

Progeroide Erkrankungen und ihre Mechanismen

Eine Übersicht

Er fällt wegen seines schleichenden Verlaufs im Alltag kaum auf, kann aber z. B. beim Ansehen alter Fotos umso bewusster werden: der menschliche Alterungsprozess. In jedem menschlichen Gewebe kommt es im Lauf der Zeit zu typischen altersabhängigen Veränderungen, welche individuell in unterschiedlicher Kombination und zu verschiedenen Zeitpunkten auftreten können. Progeroide Erkrankungen bilden diesen komplexen Prozess niemals vollständig im Zeitraffer nach, sondern in einer unterschiedlich großen Anzahl von Geweben, weshalb man auch von segmentalen progeroiden Erkrankungen spricht [1]. Eine segmentale progeroide Erkrankung liegt per definitionem dann vor, wenn mindestens 2 Gewebe typische alterungsähnliche Veränderungen aufweisen. Unimodal progeroide Erkrankungen hingegen zeigen nur in einem Gewebe Anzeichen vorzeitiger Alterung (z. B. bei erblichen Formen der Parkinson-Erkrankung).

» Eine segmentale progeroide Erkrankung liegt vor, wenn mindestens 2 Gewebe alterungsähnliche Veränderungen aufweisen

Oft ist zusätzlich ein progeroides Erscheinungsbild wichtiger Anlass, über eine Einordnung in diese Familie von Erkrankungen nachzudenken. Viele dieser Syndrome folgen einem monogenen Vererbungsmodus. Die Aufdeckung der zugrunde liegenden Gendefekte und ihrer Funktion

hat wichtige Einsichten in die Mechanismen und Signalwege zutage gefördert, die den Verlauf der menschlichen Alterung beeinflussen [2]. Um diese besser einzuordnen, werden im Folgenden die momentanen Vorstellungen über Ursachen und evolutionäre Bedeutung des Alterns kurz zusammengefasst.

Alterung und Gewebekomöostase

Im Gegensatz zu Maschinen, deren Benutzung unweigerlich zum stetigen Verschleiß führt, dem nur durch Ersatzteile beizukommen ist, haben menschliche Gewebe ein immanentes Regenerationspotenzial. Warum reicht diese Regenerationsfähigkeit nicht aus, um die Gewebe dauerhaft in einer ausgewogenen Homöostase und ergo jung zu erhalten?

- Als einfachste Erklärung spielt es aus der Sicht der „selbstsüchtigen Gene“ keine Rolle, was nach erfolgter Reproduktion und Aufzucht der Nachkommen mit dem elterlichen Soma passiert, sodass der evolutionäre Druck zur Instandhaltung abnimmt [3].
- Die Disposable-Soma-Theorie von Kirkwood geht noch darüber hinaus und postuliert eine Umverteilung der limitierten Lebensenergie von der Regeneration in die Reproduktion als bestimmenden Faktor der Alterung [4].
- Eine dritte Sichtweise geht davon aus, dass Alterung ein aktiver, vorprogrammierter Prozess ist, der den für eine Population nachteiligen Effekt des zu langen Überlebens verhindert [5].

Jede dieser Theorien hat für unterschiedliche Teilaspekte des Alterungsprozesses mehr oder weniger Gültigkeit.

Vielleicht erschließt sich der Prozess besser durch eine Sicht auf die primären Leidtragenden, die Gewebe und die sie bildenden Zellen. Ausgehend von Stammzellen werden mitotisch aktive Vorläuferzellen gebildet, welche immer mehr differenzieren und schließlich als terminal differenzierte Zellen ihre Aufgaben im betreffenden Gewebe ausführen (■ **Abb. 1a**). Während die Alterung in den mitotisch sehr aktiven Vorläuferzellen des Darmepithels eher zur vermehrten Tumorentstehung führt, überwiegen in postmitotischen Neuronen degenerative Prozesse. Beide Phänomene werden durch eine Anhäufung zellulärer Schäden verursacht, die dann ein bedrohliches Maß annehmen, wenn sie die Reparaturkapazität der Zellen überschreiten. Dies kann durch eine hohe Anzahl an Schäden pro Zeit geschehen, wie z. B. durch UV-Licht induziert beim Sonnenbad, durch Schädigung der Reparaturmechanismen selbst, was auch bei vielen erblichen progeroiden Syndromen zu sehen ist, oder durch Bildung von geschädigten Biomolekülen, mit denen der Reparaturmechanismus nicht umgehen kann, wie z. B. bei Bildung von Alzheimer-Plaques [6]. Die so herausgeforderte Zelle verschafft sich zunächst Zeit, um die Reparatur durchzuführen, im Fall von DNA-Schäden durch Zellzyklusarrest (■ **Abb. 1**). Kann der Schaden nicht repariert werden, bestehen 3 Möglichkeiten:

- die Zelle stirbt ab, klassischerweise durch Apoptose,

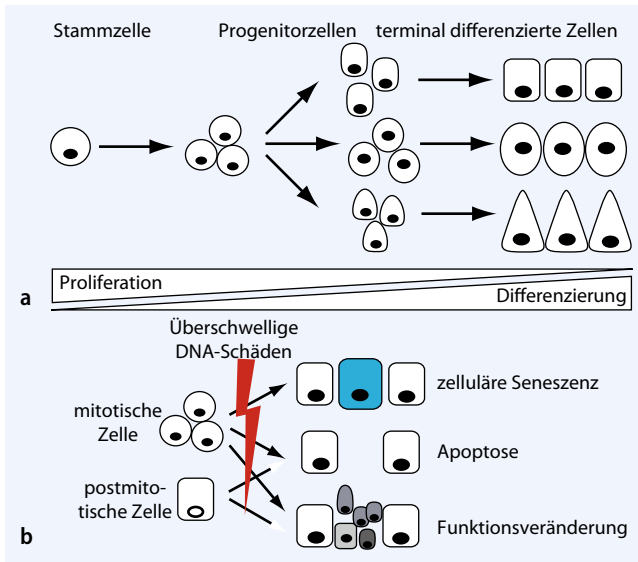


Abb. 1 ▲ Auswirkungen von zellulären Schäden auf das Schicksal von mitotischen Vorläuferzellen oder postmitotischen ausdifferenzierten Gewebezellen. **a** Ausgehend von pluripotenten Stammzellen bilden sich teilungsfähige Vorläuferzellen, deren Tochterzellen dann entsprechend den Anforderungen des jeweiligen Gewebes ausdifferenzieren. **b** Je nachdem, in welchem Stadium die Zellen in einem die Kapazität der Reparaturmechanismen übersteigenden Maße geschädigt werden, ergeben sich unterschiedliche Konsequenzen

- die Zelle verbleibt im Zellzyklusarrest und wird seneszent, oder
- sie lebt weiter, verändert aber ihre Funktion (■ **Abb. 1b**; [7]).

Fatal ist die Variante der Funktionsveränderung mit unkontrollierter Proliferation, vor der sich der Organismus durch Apoptose oder zelluläre Seneszenz schützt. Die untergehenden Zellen können durch Neubildung ersetzt werden, falls nicht die hierfür nötigen Stammzellen betroffen sind. Senescente Zellen hingegen verbleiben als weitgehend nutzlose Bausteine im Gewebeverband und können akkumulieren, wodurch sie die Funktion des Gewebes stören. Warum kann die Abwehr von unkontrolliert proliferierenden Zellen nicht ausschließlich durch Apoptose erfolgen? Eine Antwort liefert die Tatsache, dass in Tumorzellen, in denen Apoptosemechanismen ausgeschaltet worden sind, häufig zelluläre Seneszenz beobachtet wird und dies somit als zweite Verteidigungslinie fungiert. Außerdem legen neuere Ergebnisse nahe, dass zelluläre

Seneszenz noch andere Funktionen als den Schutz vor Proliferation haben könnte und ihre Aktivierung in diesem Zusammenhang eigentlich pathologisch ist.

» Etwa 70 segmentale progeroide Syndrome sind derzeit bekannt

Etwa 70 segmentale progeroide Syndrome sind derzeit bekannt, von denen eine repräsentative Auswahl in den folgenden Artikeln diskutiert werden soll. Wir möchten hier nur eine Übersicht über die generellen Charakteristika und den jeweilig zugrunde liegenden Alterungsmechanismus geben. Eine Übersicht der wichtigsten Genprodukte und ihrer zellulären Lokalisation gibt ■ **Abb. 2**.

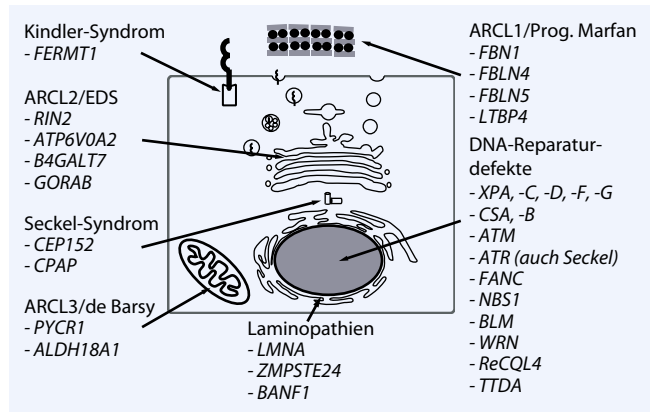


Abb. 2 ▲ Zuordnung der Gendefekte segmentaler progeroider Erkrankungen zu den zellulären Strukturen, in denen die Genprodukte ihre Hauptfunktion haben. Beim Kindler-Syndrom liegt der Defekt in einem integrinbindenden Protein, das wahrscheinlich bei der Signaltransduktion eine Rolle spielt. Das progeroide Marfan-Syndrom und die autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 1 werden durch Dysfunktion von an der Bildung elastischer Fasern beteiligten mikrofibrillären Proteinen verursacht. Die größte Zahl an Gendefekten lässt sich DNA-Reparaturmechanismen zuordnen, was die Wichtigkeit dieses Prozesses für die Aufrechterhaltung der Gewebemöiose während des Alterwerdens verdeutlicht. Die Laminopathien führen zu Störungen der Kernlamina. Das De-Barys-Syndrom und zu seinem Spektrum gehörende Erkrankungen sind wahrscheinlich mit einer Fehlfunktion der Mitochondrien verknüpft. Das Seckel-Syndrom, welches auch durch ATR-Defekte verursacht wird, ist außerdem mit Veränderungen in den zentrosomalen Proteinen CEP250 und CPAP verbunden. Die autosomal-rezessive Cutis laxa Typ 2 wird durch Mutationen in den im Golgi-Apparat lokalisierten Proteinen ATP6V0A2, RIN2 und GORAB verursacht. B4GALT7 ist mit dem progeroiden Ehlers-Danlos-Syndrom verknüpft

Auslöser progeroider Erkrankungen

DNA-Reparaturdefekte

Der klinische Verlauf des Werner-Syndroms (WS) bildet am ehesten den physiologischen Alterungsprozess – allerdings in beschleunigter Form – ab, da die Betroffenen zunächst eine unauffällige Entwicklung zeigen und der vorzeitige Alterungsprozess erst im 2. Lebensjahrzehnt beginnt. Das defekte Genprodukt ist die Werner-Helikase (WRN), die in verschiedene DNA-Reparaturmechanismen sowie die Aufrechterhaltung der Telomere involviert ist. Wie beschrieben, führen Schäden der DNA und eine Verkürzung der Telomere zum Zellzyklusarrest, gefolgt von zellulärer Seneszenz oder Apoptose. Auch das Bloom- und das Rothmund-Thomson-Syndrom werden durch Defekte an RecQL-DNA-Helikasen verursacht [8].

Das Cockayne-Syndrom (CS) beginnt bereits im Kindesalter und ist im Gegensatz zu den vorgenannten Erkrankungen

Tab. 1 Typische Symptome segmentaler progeroider Erkrankungen

Lokalisation/Art der Erkrankung	Symptome
Haut und -anhangsgebilde	<ul style="list-style-type: none"> – Pigmentstörungen – Fibrosierungen der Haut – Faltenbildung – Ergrauen der Haare oder Haarverlust – Änderungen in Menge und Verteilungsmuster des Fettgewebes
Muskuloskelettales System	<ul style="list-style-type: none"> – Osteoporose – Degenerative Gelenkveränderungen – Sarkopenie
Gehirn, peripheres Nervensystem und Sinnesorgane	<ul style="list-style-type: none"> – Demenz oder degenerative neuropathologische Symptome – Polyneuropathie – Katarakt – Makuladegeneration – Schwerhörigkeit
Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> – Arteriosklerose – Herzinsuffizienz
Endokrines System und Metabolismus	<ul style="list-style-type: none"> – Diabetes mellitus – Störungen des Lipidstoffwechsels – Hypogonadismus
Maligne Erkrankungen	– Für höheres Lebensalter typische Tumoren

durch eine deutliche neurodegenerative Komponente und eine leicht erhöhte UV-Empfindlichkeit der Haut gekennzeichnet. Ein erhöhtes Risiko für Tumorentwicklung besteht nicht. Hingegen zeigen Patienten mit Xeroderma pigmentosum (XP) eine extrem erhöhte UV-Empfindlichkeit der Haut, die zu altershautartigen Veränderungen und Hautkrebs führt (■ **Tab. 1**; [9]). Beide Erkrankungen werden durch Defekte in der Nukleotidexzisionsreparatur verursacht.

Schließlich sind in dieser Gruppe der progeroiden Erkrankungen auch noch die Fanconi-Anämie (FA) und die Ataxia teleangiectatica (AT) zu erwähnen, welche u. a. eine fehlende Aktivierung der DNA-Reparaturmechanismen zeigen. Von den 3 Krankheitsgenen für das Seckel-Syndrom, welches mit beschleunigter Alterung bestimmter Gewebe in der 2.–3. Lebensdekade einhergehen kann, spielt eines, *ATR*, ebenfalls eine Rolle bei der Induktion der DNA-Reparatur. Für *CEP152* konnte zusätzlich zur zentrosomalen Funktion eine Beteiligung an der ATR-vermittelten Zellzyklusregulation nachgewiesen werden, während *CPAP* eine zentrosomale Funktion hat [10]. Den meisten der hier erwähnten Erkrankungen ist ein primärer Defekt von DNA-Reparaturmechanismen gemeinsam. Aufgrund der Wichtigkeit dieses Mechanismus für die Alterung ist ihm ein eigener Beitrag ge-

widmet. Anhand des Gesagten lässt sich ableiten, dass es hierdurch zu einer Akkumulation von DNA-Schäden kommt, auf die die Zellen mit Apoptose, zellulärer Seneszenz oder maligner Entartung reagieren. Durch Einbeziehung von Stammzellen nimmt außerdem die Fähigkeit ab, abgestorbene Zellen zu ersetzen.

Defekte Kernlamina

Geprägt wurde der Begriff der Progerie im Zusammenhang mit der Beschreibung des Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndroms (HGPS), bei dem der Alterungsprozess im Gegensatz zum Werner-Syndrom bereits in der frühen Kindheit beginnt [11]. Hier ruft die ursächliche Mutation eine spezifische Variante des Lamin A/C-Proteins hervor, welche Progerin genannt wird und verschiedene Auswirkungen hat, u. a. eine erhöhte Produktion von Sauerstoffradikalen und eine Verkürzung der Telomere [12]. Aus diesem Grund stellt das HGPS innerhalb der Gruppe der progeroiden Erkrankungen durch defekte DNA-Reparatur einen Sonderfall dar. Eine überlappende Krankheitsentität geht auf Veränderungen im *ZMPSTE24*-Gen zurück. Das Genprodukt ist verantwortlich für das Prozessieren von Lamin A/C [13]. Mutationen in *BANFI*, welches für ein mit Lamin A/C interagierendes Protein kodiert, erzeugen einen sehr speziell-

len progeroiden Phänotyp mit Osteolysen an den Kieferknochen, Skoliose und starker Osteoporose, auch Néstor-Guillermo-Syndrom genannt [14].

Veränderungen an extrazellulärer Matrix, Golgi-Apparat und Mitochondrien

Neben der Neigung zur Blasenbildung zeigt die Haut von Patienten mit Kindler-Syndrom auch erhöhte UV-Empfindlichkeit sowie eine atrophe Altershaut mit Poikilodermie in Kombination mit starker Parodontose [15]. Zwar ist eine Akkumulation von DNA-Schäden bei dieser Erkrankung noch nicht nachgewiesen worden, aber die Ähnlichkeiten zum Hautphänotyp von einigen Erkrankungen mit DNA-Reparaturdefekt weisen in diese Richtung. Eines der defekten Genprodukte, Kindlin, spielt eine Rolle bei der integrinvermittelten Adhäsion und Signaltransduktion [16].

Primär ein Protein der extrazellulären Matrix, Fibrillin 1, ist beim progeroiden Marfan-Syndrom betroffen, bei dem der vorgealterte Aspekt v. a. auf eine starke Lipodystrophie zurückgeht [17]. Ebenso durch eine starke Beteiligung der extrazellulären Matrix gekennzeichnet sind die Cutis-laxa-Syndrome, von denen v. a. die autosomal-rezessive Cutis laxa (ARCL) progeroide Züge zeigt. Während ARCL Typ 1 durch Mutationen in ECM-Proteinen (*FBLN4*, *FBLN5*, *LTBP4*) verursacht wird, sind bei ARCL Typ 2 und Typ 3 intrazelluläre Proteine mit vorwiegender Rolle in Endosomen (*RIN2*), Golgi-Kompartiment (*ATP6V0A2*, *GORAB*) und Mitochondrien (*ALDH18A1*, *PYCR1*) betroffen [18]. Die progeroide Form des Ehlers-Danlos-Syndroms ist ebenfalls mit einem Defekt in einem Golgi-Protein (*B4GALT7*) verbunden, das in der Glykosaminoglykansynthese eine Rolle spielt [19]. Der genaue Mechanismus, durch den diese Gendefekte zu progeroiden Symptomen führen, ist noch nicht aufgeklärt.

Die wichtigsten segmentalen progeroiden Syndrome, für die noch kein Gen gefunden werden konnte, sind das GAPO-Syndrom, das Hallermann-Streiff- und das Wiedemann-Rautenstrauch-Syndrom [20–22].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. U. Kornak
Institut für Medizinische Genetik
und Humangenetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
uwe.kornak@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Martin GM (2005) Genetic modulation of senescent phenotypes in *Homo sapiens*. *Cell* 120(4):523–532
2. Burtner CR, Kennedy BK (2010) Progeria syndromes and ageing: what is the connection? *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(8):567–578
3. Dawkins R (1976) *The Selfish Gene*. Oxford University Press
4. Kirkwood TB, Holliday R (1979) The evolution of ageing and longevity. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 205(1161):531–546
5. Kirkwood TB, Melov S (2011) On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history. *Curr Biol* 21(18):R701–707
6. Campisi J, Vijg J (2009) Does damage to DNA and other macromolecules play a role in aging? If so, how? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64(2):175–178
7. Campisi J, d'Adda di Fagagna F (2007) Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8(9):729–740
8. Seki M et al. (2008) RecQ family helicases in genome stability: lessons from gene disruption studies in DT40 cells. *Cell Cycle* 7(16):2472–2478
9. Cleaver JE (2005) Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer* 5(7):564–573
10. Klingseisen A, Jackson AP (2011) Mechanisms and pathways of growth failure in primordial dwarfism. *Genes Dev* 25(19):2011–2024
11. Hennekam RC (2006) Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A* 140(23):2603–2624
12. Huang S et al (2008) Accelerated telomere shortening and replicative senescence in human fibroblasts overexpressing mutant and wild-type lamin A. *Exp Cell Res* 314(1):82–91
13. Shackleton S et al (2005) Compound heterozygous ZMPSTE24 mutations reduce prelamin A processing and result in a severe progeroid phenotype. *J Med Genet* 42(6):e36
14. Puente XS et al (2011) Exome sequencing and functional analysis identifies BANF1 mutation as the cause of a hereditary progeroid syndrome. *Am J Hum Genet* 88(5):650–656
15. Has C et al (2011) Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat* 32(11):1204–1212
16. Larjava H, Plow EF, Wu C (2008) Kindlins: essential regulators of integrin signalling and cell-matrix adhesion. *EMBO Rep* 9(12):1203–1208
17. Graul-Neumann LM et al (2010) Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. *Am J Med Genet A* 152A(11):2749–2755
18. Morava E et al (2009) Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* 17(9):1099–1110
19. Quentin E et al (1990) A genetic defect in the biosynthesis of dermatan sulfate proteoglycan: galactosyltransferase I deficiency in fibroblasts from a patient with a progeroid syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(4):1342–1346
20. Pivnick EK et al (2000) Neonatal progeroid (Wiedemann-Rautenstrauch) syndrome: report of five new cases and review. *Am J Med Genet* 90(2):131–140
21. Cohen MM Jr (1991) Hallermann-Streiff syndrome: a review. *Am J Med Genet* 41(4):488–499
22. Nanda A et al (2010) GAPO syndrome: a report of two siblings and a review of literature. *Pediatr Dermatol* 27(2):156–161