

Pressemitteilung

14. Dezember 2020

Neue Genfunktion - Stammzellendifferenzierung und Organerhalt wird über Fettstoffwechsel gesteuert

Der Erhalt und die Regeneration von Geweben lässt im Alter nach. Am Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena werden Gene gesucht, die diese Prozesse steuern. Hierzu werden Plattwürmer genutzt, da sie eine unsterbliche Regenerationsfähigkeit besitzen. Jüngste Arbeiten zeigen eine neue Funktion des *Tnfaip2*-Gens, das die Stammzellen zur Bildung von differenzierten Organzellen befähigt, indem es den Fettstoffwechsel aktiviert. Bei Verlust des Gens verlieren Plattwürmer ihre unsterblichen Fähigkeiten des Organerhalts und der Regeneration. Störungen des Fettstoffwechsels könnten auch zum Verlust des Organerhalts im Alter und zur Entstehung von Krebs beitragen.

Jena. Als Fettstoffwechsel (Lipidstoffwechsel) wird der Auf- und Abbau sowie die Verdauung und der Transport von Fetten in einem Organismus bezeichnet. Dieser Prozess wird mehr und mehr als ein wichtiger Schlüsselprozess erkannt, der auch den Erhalt und die Differenzierung von Stammzellen beeinflussen könnte. So wurde bereits gezeigt, dass der Fettstoffwechsel für den Erhalt von Stammzellen des Blutes wichtig ist.

Man geht davon aus, dass Zwischenprodukte des Fettstoffwechsels, sogenannte Lipidmetabolite, zur Differenzierung von Stammzellen beitragen. Die Differenzierung von Stammzellen ist von grundlegender Bedeutung, um differenzierte Organzellen zu produzieren (z.B. Haut-, Blut- und Nervenzellen). Doch welche genetischen Faktoren zur Differenzierung von Stammzellen über eine Kontrolle des Fettstoffwechsels beitragen, ist noch nicht ausreichend bekannt. Dies könnte aber von grundlegender Bedeutung sein, um zu verstehen, wie Veränderungen im Fettstoffwechsel zur Krankheitsentstehung führen, z.B. zum Verlust des Organerhalts während des Alterns oder zur Entstehung von Krebs.

Forscher des Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena haben zusammen mit Kollegen der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) die Differenzierung von Stammzellen genauer untersucht. Diese Ergebnisse sind jetzt im Fachjournal „EMBO Reports“ erschienen. „Stammzellen sind für die permanente Erneuerung von Organen und Gewebe extrem wichtig. Durch diese Differenzierungsprozesse entstehen im Körper ständig neue spezialisierte Stammzellen da, wo sie gebraucht werden“, berichtet Prof. K. Lenhard Rudolph, Forschungsgruppenleiter am FLI und Professor für Molekulare Medizin der FSU. „Dieser Prozess wird über Gene gesteuert. Inwieweit Gene die Stammzellfunktion über eine Kontrolle des Fettstoffwechsels steuern, ist derzeit nicht ausreichend bekannt.“

Gen *Tnfaip2* kontrolliert die Differenzierung von Stammzellen

Für den genetischen Screen führten die Forscher in Zellkultur die Reprogrammierung aus Maus-Fibroblasten in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) durch. Mit dieser Methode konnten sie *Tnfaip2* als ein neues Gen identifizieren, das den Übergang von Körperzellen in iPS-Zellen entscheidend verstärkt. „Unsere Studie zeigte, dass *Tnfaip2* die Differenzierung von Stammzellen zentral kontrolliert; wird es ausgeschaltet, verstärkt sich die Reprogrammierung von Maus-Fibroblasten in iPS-Zellen“, erläutert Frau Dr. Sarmistha Deb, Erstautorin und ehemalige Doktorandin am Institut. Um die Funktion und den Einfluss auf die Differenzierungsfähigkeit von Stammzellen unter realen Bedingungen, also im lebenden

Organismus (*in vivo*) untersuchen zu können, nutzten die Forscher Planarien (Plattwürmer) als Modellorganismus.

Regulation der Stammzellendifferenzierung und Regeneration in Planarien

Die Planarie (*Schmidtea mediterranea*) besitzt ebenfalls ein *Tnfaip2*-ähnliches Gen (orthologes Gen: *Smed-exoc3*). Die Plattwürmer bestehen zu 25% aus Stammzellen und sind nahezu unsterblich. Sie kommen u.a. in den Brunnen unserer Innenstädte vor und können ihre Organe ewig erhalten, indem sie vollständig regenerieren und dabei nicht altern. Die Versuche mit den Planarien betreute Dr. Cristina González-Estévez, eine Expertin auf dem Gebiet der Forschung zur Unsterblichkeit von *Schmidtea mediterranea*.

„Wir dachten, dass wir die nahezu unsterbliche Funktion der Stammzellen in den Plattwürmern dazu nutzen könnten, um Gene zu identifizieren, die für die Aufrechterhaltung der Stammzellfunktion notwendig sind“, erläutert Dr. González-Estévez das Vorgehen in der Studie. „Die Ergebnisse waren verblüffend. Die Herunterregulierung des *Tnfaip2*-ähnlichen Gens in den Planarien führte zum Funktionsverlust der Stammzellen. Die Würmer konnten keine differenzierten Zellen mehr bilden. Die Fähigkeit zur Regeneration und zum Erhalt der Organe war bei diesen Überlebenskünstlern durch den Genverlust völlig zerstört“.

Stammzellendifferenzierung und Organerhalt wird über Fettstoffwechsel gesteuert

Damit nicht genug, das Forscherteam konnte nachweisen, dass *Tnfaip2* die Stammzellfunktion über die Kontrolle des Fettstoffwechsels steuert. Wurden den Würmern mit dem fehlendem Gen Fettsäuren und Fettsäure-Transporter (z.B. Palmitoyl-L-Carnitin) verabreicht, dann setzte die Stammzellendifferenzierung wieder ein. Die Organe konnten ohne die Funktion des *Tnfaip2*-Genortholgs erhalten werden.

„Mit unserem neuen Screening-Ansatz in Planarien lassen sich wesentlich schneller und einfacher als in Zellkultur Gene in Stammzellen identifizieren, die eine wichtige Rolle im Erhalt und in der Funktion von Stammzellen spielen,“ unterstreicht Prof. Rudolph die Ergebnisse. „So könnten zukünftig weitere Genfunktionen aufgedeckt werden, die für Säugetiere bzw. den Menschen interessant sind. Wir möchten dieses Wissen nutzen, um Ursachen des Verlusts des Organerhalts und der Entstehung von Krankheiten während des Alterns aufzuklären“.

Publikation

Sarmistha Deb, Daniel A. Felix, Philipp Koch, Maharshi Krishna Deb, Karol Szafranski, Katrin Buder, Mara Sannai, Marco Groth, Joanna Kirkpatrick, Stefan Pietsch, André Gollwitzer, Alexander Groß, Philip Riemenschneider, Andreas Koeberle, Cristina González-Estévez, K. Lenhard Rudolph. *Tnfaip2/exoc3*-driven lipid metabolism is essential for stem cell differentiation and organ homeostasis. EMBO Rep (2020), e49328.

DOI: 10.15252/embr.201949328.

<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.201949328>

Bild 1



Planarien (Plattwürmer) bestehen zu 25% aus Stammzellen. Sie haben eine unsterbliche Fähigkeit ihre Organe zu erhalten und zu regenerieren. Es kommt zu keinem Verlust dieser Fähigkeit im Alter. (Foto: FLI / Anna Schroll)

Bild 2



Die Planarien-Version des *Tnfaip2*-Gens steuert die Fähigkeit der Stammzellen, neue Organzellen zu bilden. Fehlt das Gen, dann stoppen Organerhalt und Regeneration und die Würmer schrumpfen. (Foto: FLI / Sarmistha Deb)

Kontakt

Dr. Kerstin Wagner
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 03641-656378, E-Mail: presse@leibniz-fli.de

Hintergrundinformation

Das **Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI)** in Jena widmet sich seit 2004 der biomedizinischen Alternsforschung. Rund 350 Mitarbeiter aus ca. 40 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter www.leibniz-fli.de.

Die **Leibniz-Gemeinschaft** verbindet 96 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 - 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 20.000 Personen, darunter 10.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 2,1 Milliarden Euro (www.leibniz-gemeinschaft.de).