Linienpezifikation in diesen EB-Tochterzellen jedoch viel komplexer ist, als bisher angenommen.

Transkriptionsfaktor Klumpfuss als Regulator

Die Wissenschaftler fanden heraus, dass der Transkriptionsfaktor Klumpfuss (Klu), der mit dem Säugetier-Tumorsuppressorgen „Wilms' Tumor 1“ (WT1) verwandt ist, im erwachsenen *Drosophila*-Darm eine besondere Rolle bei der Linienwahl der Enteroblasten (EBs) spielt. „Wir konnten nachweisen, dass der Transkriptionsfaktor Klu in den Enteroblasten vorkommt und seine Aktivität die Zellteilung in Richtung der Enterozytenlinie steuert,“ erläutert Dr. Korzelius, der mittlerweile am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns in Köln tätig ist. Klu unterdrückt die Differenzierung der EBs in enteroendokrine Zellen (EEs), indem es die Gene herunterreguliert, die für die EE-Differenzierung notwendig sind. Bei Verlust von Klu in den Enteroblasten erfolgt eine Differenzierung der EBs in EE-Zellen.

Wechselspiel Notch-Signalisierung

Des Weiteren fanden die Forscher, dass Klu zusammen mit der Notch-Signalisierungskaskade sowohl bei der Teilung der ISCs als auch bei der Differenzierung der Zellen eine zentrale Rolle spielt. ISCs produzieren den Notch-Liganden Delta und aktivieren Notch in der Enteroblasten-Tochterzelle, dem Vorläufer reifer Enterozyten. Der Verlust von Notch in ISC-Linien führt zur Bildung von Tumoren; wahrscheinlich als Folge einer gestörten EB-Differenzierung; verbunden mit einer erhöhten Häufigkeit symmetrischer Teilungen und einer übermäßigen EE-Differenzierung. Bei der EB-Differenzierung agiert der Transkriptionsfaktor Klu so, dass er die Expression von Notch-Zielgenen präzise kontrolliert. Die Kontrolle von Notch-Zielgenen durch Klu fügt sich als weitere Regulationsebene in dieses komplexe Zusammenspiel ein, das auch bei vielen Krankheiten des Menschen eine wichtige Rolle spielt.

„Unsere Ergebnisse geben einen mechanistischen Einblick in die Art und Weise, wie die Zelldifferenzierung im Darm der Fruchtfliege geregelt ist“, fasst Dr. Heinrich Jasper, Seniorautor der Studie, die jüngsten Ergebnisse zusammen. Das sind wichtige Einblicke in die Kontrolle der Gewebereparatur und -regeneration, die auch für den Bereich der Säugetiere, einschließlich des Menschen, interessant sind.

Publikation

The WT1-like transcription factor Klumpfuss maintains lineage commitment of enterocyte progenitors in the *Drosophila* intestine. Korzelius J, Azami S, Ronnen-Oron T, Koch P, Baldauf M, Meier E, Rodriguez-Fernandez IA, Groth M, Sousa-Victor P, Jasper H. Nat Commun. 2019 10(1), 4123. doi: 10.1038/s41467-019-12003-0.

Kontakt

Dr. Kerstin Wagner

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Tel.: 03641-656378, E-Mail: presse@leibniz-fli.de

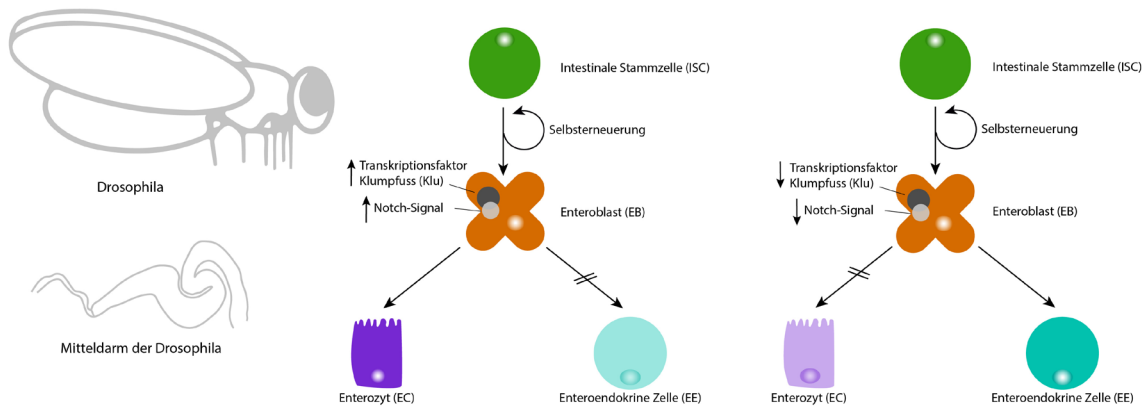


Bild 1:

Schematische Darstellung der Zelldifferenzierung adulter Stammzellen im Darm der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*). Der Transkriptionsfaktor Klumpfuss (Klu) reguliert zusammen mit der Notch-Signalisierung die Differenzierung der Zellen und kontrolliert präzise die Spezifikation in Enterozyten (ECs) oder enteroendokrine Zellen (EEs). (Grafik: Magdalena Voll / FLI)

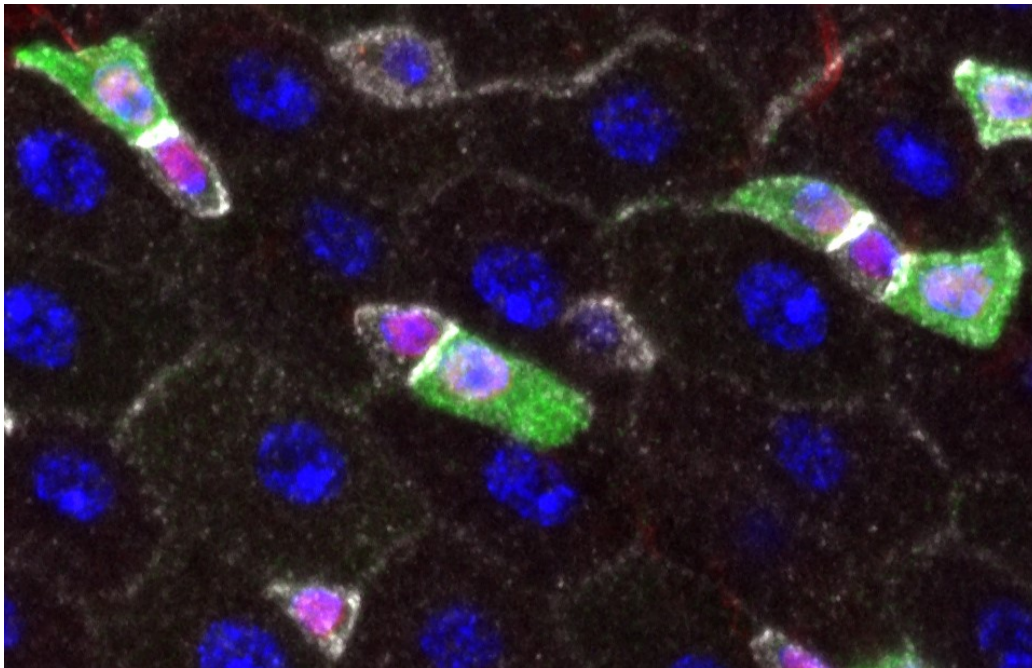


Bild 2:

Im Darm der Fruchtfliege kommt der Transkriptionsfaktor Klu (grün) ausschließlich in EB-Vorläuferzellen vor, der Transkriptionsfaktor Escargot (pink) dagegen in EB-Zellen als auch in Darmstammzellen (ISC). Zusammen spielen sie eine wichtige Rolle bei der Regeneration des Gewebes bei Schäden. (Quelle: Jerome Korzelius)

Hintergrundinformation

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena widmet sich seit 2004 der biomedizinischen Alternsforschung. Rund 350 Mitarbeiter aus ca. 40 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und altersbedingten Krankheiten. Näheres unter www.leibniz-fl.de.

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 95 selbständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen - u.a. in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen knapp 20.000 Personen, darunter etwa die Hälfte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,9 Milliarden Euro (www.leibniz-gemeinschaft.de).