



06. März 2015

## **Mäuse und Menschen keimen gleich und doch anders**

Max-Planck-Forscher entwickeln robustes System für die menschliche Keimzellentwicklung in der Kulturschale

**Säuger müssen um sich fortzupflanzen und dadurch die Aufrechterhaltung der Art zu gewährleisten, Eizellen und Spermien bilden. Doch nicht immer verläuft die Bildung dieser beiden Keimzelltypen problemlos. Um die Keimzellreifung besser erforschen zu können, müsste der gesamten Keimbahnzyklus – von der befruchteten Eizelle bis hin zu reifen Eizellen und Spermien – in der Kulturschale untersucht werden können. Mit einem *in vitro*-System hätten Wissenschaftler nicht nur ein ideales Modell, um entwicklungs-, zell- und molekularbiologische Fragestellungen untersuchen zu können - sondern auch bestimmte Formen der Unfruchtbarkeit. Bislang fehlte allerdings eine Methode, mit der eine für umfassende Untersuchungen ausreichende Menge an Keimzellen erzielt werden konnte. Nun haben Forscher um Professor Dr. Hans Schöler vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster erstmals mit menschlichen pluripotenten Stammzellen ein robustes *in vitro*-System für die frühe Keimzellentwicklung geschaffen. Dabei entdeckten sie viele Ähnlichkeiten mit der Keimzellentwicklung bei der Maus, aber auch wichtige Unterschiede (EMBO Journal, online vorab, 06. März 2015).**

Keimzellen stellen einen besonderen Zelltyp dar: sie sind unipotent, d.h. sie sind in ihrem Programm so festgelegt, dass sie nur Zellen des gleichen Zelltyps bilden können. Kommen aber eine Eizelle und ein Spermium zusammen, kann aus ihnen ein neuer Organismus mit mehr als 200 verschiedenen Zelltypen entstehen. Das kann kein anderer Zelltyp. Die Keimzellentwicklung ist ein komplexer Vorgang mit vielen Schritten, bei denen sich auch viele Fehler einschleichen können. Um diesen Vorgang detailliert untersuchen zu können, benötigen Forscher ein *in vitro*-System, mit dem viele Keimzellen im Labor hergestellt werden können. Bei der Maus ist es zwar möglich, frühe Keimzellprozesse zu untersuchen, jedoch sind zum Zeitpunkt der Keimzellspezifizierung nur einige Dutzend Zellen pro Embryo vorhanden. Menschliche Embryonen in dem frühen Stadium stehen für die Forschung schlicht nicht zur Verfügung – ganz abgesehen von ethischen und rechtlichen Aspekten.

2003 haben Forscher um Hans Schöler erstmals Eizell-ähnliche Zellen von embryonalen Stammzellen der Maus abgeleitet (Hübner et al., Science 300:1251-6, 2003). Dies war ein wichtiger Meilenstein der Reproduktionsmedizin und der Stammzellforschung, denn die Wissenschaftler zeigten erstmals, dass embryonale Stammzellen nicht nur Zellen der drei Keimblätter Endo-, Meso- und Ektoderm bilden können - sondern auch Keimzellen selbst. Im damaligen Differenzierungssystem entstanden jedoch nur sehr wenige Eizellen. Zudem handelte es sich um ein spontanes Differenzierungssystem: es entstand nämlich außer wenigen Keimzellen ein Zellgemisch aus vielen verschiedenen Zelltypen.

Nun hat ein Team um Hans Schöler mit menschlichen pluripotenten Stammzellen ein gerichtetes *in vitro*-Differenzierungssystem entwickelt, welches in zwei Schritten eine größere Anzahl von Keimzell-ähnlichen Zellen hervorbringen kann:

Im ersten Schritt haben die Max-Planck-Forscher humane embryonale Stammzellen (ES-Zellen) und induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) durch Zugabe von bestimmten Wachstumsfaktoren über zwei Tage in mesodermale Vorläuferzellen differenzieren lassen. Etwa 5% dieser Zellen zeigte nach zwei Tagen ein Genmuster, das für Urkeimzellen typisch ist: sie exprimierten die Gene Oct4, Brachyury und Blimp1.

Für den zweiten Schritt lösten die Wissenschaftler die gesamte Zellpopulation aus der Kulturschale und bildeten daraus Zellaggregate. Durch die Zugabe eines weiteren Cocktails aus Wachstumsfaktoren entstanden aus den ursprünglich 5% Vorläuferzellen nach vier Tagen 20% Keimzell-ähnliche Zellen. Nach einer automatischen Zellsortierung hatten die Forscher eine relativ reine Population von Keimzell-

ähnlichen Zellen, die sie molekularbiologisch und biochemisch untersuchen konnten. „In den Keimzell-ähnlichen Zellen wurden die Gene *OCT4*, *NANOG*, *BLIMP1* und *STELLA* abgelesen,“ sagt Dr. Juyong Yoon, einer der drei Erstautoren der Studie. „Dies stimmt mit dem Genmuster von frühen Maus-Keimzellen überein.“

„Wir konnten also zeigen, dass die Ausbildung von Keimzellen bei Mäusen und Menschen im Großen und Ganzen sehr ähnlich verläuft: Keimzell-typische Gene werden, je nach Stadium der Zellen, nacheinander ein- und ausgeschaltet,“ so Yoon. Einen großen Unterschied zwischen Keimzellen der Maus und des Menschen fanden die Forscher jedoch im Gen *PRDM14*: „In Keimzellen von Mäusen wird das Gen stark abgelesen, in den menschlichen Keimzellen dagegen nur ganz schwach,“ sagt Yoon. „Dieses Gen spielt bei der Keimzellentwicklung der Maus eine Hauptrolle - dies scheint bei der Entwicklung von Keimzellen beim Menschen jedoch nicht der Fall zu sein.“

Die aktuelle Studie zeigt also, wie wichtig es bei der Erforschung der Keimzellentwicklung ist, neben dem Maussystem auch menschliche Zellen zu untersuchen. „Wir werden unser System nun weiter entwickeln, um in der Kulturschale die gesamte Keimzellentwicklung durchlaufen zu können,“ sagt Hans Schöler. „Langfristig möchten wir aber nicht nur die Keimzellentwicklung besser verstehen, sondern unser System auch dazu nutzen, um zu erforschen, was bei der Entwicklung falsch laufen kann. Bislang fehlt ein robustes System, um beispielsweise den Einfluss von Umweltgiften oder von Erbveränderungen auf die Fertilität im Detail untersuchen zu können“ so Schöler. „In der Kulturschale werden solche Untersuchungen möglich sein.“

#### **Originalveröffentlichung:**

Fumihiro Sugawa, Marcos J Araúzo-Bravo, Juyong Yoon, Kee-Pyo Kim, Shinya Aramaki, Guangming Wu, Martin Stehling, Olympia E. Psathaki, Karin Hübner, Hans R. Schöler

#### **Human primordial germ cell commitment *in vitro* associates with a unique PRDM14 expression profile**

*EMBO Journal*, 06. März 2015, doi:10.15252/embj.201488049

#### **Kontakt:**

Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster

Dr. Jeanine Müller-Keuker, PR-Referentin

Tel: 0251 70365-325

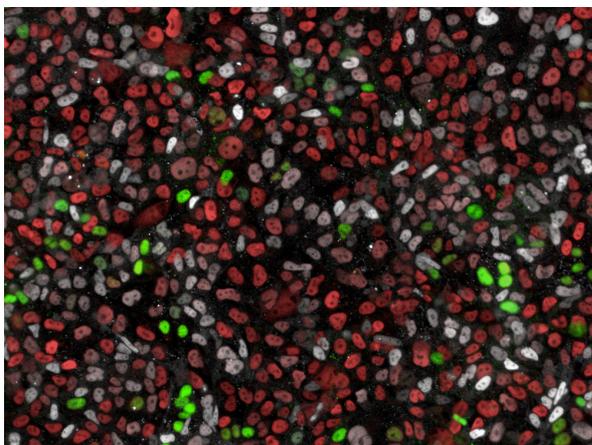
E-Mail: presse@mpi-muenster.mpg.de

Sekretariat von Professor Dr. Hans Schöler

E-Mail: office@mpi-muenster.mpg.de

#### **Pressefoto:**

Ein Foto zur Pressemitteilung wird Ihnen zur Verfügung gestellt. Bitte beachten Sie die Nutzungsbedingungen, die Ihnen beim Versand des Fotos mitgeteilt werden.



#### **Keimzellentwicklung in der Kulturschale**

Genprodukte der typischen Keimzellmarkergene OCT4 (rot), BLIMP1 (grün) und BRACHYURY (weiß) wurden mit Fluoreszenzmikroskopie analysiert. Im Zellgemisch befinden sich etwa 5% Keimzell-Vorläuferzellen, aus denen sich im späteren Verlauf Keimzellen bilden.

mpimuenster\_keimzellen.jpg

Credit: MPI Münster / Juyong Yoon