

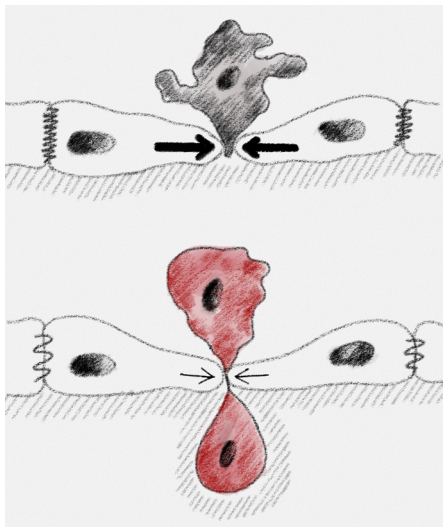


ERLANGEN, 09. JANUAR 2025

## Physikalische Signale als Schicksalsgeber: Wie mechanische Kräfte Zellen aus Geweben extrudieren

**Epithelgewebe stehen in ständiger Wechselwirkung mit ihrer Umgebung. Um ihre Funktionalität aufrechtzuerhalten, ist ein dynamisches Gleichgewicht (Homöostase) erforderlich. Dabei muss die Anzahl ihrer Zellen streng reguliert werden. Dies wird durch Zellextrusionsprogramme erreicht, einen Kontrollmechanismus, der unerwünschte oder schädliche Zellen eliminiert. Forscher\*innen des Max-Planck-Zentrums für Physik und Medizin (MPZPM), des Institut Jacques Monod (CNRS, UP Cité, Frankreich) und des Niels-Bohr-Instituts (Dänemark) haben nun nachgewiesen, wie physikalische Signale das Schicksal von extrudierenden Zellen beeinflussen und über deren Tod oder Überleben entscheiden. Die kürzlich in ›Nature Physics‹ veröffentlichten Ergebnisse eröffnen neue Wege für das Verständnis von Gewebeeigenschaften unter normalen und pathologischen Bedingungen.**

Epithelien sind dynamisch und müssen sich permanent mit der Zellerneuerung auseinandersetzen. Daher werden regelmäßig Zellen aus einem Gewebe entfernt, was als apoptotische Extrusion bezeichnet wird. Ihr Gleichgewicht ist für die Epithel-Homöostase von entscheidender Bedeutung. Neben dieser Rolle bei der Gewebe-Homöostase ist die Zellextrusion eine Hauptursache für Veränderungen der Gewebestruktur und das Fortschreiten von Tumoren. Dabei bestimmen Extrusionsmechanismen das Schicksal der Zellen: Je nachdem, ob die Zellen tot oder lebendig entfernt werden, können grundlegend unterschiedliche biologische Konsequenzen folgen. Dies ist sowohl für Entwicklungsprozesse während der Gewebe- oder Organbildung von besonderer Bedeutung als auch für die Entstehung von Krankheiten wie Krebs. Trotz der enormen Bedeutung der Zellextrusion in der Entwicklung und bei der Alterung sowie ihrer pathologischen Auswirkung, waren die Faktoren, die das Schicksal einer extrudierten Zelle bestimmen, bisher kaum verstanden.



© MPL, Susame Viezens

Interzelluläre Kräfte führen zu unterschiedlichen Extrusionsmustern: Hohe Druckkräfte (oberes Feld) treiben die Extrusion apoptotischer Zellen in Richtung der Oberseite an, während geringere Krafteinwirkung (unteres Feld) die Extrusion lebender Zellen entweder in Richtung der Ober- oder der Unterseite bewirken können.

### Mechanische interzelluläre Kräfte bestimmen das Schicksal extrudierender Zellen

Innerhalb von Epithelmonoschichten üben Zellen Kräfte auf ihre benachbarten Zellen aus, was zu einer Zellablösung und anschließender Eliminierung führen kann. Während die Extrusion toter Zellen für das Entfernen ungeeigneter oder unerwünschter Zellen unerlässlich ist, spielt die Extrusion lebender Zellen einerseits eine Schlüsselrolle in Entwicklungsprozessen und ist andererseits oftmals mit pathologischen Reaktionen verbunden. Das Team von Prof. Benoît Ladoux, leitender Forscher für ›Mechanobiologie von Geweben‹ am MPZPM, geht in Zusammenarbeit mit Prof. Amin Doostmohammadi vom Niels-Bohr-Institut und Dr. René-Marc Mège vom Institut Jacques Monod davon aus, dass die physikalischen Kräfte innerhalb der





Epithelzellen beeinflussen, wie sie extrudiert werden, und so ihr endgültiges Schicksal bestimmen.

Die Wissenschaftler\*innen konnten nachweisen, dass die Intensität und Dauer der angewandten Kraft dafür ausschlaggebend sind, ob Zellen tot oder lebendig ausgestoßen werden. Diese physikalischen Signale werden durch die Stärke der interzellulären Kontakte bestimmt, die E-Cadherin-Verbindungen. Darüber hinaus zeigten sie, dass Zellen entweder apikal extrudiert werden oder basal in das Gewebe, wiederum in Abhängigkeit von mechanischen interzellulären Kräften. Die Forscher\*innen berichteten außerdem, dass ähnlich wie bei der Zellinvasion lebend eliminierte Zellen signifikant häufiger mit einer Extrusion in Richtung des basalen Teils in Verbindung gebracht werden können.

Die Teams von Ladoux, Mege und Doostmohammadi kombinierten die physikalische Modellierung dreidimensionaler Zellverbände mit Experimenten, bei denen Zellen unterschiedliche Mengen spezifischer Proteine exprimierten. Diese Proteine verbinden Zellen und dienen als Mechanosensoren (E-Cadherin-basiert), welche Zell-Zell-Interaktionen regulieren. In einem kooperativen Forschungsansatz mit dem Team von Dr. Philippe Chavrier (Curie-Institut) konnten die Wissenschaftler\*innen zeigen, dass eine veränderte Kraftübertragung über Zell-Zell-Verbindungen (adhärente Verbindungen) den apoptotischen Zelltod während der Extrusion verändert. Sie konnten auch nachweisen, dass die veränderte Kraftübertragung eine Verlagerung des Extrusionsmodus von der apikalen zur basalen Seite fördert und damit das Schicksal der extrudierten Zellen beeinflusst.

„Unsere Arbeit zeigt, dass die verschiedenen Arten der Zellextrusionsprozesse auf Veränderungen bei der Erzeugung, Ausübung und Übertragung mechanischer Kräfte innerhalb des Gewebes zurückzuführen sind, die zu Veränderungen auf Gen- und Proteinebene führen“, sagt Ladoux. „Daher ist die durch Zell-Zell-Kommunikation regulierte interzelluläre Kraftübertragung von entscheidender Bedeutung für Zellextrusionsmechanismen mit potenziellen Auswirkungen auf die Morphogenese und die Invasion von Krebszellen.“

„Unsere Arbeit zeigt auch wie wichtig die Fähigkeit epithelialer Gewebe für die Regulation der Kraftübertragung ist, miteinander über adhärente Zellkontakte interagieren zu können. Dies kann dazu beitragen, die Rolle von adhärennten Zellkontakten in verschiedenen Arten von Krebsgeweben besser zu verstehen“, fügen Dr. Lakshmi Balasubramaniam und Dr. Siavash Monfared, Co-Erstautoren des Papers, hinzu.



© Humboldt-Stiftung/Elbmotion

#### Originalpublikation in Nature Physics

Balasubramaniam, L., Monfared, S., Ardaševa, A. et al.  
Dynamic forces shape the survival fate of eliminated cells.  
*Nat. Phys.* (2025).

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41567-024-02716-5>

#### Wissenschaftlicher Kontakt:

[Prof. Benoît Ladoux](#)

Principal Investigator ›Mechanobiologie von Geweben‹

Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin und

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Lehrstuhl für Biophysik

<https://mpzpm.mpg.de> / [benoit.ladoux@mpzpm.mpg.de](mailto:benoit.ladoux@mpzpm.mpg.de)

Das **Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin** ist ein gemeinsames Projekt der drei Kooperationspartner Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts (MPL), Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und Universitätsklinikum Erlangen (UK). Ziel des neuen Forschungszentrums ist die Anwendung von fortschrittlichen Methoden der Experimentalphysik und Mathematik in der biomedizinischen Grundlagenforschung. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der interzellulären Mikroumgebung. Mehr auf [mpzpm.mpg.de](https://mpzpm.mpg.de).

