

Pressemitteilung

Deutsches Krebsforschungszentrum

Dr. Sibylle Kohlstädt

27.05.2021

<http://idw-online.de/de/news769569>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Medizin
überregional



Hochauflösende molekulare Landkarte von Endothelzellen identifiziert neue Mechanismen der Leberregeneration

Blutgefäße steuern die Funktion von Organen. Insbesondere die Endothelzellen, die das Innere der Gefäße auskleiden, nehmen dabei wichtige Steuer- und Wächterfunktionen wahr, die bisher nur unzureichend verstanden sind. Jetzt ist es Wissenschaftlern am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am European Center for Angioscience (ECAS) der Universität Heidelberg erstmals gelungen, eine hochauflösende Landkarte der Gen- und Proteinexpression von Endothelzellen der Leber zu erstellen. Diese gestattet präzise Einblicke in das Verständnis der Leberfunktion und die Steuerung der Leberregeneration.

In den letzten Jahren hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass Endothelzellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden, Wächterfunktionen wahrnehmen und so direkt die Funktion fast aller Organe steuern. Welche molekularen Signalwege sie dazu nutzen, war bislang jedoch größtenteils unbekannt. Am Beispiel der Leber, bei deren Regeneration die Blutgefäße eine essentielle Rolle spielen, haben Wissenschaftler um Hellmut Augustin am DKFZ in Heidelberg und am ECAS in Mannheim das Signalnetzwerk der Endothelzellen nun erstmals ganzheitlich analysiert.

Forscher können heute die Genexpression aufgelöst bis auf die Ebene einzelner Zellen analysieren. Damit können sie komplexe Organlandkarten erstellen und die funktionellen Wechselwirkungen von Zellen in sehr hoher Auflösung untersuchen. Doch diese Analysen sind überwiegend auf die Untersuchung der RNA-Expression beschränkt, d.h. dem Nachweis der Bauanleitung der Proteinproduktion. Die hochauflösende Kartierung der Proteinexpression selbst steckt demgegenüber noch in den Kinderschuhen.

Dem Team um Augustin ist es nun gelungen, die Expression von RNA und Proteinen der Endothelzellen der Leber in hoher räumlicher Auflösung vergleichend darzustellen. Dazu bedienten sich die Wissenschaftler eines Tricks, indem sie die Endothelzellen der Leber in Gruppen räumlich benachbarter Zellen zusammenfassten. Damit konnten sie die Nachweisgrenzen von Einzelzellanalysen umgehen und vergleichende „Landkarten“ der RNA- und Proteinexpression erstellen. In einem weiteren Schritt gelang es den Forschern erstmals, neben dem Proteinnachweis auch den Aktivierungszustand sämtlicher Proteine zu untersuchen.

Proteine können durch chemische Modifikation an- und abgeschaltet werden. Insbesondere das Anhängen und Entfernen von Phosphatresten (Phosphorylierung) entscheidet über ihren Aktivitätszustand. Das Team um Augustin hat damit erstmals eine räumliche Phosphoproteom-Landkarte einer Zellpopulation in einem Organ erstellt, die bisher ungeahnte Einblicke in die Steuerung der Leberfunktion durch Blutgefäße gewährt.

So konnten zahlreiche Signalwege identifiziert werden, die auf der Ebene der RNA- oder Proteinexpression überhaupt nicht reguliert waren, wohl aber auf der Ebene der Protein-Phosphorylierung. „Wir haben uns als ein Beispiel für viele andere Prozesse auf den Angiotensin/Tie Signalweg konzentriert“, erläutert der Erstautor Donato Inverso. „Die Tie Rezeptoren werden uniform von Endothelzellen der Leber exprimiert. Allerdings ist ihre Phosphorylierung räumlich

stark reguliert.“ Diese unerwartete Entdeckung ermöglichte es, eine Signalschleife zu identifizieren, mit der Endothelzellen die Stoffwechselfunktionen von Leberzellen und auch die Regeneration der Leber steuern.

Um die jetzt publizierten Daten maximal für weitere Forschungsarbeiten zugänglich und nutzbar zu machen, haben die Wissenschaftler eine App programmiert, die es sehr einfach gestattet, alle Daten der Studie über eine öffentlich zugängliche Webseite abzurufen. „Die sehr großen Datenmengen der Genomforschung dürfen nicht in Datenbanken vor sich hindämmern“, stellt Studienleiter Hellmut Augustin fest. „Wir wollen Wissenschaftlern weltweit alle Daten in leicht zugänglicher Weise zur Verfügung stellen.“ Der Gefäßspezialist geht davon aus, dass der jetzt publizierte Datensatz eine wesentliche Quelle der Leberforschung der kommenden Jahre sein wird, und das Potenzial birgt, neue therapierelevante Signalwege zu identifizieren.

Donato Inverso, Jingjing Shi, Ki Hong Lee, Moritz Jakob, Shani Ben-Moshe, Shubhada R. Kulkarni, Martin Schneider, Guanxiong Wang, Marziyeh Komeili, Paula Argos Vélez, Maria Riedel, Carleen Spegg, Thomas Ruppert, Christine Schaeffer-Reiss, Dominic Helm, Indrabahadur Singh, Michael Boutros, Sudhakar Chintharlapalli, Mathias Heikenwalder, Shalev Itzkovitz, Hellmut G. Augustin: A spatial vascular transcriptomic, proteomic and phosphoproteomic atlas unveils an angiocrine Tie-Wnt signaling axis in the liver
Dev. CELL 2021, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.05.0011>

Wissenschaftler können die Leber-Endothelzell-Datenbank erreichen unter:
<https://pproteomedb.dkfz.de>

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist mit mehr als 3.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 1.300 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.

Beim Krebsinformationsdienst (KID) des DKFZ erhalten Betroffene, interessierte Bürger und Fachkreise individuelle Antworten auf alle Fragen zum Thema Krebs.

Gemeinsam mit Partnern aus den Universitätskliniken betreibt das DKFZ das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) an den Standorten Heidelberg und Dresden, in Heidelberg außerdem das Hopp-Kindertumorzentrum KiTZ. 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 an den NCT- und den DKTK-Standorten ist ein wichtiger Beitrag, um vielversprechende Ansätze aus der Krebsforschung in die Klinik zu übertragen und so 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. Sibylle Kohlstädt
Pressesprecherin
Strategische Kommunikation 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

Originalpublikation:

Donato Inverso, Jingjing Shi, Ki Hong Lee, Moritz Jakob, Shani Ben-Moshe, Shubhada R. Kulkarni, Martin Schneider, Guanxiong Wang, Marziyeh Komeili, Paula Argos Vélez, Maria Riedel, Carleen Spegg, Thomas Ruppert, Christine Schaeffer-Reiss, Dominic Helm, Indrabahadur Singh, Michael Boutros, Sudhakar Chintharlapalli, Mathias Heikenwalder, Shalev Itzkovitz, Hellmut G. Augustin: A spatial vascular transcriptomic, proteomic and phosphoproteomic atlas unveils an angiocrine Tie-Wnt signaling axis in the liver
Dev. CELL 2021, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.05.0011>