



Leibniz-Institut für Altersforschung
Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)



ulm university universität
uulm

Information für die Presse 26.01.2015

Krebs und Organversagen im Alter: Wnt-Aktivität reguliert Überleben von Stammzellen bei DNA-Schäden

Der Wnt-Signalweg reguliert die Aktivität von Stammzellen und ist deswegen für den Erhalt und die Regeneration von Geweben wichtig. Forscher des Jenaer Leibniz-Instituts für Altersforschung und der Universität Ulm fanden nun einen neuen Mechanismus, der zeigt, wie Stammzellen im Darm als Antwort auf DNA-Schäden überleben können. Die Lage in der Gewebenische bestimmt die Wnt-Aktivität und so das Überleben der Stammzellen: sie überleben nur am Rand und bei geringer Wnt-Aktivität. Diese Ergebnisse sind wichtig, da DNA-Schäden im Alter auftreten und zum Verlust der Stammzellen und Organfunktion beitragen. Gleichzeitig kann ein Überleben von geschädigten Stammzellen zur Krebsentstehung führen.

Stammzellen finden sich in fast allen Geweben und Organen des Menschen und tragen grundlegend zur Erneuerung und Regeneration von Organen und Geweben bei. Ein zentrales Phänomen, das eng mit dem Alternsprozess verbunden ist, ist die Anhäufung von Schäden (Mutationen) im Erbgut, der DNA. Da Stammzellen zu den langlebigsten Zellen in zellteilungsaktiven Organen gehören, besitzen sie ein besonders hohes Risiko, Mutationen anzusammeln. Altersabhängige Veränderungen adulter Stammzellen führen daher nicht nur zum Funktionsverlust von Geweben und Organen, sondern auch zur Entstehung von Krebs. Die Ursachen und molekularen Details des altersabhängigen Anhäufens von DNA-Schäden sind noch weitgehend unbekannt.

„Eine wichtige Frage ist, wie Stammzellen auf DNA-Schäden reagieren? Ein Absterben der Stammzellen kann zum Organversagen führen, ein Überleben von geschädigten Stammzellen zur Krebsentstehung. Welche Signale diese Balance kontrollieren ist

weitgehend unbekannt“, unterstreicht Prof. Lenhard Rudolph, Arbeitsgruppenleiter und Wissenschaftlicher Direktor am FLI. Diesen Fragen gingen nun Forscher des Jenaer Leibniz-Instituts für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) zusammen mit Kollegen der Universität Ulm nach und untersuchten, welche Auswirkungen DNA-Schäden auf das Überleben von Stammzellen im Darmepithel haben.

Der Darm hat die Funktion, die mit der Nahrung aufgenommenen Nährstoffe zu absorbieren und nicht verwertbare Stoffe zu entsorgen. Das Darmepithel gehört zu den Geweben mit der höchsten Teilungsaktivität; es erneuert sich komplett neu in 14-Tage-Intervallen. Hierfür sind Stammzellen am Boden der Darmepithelkrypten notwendig. Die Aktivität dieser Stammzellen und die Selbsterneuerung des Darmepithels werden vor allem durch den Wnt-Signalweg kontrolliert. Derselbe Signalweg steht aber auch mit der Entstehung von Darmkrebs in Zusammenhang.

„Unsere Studien zeigen, dass Stammzellen, die sich am Nischenrand befinden, DNA-Schäden besser tolerieren und überleben können, als solche, die sich direkt auf dem Nischenboden befinden“, berichtet Dr. Si Tao, Postdoktorandin in der AG Rudolph am FLI. Den Unterschied macht der Wnt-Signalweg aus, denn für die Selbsterneuerung benötigen die Stammzellen den Wnt-Liganden, der von den Paneth-Zellen gebildet wird, die ebenfalls am Boden der Nische sitzen. „Da die Stammzellen am Boden von mehreren Paneth-Zellen umgeben sind, werden sie auch stärker aktiviert als die, die am Rand der Nische sitzen“, erklärt Prof. Michael Kühl, Direktor des Instituts für Biochemie und Molekulare Biologie der Universität Ulm und co-korrespondierender Autor der Studie. Eine sehr hohe Wnt-Aktivität führt zum Absterben der Stammzellen am Boden, während eine reduzierte Wnt-Aktivität bei den Stammzellen am Rand diese vor DNA-Schäden schützt und ihr Überleben absichert. „Wir haben damit eine Population von Stammzellen identifiziert, die quasi als Reserve-Stammzellpopulation in Antwort auf den Alternsprozess und die Anhäufung von DNA-Schäden fungieren kann“.

Wie kommt es aber zu dieser unterschiedlichen Überlebensstrategie? Die Wnt-Aktivierung führt zu einer vermehrten DNA-Schadensantwort; das Tumorsuppressorgen p53 wird aktiviert und löst die Stammzell-Apoptose, den kontrollierten "Selbstmord" der Zelle, aus. „Die Studie zeigt, wie die Modulierung des Wnt-Signallevels die Empfindlichkeit der

Stammzellen gegenüber DNA-Schäden reguliert. Dies ist für unser Verständnis von Alternsprozessen im Darmepithel und die Entstehung von Darmkrebs – eine der häufigsten Krebserkrankungen im Alter – von besonderer Bedeutung“, unterstreicht Prof. Rudolph, co-korrespondierender Autor vom FLI in Jena, die jetzt im *EMBO Journal* veröffentlichten Forschungsergebnisse.

Dieser neue Regelmechanismus zwischen DNA-Schadensantwort und Wnt-Aktivität impliziert auch neue Wege für die Tumorforschung. „Die pharmakologische Aktivierung des Wnt-Signalweges könnte eventuell zur Eliminierung geschädigter Krebsstammzellen führen und damit die Therapiemöglichkeiten bei Darmkrebs verbessern“, mutmaßen die Forscher.

Publikation

Si Tao, Duo Zhuang Tang, Yohei Morita, Tobias Sperka, Omid Omrani, André Lechel, Vadim Sakk, Johann Kraus, Hans A. Kestler, Michael Kühl & K. Lenhard Rudolph. Wnt activity and basal niche position sensitize intestinal stem and progenitor cells to DNA damage. *EMBO J.* 2015, doi: 10.15252/emj.201490700.

Hintergrundinfo

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

Die **Leibniz-Gemeinschaft** verbindet 89 selbständige Forschungseinrichtungen. Deren Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute bearbeiten gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevante Fragestellungen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Grundlagenforschung. Sie unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer in Richtung Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Institute pflegen intensive Kooperationen mit den Hochschulen - u.a. in Form der

Wissenschaftscampi -, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem maßstabsetzenden transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 17.200 Personen, darunter 8.200 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 1,5 Milliarden Euro. Näheres unter www.leibniz-gemeinschaft.de.

Die **Universität Ulm**, jüngste in Baden-Württemberg, wurde 1967 als Medizinisch-Naturwissenschaftliche Hochschule gegründet. Seither ist das Fächerspektrum deutlich erweitert worden. Die zurzeit rund 10.000 Studentinnen und Studenten verteilen sich auf vier Fakultäten („Medizin“, „Naturwissenschaften“, „Mathematik und Wirtschaftswissenschaften“ sowie „Ingenieurwissenschaften und Informatik“).

Die Universität Ulm ist Motor und Mittelpunkt der Wissenschaftsstadt, in der sich ein vielfältiges Forschungsumfeld aus Kliniken, Technologie-Unternehmen und weiteren Einrichtungen entwickelt hat. Als Forschungsschwerpunkte der Universität gelten Lebenswissenschaften und Medizin, Bio-, Nano- und Energiematerialien, Finanzdienstleistungen und ihre mathematischen Methoden sowie Informations-, Kommunikations- und Quanten-Technologien. Näheres unter www.uni-ulm.de.

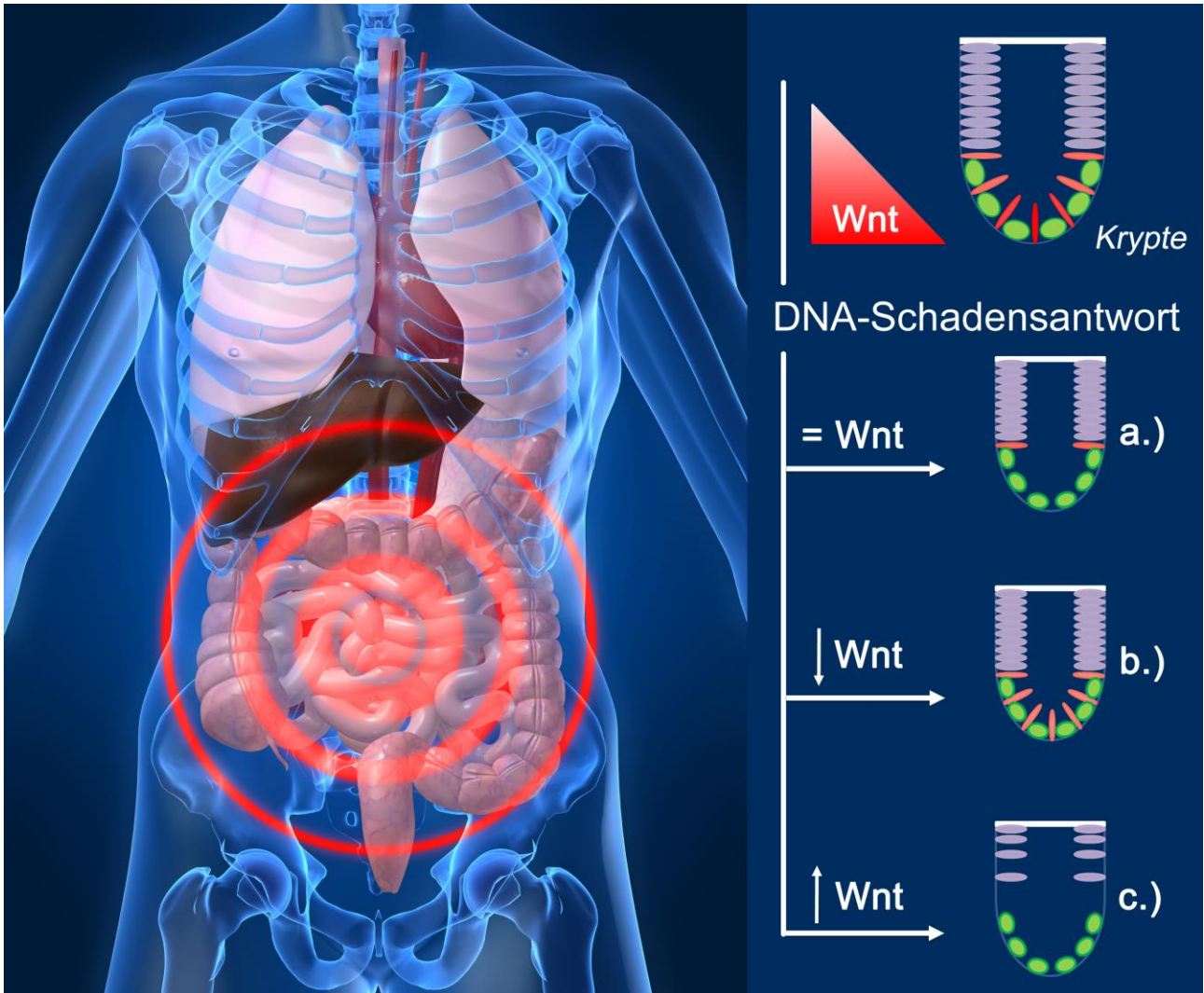
Kontakt:

Dr. Kerstin Wagner

Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI)

Beutenbergstr. 11, 07745 Jena

Tel.: 03641-656378, Fax: 03641-656351, E-Mail: presse@fli-leibniz.de



Bild

Das Überleben von Stammzellen im Darm wird bei DNA-Schäden von der Wnt-Aktivität geregelt - sie überleben nur am Rand der Krypte und bei geringer Wnt-Aktivität. Die Wnt-Aktivierung verstärkt das Absterben; die Hemmung fördert dagegen das Überleben geschädigter Stammzellen.

[Grafik: K. Wagner / FLI; © Sebastian Kaulitzki / panthermedia.net]

Hinweis:

Das zur Verfügung gestellte Bildmaterial darf nur im Zusammenhang mit dieser Pressemitteilung verwendet werden. (Quelle u.a. panthermedia.net)