ZUR BEDEUTUNG DER PHYSIKALISCHEN EIGENSCHAFTEN DER EXTRAZELLULÄREN MATRIX FÜR DIE INDUKTION DER DIFFERENZIERUNG VON CHORIONKARZINOMZELLEN

Hans Peter Hohn, Magnus Höök* und Hans-Werner Denker

Institut für Anatomie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, D-4300 Essen, *) Dept. of Biochemistry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Al 35294, USA

Menschliche Chorionkarzinomzellen exprimieren trophoblasttypische Differenzierungsparameter und sind daher ein interessantes experimentelles Modell, um das Differenzierungspotential von Tumorzellen und seine Rolle für deren malignes Verhalten zu untersuchen. Wir haben untersucht, inwieweit die extrazelluläre Matrix (ECM) die Differenzierung von BeWo-Chorionkarzinomzellen in vitro beeinflussen kann. Als Differenzierungsparameter wurden die Produktion von Choriogonadotropin (hCG), Progesteron, die Aktivität der plazentatypischen alkalischen Phosphatase, die Zellproliferation und die Kulturmorphologie der Zellen untersucht.
In einer ersten Serie waren die verwendeten Matrizes: A) die individuellen Matrixkomponenten Fibronectin, Laminin und die Kollagene I und IV; komplexe Matrizes, und zwar die basalmembranähnliche Matrix des EHS-Tumors (Matrigel) und eine aus der reifen Plazenta isolierte ECM. Die extrazelluläre Matrix wurde einmal als starres Substrat benutzt, wobei die Proteine an Gewebekulturplastik adsobiert einen dünnen Film bildeten (Fibronectin, Laminin, Kollagen I und IV). Andererseits wurden Matrizes, wenn möglich, als dreidimensionales, flexibles Substrat angeboten (Matrigel, Kollagen I, Plazenta-ECM). Während starre Matrixsubstrate nur einen relativ geringen Einfluß auf die verschiedenen Differenzierungsparameter hatten, zeigte sich ein bemerkenswert großer Effekt auf den dreidimensionalen Substraten. Die Sekretion von hCG erwies sich dabei als zuverlässigster Differenzierungsmarker. Diese Ergebnisse deuteten an, daß nicht nur der Typ der Effektormoleküle in der Matrix sondern auch die physikalischen Eigenschaften wichtige Informationen für die Induktion der Differenzierung in diesen malignen Trophoblastzellen enthalten.
Diese Hypothese wurde in einer zweiten Serie durch Experimente überprüft, in denen die Zellen auf artefiziellen flexiblen Substraten kultiviert wurden. Hierzu wurden Agarosegele benutzt, an die in einigen Versuchen Matrixmoleküle, andere Adhäsionsfaktoren oder unspezifische Moleküle (Rinderserumalbumin) kovalent gekoppelt wurden. In allen Fällen bildeten die Zellen auf dem Substrat adhärente Kolonien aus abgerundeten Zellen, wie auch auf den natürlichen flexiblen Substraten, und die Expression von hCG war drastisch gesteigert. Hieraus wurde gefolgert, daß die physikalischen Eigenschaften der ECM den Zellen gestatten muß, eine abgerundete Zellform anzunehmen, damit sie sich differenzieren können. Dies haben wir weiterhin überprüft, indem wir die Zellen auf Zellkulturplastik kultivierten, dessen Adhäsivität durch Beschichtung mit poly-HEMA graduell reduziert wurde. Hierdurch konnte die Form der Zellen von komplett ausgebreiteten Monolayerkulturen zu abgerundeten Zellen in adhärenten Kolonien moduliert werden. Die Sekretion von hCG war dabei um so höher, je stärker die Zellen abgerundet waren. Das beutet also, daß die Zelldifferenzierung von BeWo-Chorionkarzinomzellen in allen Versuchsserien immer dann besonders ausgeprägt war, wenn die Zellen sich abrunden konnten. Aus diesen Beobachtungen kann gefolgert werden, daß die Modulation der Zellform ein wesentlicher Differenzierungsstimulus für Chorionkarzinomzellen ist. Dabei spielen die physikalischen Eigenschaften der ECM eine zentrale Rolle, wogegen die chemische Zusammensetzung im Gegensatz zu bisherigen Auffassungen nicht per se von primärer Bedeutung ist sondern nur insoweit, als sie sie physikalischen Eigenschaften bestimmt. Es wird zu prüfen sein, inwieweit diese Befunde zelltypspezifisch sind, und inwieweit sie von der Abscheidung einer eigenen perizellulären Matrix abhängen.

Die Untersuchungen wurden gefördert von der Dr.-Mildred-Scheel-Stiftung für Krebsforschung.

87. Versammlung in Mainz
vom 23. bis 26. März 1992

Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft

Herausgegeben von
Wolfgang Kühnel, Lübeck

Anatomischer Anzeiger
Annals of Anatomy

Managing Editor
Wolfgang Kühnel, Lübeck

Supplementheft zum 174. Band

SEMPER BONIS ARTIBUS

Gustav Fischer Verlag Jena · Stuttgart · New York · 1992