



3. August 2015

Von Pluripotenz zu Totipotenz

Mechanismus zur effizienteren Reprogrammierung von Körperzellen entdeckt

Seit geraumer Zeit ist es möglich, in der Petrischale ausgereifte Körperzellen in pluripotente Zellen umzuwandeln – also in Zellen, die sich in alle Zelltypen des Körpers entwickeln können. Ein internationales Team von Wissenschaftlern um Maria-Elena Torres-Padilla (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, Straßburg) und Juanma Vaquerizas (Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster) haben nun die sogenannte Reprogrammierung über eine entwicklungsbiologische Hürde gebracht. Sie haben totipotente Zellen erhalten, die die gleichen Merkmale besitzen wie Zellen aus dem sehr frühen Embryo. Diese neuen totipotente Zellen haben außerdem weitere interessanter Eigenschaften (Nature Structural & Molecular Biology, online vorab, 3. August 2015; doi:10.1038/nsmb.3066).

Totipotenz versus Pluripotenz

Kurz nach der Befruchtung, wenn der Embryo aus einer oder zwei Zellen besteht, sind Zellen „totipotent“. Sie sind also in der Lage, einen kompletten Embryo sowie die Plazenta und die Nabelschnur zu bilden. Während sich Zellen danach weiter teilen, verlieren sie ihre Plastizität und werden „pluripotent“. Im Stadium des Eibläschchens (Blastozyste genannt) entstehen etwa 30 Zellen, sogenannte embryonale Stammzellen. Diese Zellen können sich in Zellen der verschiedenen Gewebe differenzieren. Sie können sich aber nicht mehr zu einem kompletten Fötus entwickeln. Pluripotente Zellen spezialisieren sich im Embryo und bilden die verschiedenen Gewebe des Körpers. Dieser Prozess heißt zelluläre Differenzierung.

Seit einigen Jahren ist es möglich, ausdifferenzierte Zellen in ein pluripotentes Stadium zurückzusetzen, aber ein totipotentes Stadium erreichten sie bisher nicht. Jetzt hat das Team von Maria-Elena Torres-Padilla die Merkmale von embryonalen, totipotenten Zellen genau untersucht und hat Faktoren gefunden, die ausgereifte Zellen in ein Totipotenz-ähnliches Stadium versetzen können. „Totipotenz ist ein weitaus flexiblerer Zustand als Pluripotenz und ermöglicht besonders viele Anwendungen“, sagt Maria-Elena Torres-Padilla, die die Studie leitete.

Die Suche nach Schlüsseln zur Totipotenz

In der Petrischale entstehen bei der Kultivierung von pluripotenten embryonalen Stammzellen ab und zu spontan einige wenige totipotente Zellen. Diese werden „2C-ähnliche Zellen“ genannt, weil sie Zellen eines Embryos im 2-Zell-Stadium ähneln. Die Wissenschaftler verglichen diese spontan entstandenen totipotenten Zellen aus der Petrischale mit Zellen aus Maus-Embryos, um übereinstimmende Merkmale zu finden, aber auch solche, die sich von pluripotenten Zellen unterscheiden. Insbesondere bemerkte das Team: Das Erbgut war in totipotenten Zellen weniger dicht verpackt, und das Proteinkomplexes CAF1 war in einer geringeren Menge vorhanden. Bei genaueren Untersuchungen stellte sich heraus, dass CAF1, das schon für seine Rolle bei der Verpackung von Chromatin (dem organisiertem Zustand von DNA) bekannt war, für den Erhalt der Pluripotenz verantwortlich ist. CAF1 sorgt nämlich dafür, dass die DNA um Verpackungsproteinen, den sogenannten Histonen, gewickelt bleibt. Das Team von Torres-Padilla stützte sich auf diese Hypothese und konnte Totipotenz induzieren, indem sie die Expressierung des CAF1-Komplexes inaktivierten. Daraufhin modellierte sich das Chromatin zu einem offeneren Zustand zurück.

Das Team von Torres-Padilla wollte im nächsten Schritt Gemeinsamkeiten zwischen 2-Zell-Embryos, 2C-ähnlichen Zellen aus der Kulturschale und solchen, die durch Inaktivierung des CAF1-Komplexes entstanden sind, auf molekularer Ebene genauer untersuchen. Dafür haben die Wissenschaftler begonnen, mit dem Labor von Forschungsgruppenleiter Dr. Juanma Vaquerizas des Max-Planck-Instituts für molekulare Biomedizin zusammenzuarbeiten. Die gesamten Genmuster der verschiedenen Zellen wurden in Münster miteinander verglichen. Vaquerizas und seine Kollegin Rocio Enriquez-Gasca

fanden heraus, dass in totipotenten Zellen, in denen CAF1 fehlt, besonders viele Gene aktiv sind, die in Embryos im 2-Zell-Stadium auch aktiv sind. „Man kann sich vorstellen dass die Genexpression beeinflusst wird, wenn Zellen ihr Chromatin nicht mehr gut verpacken können“, erklärt Enriquez-Gasca, Doktorandin des Exzellenzcluster „Cells in Motion“ der Universität Münster, die im Labor von Juanma Vaquerizas die komplexen computergestützten Analysen durchgeführt hat. „Es war also sehr spannend zu sehen, dass die gesamte Genexpression von CAF1-gedrosselten Zellen in der Petrischale tatsächlich in großem Maße mit der von totipotenten Zellen des frühen Embryos übereinstimmt.“

Zudem entdeckte das Team um Vaquerizas, dass bestimmte Arten von sogenannten repetitiven DNA-Elementen (wiederholende DNA-Sequenzen, die ungefähr 50% des gesamten Erbguts der Maus und des Menschen ausmachen) in induzierten totipotenten Zellen hochreguliert waren. Das ist ein typisches Merkmal für Embryos im 2-Zell-Stadium. „Die computergestützte Analyse dieser repetitiven Elemente ist sehr schwierig, weil sie so oft im Erbgut zu finden sind“, sagt Vaquerizas. „Jetzt möchten wir untersuchen, warum diese repetitiven Elemente und Genexpressionsprogramme in totipotenten Zellen hochreguliert sind.“ Die Arbeit ist das Ergebnis einer Zusammenarbeit der zwei Labore, die im Rahmen des RISE1 Programms des EpiGeneSys EU Exzellenznetzwerks entstanden ist.

Diese Studie trägt mit neuen Erkenntnissen zur Reprogrammierung von Körperzellen zum besseren Verständnis von Pluripotenz bei und könnte die Effizienz der Reprogrammierung von Körperzellen, die ihre Anwendung in der Regenerativen Medizin finden könnten, erhöhen.

Über das Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster

Das Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster ist eines von 83 Instituten der Max-Planck-Gesellschaft. Insgesamt arbeiten hier mehr als 150 Wissenschaftler, aus ungefähr 30 Nationen, darunter Biologen, Mediziner und Physiker. Das Spektrum unserer Themen reicht von Stammzellforschung über die Untersuchung der Mechanismen, welche die Entstehung von Blutgefäßen steuern, bis hin zur Erforschung von Entzündungsprozessen. Das Institut hat zur Zeit drei Abteilungen, fünf Max-Planck Forschungsgruppen und fünf andere Forschungsgruppen.



MAX-PLANCK-GESellschaft

www.mpi-muenster.mpg.de

Über das IGBMC (Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, Straßburg)

Das IGBMC ist das größte Forschungszentrum Frankreichs und umfasst das National Institute for Health and Medical Research (INSERM), National Center for Scientific Research (CNRS) und die Universität von Straßburg. Fünfzig Forschungsgruppen widmen sich der Forschung in verschiedensten Bereichen, von Strukturbiologie bis Humangenetik, Stammzellen, Biophysik und Epigenetik. Neben seinen vier Abteilungen hat das IGBMC fortschrittliche wissenschaftliche Dienstleistungen und technologische Plattformen entwickelt, die sowohl die eigenen Forscher, wie auch die wissenschaftliche Gemeinschaft nutzen können. Nicht nur forscht das IGBMC interdisziplinär an der Schnittstelle zwischen Biologie, Biochemie, Physik und Medizin; es bietet mit einem internationalen PhD Programm Studierenden weltweit eine ausgezeichnete Ausbildung in der Biomedizin.



www.igbmc.fr

Über den Exzellenzcluster „Cells in Motion“

Im Exzellenzcluster „Cells in Motion“ (CiM) studieren 80 Forschungsgruppen der Universität Münster und des Max-Planck-Instituts für molekulare Biomedizin das Verhalten von Zellen, ihre Bewegungsmuster und ihre heilende und zerstörerische Kraft. Sie untersuchen die Bedeutung der Dynamik von Zellen für ihre Entwicklung, für die Homöostase, aber auch für Erkrankungen sowohl des Gefäß- als auch des Nervensystems. Dafür entwickeln sie auch neue Bildgebungsstrategien. Seit November 2012 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft CiM im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder zunächst fünf Jahre lang.



www.cell-in-motion.de

Über das EpiGeneSys Network of Excellence

Das im 7. Forschungsrahmenprogramm der EU-finanzierte Exzellenznetzwerk EpiGeneSys hat zum Ziel, durch ausführliche Weiterbildung eine Brücke zwischen die Epigenetik und Systembiologie zu schlagen. Das Netzwerk legt zudem einen hohen Wert auf Öffentlichkeitsarbeit, um den Menschen die Wissenschaft nahe zu bringen und junge Leute für die Forschung zu begeistern.



www.epigenesys.eu

Labor von Maria-Elena Torres-Padilla:

www.igbmc.fr/research/department/1/team/14/

Labor von Juanma Vaquerizas:

www.vaquerizaslab.org

Originalveröffentlichung:

Takashi Ishiuchi, Rocio Enriquez-Gasca, Eiji Mizutani, Ana Bošković, Celine Ziegler-Birling, Diego Rodriguez-Terrones, Teruhiko Wakayama, Juan M. Vaquerizas, Maria-Elena Torres-Padilla
Early embryonic-like cells are induced by down-regulating replication-dependent chromatin assembly
Nature Structural & Molecular Biology, online vorab, 3. August 2015, doi:10.1038/nsmb.3066

Kontakt:

Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster

Dr. Juanma Vaquerizas, Max-Planck-Forschungsgruppenleiter

Tel: +49 251 70365-580

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

Dr. Jeanine Müller-Keuker, PR-Referentin

Tel: +49 251 70365-325

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

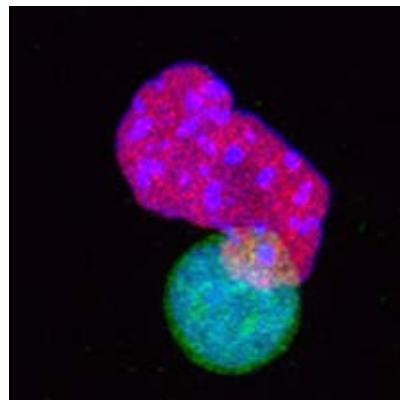
Pressefotos:

Fotos zur Pressemitteilung werden Ihnen zur Verfügung gestellt. Bitte beachten Sie die Nutzungsbedingungen, die Ihnen beim Versand der Fotos mitgeteilt werden.



CiM-Doktorandin Rocio Enriquez-Gasca (Mitte) und Max-Planck-Forschungsgruppenleiter Dr. Juanma Vaquerizas (rechts)

mpimuenster_enriquez-gasca_vaquerizas.jpg
Credit: MPI Münster / J. Müller-Keuker



Eine 2C-ähnliche Zelle (grün) ist anders als eine embryonale Stammzelle (magenta)

mpimuenster_2C-like-cell.jpg
Credit: IGBMC / Maria Elena Torres-Padilla