

## Verjüngungskur für alternde Stammzellen im Knochenmark

**Im Alter werden unsere Knochen dünner, wir erleiden häufiger Knochenbrüche und es können Krankheiten wie Osteoporose auftreten. Schuld daran sind unter anderem alternde Stammzellen im Knochenmark, die nicht mehr so effektiv für Nachschub für die Knochen sorgen. Forschende vom Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung an der Universität zu Köln haben jetzt gezeigt, dass sich das Epigenom dieser Stammzellen im Alter verändert. Sie konnten diese Veränderungen in isolierten Stammzellen durch die Zugabe von Azetat wieder aufheben. Diese Verjüngungskur für das Epigenom könnte wichtig für die Behandlung von Krankheiten wie Osteoporose werden.**

### **Epigenetische Veränderungen im Alter erhöhen Risiko für Osteoporose und Knochenbrüche**

Wenn wir altern, werden unsere Knochen dünner, wir erleiden häufiger Knochenbrüche und es können Krankheiten wie Osteoporose auftreten. Schuld daran sind unter anderem alternde Stammzellen im Knochenmark, die nicht mehr so effektiv für Nachschub für das Knochengewebe sorgen. Forschende vom Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und CECAD Exzellenzcluster für Alternsforschung an der Universität zu Köln haben jetzt gezeigt, dass sich das Epigenom dieser Stammzellen im Alter verändert. Sie konnten diese Veränderungen in isolierten Stammzellen durch die Zugabe von Azetat wieder aufheben. Diese „Verjüngung“ des Epigenoms, könnte wichtig für die Behandlung von Krankheiten wie Osteoporose werden.

Alternsforschende haben bereits seit einiger Zeit die Epigenetik als eine Ursache von Alterungsprozessen im Blick. Dabei betrachtet man in der Epigenetik Veränderungen der Erbinformation und der Chromosomen, die zwar nicht die Sequenz der Gene selbst verändern, aber deren Aktivität beeinflussen. Eine Möglichkeit ist die Veränderungen von Proteinen, den sogenannten Histonen, welche die DNA in unseren Zellen verpacken und so den Zugang zur DNA kontrollieren. Die Kölner Arbeitsgruppe von Peter Tessarz hat jetzt das Epigenom von mesenchymalen Stammzellen untersucht. Diese Stammzellen finden sich im Knochenmark und können verschiedene Zellarten wie Knorpel-, Knochen- und Fettzellen hervorbringen.

### **Epigenom verändert sich in alternden Stammzellen**

„Wir wollten wissen, warum diese Stammzellen im Alter weniger Material für die Knochen produzieren und sich so immer mehr Fettgewebe im Knochenmark ansammelt. Dafür haben wir das Epigenom von Stammzellen aus jungen und alten Mäusen verglichen“, erklärt Andromachi Pouikli, Erstautorin der Studie. „Wir konnten sehen, dass sich das Epigenom im Alter stark verändert. Es sind dabei besonders die Gene betroffen, die wichtig für die Herstellung von Knochen sind.“

### **Verjüngung des Epigenoms**

Die Forschenden haben dann untersucht, ob sich das Epigenom der Stammzellen wieder verjüngen lässt. Dafür fügten sie Natriumazetat einer Nährlösung zu, mit der sie isolierte Stammzellen aus dem Knochenmark von Mäusen behandelten. Die Zelle wandelt das Azetat in einen Baustein um, den Enzyme an Histone hängen können, um den Zugang zu Genen zu erhöhen und damit deren Aktivität

zu steigern. „Diese Behandlung hat in beeindruckender Weise dafür gesorgt, dass sich das Epigenom verjüngt hat und auch wieder mehr Knochenzellen durch die Stammzellen gebildet wurden“, so Pouikli.

Um zu klären, ob diese Veränderung im Epigenom auch beim Menschen die Ursache für das erhöhte Risiko im Alter für Knochenbrüche oder Osteoporose sein könnte, untersuchten die Forschenden menschliche mesenchymale Stammzellen von Patienten nach einer Hüftoperation. Die Zellen von älteren Patienten, die auch an Osteoporose litten, zeigten dieselben epigenetischen Veränderungen wie sie bereits zuvor bei den Mäusen beobachtet wurden.

### **Neue Therapie gegen Osteoporose?**

„Natriumazetat gibt es auch als Lebensmittelzusatzstoff, allerdings ist es nicht sinnvoll es in dieser Form gegen Osteoporose einzusetzen, da unser beobachteter Effekt sehr spezifisch für bestimmte Zellen ist. Es gibt aber bereits erste Erfahrungen mit Stammzelltherapien bei Osteoporose. Eine Behandlung mit Azetat könnte in diesem Fall funktionieren. Allerdings müssen wir noch genauer die Auswirkungen auf den gesamten Organismus untersuchen, um eventuelle Risiken und Nebenwirkungen auszuschließen“, erklärt Peter Tessarz, der die Studie geleitet hat.

### **Originalpublikation:**

Andromachi Pouikli, Swati Parekh, Monika Maleszewska, Chrysa Nikopoulou, Maarouf Baghdadi, Ignacio Tripodi, Kat Folz-Donahue, Yvonne Hinze, Andrea Mesaros, David Hoey, Patrick Giavalisco, Robin Dowell, Linda Partridge und Peter Tessarz

Chromatin Remodeling due to degradation of Citrate Carrier impairs osteogenesis of aged mesenchymal stem cells

Nature Aging, Sep 13

<https://www.nature.com/articles/s43587-021-00105-8>