

Die Erneuerungskapazität von Hautstammzellen hängt davon ab, wie elastisch das umliegende Gewebe ist

Sowohl alte als auch junge Hautstammzellen können Haut und Haarfollikel erneuern. Für die langsamere Erneuerung bei der gealterten Haut und ihrer Haarfollikel ist wahrscheinlich die geringere Elastizität des Hautgewebes, das die Stammzellen umgibt, verantwortlich / Neue Erkenntnisse zu den Ursachen des Alterns in 'Nature Cell Biology' veröffentlicht

Ein internationales Forschungsteam der Universität zu Köln und der Universität Helsinki hat entdeckt, dass die Kapazität von Stammzellen, sich zu teilen und Organe zu erneuern, vom Grad der Versteifung des umliegenden Gewebes abhängt. Dieses Erkenntnis ist wichtig um Wege zu finden, die Regenerierungsfähigkeit gealterter Gewebe zu verbessern. Älteres Gewebe wird steifer. Dadurch nimmt die Funktion der Hautstammzellen ab. Im Tiermodell zeigten die Wissenschaftler:innen jedoch, dass auch gealterte Stammzellen ihre Funktion zurückgewinnen können, wenn sie auf einen jüngeres Gewebe gesetzt werden. Das deutet darauf hin, dass die Funktion von Stammzellen in gealterten Geweben durch Veränderungen der mechanischen Eigenschaften des umliegenden Gewebes beeinflusst werden kann.

Zu dem Team um Professorin Dr. Sara Wickström gehörten Forscher:innen des Exzellenzclusters für Altersforschung CECAD, des Max-Planck-Instituts für Biologie des Alterns, des Sonderforschungsbereichs 829 „Molekulare Mechanismen der Regulation der Homöostase der Haut“, des Zentrums für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), der Uniklinik Köln (alle in Köln) und der Universität Helsinki. Der Artikel „Niche stiffening compromises hair follicle stem cell potential during ageing by reducing bivalent promoter accessibility“ erscheint in der Fachzeitschrift *Nature Cell Biology*.

Die Haut und ihre Haarfollikel werden ständig erneuert, um ihre Funktion als Schutzbarriere zwischen der Außenwelt und unserem Körper aufrechtzuerhalten. Dieser ständige Gewebeumsatz hängt von der Aktivität und Gesundheit spezialisierter Stammzellen ab, die sich in der Hautepidermis und den Haarfollikeln

befinden. Eine eingeschränkte Funktion oder eine reduzierte Anzahl von Stammzellen führt zur Alterung. „Obwohl die kritische Rolle von Stammzellen bei der Alterung bekannt ist, wissen wir noch wenig über die Mechanismen, die die Stammzellfunktionen in gealtertem Gewebe tatsächlich beeinträchtigen. Der Haarfollikel mit seinen gut erforschten Funktionen und klar identifizierbaren Stammzellen war ein perfektes Modellsystem, um diese wichtige Frage zu untersuchen“, sagt Wickström.

Um zu verstehen, wodurch sich gealterte Stammzellen funktionell von jüngeren unterscheiden, untersuchte das Team die Unterschiede in der Art und Weise, wie die DNA in Chromatin in gealterten und jungen Haarfollikel-Stammzellpopulationen „verpackt“ ist. „Es war spannend zu sehen, dass das Chromatin in gealterten Stammzellen weniger zugänglich ist – vor allem in der Umgebung von Genen, die für die Stammzellaktivierung und Zellerneuerung verantwortlich sind“, sagt Dr. Janis Köster, der Erstautor der Studie.

Weitere Untersuchungen ergaben, dass diese verringerte Zugänglichkeit zu einer verringerten Reaktion der Stammzellen auf ein Regenerierungssignal führten, was die Erneuerung des Haarfollikels verzögerte. „Überraschenderweise konnte die verringerte Funktionalität der Stammzellen wieder voll hergestellt werden, wenn sie in junge Mäuse übertragen wurden. Das deutet darauf hin, dass in erster Linie die gealterte Mikroumgebung für die Alterung verantwortlich ist, nicht ein Defekt in den Stammzellen selbst“, erklärt Köster.

Das Team untersuchte daraufhin mithilfe von Massenspektrometrie mögliche Unterschiede in junger und alter Haut, um globale Unterschiede in den Proteinspiegeln zu quantifizieren. „Wir beobachteten, dass die meisten Veränderungen Bestandteile des Bindegewebes und speziell Proteine betrafen, die für die mechanischen Eigenschaften und die strukturelle Integrität der Haut wichtig sind“, sagt Dr. Yekaterina Miroshnikova, die zweite Erstautorin. Daraus ergab sich die Hypothese, dass gealtertes Bindegewebe, und insbesondere die Basalmembran (eine spezialisierte Bindegewebsstruktur, an der die Stammzellen befestigt sind) steifer sein könnte als jüngeres Gewebe, obwohl es unter dem Mikroskop lasch und brüchig wirkt. Mechanische Messungen bestätigten diese Hypothese.

Um schließlich zu testen, ob die Versteifung tatsächlich die Stammzellfunktion beeinflusst, isolierte das Team das Bindegewebe aus Hautbiopsien junger und alter Mäuse. Junges Bindegewebe förderte die Selbsterneuerung sowohl junger als auch alter Stammzellen, gealtertes Bindegewebe jedoch nicht. Darüber hinaus zeigten Mäuse mit genetischen Mutationen in Kollagen XIV und Tenascin X, zwei Bestandteile die die Mikroumgebung der Haarfollikel-Stammzellen innerhalb der Haut steifer machen, einen vorzeitigen Rückgang der Stammzellfunktion.

„Für die Zukunft ist ein wichtiges Ziel zu verstehen, was diese vorklinischen Ergebnisse für die Stammzellenalterung und die Abnahme ihrer Funktionalität beim Menschen bedeuten“, sagt Wickström. „Besonders fasziniert hat uns die Beobachtung, dass Mutationen in Kollagen XIV und Tenascin X die Stammzellfunktionen beeinträchtigen, da Mutationen in Tenascin X auch eine menschliche Krankheit, das Ehlers-Danlos-Syndrom, verursacht. Dabei leiden Patient:innen unter einer makroskopisch hyperelastischen, aber sehr fragilen Haut, die nicht gut heilt.“ Auch der normale Alterungsprozess kann diese Art von Problemen mit sich bringen. Die Studie könnte darauf hindeuten, dass verschiedene Krankheiten mit veränderten mechanischen Eigenschaften der Mikroumgebung von Stam

Inhaltlicher Kontakt:

Professorin Dr. Sara Wickström
International Faculty
sara.wickström@helsinki.fi

Presse und Kommunikation:

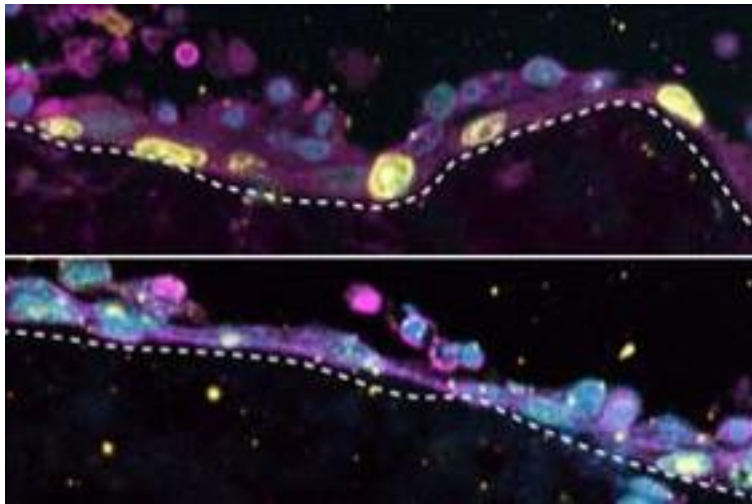
Dr. Anna Euteneuer
+49 221 478 84043
anna.euteneuer@uni-koeln.de

Publikation:

Koester J, Miroshnikova YA, Ghatak S, Chacón-Martínez CA, Morgner J, Li X, Atanassov I, Altmüller J, Birk DE, Koch M, Bloch W, Bartusel M, Niessen CM, Alvaro Rada-Iglesias A, Wickström SA. Niche stiffening compromises hair follicle stem cell potential during ageing by reducing bivalent promoter accessibility. *Nature Cell Biology* 2021

Digital object identifier (DOI): 10.1038/s41556-021-00705-x

mzellen einhergehen. Das eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten.



Oben: Die Transplantation von gealterten Haarfollikel-Stammzellen (in Magenta) auf junge Basalmembran (gestrichelte Linie) fördert die Stammzellerneuerung (proliferierende Zellkerne sind gelb markiert, alle Kerne sind blau markiert). Unten: Gealterte Haarfollikel-Stammzellen auf gealterter Basalmembran proliferieren nicht. | Bild: Sara Wickström.