

Research Institute of Molecular Pathology

Institut für Molekulare Pathologie GmbH  
Dr. Bohr-Gasse 7, 1030 Wien, Österreich  
Tel: ++43-1-797 30/DW  
Fax: ++43-1-798 71-53  
www.imp.univie.ac.at

**Gesperrt bis 9. Dezember 2015, 19 Uhr MEZ**

## „Gedächtnisverlust“ optimiert Stammzell-Produktion

### Wissenschaftler in Wien und Harvard entdecken Schlüssel zur effizienten Herstellung von Stammzellen aus Körperzellen

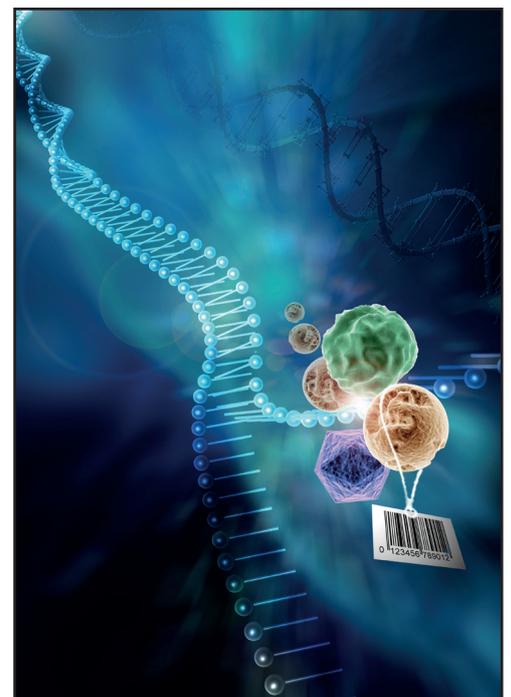
*In der aktuellen Ausgabe der Zeitschrift NATURE berichten Wissenschaftler der Wiener Forschungsinstitute IMBA (Institut für Molekulare Biotechnologie) und IMP (Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie) sowie der Harvard Medical School in Boston von der Entdeckung eines lang gesuchten Faktors, der die Umwandlung von ausgereiften Zellen in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS Zellen) verhindert. Durch die Unterdrückung dieses Faktors konnte das Team das zelluläre Gedächtnis löschen, was die Rückprogrammierung von Körperzellen in Stammzellen wesentlich vereinfacht und beschleunigt.*

Stammzellen haben das Potenzial, sich in jede der vielen spezialisierten Zellen unseres Körpers zu entwickeln. Dies macht sie zu einer einzigartigen Ressource für die biologische Forschung und die regenerative Medizin. Da solche pluripotenten Zellen normalerweise in Embryos vor der Einnistung in die Gebärmutter vorhanden sind, wirft ihre Gewinnung ethische Fragen auf. Die Geburt des Schafs „Dolly“ im Jahr 1996 bewies, dass die genetische Information aus reifen Körperzellen zur Herstellung von pluripotenten Stammzellen verwendet werden kann, aus denen dann ein komplettes Lebewesen entsteht. Im Jahr 2006 veröffentlichte der japanische Mediziner Shinya Yamanaka eine Methode, mit der Körperzellen durch Einbringen von vier Faktoren direkt in einen pluripotenten Zustand umprogrammiert werden können. Die Möglichkeit, auf diesem Weg sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS Zellen) zu gewinnen, revolutionierte die Stammzellbiologie und wurde 2012 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

### Die Suche nach dem Schranken-Faktor

iPS-Zellen werden seither als vielseitige Ressource in der biomedizinischen Forschung und für die Gewebezüchtung genutzt. Ihre Herstellung ist jedoch langwierig und erfolgt nach komplizierten Protokollen, was ihrem Nutzen Grenzen setzt. Forscher vermuten schon seit langem, dass sogenannte „Schranken“-Faktoren die Umwandlung von normalem Gewebe in Stammzellen blockieren. Die genaue Identität und Wirkungsweise dieser Faktoren blieb bisher jedoch weitgehend ungeklärt.

Auf der Suche nach diesen Faktoren konnten Wissenschaftler am Vienna Biocenter (VBC) und an der Bostoner Harvard-Universität auf neue genetische Screening-Methoden zugreifen, die am VBC entwickelt wurden. Anfang 2014 fanden sie sich zu einem Team zusammen, das Expertenwissen und innovative experimentelle Ansätze in idealer Weise vereint: Ulrich Elling und Josef Penninger am IMBA sind Spezialisten in genetischen Screening-Verfahren in der Stammzellbiologie. Der Krebsforscher Johannes Zuber vom IMP ist ebenfalls ein Screening-Experte, der am VBC wertvolle genetische Bibliotheken etabliert hat. Der österreichische Stammzellforscher Konrad Hochedlinger, der in Harvard eine Arbeitsgruppe leitet, ist weltweit führend auf dem Gebiet der iPS-Zell-Reprogrammierung. Gemeinsam mit seiner Postdoktorandin Sihem Cheloufi hat er einzigartige Modelle entwickelt, um diesen Prozess zu studieren.



Eine Abbildung zur Illustration dieser Presseaussendung steht auf der IMP-Website zum Download zur Verfügung:  
[www.imp.ac.at/pressefoto-CAF1](http://www.imp.ac.at/pressefoto-CAF1)

Policy regarding use:

IMP press releases may be freely reprinted and distributed via print and electronic media. Text, photographs and graphics are copyrighted by the IMP. They may be freely reprinted and distributed in conjunction with this new story, provided that proper attribution to authors, photographers and designers is made. High-resolution copies of the images can be downloaded from the IMP web site: [www.imp.univie.ac.at](http://www.imp.univie.ac.at)

## Zellen erinnern sich an ihre Herkunft

Auf der Suche nach den Schranken-Faktoren konzentrierte sich das Team auf sogenannte Chromatin-Regulatoren. Dies sind Gene, welche die Verpackung und Organisation der DNA kontrollieren – die Grundlage für das „epigenetische Gedächtnis“ einer Zelle. „Zellen haben ein gewisses Maß an Erinnerung“, erklärt Johannes Zuber. „Beispielsweise weiß eine Hautzelle, dass sie eine Hautzelle ist, auch nachdem die Yamanaka-Faktoren eingebracht wurden. Wir wollten herausfinden, welche Chromatin-Faktoren dieses Gedächtnis aufrechterhalten und was die Bildung von iPS-Zellen verhindert.“ Um diese Frage zu beantworten, nutzte das Team eine Genbibliothek mit 615 bekannten Chromatin-Regulatoren und entwickelte einen ausgeklügelten Ansatz, mit dem alle diese Faktoren getestet werden konnten.

Die Ergebnisse waren überraschend deutlich: unter den 615 Genen gab es vier eindeutige Treffer und nur einer davon war bereits als Schranken-Faktor bekannt. Unter den neu entdeckten Faktoren sind CHAF1A und CHAF1B, die den CAF-1-Komplex (chromatin assembly factor 1) bilden, sowie UBE2I (ubiquitin-conjugating enzyme E2I). Genaue Tests dieser Gene zeigten überwältigende Effekte: hatte man bisher durch Ausschalten bekannter Schranken-Faktoren eine drei- bis viermal höhere Ausbeute an iPS-Zellen erzielt, so steigert die Unterdrückung von CAF-1 oder UBE2I den Erfolg um das 50- bis 200-fache. Daneben beschleunigt die Abwesenheit von CAF1 den Prozess auch enorm. Während die Produktion von iPS-Zellen normalerweise etwa neun Tage dauert, konnten die Wiener Forscher erste iPS-Zellen bereits nach vier Tagen entdecken.

## Ein lang erhoffter Durchbruch

„Der CAF-1 Komplex stellt sicher, dass die Tochterzellen nach einer Zellteilung ihr epigenetisches Gedächtnis behalten“, erklärt Ulrich Elling. „Die Gedächtnisinhalte sind an Histon-Proteinen kodiert, um die sich das DNA-Molekül schlingt. Wenn wir CAF-1 blockieren, können die Tochterzellen ihre DNA nicht mehr auf die gleiche Weise um die Histone wickeln und verlieren die entsprechende Information. In diesem Zustand reagieren sie sensibler auf Signale von außen und können leichter manipuliert werden.“

Mit der Entdeckung von CAF-1 identifizierten die Wissenschaftler einen Komplex, der es erlaubt, das Gedächtnis der Zellen zu löschen und neu zu schreiben - ein lang erwarteter Durchbruch in der Stammzellforschung. Das Team konnte zeigen, wie die Unterdrückung des CAF-1-Komplexes aus der schwierigen Prozedur der Stammzellen-Gewinnung eine relativ einfache Methode macht. Doch der Nutzen der neuen Entdeckung geht möglicherweise weit über diese Anwendung hinaus. Laut den Autoren könnte CAF-1 eine Art Universalschlüssel sein, mit dem das Reprogrammieren von Zellen bei Erkrankungen oder Gewebeschäden gelingen kann. Josef Penninger meint dazu: „Im besten Fall sind wir mit dieser Erkenntnis nun in der Lage, Zellen nach Belieben zu modellieren.“

## Originalpublikation:

Die Arbeit „The histone chaperone CAF-1 safeguards somatic cell identity“ (Cheloufi & Elling et al.) wird am 10. Dezember 2015 in Nature publiziert.

## IMP - Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie

Das IMP betreibt in Wien biomedizinische Grundlagenforschung. Hauptsponsor ist der internationale Unternehmensverband Boehringer Ingelheim. Mehr als 200 Forscherinnen und Forscher aus 35 Nationen widmen sich am IMP der Aufklärung grundlegender molekularer und zellulärer Vorgänge, um komplexe biologische Phänomene im Detail zu verstehen. Die bearbeiteten Themen umfassen die Gebiete der Zell- und Molekularbiologie, Neurobiologie, Krankheitsentstehung sowie Bioinformatik. Das IMP ist Gründungsmitglied des Vienna Biocenter.

## IMBA - Institut für Molekulare Biotechnologie

Das IMBA ist das größte Institut der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Seit 2003 tätig, beschäftigt das IMBA heute mehr als 200 Mitarbeiter aus rund 40 Nationen. Weit über Österreich hinaus hat das Institut einen exzellenten Ruf als Zentrum biomedizinischer Grundlagenforschung. Im Fokus der Forschung stehen grundlegende Fragestellungen aus den Bereichen Stammzellbiologie, Molekulare Krankheitsmodelle und Genetik, RNA Biologie und Chromatin-Dynamik und Zellbiologie

Policy regarding use:

IMP press releases may be freely reprinted and distributed via print and electronic media. Text, photographs and graphics are copyrighted by the IMP. They may be freely reprinted and distributed in conjunction with this new story, provided that proper attribution to authors, photographers and designers is made. High-resolution copies of the images can be downloaded from the IMP web site: [www.imp.univie.ac.at](http://www.imp.univie.ac.at)