

Cohesin treibt die Alterung von Blutstammzellen voran

Altert ein Organismus nehmen Entzündungen zu und die Stammzellfunktion ab. Das Zusammenspiel beider Prozesse ist bisher nur unvollständig verstanden. Forscher des Leibniz-Instituts für Alternsforschung (FLI) haben eine neue Rolle von Cohesin bei der Vermittlung entzündlicher Signale in Blutstammzellen entdeckt. Bei chronischer Entzündung im Alter wird die Funktion und Selbsterneuerung von Blutstammzellen durch eine chronische Aktivierung Cohesin-vermittelter Entzündungssignale gestört. In Folge wachsen abnormale Blutstammzellen mit geringem Cohesin-Gehalt und gestörter Differenzierung im Alter heraus. Die neuen Ergebnisse könnten Hauptmerkmale der Alterung des blutbildenden Systems erklären

Jena. Mit zunehmendem Alter nehmen im menschlichen Körper Entzündungsprozesse zu, was die Entstehung altersbedingter Krankheiten verstärkt. Dieser Prozess wird auch als „Entzündungs-Altern = InflammAging“ bezeichnet. Hiervon ist auch das blutbildende System betroffen. Dadurch differenzieren Blutstammzellen verstärkt in entzündliche (myeloide) Zellen. Im Gegenzug wird die chronische Erhöhung von Entzündung im Alter noch weiter verstärkt. Bisher sind die Ursachen der zunehmenden Verstärkung von Entzündungssignalen im Alter und die Rolle von Blutstammzellen in der Verstärkung des InflammAgings nicht vollständig erforscht. Ein Verständnis dieser Mechanismen könnte die Entwicklung von Therapien zur Verbesserung der Gesundheit im Alter ermöglichen.

Forscher des Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena haben herausgefunden, dass der Cohesin/Rad21-Komplex Entzündungssignale in Blutstammzellen verstärkt und somit die Alterung des blutbildenden Systems vorantreibt. Die Ergebnisse wurden aktuell im Journal of Experimental Medicine veröffentlicht.

Blutbildendes System - Altern und Entzündung

Ein gut funktionierendes, blutbildendes System basiert auf einer ausbalancierten Differenzierung der Blutstammzellen in alle wichtigen Zelltypen des Blutes und der gleichzeitigen Selbsterneuerung der Stammzellen. Während des Alterns und bei Entzündungen geht dieses Gleichgewicht zunehmend verloren: Blutstammzellen entwickeln dann eine beeinträchtigte Fähigkeit zur Selbsterneuerung und ein Ungleichgewicht der Differenzierung mit vermehrter Bildung von entzündlichen (myeloiden) Zellen. Hierdurch werden Entzündungsprozesse, die zur Entstehung von Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Alzheimer beitragen, im Alter verstärkt.

NF- κ B ist einer der wichtigsten Regulatoren von Entzündungssignalen innerhalb von Zellen. Während des Alternsprozesses hat man einen Anstieg der NF- κ B-Signalgebung bei Blutstammzellen festgestellt. Die Ursachen und Folgen dieser verstärkten NF- κ B-Signale auf das Altern hämatopoetischer Stammzellen sind noch nicht umfassend geklärt.

Cohesin - Hauptmediator von NF- κ B-Entzündungssignalen in Blutstammzellen

Forscher des FLI und Kollegen untersuchten, wie sich Alterns- und Entzündungsprozesse auf das blutbildende System auswirken. „Wir wussten zwar bereits, dass das Altern mit einer Erhöhung von Entzündungssignalen einhergeht. Wie dies aber genau funktioniert, welche Folgen es für die

Blutstammzellen hat und wie sich das auf das Altern des Gesamtorganismus auswirkt, ist bisher nicht gut verstanden“, erklärt Dr. Zhiyang Chen, Postdoktorand am FLI, das Ziel der Arbeit.

Die aktuelle Studie zeigt, dass der Cohesin-Komplex Entzündungssignale in Blutstammzellen vermittelt, was negative Folgen für Alterns- und Entzündungsprozesse hat. Das Protein Cohesin ist zwar wichtig für die normale Differenzierung von Blutstammzellen. Während des Alterns und bei Entzündungen begrenzt Cohesin jedoch die normale Stammzellfunktion, insbesondere die Selbsterneuerung und die Kontrolle der balancierten Differenzierung der Blutstammzellen wird gestört. Alte Blutstammzellen können Cohesin-vermittelte Entzündungssignale nicht mehr herunterregulieren, so dass sie während des Alterns eine chronische Erhöhung von Entzündungssignalen aufweisen.

„Dieser Mechanismus der ständigen Entzündung erschöpft den Stammzellpool und treibt die Stammzellen in eine fehlerhafte Differenzierung mit vermehrter Bildung von Entzündungszellen“, resümiert Prof. K. Lenhard Rudolph, Seniorgruppenleiter am FLI, die Ergebnisse. „Dies wiederum führt zu einem Herauswachsen von abnormalen Blutstammzellen mit geringem Cohesin-Gehalt, gesteigerter Selbsterneuerung und unbalancierter Differenzierung in Entzündungszellen. Dieses Fehlverhalten spiegelt die Hauptkennzeichen des alternden, blutbildenden Systems wider, was bekanntermaßen zu einer Beschleunigung des Alterns des Gesamtorganismus beiträgt“.

Das gezielte Eingreifen in diese sich selbst verstärkende Schleife anhaltender Entzündungssignale in alternden Blutstammzellen könnte dazu beitragen, das Altern und die Entwicklung alterns-assoziiierter Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf- und neurodegenerative Erkrankungen zu verlangsamen.

Publikation

Cohesin-mediated NF- κ B signaling limits hematopoietic stem cell self-renewal in aging and inflammation. Zhiyang Chen, Elias Moris Amro, Friedrich Becker, Martin Hölzer, Seyed Mohammad Mahdi Rasa, Sospeter Ngoci Njeru, Bing Han, Simone Di Sanzo, YuLin Chen, Duozhuang Tang, Si Tao, Ronny Hänold, Marco Groth, Vasily S. Romanov, Joanna M. Kirkpatrick, Johann M. Kraus, Hans A. Kestler, Manja Marz, Alessandro Ori, Francesco Neri, Yohei Morita, K. Lenhard Rudolph. J. Exp. Med. 2018, doi.org/10.1084/jem.20181505.

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 <http://www.leibniz-fl.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 (<http://www.leibniz-gemeinschaft.de>).

Originalpublikation:

Cohesin-mediated NF- κ B signaling limits hematopoietic stem cell self-renewal in aging and inflammation. Zhiyang Chen, Elias Moris Amro, Friedrich Becker, Martin Hölzer, Seyed Mohammad Mahdi Rasa, Sospeter Ngoci Njeru, Bing Han, Simone Di Sanzo, YuLin Chen, Duo Zhuang Tang, Si Tao, Ronny Hänold, Marco Groth, Vasily S. Romanov, Joanna M. Kirkpatrick, Johann M. Kraus, Hans A. Kestler, Manja Marz, Alessandro Ori, Francesco Neri, Yohei Morita, K. Lenhard Rudolph. J. Exp. Med. 2018, doi.org/10.1084/jem.20181505.

Weitere Informationen:

<http://www.leibniz-flj.de> - Webseite Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) Jena