

## Pressemitteilung

08.05.2018

### Zurück auf Anfang: SETD1A hilft Blutstammzellen wieder in den Schlaf

Im Alter erkrankt der Mensch häufiger an Infektionen. Um sie zu bekämpfen, werden die Stammzellen des blutbildenden Systems aus ihrer Ruhephase (Quieszenz) geholt, damit der erhöhte Bedarf an Blut- und Immunzellen abgedeckt werden kann. Doch mit jeder Zellteilung häufen sich auch DNA-Schäden an, die eine Rückkehr in den Schlaf verhindern. Geschädigte Zellen werden aussortiert und fehlen bei nachfolgenden Infektionen. Forscher des Leibniz-Instituts für Alternsforschung (FLI) in Jena haben im Mausmodell einen zentralen Mechanismus rund um das Enzym SETD1A identifiziert, der in Blutstammzellen dafür sorgt, dass DNA-Schäden erkannt und repariert werden und damit die Rückkehr in die Quieszenz überhaupt möglich ist.

**Jena.** Stammzellen sind die eiserne Reserve unseres Körpers. Im Blut sorgen hämatopoetische Stammzellen (Blutstammzellen) dafür, dass Blut- und Immunzellen immer wieder neu gebildet werden. Dieser Prozess (Hämatopoese) ist streng geregelt, damit die kontinuierliche, bedarfsgerechte Versorgung mit Blutzellen sichergestellt ist und nur so viele Zellen neu gebildet werden, wie auch tatsächlich ersetzt werden müssen. Jede Zellteilung birgt jedoch das Risiko, dass die Zelle DNA-Schäden anhäuft, dadurch ihre Funktion verliert oder eventuell sogar zu einer Krebszelle mutiert. Deshalb befinden sich Stammzellen die meiste Zeit in einer Ruhephase (Quieszenz), um eine zu starke Abnutzung zu vermeiden. Bei der Abwehr einer Infektion sind aber gerade besonders viele Zellneubildungen nötig: die Stammzellen werden aktiviert und vervielfältigt und fallen danach in ihren Ruhezustand zurück. Nur so ist gewährleistet, dass sie erhalten bleiben. Doch im alten Organismus ist dieser Prozess mehr und mehr gestört. Durch viele im Verlauf des Lebens erfolgreich abgewehrte Infektionen häufen die Blutstammzellen zahlreiche DNA-Schäden an, die nur noch unzureichend repariert werden können. Die Zellen werden über ein Sensorsystem identifiziert und sterben ab, der Vorrat an Stammzellen wird dadurch kleiner. Bisher wusste man, dass spezifische DNA-Reparaturwege notwendig sind, damit Schäden behoben werden und Stammzellen wieder in die Quieszenz gehen können. Wie diese DNA-Reparaturwege aber angeschaltet werden, war unklar.

Forschern um Prof. Dr. Claudia Waskow, Seniorgruppenleiterin am Jenaer Leibniz-Institut für Alternsforschung und der Technischen Universität Dresden sowie Professorin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, ist es in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus Heidelberg und Berlin nun gelungen, im Mausmodell einen epigenetischen Mechanismus zu identifizieren, der die gesamte DNA-Schadensantwort in Blutstammzellen reguliert und somit sicherstellt, dass die Stammzellen schneller zurück in ihren Ruhezustand kommen. Die Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift *Blood* erschienen.

## SETD1A: Eine epigenetische Einschlafhilfe

Die Biologin und Alternsforscherin fand mit ihrem Team unter anderem heraus, dass die *Histon-3-Lysin-4-Methyltransferase* SETD1A über eine sogenannte epigenetische Histonmodifikation die Anschaltung aller bekannten DNA-Reparaturwege reguliert. Bei solchen epigenetischen Schaltern werden einzelne Gen-Abschnitte auf der DNA durch die Ankopplung von Molekülgruppen gekennzeichnet und die Gene damit für das Ablesen zugänglich gemacht oder blockiert. SETD1A reguliert auf diese Weise, ob Genabschnitte, die für die DNA-Reparatur geschädigter Blutstammzellen zuständig sind, aktiviert werden können oder nicht.

Die Forscher konnten zeigen, dass SETD1A in Blutstammzellen für die Kennzeichnung der Molekülgruppen und damit für die Bereitstellung der gesamten Reparaturmaschinerie hauptverantwortlich ist. Für den Organismus ist das lebenswichtig, denn bei Mäusen ohne eine solche epigenetische Modifikation, also mit inaktivem SETD1A, kehrten die Stammzellen, die infolge einer Infektion aktiviert worden waren, nicht mehr in ihren Ruhezustand zurück. Sie häuften DNA-Schäden an, die nicht repariert werden konnten, und verloren ihre Funktionalität, so dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Tiere drastisch sank.

## Verkürzung der sensitiven Phase nach Infektionen

„Die Funktion von SETD1A ist überraschend vielfältig“, erklärt Prof. Dr. Claudia Waskow. „Denn die SETD1A-Aktivität scheint nicht nur zu regulieren, dass DNA-Schäden in Blutstammzellen erkannt werden, sondern auch, dass diese Schäden repariert werden. Damit kontrolliert SETD1A, welche Stammzellen erhalten bleiben und welche nicht“. Werden DNA-Schäden in den Stammzellen schnell und effektiv repariert, können diese schneller in ihren Ruhezustand zurückkehren. So bleiben sie erhalten, um bei der nächsten Infektion wieder die Immunzellproduktion anzukurbeln und so den Organismus zu verteidigen.

Wenn die SETD1A-Aktivität chemisch beeinflussbar ist, eröffnen sich für die Zukunft neue Ansätze zur unterstützenden Nachbehandlung von Infektionen. „Insbesondere bei älteren Menschen, deren Immunsystem geschwächt ist, könnte eine Aktivitätssteigerung von SETD1A die Rückkehr von blutbildenden Zellen in den Normalzustand positiv beeinflussen und so die Blutstammzellen für die nächste Infektion erhalten“, prognostiziert Waskow.

## Publikation

Kathrin Arndt\*, Andrea Kranz\*, Juliane Fohgrub, Adrien Jolly, Anita S. Bledau, Michela Di Virgilio, Mathias Lesche, Andreas Dahl, Thomas Höfer, A. Francis Stewart and Claudia Waskow. SETD1A protects HSCs from activation-induced functional decline in vivo. *Blood*. 2018, 131(12), 1311-1324. doi: 10.1182/blood-2017-09-806844. (\*gleiche Beteiligung)

## Kontakt

Dr. Kerstin Wagner

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Tel.: 03641-656378 / E-Mail: [presse@leibniz-fli.de](mailto:presse@leibniz-fli.de)

## Hintergrundinformation

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena widmet sich seit 2004 der biomedizinischen Alternsforschung. Über 330 Mitarbeiter aus 30 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter [www.leibniz-fli.de](http://www.leibniz-fli.de).

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 93 selbständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen – u.a. in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 19.100 Personen, darunter 9.900 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,9 Milliarden Euro ([www.leibniz-gemeinschaft.de](http://www.leibniz-gemeinschaft.de)).

## Bildmaterial

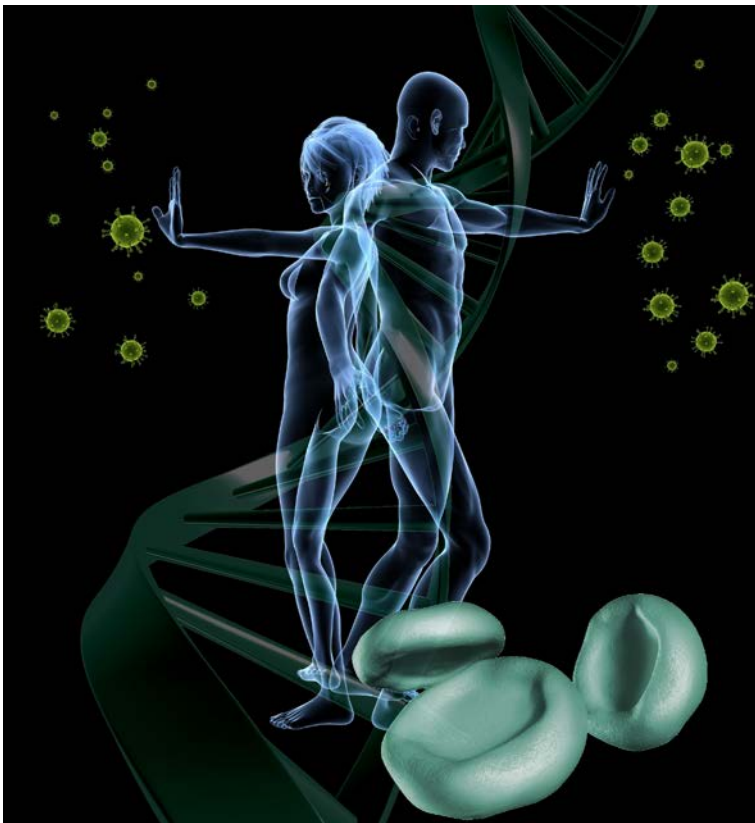


Abb. 1:

Die Regenerationsfähigkeit hämatopoetischer Stammzellen ist durch die Anhäufung von DNA-Schäden limitiert. SETD1A verhindert die Anhäufung von DNA-Schäden in Blutstammzellen und ist für ihre Rückkehr in den Ruhezustand (Quieszenz) notwendig. (Grafik: FLI / K. Wagner; Quelle: u.a. *Fotolia* und *Panthermedia*)