

Molekulare Pathologie: Ikaros-Mutation verhindert Entstehung von reifen B-Zellen

Meinrad Busslinger vom Institut für Molekulare Pathologie (IMP) erforscht, wie aus blutbildenden Stammzellen des Immunsystems reife B-Zellen entstehen. Erstmals konnte er mit seiner Gruppe nun molekulare Details zur Funktion des Ikaros-Gens in der frühen B-Zellentwicklung liefern. Eine Mutation in Ikaros verursacht einen frühen Entwicklungs-Stopp und verhindert somit die Entstehung von reifen B-Zellen. Die Zellen verharren in einem Entwicklungsstadium, das dem von menschlichen B-Zellen aus bestimmten Leukämien entspricht. Die Ergebnisse der Studie sind in der Advance Online Ausgabe von Nature Immunology nachzulesen (doi; 10.1038/ni.2828).

Das Immunsystem ist ein komplexes System aus Organen, Zellen und Botenstoffen, das den menschlichen Organismus vor schädlichen Eindringlingen, aber auch vor fehlerhaften körpereigenen Zellen schützt. Es gibt zwei grundlegend verschiedene Mechanismen der Immunabwehr - die angeborene und die erworbene Abwehr. Die Zellen des erworbenen Immunsystems erkennen spezifische Strukturen der Angreifer und können gezielte Abwehrmechanismen gegen diese entwickeln. Die B- und T-Zellen aus der Gruppe der weißen Blutkörperchen sind seine wesentlichen Elemente.

Rolle von Ikaros in B-Zellen kein Mythos mehr

B-Zellen reifen im Knochenmark heran. Die schrittweise Entwicklung einer Stammzelle zu einer B-Zelle wird durch bestimmte Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren, genau gesteuert. "Wir kennen schon einige Transkriptionsfaktoren, die eine zentrale Rolle bei der Bildung der B-Zellen spielen. Mit Pax5 haben wir beispielsweise einen Regulator entdeckt, der das B-Zellprogramm anwirft und gleichzeitig andere Entwicklungswege unterdrückt", erklärt Busslinger. "Aber vom Transkriptionsfaktor Ikaros wussten wir bisher nicht, was er in der frühen B-Zellentwicklung genau macht."

Querschnitt Knochenmark Maus, fehlendes Ikaros-Protein in B-Zellen

Abb.: Querschnitt durch das Knochenmark einer Maus, der das Ikaros-Protein in B-Zellen fehlt. In Abwesenheit von Ikaros kann ein wichtiger Kontrollpunkt nicht überschritten werden, wodurch die frühe B-Zellentwicklung in einem anormalen „Pro-B“ Zellstadium arretiert wird. Durch Färbung der Schnitte wurden die arretierten Pro-B Zellen (grün), myeloische Zellen (rot) und Zellkerne (blau) sichtbar gemacht.

(Copyright: IMP)

Die Forscher untersuchten für ihre Studie Mäuse, in denen Ikaros spezifisch in einem frühen Stadium der B-Zellentwicklung entfernt wurde. Sie fanden heraus, dass das Fehlen von Ikaros frühe B-Zellen in einem anormalen "Pro-B"-Zellstadium zurückhielt und ihre weitere Entwicklung blockierte. Zellen ohne Ikaros konnten bestimmte Signale nicht mehr korrekt weiterleiten. Sie hafteten außerdem fester als normale Zellen am Untergrund und

wanderten verlangsamt in Richtung eines anziehenden Botenstoffes.

Europäische Förderung ermöglicht umfangreiche Analysen

Die systematische Analyse von Transkriptionsfaktoren wurde Meinrad Busslinger durch einen "ERC Advanced Grant" aus dem Jahr 2011 ermöglicht - eine der höchst dotierten Förderungen des Europäischen Forschungsrates. Für die Studien verwendet sein Team die Technologie des Biotin-Taggings, um Transkriptionsfaktoren mit einem "molekularen Etikett" zu versehen. Das erleichtert es, die Proteine aus B-Zellen von Mäusen zu isolieren. Obwohl die Arbeiten äußerst aufwendig sind, hat Busslinger mit seinen Mitarbeitern bereits an die zehn Transkriptionsfaktoren "etikettiert" und analysiert. Bei den meisten Faktoren führte die Methode zum Erfolg, wie auch bei Ikaros. Auf diese Weise konnten die Forscher grundlegende Erkenntnisse zur molekularen Wirkungsweise von Ikaros gewinnen und eine große Anzahl an Genen in frühen B-Zellen bestimmen, die von diesem Faktor kontrolliert werden.

Auffallende Ähnlichkeit mit menschlichen Tumorzellen

Ikaros ist ein sogenanntes Tumor-Suppressor Gen und schützt die Zellen unter normalen Umständen davor, zu Krebszellen zu werden. Geht die volle Funktion des Gens verloren, kann das zur Entstehung von Tumoren führen. Eine bestimmte Form von Leukämie beim Menschen mit der Bezeichnung "B-ALL" wird mit Ikaros-Defekten in Verbindung gebracht. Meist sind daran jedoch noch weitere genetische Veränderungen beteiligt. Wie bei den Mäusen mit dem mutierten Ikaros-Gen sind auch die B-Zellen mancher B-ALL Patienten an einem frühen Kontrollpunkt der B-Zellentwicklung arretiert.

Aufgrund der auffallenden Ähnlichkeit des Defekts im Mausmodell mit menschlichen Tumorzellen kann diese Studie helfen, die Entstehung von Leukämie-Erkrankungen auf molekularer Ebene zu verstehen. In weiterer Folge könnten die Erkenntnisse zur Entwicklung vorbeugender oder therapeutischer Maßnahmen bei Blutkrebs beitragen.

Literaturhinweis:

T.A. Schwickert, H. Tagoh, S. Gültekin,

"Stage-specific control of early B cell development by the transcription factor Ikaros", Nature Immunology 15, doi; 10.1038/ni.2828.

Finanziert wurde diese Arbeit von Boehringer Ingelheim, einem ERC Grant der EU, der Österreichischen Initiative GEN-AU des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung und durch eine EMBO-Förderung.

Quelle: IMP - Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie GmbH