

Ohne Wächter nehmen alternde Stammzellen überhand

Auch adulte Stammzellen altern. Die Ulmer Max-Planck-Forschungsgruppe um Leibnizpreisträger Lenhard Rudolph, die sich am Institut für molekulare Medizin mit diesem Phänomen beschäftigt, hat bei ihren Arbeiten zur telomerassozierten Alterung jetzt einen überraschenden Fund gemacht, der diese Hypothese weiter erhärtet.

Wie die Gruppe um Yvonne Begus-Nahrman und Lenhard Rudolph in Nature Genetics (30.09.2009, doi: 10.1038/ng.426) berichtet, bremst das Protein p53 die Alterung von Gewebe und Organen, weil es beschädigte Stammzellen „abräumt“.

Möglicher neuer Ansatz

Ob sich dieser molekulare Schutzmechanismus gegen das Altern beim Menschen nutzen lässt, müssen weitere Arbeiten zeigen. Denn wie diese „Müllabfuhr“ auf molekularer Ebene genau funktioniert, müssen die Forscher erst noch klären. Dennoch geben sich Lenhard Rudolph und Begus-Nahrman, die die Versuche durchgeführt hat, zuversichtlich.

Zum einen, weil jüngst erschienene Arbeiten zu Hautzellen sowie zu induziert pluripotenten Mäusestammzellen die Ulmer Ergebnisse bestätigen. Zum anderen, weil damit ein Ansatz gefunden scheint, der nach Rudolphs Ansicht schneller umgesetzt werden könnte als Verfahren zur Transplantation von induziert pluripotenten Stammzellen (ipS-Zellen). Überdies ist der neue mögliche Ansatz sehr spezifisch, betrifft nur chromosomal instabile Stammzellen, so Begus-Nahrman.

„Im Alter lässt die Funktion von p53 nach. Wenn es uns aber gelingt, Substanzen zu entwickeln, die die Aktivität von p53 wieder erhöhen und die Zahl instabiler Stammzellen verringern, können wir möglicherweise die Alterung von Geweben verzögern“, sagt Rudolph, Leiter des Forschungs-Teams in Ulm. Er will nicht das Lebensalter verlängern, sondern die „Lebensqualität im Alter verbessern“.

Auch Wächter des Genoms altert



Prof. Dr. Karl Lenhard Rudolph © Uni Ulm

Ausgangspunkt der Ulmer Untersuchungen war die Tatsache, erläutert Biologin Begus-Nahrman, dass im Alter die Schutzkappen der Chromosomen (Telomere) verkürzt sind und dass die Erbgutschäden zunehmen. Ungeschützte beziehungsweise verkürzte Telomere aktivieren das Protein p53 und setzen bei der Zelle nach bisherigen Erkenntnissen dieselbe Signalkaskade in Gang wie bei einem chromosomalen Doppelstrangbruch.

Gleichzeitig, ergänzt die Ulmer Biologin, wurde jüngst gezeigt, dass die p53-Aktivierung im Alter auch abnimmt. Der Beweis stehe noch aus, aber die Hinweise darauf mehrten sich, dass diese nachlassende p53-Aktivierung auch mit der Entstehung von Krebs zusammenhängen könnte, wenn der „Wächter des Genoms“, wie das Protein auch genannt wird, schadhafte Zellen nicht mehr abräumt.

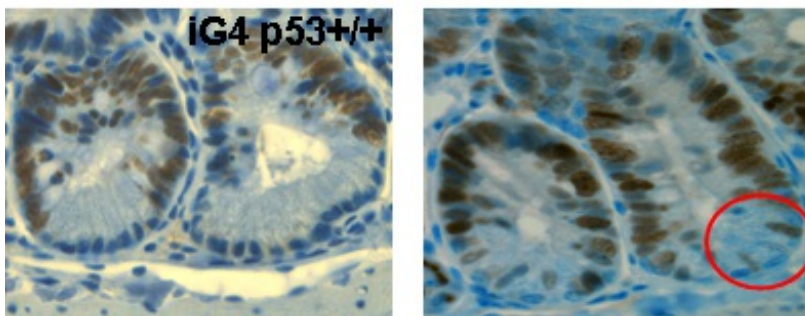
Die Forschergruppe führte die Untersuchungen an Mäusen durch, bei denen p53 nur im Darm ausgeschaltet wurde. Hätte das Eiweiß im gesamten Modellorganismus gefehlt, wären die Mäuse frühzeitig an Krebs gestorben, die Alterungsprozesse hätten nicht untersucht werden können. So beschränkten sich die Ulmer auf das stark teilungsaktive Organ Darm.

Versuchsdaten sorgen für Überraschung

Für die Tierversuche mussten die Ulmer einige gentechnische Kniffe und aufwändige Kreuzungen durchführen. Da der Mensch fünfmal kürzere Telomere als die Maus besitzt, mussten diese im Vorfeld auf ein vergleichbares Maß verkürzt werden, wozu man Telomerase-Knock-out-Mäuse benutzte. (Das Enzym Telomerase kann die Verkürzung der Telomeren unterbinden, indem es nach der Zellteilung DNA-Bausteine an die Chromosomen-Enden anstückelt und so die Telomere wieder verlängert, d. Red.). In dritter und vierter Mäusegeneration zeigten die Tiere typische Alterungserscheinungen wie verkrümmten Rücken, Dermatropie oder Haarverlust.

Das Protein p53 ist nicht irgendein Eiweiß, sondern eine der wichtigsten Kontrollinstanzen für das Zellwachstum. Es spielt eine zentrale Rolle bei der Expression von Genen, die an der Regulierung der Apoptose und der DNA-Reparatur beteiligt sind. Dass p53 chromosomal instabile Stammzellen „abräumt“, überraschte die Ulmer Forscher. Denn aufgrund ihrer Vordaten hatten sie vermutet, dass die Mäuse länger leben, wenn man es ausschaltet.

Tatsächlich zeigten die Überlebenskurven der Versuchsreihen, dass Telomerase-Knock-Out-Mäuse ohne p53 im Darm eher starben als solche mit p53. Diese Ergebnisse korrelierten mit Gewichtsverlust, verminderter Gewebe-Homöostase und waren nicht tumorbedingt.

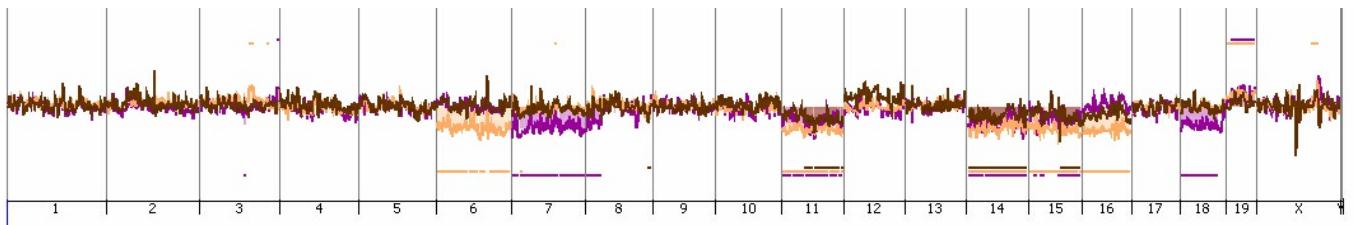


Die instabilen Stammzellen des Darm werden in alternden Gewebe nicht entfernt und tragen zu einer schnelleren Gewebeeralterung bei. Unser Bild zeigt die immunohistochemische Färbung zur Identifizierung der intestinalen Stammzellen. Im alternden Gewebe mit intakten p53 werden die Stammzellen abgeräumt (links), während diese im Gewebe mit deletiertem p53 Protein erhalten bleiben (rechts, roter Kreis). © Begus-Nahrman/Lenhard Rudolph

Woher kommt die chromosomale Instabilität?

Auf der Suche nach Erklärungen setzten die Ulmer im Ausschussverfahren unterhalb und oberhalb der von p53 in Gang gesetzten molekularen Signalkaskade an. Das Zwischenergebnis - p53-Knock-Out-Mäuse wiesen mehr DNA-Schäden und Anaphasen-Brücken (weist auf große Anzahl verkürzter Telomere), die Zellen teilten sich also mehr im Darm, aber die Mäuse starben trotzdem früher – führte Begus-Nahrman zur Frage: Auf welcher hierarchischen Ebene findet diese chromosomale Instabilität statt?

Ins Visier kamen die Stammzellen, deren Aktivität Kollegen aus Utrecht mit speziellen Markern und über Paneth-Zellen in den Mäuse-Kohorten untersuchten. Die Ergebnisse zeigten, dass Telomerase-Knock-out-Mäuse nur noch wenige Stammzellen besaßen. Wurde aber p53 ausgeknockt, waren plötzlich mehr Stammzellen vorhanden. Es wurde beinahe die Populationsdichte des Wildtyps (fünf bis sechs Stammzellen pro Krypte) erreicht. Für Begus-Nahrman ein Beleg dafür, dass die „Proliferations-Bremse“ p53 nicht griff.



Das Diagramm zeigt ein typisches Profil der DNA in alterndem Gewebe mit fehlendem p53 Protein. Die Balken ober- und unterhalb der Basislinie stellen die Verluste oder Zugewinne von ganzen Chromosomen oder Teilen davon dar. © Begus-Nahrmann/Lenhard Rudolph

Die Annahme, dass p53 instabile Stammzellen aussondert, bewies Begus-Nahrmann dadurch, dass sie einzelne, aus 20 bis 30 Zellen bestehende Krypten (gewölbeähnliche Ausbuchtungen, in denen Stammzellen sitzen) ausschnitt und deren chromosomale Verluste und Zugewinne mittels CGH (Comparative Genomic Hybridisation) maß. Damit gelang es ihr, die Stammzellen als Träger der chromosomalen Instabilität eindeutig zuzuordnen.

Die Ulmer Stammzellforscher werden nicht wenig über der Frage brüten, wie sie dieses Schlüsselprotein modulieren können, denn p53 ist in ein riesiges Signal-Netzwerk eingebunden und womöglich für weitere Überraschungen wie die in Ulm gut. Dass es schwierig werden könnte, den „Wächter des Genoms“ so zu aktivieren, dass er die beschädigten Stammzellen abräumt, hat Begus-Nahrmanns Beobachtung am Mausmodell beobachtet: Ist p53 die ganze Zeit aktiv, führt das dazu, dass zu viele Zellen ausgesondert werden.

Literatur:

Yvonne Begus-Nahrmann et al.: p53 deletion impairs clearance of chromosomal-*in*stable stem cells in aging telomere-dysfunctional mice. In: Nature genetics, online 30.08.09 (doi: 10.1038/ng.426)
PM MPG, 30.08.09

Fachbeitrag

10.09.2009

wp

BioRegionUlm

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH