

SPERRFRIST BIS 30. NOVEMBER, 19:00 UHR

Pressemitteilung

30.11.2016

Zurück auf Anfang: Reaktivierung von embryonalen Genen verursacht Stammzell-Alterung im Muskel

Die Entwicklung des Embryos wird von entwicklungsbiologischen Genen und Signalwegen gesteuert. Die Familie der *Hox*-Gene übernimmt hierbei eine Schlüsselrolle. Forscher vom FLI in Jena zeigen erstmals, dass im hohen Alter eines dieser Gene, das *Hoxa9*, reaktiviert wird und dies die Funktion von Muskelstammzellen einschränkt. Die Regenerationsfähigkeit des Skelettmuskels nimmt deswegen im Alter deutlich ab. Paradoxerweise führen also die gleichen Gene, die den Beginn des Lebens kontrollieren, zum Verlust der Stammzellfunktion und Regeneration im Alter. Die Aktivierung von *Hoxa9* ist jedoch epigenetisch steuerbar – ein neuer Ansatzpunkt für Therapien in der Regenerationsmedizin. Die Ergebnisse erscheinen am 30. November im Fachjournal *Nature*.

Die Entwicklung eines Menschen im Mutterleib ist der komplexeste Prozess, den das Leben hervorbringen kann. Nie sind unsere Erbinformationen (DNA) mehr gefordert, nie müssen Gene, Signalwege und Entwicklungsprozesse besser funktionieren und zusammenarbeiten als während dieser Zeit. Die sogenannten *Hox*-Gene spielen dabei eine entscheidende Rolle. Nach der Geburt sind sie kaum noch aktiv, bleiben aber in Stammzellen zeitlebens nachweisbar. Forscher des Jenaer Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) zeigen nun im Mausmodell, dass im hohen Alter ein Gen der *Hox*-Familie, das *Hoxa9*-Gen, in Muskelstammzellen nach einer Verletzung wieder stark aktiviert wird und dass dies die Regenerationsfähigkeit der Muskeln beschränkt. Und noch etwas ist neu: Die fehlerhafte Aktivierung des Gens kann gezielt mit chemischen Wirkstoffen verhindert werden, woraus sich ein neuer Ansatzpunkt für die medikamentöse Unterstützung der Muskelregeneration im Alter ergeben könnte. Die Studie erscheint am 30. November im renommierten Fachjournal *Nature*.

Aktivierung embryonaler Gene – ein neues Verständnis der Ursachen des Alterns

„Eigentlich sind die embryonalen Signalwege, die durch *Hoxa9* ausgelöst werden, dafür zuständig, dass sich beim Embryo die Körperachsen korrekt entwickeln – z.B. bei der Ausbildung der Finger an der Hand“, beschreibt Dr. Stefan Tümpel, co-korrespondierender Autor und Wissenschaftler am FLI, die Funktion der *Hox*-Gene. Die überraschende Entdeckung der aktuellen Arbeit ist, dass die fehlerhafte Reaktivierung des *Hoxa9*-Gens bei einer Muskelverletzung im Alter die Regenerationsfähigkeit der Muskelstammzellen hemmt, anstatt sie zu verbessern. „Nimmt die Funktion der Muskelstammzellen ab, verschlechtert sich die Regenerationsfähigkeit des gesamten Muskels – dies kann im Alter zur Verminderung der Muskelkraft nach einer Verletzung beitragen“, erklärt Dr. Julia von Maltzahn, die am FLI eine Forschungsgruppe zu Muskelstammzellen leitet. Warum es im Alter zu einem Nachlassen der Stammzellfunktion kommt, ist derzeit noch nicht gut verstanden. Zwar gab es bereits Hinweise darauf, dass Signale der Embryonalentwicklung in alten

Muskelstammzellen verstärkt aktiv sind. Aber die Regulator-Gene, die für die Steuerung dieser Signale zuständig sind, wurden bislang nicht mit dem Altern in Zusammenhang gebracht. „*Hox*-Gene sind evolutionär sehr alte Gene, die von der Fliege bis zum Menschen die Entwicklung der Organe kontrollieren. Dass die fehlerhafte Aktivierung derselben Gene zum Altern von Muskeln führt, ist überraschend und wird unser Verständnis zu den Ursachen des Alterns grundlegend beeinflussen“, erwartet Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph, Wissenschaftlicher Direktor des FLI.

Veränderte epigenetische Stressantwort

Die Aktivierung der Entwicklungsgene im Embryo muss zeitlich genau abgestimmt erfolgen, damit die Bildung der Gewebe und Strukturen perfekt abläuft. Dies erfolgt über Veränderungen des Epigenoms – chemische Modifikationen der Erbinformation (DNA). In Kooperation mit Forschern der ETH Zürich, Dr. Christian Feller und Prof. Dr. Ruedi Aebersold, wurden neuartige Methoden eingesetzt, um zu überprüfen, ob derartige Veränderungen im Epigenom auch Ursache der fehlerhaften Reaktivierung der *Hox*-Gene während der Alterung sind. „Die Überraschung war, dass die ruhenden Stammzellen im Alter keine fehlerhafte Aktivierung des Epigenoms zeigten. Nur nach einer Muskelverletzung kam es in den gealterten Stammzellen zu einer übersteigerten epigenetischen Stressantwort, zur Öffnung der DNA und damit wie im Embryo zu einer Aktivierung von Entwicklungsgenen“ erklärt Simon Schwörer, Doktorand am FLI und Erstautor der Studie. Neben den Forschern aus Jena und Zürich haben auch Partner aus Ulm, Heidelberg, Los Angeles und Rochester maßgeblich zu den paradoxen Entdeckungen beigetragen.

Ein Ausblick in die Regenerative Medizin

Ob die Ergebnisse der Studie, die an Mäusen gewonnen wurden, auf den Menschen übertragbar sind, ist Gegenstand jetziger Untersuchungen. „Wir wollen nun mit Partnern vom Universitätsklinikum in Jena untersuchen, ob eine ähnliche Reaktivierung embryonaler Gene auch zum Verlust des Muskelerhalts im alternden Menschen beiträgt“, berichtet Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph. Die in *Nature* publizierte Studie erbrachte einen ersten experimentellen Beweis, dass Medikamente, die Veränderungen am Epigenom vermindern, die Muskelregeneration in gealterten Mäusen verbessern. Solche Ansätze sind aber nicht sehr spezifisch und beeinflussen die Modifikation der Gene in verschiedenen Zellen. In Kooperation mit Dr. Anja Träger vom „Jena Center for Soft Matters“ soll deswegen untersucht werden, ob eine Nanopartikel-vermittelte, spezifische Hemmung der *Hox*-Gene die Regeneration von alten Muskeln verbessern kann.

Publikation

Schwörer S, Becker F, Feller C, Baig AH, Köber U, Henze H, Kraus JM, Xin B, Lechel A, Lipka DB, Varghese CS, Schmidt M, Rohs R, Aebersold R, Medina KL, Kestler HA, Neri F, von Maltzahn J*, Tümpel S*, Rudolph KL*. *Co-korrespondierende Autoren. Epigenetic stress responses induce muscle stem cell aging by *Hoxa9* developmental signals. *Nature* 2016 (in press). Doi: 10.1038/nature20603.

Zusatzinformationen

Zusätzliche Bilder und Video-Interviews mit den Autoren gibt es hier zum Download:

<http://www.leibniz-fli.de/de/institut/oeffentlichkeitsarbeit/press-campaign-nature-paper/>

Kontakt

Dr. Evelyn Kästner

Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI), Beutenbergstr. 11, 07745 Jena

Tel.: 03641-656373, Fax: 03641-656351, 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. Über 330 Mitarbeiter aus 30 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter www.leibniz-fli.de.

Die **Leibniz-Gemeinschaft** verbindet 88 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 18.100 Personen, darunter 9.200 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,6 Milliarden Euro. www.leibniz-gemeinschaft.de

Bildmaterial



Im Alter werden bei einer Muskelverletzung Signalwege ausgelöst, die sonst nur in der Embryonalentwicklung eine Rolle spielen und die Regeneration alter Skelettmuskeln massiv beeinträchtigen. (Foto: FLI/adpic/Fotolia)