

Bettina Zens, Wien

## Die Zelle im Lebensraum Körper

Der erste Gedanke, der mir zum Thema „Lebensraum“ einfiel, war ein klassischer: Der Lebensraum Erde, die verschiedenen Habitate, definiert durch Meereshöhe, Temperatur, Klima, Flora und Fauna und noch vielen anderen Aspekten. Der zweite Gedanke war vielleicht ein wenig atypischer, in jedem Fall aber deutlich mikroskopischer. Es prägt wohl doch ein wenig, wenn man schon so viele Stunden in kalten, finsternen Räumen verbracht hat, um etwas eigentlich für uns Unsichtbares sichtbar zu machen. Da kann es schon vorkommen, dass man die Erforschung der Fauna ein bisschen anders angeht, und nicht die Maus im Lebensraum Tropenwald näher unter die Lupe nimmt, sondern die Maus-Nervenzelle im dichten Gewebe des Mäuse-Hirns. Ab und an wird einem dann sogar bewusst, dass man eigentlich selbst ein hoch komplexer Lebensraum ist, der unzählige Arten von Zellen und spezialisierten Mikroklimata beherbergt.

Aber gehen wir doch erst einmal ein paar Schritte zurück und erlauben uns eine langsame Annäherung an diese Komplexität, die wir unser ganzes Leben hinweg aufbauen, instand halten und reparieren müssen, um überleben zu können.

Die Entdeckung der Zelle liegt mittlerweile 350 Jahre zurück. Ende des 17. Jahrhunderts war es Robert Hooke mit Hilfe der ersten primitiven Lichtmikroskope erstmals möglich, Hohlräume im Gewebe eines Flaschenkorks zu entdecken. Er nannte diese Hohlräume „Zellen“, die er in späteren Jahren auch in Farnen identifizieren konnte. Zu diesem Zeitpunkt wusste noch niemand, dass es sich dabei um mehr als bloß strukturelle Räume in Materialien handelte, sondern um etwas weitaus Fundamentaleres. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts postulierten Matthias Jacob Schleiden und Theodor Schwann die Theorie, dass alle Pflanzen und Tiere aus Zellen bestehen und die Zelle somit die Elementareinheit aller Lebewesen ist.

Seit damals sind über 180 Jahre vergangen und unser Wissen und Verständnis von Zellen, ihrer Architektur und ihren Funktionen haben sich enorm gesteigert. In der heutigen Zeit lernt jedes Kind bereits in der Schule, dass Zellen der Grundbaustein des Lebens sind, wie sie aussehen, was sie im Körper machen und weshalb es so

wichtig ist, dass wir versuchen so genau wie möglich zu verstehen, wie sie funktionieren.

Ich denke noch heute ab und an an eine TV-Serie, die ich als Kind sehr gerne geschaut habe und die vielleicht einigen von euch ein Begriff ist: „Es war einmal das Leben...“ In dieser wurden Vorgänge im menschlichen Körper durch anthropomorphe Elemente aus der mikroskopischen Welt erklärt: Blutkörperchen, Immunzellen, aber auch Bakterien und Viren oder Nervenimpulse. Als Kind war es absolut faszinierend, dieses Geschehen zu beobachten und zu entdecken, dass es auf eine gewisse Art und Weise eine Welt in uns gibt.

Natürlich ist das in der Realität ein ganzes Stück komplizierter und dank immer neuer und sich weiter entwickelnder Technologien und Methoden, können wir immer detailliertere Fragen beantworten und komplexe Vorgänge untersuchen: Wie erkennen Zellen wohin sie migrieren müssen während der Entwicklung eines Embryos? Wie wissen Immunzellen, was sie attackieren und neutralisieren müssen und was körpereigen ist? Was genau macht eine Stammzelle zur Stammzelle? Woher wissen Pflanzen, in welche Richtung sie wachsen müssen, um an Nährstoffe zu kommen oder wo oben und unten ist? Wie können Bakterien andere Zellen befallen?

Um auch nur eine dieser Fragen im Ansatz klären zu können, muss uns bewusst sein, dass Zelle nicht gleich Zelle ist, sondern sie sich grundlegend voneinander unterscheiden können, was Aussehen, Funktion und ihren chemischen oder strukturellen Aufbau betrifft. Es gibt tausende verschiedene Zelltypen in unserem Körper, die sich alle im Laufe der Evolution auf bestimmte Aufgaben spezialisiert haben.

### 1. Zelle ist nicht gleich Zelle

Wenn ich von Zellen im Allgemeinen spreche, denkt man wohl zuerst an die Standard-Zelle, die man im Textbuch mal als Zeichnung gesehen hat. Ein erwachsener Mensch besteht im Durchschnitt aus etwa  $4 \times 10^{13}$  Zellen – ausgeschrieben sind das 40 000 000 000 000, also eine ganze Menge

(Bianconi et al. 2013).

Diese Zahl setzt sich aus verschiedenen Zelltypen zusammen, das heißt, es gibt keine „typische Zelle“, auf die man sich hier berufen könnte. Unterschiedliche Zelltypen haben zumeist unterschiedliche Morphologien, sodass man sie unter dem Mikroskop in vielfacher Vergrößerung voneinander unterscheiden kann. Sie teilen zwar in den meisten Fällen die chemische Zusammensetzung und zum Überleben nötige Grundbausteine, haben sich im Laufe der Evolution aber in verschiedenen Aspekten ausdifferenziert. Jede Zelle hat eine Form, Zusammensetzung und Größe, die an eine bestimmte Funktion angepasst ist und das zum Teil in sehr extremer Weise.

Die Erythrozyten (roten Blutzellen) von Säugetieren zum Beispiel haben sich so auf den Transport von Sauerstoff spezialisiert, dass sie alle anderen Funktionen, wie etwa die Zellteilung oder auch nur die Aufbewahrung von DNA völlig aufgegeben haben. Wenn sich Erythrozyten aus Stammzellen entwickeln, so stoßen sie den Zellkern mit der DNA aus und ebenso andere Strukturen, Organellen genannt, die man üblicherweise in einer Zelle findet: etwa Mitochondrien, die für die Energieproduktion in der Zelle verantwortlich sind, und Ribosomen, die zur Herstellung von Proteinen benötigt werden. All dies dient nur einem Zweck, nämlich mehr Hämoglobin pro Zelle lagern zu können, was wiederum die Menge an Sauerstoff, der gebunden und transportiert werden kann, erhöht. Erythrozyten haben eine durchschnittliche Lebensdauer von etwa 120 Tagen und sind die kleinsten Zellen im menschlichen Körper, sie haben einen Durchmesser von nur 7,5µm und sehen aus wie runde, flache Scheiben von nur 1-2µm Höhe (Skutelsky and Danon 1967).

Die größte Zelle im menschlichen Körper ist dagegen die Oocyte (weibliche Keimzelle), zumindest wenn man vom Volumen des Zellkörpers ausgeht. Sie misst im Durchschnitt 0,11 bis 0,14mm, das ist etwas weniger als der Punkt am Ende dieses Satzes. Weshalb ist diese spezielle Zelle so groß? Das hängt mit ihrer Funktion zusammen: Sie muss so groß sein, um möglichst viele Nährstoffe und Energie in Form von Protein-Granulaten, auch Dotter genannt, einlagern zu können. Dies ist nötig, damit die Zelle sich nach der Befruchtung die ersten Male teilen kann, bevor die DNA aktiviert wird und für die Produktion der nötigen Proteine sorgt, die für die weitere Entwicklung essentiell sind. Die heutzutage volumentechnisch größte Zelle ist übrigens das Straußenei – es ist ca. 15cm hoch und wiegt durchschnittlich 1,5kg und ist dennoch biologisch gesehen lediglich eine einzige Zelle („Alles Rund Ums Straußenei“ n.d.).

Ein weiteres, extremes Beispiel sind Neuronen,

auch Nervenzellen genannt. Sie sind sehr spezialisierte Zellen, die aus einem Zellkörper mit Zellkern und zweierlei Art Zellfortsätzen bestehen: den verästelten Dendriten, die wie kleine Finger in alle Richtungen gestreckt werden und für die Reizwahrnehmung verantwortlich sind, und dem Axon, das diese wahrgenommenen Reize an andere Zellen weiterleitet. Es gibt viele verschiedene Nervenzellen, die sich in Struktur und Funktion stark voneinander unterscheiden. Grob unterteilt gibt es Neuronen, die Signale vom Gehirn zu beispielsweise Muskeln oder Drüsen weiterleiten, so genannte motorische oder efferente Neuronen. Im Gegensatz dazu stehen sensorische oder afferente Neuronen, die Informationen von Rezeptoren der Sinnesorgane oder von verschiedenen Organen an Rückenmark und Hirn weiterleiten. Als eine dritte Klasse werden die sogenannten Interneuronen gesehen, die Information von Nervenzelle zu Nervenzelle weitergeben und für die Ausbreitung, Ausrichtung, Aufrechterhaltung und Modulation von Signalen verantwortlich sind. Sie können auch in lokalen Schaltkreisen Informationen verarbeiten. Es gibt allerdings in diesen Gruppen unzählige verschiedene Arten von Neuronen, die auf verschiedene Weisen Signale empfangen oder senden. Trotz immenser Fortschritte in der Wissenschaft in den letzten Jahrzehnten, ist es auch heute noch schwierig, einzelne Neuronentypen voneinander zu unterscheiden; es gibt Unstimmigkeiten, anhand welcher Merkmale man Nervenzellen voneinander unterscheiden sollte. Zellen können morphologisch ident aussehen, aber völlig unterschiedliche Funktionen haben. Soll man sie also anhand ihrer Morphologie oder doch anhand der Art und Weise, wie sie Signale verarbeiten, klassifizieren? Ebenso ist es möglich, dass zwei Zellen die gleiche Funktion haben, sich aber in ihrer Form voneinander unterscheiden und auch in unterschiedlichen Regionen des Gehirns gefunden werden.

Unbestritten ist jedoch, dass Nervenzellen sich im Laufe der Evolution an die Anforderungen der verschiedenen Organismen angepasst haben. Die längsten Zellen im Menschen etwa sind Nervenzellen, die Signale vom Rückenmark bis in die Muskulatur der unteren Extremitäten leiten und dadurch eine Länge von etwa einem Meter haben. Das wirkt schon sehr beeindruckend, zumal der Zellkörper an sich im Durchschnitt nur einige µm misst. Allerdings gibt es auch hier noch ein viel beeindruckenderes Beispiel, das ich selbst erst im Laufe des Schreibens dieses Beitrags gefunden habe: Im Blauwal, dem schwersten und einem der längsten je lebenden Tiere unserer Erdgeschichte, gibt es Nervenzellen, die Signale vom Gehirn bis zur Schwanzspitze transportieren und somit an die 30m lang sein müssen. Während der Wal vom Kalb zum adulten Tier wächst,

können diese Zellen bis zu 3cm/Tag wachsen – eine enorme Rate, verglichen mit den wenigen mm/Tag im Menschen. Es wird zudem vermutet, dass Nervenzellen von so großen Tieren eine wesentlich höhere Geschwindigkeit für die Signalübertragung entwickelt habe; im Menschen haben Untersuchungen Geschwindigkeiten von 1-100m/s als typische Geschwindigkeit ergeben. Würde man diese Geschwindigkeit auf eine Nervenzelle von 30m umrechnen, dann würde es 0,3 bis 3 Sekunden dauern, bis das Signal von der Schwanzspitze bis zum Gehirn gelangt oder umgekehrt, und das wäre eine unrealistisch lange Zeit für so einen Vorgang (Wedel 2012).

Anhand dieser drei Beispiele lässt sich die Diversität der Zellen in unserem Körper erahnen, die sich im Laufe der Evolution mehr und mehr spe-

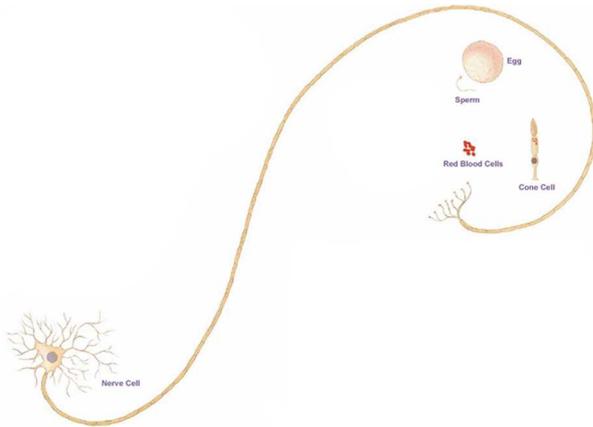


ABBILDUNG 1 ("CHAPTER 3: ON THE JOB: CELLULAR SPECIALTIES: INSIDE THE CELL" N.D.): HIER WIRD DER UNTERSCHIED VERSCHIEDENER ZELLTYPEN ZUEINANDER ILLUSTRiert. DIE EIZELLE (EGG) IST ZUMINDEST GEMESSEN AM VOLUMEN DES ZELLKÖRPERS DIE GRÖßTE ZELLE IM MENSCHLICHEN KÖRPER, DIE ERYTHROZYTEN (RED BLOOD CELLS) DAGEGEN DIE KLEINSTEN. NERVENZELLEN (NERVE CELL) BESTEHEN AUS EINEM VOLUMINÖSEN ZELLKÖRPER MIT VERÄSTELTEN DENDRITEN UND EINEM LANGEN AXON, DAS SIGNALE ÜBER WEITE STRECKEN AN ANDERE ZELLEN WEITERGEBEN KANN.

zialisiert haben, um bestimmte Funktionen ausüben zu können. Nicht nur das, sie haben sich auch zur gegenseitigen Kooperation entwickelt, um diese Funktionen effektiver ausführen zu können. So eine Ansammlung spezialisierter Zellen, die gemeinsam eine Funktion ausführen, nennt man Gewebe: Muskelgewebe, Binde- und Stützgewebe wie Knochen, Knorpel und Fettgewebe, oder auch Nervengewebe sind Beispiele hierfür. Verschiedene Gewebe, die sich zu einer Funktionseinheit zusammenschließen, nennt man dann Organ.

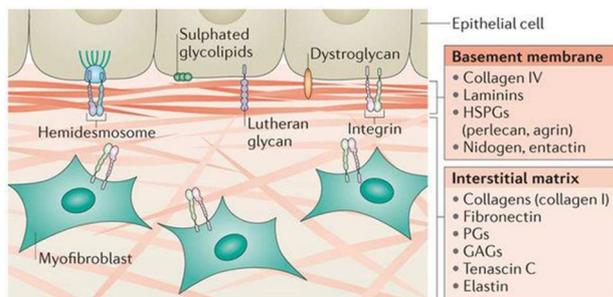
Diese Funktionseinheiten müssen aber irgendwie zusammengehalten werden, um ein definiertes Gewebe oder gar Organ bilden zu können. Zwar können Zellen miteinander agieren und sich auch gegenseitig stützen, doch es gibt eine viel raffiniertere Methode, Geweben und Organen ihre Form zu geben und den Zusammenhalt zu garantieren: Die extrazelluläre Matrix, der „Lebensraum“ der Zellen im Körper, den sie sich selbst aufbauen.

## 2. Die extrazelluläre Matrix, der Lebensraum der Zellen

Die extrazelluläre Matrix (engl. extracellular matrix, ECM) ist in gewisser Weise der Lebensraum unserer Zellen, die sie umgibt und viele wichtige Funktionen ausübt. Wie bereits erwähnt, sind es Zellen, die die Bestandteile dieser ECM produzieren und absondern und sich ihre Umgebung und somit auch die aller in dieser Region angesiedelten Zellen selbst gestalten. Auch für diese Aufgabe gibt es Experten-Zellen: Fibroblasten. Fibroblasten sind die Hauptproduzenten der ECM. Sie synthetisieren Kollagen, Laminin, Fibronectin und viele andere essentielle Proteine der Matrix und sind unerlässlich für den Aufbau und die Instandhaltung dieses dreidimensionalen strukturellen Rahmens aller tierischen Gewebe. Fibroblasten unterscheiden sich von Gewebe zu Gewebe in ihrem Aussehen und auch in ihrer Aktivität und der Kombination aus Matrix-Proteinen, die sie herstellen. Dadurch haben unterschiedliche Gewebe einzigartige und spezialisierte ECMs, die sich in der Zusammensetzung ihrer Komponenten und ihrer Organisation und Struktur voneinander unterscheiden. Die ECM in einem Knochen etwa unterscheidet sich grundlegend von der im Herzen oder im Gehirn. Sehnen zum Beispiel haben eine stark geordnete, faserige Struktur, um mechanischem Stress standzuhalten und Gewicht tragen zu können. Das Gehirn auf der anderen Seite hat eine weniger organisierte, eher lose Struktur, um den einzelnen Zellen im sich ständig weiter entwickelnden Gehirn die Möglichkeit zu geben, Positionen zu verändern und neue Verbindungen einzugehen (Mouw, Ou, and Weaver 2014).

Die ECM ist ein wichtiger Bestandteil jedes tierischen Gewebes, der die Interzellularräume ausfüllt und sich aus verschiedenen Elementen zusammensetzt, die grundsätzlich in zwei Kategorien unterteilt werden können: Flüssige Grundsubstanz und faserige Bestandteile. Erstere setzt sich zu großen Anteilen aus Wasser, Glykoproteinen und Polysacchariden zusammen,

zudem findet man hier auch Nährstoffe wie etwa Aminosäuren oder Glukose und auch Hormone und Elektrolyte. Die faserigen Bestandteile sind vorherrschend Kollagene, die verschiedene Arten von Fasern bilden und vernetzt sind, wodurch sie der ECM Zusammenhalt und Stabilität geben. Andere Proteine formen sich zu elastischeren Fasern oder dienen als Adhäsionsmatrixproteine, die die Zellen mit der ECM verbinden. Die ECM beinhaltet noch viele weitere Proteine, und die genaue Zusammensetzung so wie auch das Verhältnis zwischen flüssiger Grundsubstanz und Faseranteil schwankt von Gewebe zu Gewebe, bedingt durch dessen jeweilige Funktion. Etwa 300 Proteine bilden das sogenannte „core matrix“, also die Bestandteile der ECM, die in allen Geweben vorhanden sind, und je nach Gewebeart und Entwicklungszeitpunkt mit weiteren Proteinen ergänzt werden.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

ABBILDUNG 2 (BONNANS, CHOU, AND WERB 2014): DIESES BILD ILLUSTRIERT DIE ZWEI ARTEN VON ECM, DIE MAN UNTERSCHIEDET. DIE DÜNNE BASALMEMBRAN (HIER BASEMENT MEMBRANE), DIE HAUPTSÄCHLICH AUS KOLLAGEN IV UND LAMININ BESTEHT UND EPITHELGEWEBE VON ANDEREN GEWEBEN ABGRENZT, UND DIE DREIDIMENSIONALE INTERSTITIELLE MATRIX (HIER INTERSTITIAL MATRIX), IN DIE DIE ZELLEN DIESER GEWEBES EINGEBETTET SIND. SIE BESTEHT ZU EINEM GROßEN TEIL AUS KOLLAGEN I UND FIBRONEKTIN, ABER IN BEIDEN FÄLLEN SIND INSGESAMT MEHR ALS 300 ANDERE PROTEINE BEINHÄLTET.

Es gibt prinzipiell zwei Arten von ECM, die man anhand ihrer Position im Gewebe, Funktion und Komposition voneinander unterscheidet: die interstitielle Matrix und die Basalmembran, die eine spezialisierte Form von Matrix ist und Epithelgewebe vom Interstitium (Zwischengewebe) abgrenzt (siehe Abbildung 2).

Die ECM ist eine dreidimensionale Struktur, die oberflächlich betrachtet primär eine Fixierungsmöglichkeit für die verschiedenen Zellen, die in ihr eingebettet sind, darstellt, aber sie ist auch formgebend für das Gewebe. Sie bietet nicht nur Halt für die Zellen, sondern hilft auch bei der Regelung der interzellulären Kommunikation,

und zudem bindet sie von den Zellen abgesonderte Hormone, Wachstumsfaktoren und andere Proteine und lagert sie ein. Diese gelagerten Faktoren können bedingt durch Veränderungen der physiologischen Kondition der Matrix freigesetzt werden und somit sehr rasch und in einer definierten Region wirken, um Zellprozesse zu aktivieren oder zu hemmen.

Die Produktion der ECM und auch deren Umgestaltung sind essentielle Prozesse in Wachstum, Wundheilung und Fibrosis – ein Prozess, der beispielsweise bei der Wundheilung für die Narbenbildung sorgt. Die Eigenschaften der ECM spielen eine wichtige Rolle für viele weitere Zellprozesse, die in unserem Körper vor sich gehen. Beispielsweise können Elastizität und Steifheit der Matrix Einfluss auf Zellmigration, Genexpression und auch die Differenzierung von Zellen haben, und somit auch auf die Erhaltung der Pluripotenz unserer Stammzellen in verschiedenen Geweben. Viele Zellen binden sich auch an Komponenten der Matrix, um sich an bestimmten Stellen festzusetzen oder aber um durch sie hindurch zu wandern.

Nun ist eine ECM aber keine statische Substanz, sondern eine hoch dynamische, die ständig ummodelliert wird, um die Homöostase eines Gewebes sicherzustellen und auf mechanische Einwirkungen und physiologische Veränderungen reagieren zu können. Zellen produzieren nicht nur Matrix-Proteine, sondern auch Proteine, die diese Matrix wieder abbauen können. Die Hauptakteure dabei sind verschiedene Metalloproteinasen, die spezifisch für einzelne Matrixbestandteile sind und diese entweder ganz abbauen können oder aber an bestimmten Stellen schneiden, um so Proteinfragmente zu kreieren, die ganz andere Eigenschaften als die vollständigen Proteine haben können. Alleine durch so einen Vorgang können Prozesse wie Zellmigration, -adhäsion und -differenzierung reguliert und verändert werden.

Schon diese Beispiele zeigen klar, dass die ECM Komposition und Struktur wichtig sind für die Gesundheit des Körpers. Kommt es zu Fehlern in der Regulierung der ECM Herstellung und Instandhaltung, kann das zu schweren Krankheiten im Menschen führen, darunter auch Krebs und Osteoarthritis. Ein illustratives Beispiel ist ein krankhaft erhöhter Abbau der ECM, der zu Gewebeschädigung führen kann. Eine bekannte Pathologie ist die erhöhte Expression von einer bestimmten Metalloprotease, MMP1 genannt, die spezifisch im Herzgewebe hergestellt wird. Wenn die Zellen nun viel höhere Mengen an MMP1 produzieren als vorgesehen und in die Matrix absondern, führt das zu erhöhtem Abbau von Kollagen und das wiederum führt zu reduzierter Kontraktionsfähigkeit des Herzens und zu Cardiomyopathy (Kim et al. 2000).

In Osteoarthritis produzieren Zellen abnorm viel ADAMTS4 und ADAMTS5 – eine andere Art von Proteinase – und das führt dazu, dass mehr Knorpel-ECM abgebaut wird als hergestellt werden kann, was zu Schmerzen und Steifheit in Gelenken führt, da durch den Schwund der ECM weniger „Pufferzone“ vorhanden ist, wie in Abbildung 3A zu sehen (Bondeson et al. 2008).

Überschüssige ECM kann allerdings genauso zu problematischen Konditionen führen wie der übermäßige Abbau: Wird ein Gewebe verletzt, so regt das die Zellen in dieser Region zur erhöhten Produktion von ECM an, um die Wundheilung zu fördern und die Wunde zu schließen. Bei chronischen oder extremen Verletzungen kann es zur übermäßigen ECM Produktion und Ablagerung

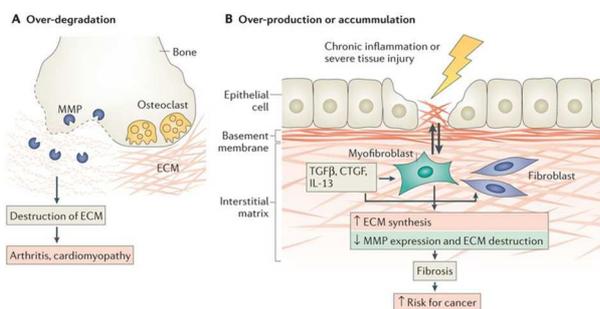


ABBILDUNG 3 (BONNANS, CHOU, AND WERB 2014): A) ZEIGT DAS KRANKHEITSBILD VON OSTEOARTHRITIS UND AUCH CARDIOMYOPATHY; HIER KOMMT ES ZUR ERHÖHTEN AUSSCHÜTTUNG VON PROTEINASEN WIE MMP1, ADAMTS4 UND ADAMTS5, HIER WIRD DER ÜBERBEGRIFF MMP BENUTZT. DADURCH WIRD UNVERHÄLTNISSMÄßIG VIEL ECM ABGEBAUT, WAS IM FALL DER OSTEOARTHRITIS ZU PROBLEMEN MIT DEN GELENKEN FÜHRT, WIE ETWA STEIFHEIT UND SCHMERZEN. IM FALL DER CARDIOMYOPATHY WIRD DIE KONTRAKTIONSFÄHIGKEIT DES HERZENS NEGATIV BEEINFLUSST. B) HINGEGEN ZEIGT DAS ANDERE EXTREM, DIE ERHÖHTE PRODUKTION UND ABLAGERUNG VON ECM, BEDINGT DURCH CHRONISCHE ODER EXTREME GEWEBEVERLETZUNGEN. DIE ERHÖHTE ECM PRODUKTION FÜHRT ZUDEM DAZU, DASS PROTEINASENPRODUKTION NEGATIV REGULIERT WIRD, WAS DEN EFFEKT NOCH VERSTÄRKT. DIESER ÜBERSCHUSS AN ECM FÜHRT ZU HOHER DICHTHEIT UND STEIFHEIT DER ECM UND SCHLIEßLICH ZUR FIBROSIS, WAS WEITERE PROBLEME ZUR FOLGE HABEN KANN.

kommen, und gleichzeitig, durch einen Rückkopplungseffekt, zu einer Reduktion in der Herstellung und Ausschüttung von Proteinase, die die ECM wieder abbauen würden, was den Effekt noch verstärkt. Dies kann in krankhafter Fibrose enden, also zur Versteifung und Verdichtung der Matrix und somit zur übermäßigen Narbenbildung. So ein fehlregulierter Heilprozess kann so starke Auswirkungen haben, dass er zum Organversagen, Leberzirrhose oder erhöhtem Krebsrisiko führen kann (Abbildung 3B) (Bonnans, Chou, and Werb 2014).

Eines der deutlichsten Beispiele für die Wichtigkeit der ECM in einer Vielzahl von physiologischen und pathologischen Prozessen ist wohl die

Migration von Zellen. Immunzellen etwa müssen durch eine ECM wandern können, um zum Ort der Infektion zu gelangen und Bakterien, Viren oder Krebszellen bekämpfen zu können. Umgekehrt müssen sie auch durch das Gewebe zurück zu den Lymphknoten gelangen können.

### 3. Die zielgerichtete Migration von Immunzellen durch die ECM

Falls ihr bis hierher durchgehalten habt: Yay! Ihr habt es fast geschafft! Ich wollte zum Schluss noch ein etwas detaillierteres Beispiel für eine spezifische Funktion der ECM geben, das vielleicht interessant sein könnte für einige von euch. Dieses Beispiel ist die zielgerichtete Migration von Immunzellen durch die ECM. Dabei steigt in meinem Kopfkino unwillkürlich das Bild einer pirschenden natürlichen Killerzelle auf, die sich durch den Gewebeschwungel der Lunge bewegt, auf der Suche nach kranken, von Viren befallenen Zellen.

Als Modellsystem für die Fragestellung der zielgerichteten Migration werden allerdings oft dendritische Zellen verwendet. Ich werde die Killerzellen also lieber in ihrem Dschungel lassen, und mich anderen Immunzellen zuwenden: Dendritische Zellen sind eine Gruppe von verwandten Zelltypen, die die gleiche Funktion ausüben. Ihre Funktion ist die Erkennung und Präsentation von als fremdartig erkannten Strukturen wie etwa Mikroorganismen, also auch Bakterien, Pilzen oder Viren. Dendritische Zellen sind üblicherweise in großer Zahl in Oberflächengewebe des Körpers zu finden, also Haut, Rachenschleimhaut, aber auch inneren Schleimhäuten wie in der Lunge oder in Magen und Darm. Dort strecken sie ihre fingerartigen Ausläufer aus, um fremdartige Strukturen, genannt Antigene, in ihrer Peripherie finden und erkennen zu können. Sobald sie so ein Antigen finden, nehmen sie es in sich auf und migrieren gezielt zum nächstgelegenen Lymphknoten, um dort naive T-Zellen zu aktivieren und ihnen das Antigen zu präsentieren. T-Zellen sind weiße Blutzellen (Lymphozyten), die gemeinsam mit anderen Lymphozyten die adaptive Immunantwort des Körpers sind, und sobald sie aktiviert und auf ein bestimmtes körperfremdes Antigen „trainiert“ wurden, verlassen sie in großer Zahl den Lymphknoten und wandern ins Gewebe, um alle Strukturen mit diesem spezifischen Antigen zu bekämpfen.

Es ist also enorm wichtig, dass dendritische Zellen sich durch das Gewebe bewegen können, und es ist ebenso wichtig, dass sie zielstrebig zum

nächstgelegenen Lymphknoten migrieren können. Nur so kann eine schnelle Immunreaktion gewährleistet werden.

Wie aber können einzelne Zellen, die auf zufälligen Pfaden in einem Gewebe wandern, wissen, wo der nächst gelegene Lymphknoten ist und zielgerichtet dorthin migrieren? Um dies zu ermöglichen brauchen sie ein Signal, dem sie folgen können und zwar in der Form von den Signalproteinen CCL21 und CCL19, so genannten Zytokinen. Verschiedene Zellen in den Lymphknoten produzieren diese Signalproteine und sondern sie in die ECM ab, wo sie in alle Richtungen diffundieren. Dadurch entsteht ein Gradient, der zum Lymphknoten hin stärker wird, und während CCL19 ein lösliches Protein ist und frei in der Matrix diffundieren kann, wird CCL21 durch verschiedene Proteine in der ECM gebunden. Beide werden durch ein Sensorprotein auf der Oberfläche der dendritischen Zellen erkannt, einen so genannten Rezeptor CCR7 – sogar den Konzentrationsunterschied zwischen der Position vor sich und hinter sich kann eine Zelle erfühlen. So ist es ihr möglich, dem stärker werdenden Gradienten zu folgen und somit zum Lymphknoten zu wandern.

Der ein oder andere wird sich nun vielleicht fragen, wozu hierzu zwei verschiedene Signale nötig sind, die doch nur das gleiche bewirken? Diese Frage ist immer noch nicht völlig geklärt, auch wenn viele Forschungsgruppen versuchen noch mehr über diesen Mechanismus herauszufinden. Momentan wird angenommen, dass diese beiden Signale leicht unterschiedliche Funktionen haben: Das lösliche Signal, CCL19, diffundiert gelöst durch die ECM und kann somit ungehindert von der ECM Struktur eine größere Distanz überwinden und dadurch eine größere Fläche abdecken, um dendritische Zellen in die generelle Richtung des Lymphknotens zu dirigieren. Das andere Signalprotein, CCL21, hingegen wird von der Matrix gebunden und ist somit üblicherweise näher am Lymphknoten lokalisiert. Beide lösen zielgerichtete Migration entlang eines Gradienten aus, aber während CCL19 eher die generelle Richtung durch den weniger steilen Gradienten vorzugeben scheint, so definiert gebundenes CCL21 möglicherweise einen klareren Migrationspfad. Zusätzlich führt es dazu, dass dendritische Zellen an die ECM adhären und somit in engem Kontakt mit Oberflächen wie etwa Gefäßoberflächen stehen. Diese Adhäsion und der engere Kontakt könnten es einfacher machen, durch eine Gefäßwand hindurch zu migrieren, um in den Lymphknoten zu gelangen oder aus einem Blutgefäß heraus ins Gewebe zu wandern. Somit macht es Sinn, dass CCL21 in der Nähe des Lymphknotens gebunden wird, um eben dort diesen Effekt heranzurufen.

Vor wenigen Jahren wurde zudem entdeckt, dass dendritische Zellen gebundenes CCL21 von der ECM schneiden können, wodurch es löslich wird und dann frei durch die Matrix diffundiert, genau wie CCL19, was wiederum wie eine neue Welle an Signalen funktioniert und weiter entfernte dendritische Zellen zum noch gebundenen CCL21 Gradienten und somit in den Lymphknoten führt.

Jeder Prozess in unserem Körper ist höchst komplex programmiert und basiert auf vielen verschiedenen Zelltypen und Systemen, die zusammenarbeiten. Wenn nur ein kleiner Teil dieses Puzzles fehlt – die Proteine in der Matrix, die CCL21 binden können oder die Sensorproteine auf den dendritischen Zellen oder die Zellen im Lymphknoten, die diese Signalproteine ausschütten – dann funktioniert das ganze System nicht mehr.

Die Interaktion verschiedener Zellen ist bis ins kleinste Detail aufeinander abgestimmt und es gibt unzählige Themen, an denen heutzutage überall auf der Welt geforscht wird. Dies hier ist nur ein kleiner Einblick in die Welt der Zellbiologie: Zellen bauen Lebensräume für Zellen, die auf bestimmte Funktionen abgestimmt sind und komplexe Prozesse wie Zellmigration, den Herzschlag oder die Beweglichkeit unserer Gelenke ermöglichen.

### **BETTINA ZENS**

GEB. 1989, STUDIERT MEDIZINISCHE UND PHARMAZEUTISCHE BIOTECHNOLOGIE AM IMC KREMS MIT EINEM PRAXISSEMESTER AM GARVAN INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH IN SYDNEY, AUSTRALIA. ANSCHLIEßEND WECHSELTE SIE ZUR UNIVERSITÄT HEIDELBERG, WO SIE IHREN MASTER OF SCIENCE IN MOLECULAR BIOSCIENCES ERLANGTE. SIE KEHRTE DANACH NACH ÖSTERREICH ZURÜCK, WO SIE FÜR 4 JAHRE ALS LABOR-MANAGERIN AM VIENNA BIOCENTER ARBEITETE, UND HAT NUN IHR DOKTORATSSTUDIUM AM IST AUSTRIA BEGONNEN, WO SIE EINE METHODE FÜR DIE ULTRASTRUKTURELLE MIKROSKOPIE VON MIGRIERENDEN ZELLEN ENTWICKELN MÖCHTE. PRO SCIENTIA GEFÖRDERT SEIT 2018.

### **Literatur**

“Alles Rund Ums Straußenei.” n.d. Accessed July 9, 2018. <https://www.lvbgw.de/index.php/gefluegel-huehner-eier-ei-infos/gefluegel-huehner-eier-ei-straussen.html>.

- Bianconi, Eva, Allison Piovesan, Federica Facchin, Alina Beraudi, Raffaella Casadei, Flavia Frabetti, Lorenza Vitale, et al. 2013. "An Estimation of the Number of Cells in the Human Body." *Annals of Human Biology* 40 (6): 463–71. <https://doi.org/10.3109/03014460.2013.807878>.
- Bondeson, Jan, Shane Wainwright, Clare Hughes, and Bruce Caterson. 2008. "The Regulation of the ADAMTS4 and ADAMTS5 Aggrecanases in Osteoarthritis: A Review." *Clinical and Experimental Rheumatology*. <https://doi.org/2261> [pii].
- Bonnans, Caroline, Jonathan Chou, and Zena Werb. 2014. "Remodelling the Extracellular Matrix in Development and Disease." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 15 (12): 786–801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>.
- "Chapter 3: On the Job: Cellular Specialties: Inside the Cell." n.d. Accessed July 25, 2018. <https://publications.nigms.nih.gov/insidethecell/chapter3.html>.
- Kim, H E, S S Dalal, E Young, M J Legato, M L Weisfeldt, and J D'Armiento. 2000. "Disruption of the Myocardial Extracellular Matrix Leads to Cardiac Dysfunction." *The Journal of Clinical Investigation* 106 (7): 857–66. <https://doi.org/10.1172/JCI18040>.
- Mouw, Janna K., Guanqing Ou, and Valerie M. Weaver. 2014. "Extracellular Matrix Assembly: A Multiscale Deconstruction." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 15 (12): 771–85. <https://doi.org/10.1038/nrm3902>.
- Skutelsky, E, and D Danon. 1967. "An Electron Microscopic Study of Nuclear Elimination from the Late Erythroblast." *The Journal of Cell Biology* 33 (3): 625–35. <https://doi.org/10.1083/JCB.33.3.625>.
- Wedel, Mathew J. 2012. "A Monument of Inefficiency: The Presumed Course of the Recurrent Laryngeal Nerve in Sauropod Dinosaurs." *Acta Palaeontologica Polonica* 57 (2): 251–56. <https://doi.org/10.4202/app.2011.0019>.