

# DNA-Reparatur und Alterung

## Altern

Die durchschnittliche Lebenserwartung hat in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen. Mit dem Alter nimmt das Risiko, an Krebs, Demenz oder kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden, dramatisch zu. Aufgrund der weiten Spannweite altersbedingter Erkrankungen ist es von herausragender Bedeutung, präventive Strategien zu entwickeln, die solchen durch den Alterungsprozess verursachten Erkrankungen vorbeugen. Da das Altern per se der zugrunde liegende Faktor einer Vielzahl von Erkrankungen darstellt, ist es besonders wichtig, die Biologie des Alterns besser zu verstehen.

## Genetik

Die Biologie des Alterns ist eine erstaunlich junge Forschungsdisziplin, die erst seit etwa 2 Jahrzehnten Einblicke in die Mechanismen des Alterns ermöglicht. So haben genetische Untersuchungen an dem biologischen Modellsystem *C. elegans* die Einsicht gebracht, dass inaktivierende Mutationen in einzelnen Genen die Lebensspanne des Fadenwurms verlängern können [4]. Die Konsequenz der normalen Funktion derartiger Gene ist es also, die Lebensspanne zu limitieren. Umgekehrt gibt es natürlich auch Prozesse, deren normale Funktion die Erhaltung der Zell- und Gewebsfunktionalität ist. Mutationen in derartigen Genen führen daher zur Beschleunigung des Alterungsprozesses.

Besonders markant ist das Phänomen der beschleunigten Alterung bei den progeroiden Syndromen. Progeriepatienten entwickeln schon früh Pathologien, die

normalerweise erst in höherem Lebensalter auftreten. Die Ausprägung progeroider Erkrankungen kann dabei sehr heterogen sein (■ Tab. 1). Bei besonders früh auftretenden Pathologien zeigen diese Patienten teilweise dramatische Störungen während des Entwicklungswachstums, während andere Progerieformen mit einer besonders stark ausgeprägten Krebsprädisposition belastet sind. Mutationen, die diesen seltenen Erbkrankheiten zugrunde liegen, betreffen häufig Prozesse, die zur Aufrechterhaltung der genomischen Integrität beitragen [8]. Untersuchungen einer Vielzahl progeroider Syndrome und Mausmodelle, die homologe Gendefekte tragen, haben daher ergeben, dass Erkennung und Reparatur von DNA-Schäden von zentraler Bedeutung sind, um Gewebsfunktionalität zu erhalten und dem Alterungsprozess entgegenzuwirken.

## Evolutionsbiologie

Alterung ist ein unausweichlicher biologischer Prozess, welcher durch progressive Abnahme der Funktionalität von Zellen und Geweben eines Organismus gekennzeichnet ist. Die moderne Altersforschung basiert i. Allg. auf dem theoretischen Fundament der „disposable soma theory“, die besagt, dass Organismen ihre Ressourcen zwischen Reproduktion und Erhaltung ihrer physiologischen Körperfunktionen bilanzieren müssen, um die Darwin-Fitness zu maximieren [5]. Nach erfolgreicher Reproduktion ist die weitere somatische Erhaltung nicht mehr notwendig. Gleichzeitig nimmt die Wahrscheinlichkeit, Opfer extrinsischer Mortalitätsfaktoren geworden zu sein, mit der Le-

bensdauer zu. So sterben z. B. etwa 80% der frei lebenden Mäuse, bevor sie das Alter von 8 Monaten erreicht haben, an Umwelteinflüssen, obwohl Mäuse im Schutze des Labors bis zu 3 Jahre alt werden können. Aus diesen Beobachtungen resultiert, dass Gene positiv selektiert werden, wenn sie zur Maximierung der Fitness in frühen Lebensphasen beitragen, und negativ selektiert werden, wenn sie diese frühe Fitness vermindern. Im Gegensatz dazu findet die negative Selektion gegen Gene, welche erst nach der reproduktiven Phase phänotypisch exprimiert werden, nicht statt, da der Beitrag spätmanifestierender Effekte die Fitness nicht mehr beeinflusst. Nicht nur Labortiere, sondern auch Menschen der Industrienationen sind weitgehend von extrinsischen Mortalitätsfaktoren befreit, denen sie während ihrer Evolutionsgeschichte ausgesetzt waren. Daher erreicht ein großer Teil der heutigen Bevölkerung eine Lebensspanne, welche in unserer Evolutionsgeschichte eher eine Seltenheit war. Damit verbunden ist die unausweichliche phänotypische Expression von Genen, gegen die nicht selektiert worden ist. Somit ist die biologische Grundstruktur der Spezies Mensch nicht geeignet, somatische Körperfunktionen hinreichend zu erhalten und damit altersbedingte Erkrankungen grundsätzlich zu vermeiden.

## DNA-Schäden

Ursache der Abnahme der somatischen Gewebsfunktionen mit zunehmendem Alter sind insbesondere makromolekulare Schäden, die in jüngeren Jahren noch hinreichend kompensiert werden können [10]. Diese Schäden können sowohl

Tab. 1 Progeroide Syndrome, die durch molekulare Dysfunktionen in der DNA-Reparatur und -Schadensantwort verursacht werden			
Syndrom	Mutierte Gene	Progeroide Pathologien	Funktion
Cockayne-Syndrom (CS)	<i>CSA, CSB</i>	Kachexie, neuronale Degeneration, Verlust retinaler Zellen, Wachstumsretardierung	Transkriptionsgekoppelte Nukleotidexzisionsreparatur (TC-NER)
Trichothiodystrophie (TTD)	<i>XPB, XPD, TTDA</i>	Neuro- und Osteodegeneration, Kachexie, Ichthyosis, charakteristische brüchige Haare und Nägel	TC-NER
Xeroderma pigmentosum (XP) kombiniert mit CS (XPCS)	<i>XPB, XPF, XPD, XPG</i>	CS-Symptome plus XP: Hypersensitivität auf Sonnenstrahlung, veränderte Hautpigmentierung und prä-maligne Läsionen in sonnenexponierten Hautpartien, extrem hohe Hautkrebsrate	Nukleotidexzisionsreparatur (NER)
XP + DeSanctis-Cacchione-Syndrom (DSC)	<i>XPA, XPC, XPD</i>	Neurodegeneration plus XP-Pathologien	NER
XPF-ERCC1-Progerie (XFE)	<i>XPF</i>	Wachstumstörungen, Gewichtsverlust, epidermale Atrophie, Hypertonie, Leberdysfunktion, Anämie, Osteoporose, Kyphose, Sarkopenie, Niereninsuffizienz	TC-NER, Interstrand-Crosslink(ICL)-Reparatur
Fanconi-Anämie (FA)	<i>FANCA-O</i>	Panzytopenie, Knochenmarkversagen erhöhtes Neoplasierisiko, abnorme Pigmentation, Wachstumsretardierung, kongenitale Fehlbildungen	ICL-Reparatur
Ataxia telangiectatica (AT)	<i>ATM</i>	Progressive zerebellare Degeneration, schwere Ataxie, erweiterte Blutgefäße (Teleangiektasie), immunologische Defekte, T-Zell-Lymphome	Doppelstrangbruch(DSB)-Schadensantwort
Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS)	<i>NBS1</i>	Immunologische Defekte, T-Zell-Lymphome, Wachstumsstörungen, insbesondere Mikrozephalie	DSB-Reparatur und -Schadensantwort, Telomererhaltung
Bloom-Syndrom (BLS)	<i>BLM</i>	Minderwuchs, immunologische Defekte, erhöhtes Risiko für alle Neoplasiearten	Mitotische Rekombination
Werner-Syndrom (WS)	<i>WRN</i>	Hautatrophie, dünnes graues Haar, Osteoporose, Typ-2-Diabetes, Katarakte, Arteriosklerose, mesenchymale Tumoren	Telomererhaltung, DNA-Rekombination und -Reparatur
Rothmund-Thomson-Syndrom (RTS)	<i>RECQL4</i>	Wachstumsstörung, graues Haar, juvenile Katarakte, Haut- und Knochenabnormalitäten, Osteosarkome,	Oxidative DNA-Schadensreparatur
Dyskeratosis congenita	<i>DKC1, TERC1</i>	Wachstumstörungen, Mikrozephalie, mentale Retardation, zerebellare Hypoplasie, progressive kombinierte Immundefizienz und aplastische Anämie	Telomererhaltung
Hutchison-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS)	<i>LMNA</i>	Alopezie, Arteriosklerose, prominente Kopfvnen, Verlust subkutanen Fettgewebes	Nukleäre Laminafunktion
Atypisches Werner-Syndrom	<i>LMNA</i>	WS-ähnliche Symptomatik	Nukleäre Laminafunktion
Restriktive Dermopathie (RD)	<i>LMNA, ZMPSTE24</i>	Intrauterine Wachstumsstörung, Gesichtsverformungen, eng anliegende Haut, angeborene Kontrakturen	Nukleäre Laminafunktion
Mandibuloakrale Dysplasie (MAD)	<i>LMNA, ZMPSTE24</i>	Knochenabnormalitäten, Zeichen des metabolischen Syndroms, Lipodystrophie	Nukleäre Laminafunktion

von extrinsischen Faktoren, wie UV- oder ionisierender Strahlung, als auch intrinsischen Faktoren, wie metabolischen Nebenprodukten und Sauerstoffradikalen, ausgehen. Die besondere Bedeutung der Erbgutschädigung wird dabei in humanen Progerien deutlich [8]. Eine zunehmende Anzahl solcher seltenen Erbkrankheiten wird mit ursächlichen Mutationen in Genen in Verbindung gebracht, welche die genomische Stabilität unserer Körperzellen aufrechterhalten (■ Tab. 1). Im Gegensatz zu normaler Alterung betreffen progeroide Syndrome typischerweise einige, aber niemals sämtliche Organe. Man spricht daher auch von „segmentalen“ Progerien. Die Organspezifität der Erkrankung lässt sich dabei i. d. R. ge-

netischen Defekten in unterschiedlichen Genomstabilitätsmechanismen zuordnen.

Das zelluläre Genom ist einer Vielzahl genotoxischer Einflüsse ausgesetzt. Bei warmblütigen Säugern ereignen sich täglich bis zu zehntausenden von DNA-Beschädigungen pro Körperzelle. Aus diesem Grund sind funktionierende DNA-Reparaturmechanismen von zentraler Bedeutung für den Erhalt der Erbinformation. DNA-Beschädigungen sind sehr divers. Sauerstoffradikale verursachen verschiedene oxidative Basenmodifikationen, ionisierende Bestrahlung kann zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen führen, und UV-Bestrahlung induziert Thymidin-dimere, welche Änderungen der Doppelhelixstruktur bewirken. Die Erkennung

der DNA-Schäden stellt eine Herausforderung dar, die von spezialisierten Schadenserkennungsmechanismen gemeistert werden. Diese Mechanismen rekrutieren zum einen die jeweils spezialisierte Reparaturmaschinerie; zum anderen aktivieren sie Signaltransduktionsketten, die zur Arretierung des Zellzyklus führen, um Zeit für die Reparatur bereitzustellen [1]. Diese sog. Checkpointmechanismen können angesichts schwerwiegender DNA-Beschädigungen auch Apoptose, also zellulären Selbstmord, oder zelluläre Seneszenz induzieren, um eine beschädigte Zelle zu inaktivieren (■ Abb. 1). Mutationen in den Checkpointmechanismen sind typischerweise in Krebszellen zu finden, die angesichts genomischer Instabilität proli-

Hier steht eine Anzeige.



ferieren, da sie nicht mehr dem Zellzyklusarrest, zellulärer Seneszenz oder der Apoptose unterliegen.

## DNA-Reparaturdefekte

Progeroide Syndrome können vorzeitiges Altern in einigen oder mehreren Organen hervorrufen (■ **Abb. 2**). Am deutlichsten werden progeroide Erscheinungen in Syndromen, die verhältnismäßig spät auftreten, wie z. B. das Werner-Syndrom (WS), welches sich typischerweise während der 3. Dekade manifestiert. Das WS wird durch Defekte in der WRN-Helikase verursacht, die in der DNA-Replikation und Rekombination eine Rolle spielt. WRN gehört der Klasse der RecQ-Helikasen an. RecQ-Helikase-Mutationen verursachen auch die dem WS verwandten Progerien Bloom-Syndrom (BLS) und Rothmund-Thomson-Syndrom (RTS). Die WRN-Helikase hat zudem eine Funktion in der Erhaltung der Telomere. Telomere schützen die Enden der linearen Chromosomen von Eukaryonten. Aufgrund des Endreplikationsproblems verkürzen sich die Chromosomenenden mit jedem Zellzyklus. Um die Telomere zu erhalten, exprimieren z. B. Stammzellen Telomerase. Dyskeratosis-congenita (DKC)-Patienten zeigen reduzierte Telomeraseaktivität als Konsequenz einer Mutation im *DKC1*-Gen, welches für eine strukturelle Komponente der Small-nucleolar-RNA-Protein-Komplexe (snoRNPs) und der Telomerase RNP codiert. Telomerverkürzung bei DKC-Patienten führt zu progressiver Knochenmarkdepletion, Osteoporose, abnormer Hautpigmentation, Leukoplakie und Nageldystrophie.

Interstrand-Crosslinks (ICLs) und Doppelstrangbrüche (DSBs) stellen besonders zytotoxische DNA-Schäden dar. Die Reparatur von ICLs ist sehr komplex und involviert das XPF-ERCC1-Heterodimer, insbesondere wenn ICLs außerhalb der Replikation auftreten. ICLs bilden v. a. Hindernisse für die DNA-Replikationsmaschinerie. Während der Replikation werden ICLs von einem Kernkomplex prozessiert, der aus mindestens 8 Fanconi-Anämie (FA)-assoziierten Proteinen (FANCA, -B, -C, -E, -F, -G, -L und -M) besteht und zur Mono-Ubiquitinierung von FANCD2 führt. Daraufhin

medgen 2012 · 24:289–296 DOI 10.1007/s11825-012-0352-x  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

B. Schumacher

## DNA-Reparatur und Alterung

### Zusammenfassung

Die letzten Jahre haben erhebliche Fortschritte im Verständnis der Biologie des Alterns erbracht. Die Bedeutung genomischer Instabilität als kausaler Faktor der funktionellen Degeneration in der Alterung wurde besonders durch Untersuchungen an progeroiden Syndromen deutlich. Humane Progerien stellen seltene Erbkrankheiten dar, welche von ausgesprochener Diversität und Komplexität gekennzeichnet sind. Die Manifestationen progeroider Syndrome reflektieren sowohl die Funktion der involvierten DNA-Reparatur- und Schadensantwortmechanismen als auch die komplexen physiologischen Reaktionen auf DNA-Läsionen. Untersuchungen an biologischen Modellsystemen progeroider Erkran-

kungen haben Verbindungen zwischen der DNA-Schadensantwort und genetischen Regulationsmechanismen der Alterung aufgezeigt. Durch diese Erkenntnisse hat sich einerseits das Verständnis der Ursachen von Progerie und Alterung verbessert, andererseits werden neue Strategien erkenntlich, welche zur Entwicklung präventiver Interventionen zur Behandlung progeroider Symptome und altersbedingter Erkrankungen führen könnten.

### Schlüsselwörter

Progerie · DNA-Reparatur-Dysfunktionen · Langlebigkeit · DNA-Schäden · Krebs

## DNA repair and the aging process

### Abstract

Recent years have witnessed substantial progress in the understanding of the biology of aging. The significance of genomic instability as a causal factor in age-related functional decline has become particularly apparent through research into progeria syndromes. Human progeria syndromes are rare hereditary genetic disorders that are characterized by enormous diversity and complexity. The clinical manifestations of progeria syndromes reflect both the functions of the genome maintenance mechanisms involved, as well as the complex physiological adjustments that are evoked by lesions in the DNA. Investigation of biological model systems of

progeria syndromes has revealed links between the DNA damage response and the genetic mechanisms that regulate longevity. The insights gained here have not only deepened the mechanistic understanding of the causes of progeria and aging, but have also prompted new concepts for the development of interventional strategies for the treatment of progeria syndromes and aging-related diseases.

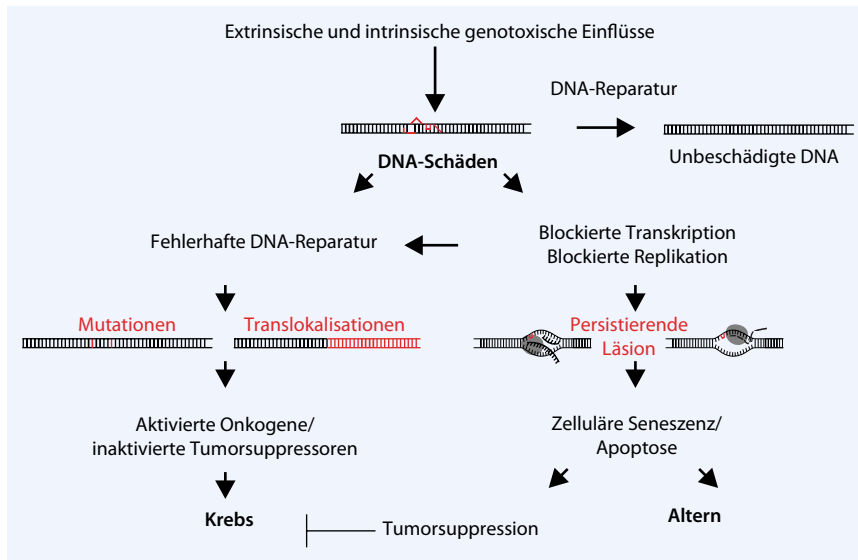
### Keywords

Progeria · DNA repair-deficiency disorders · Longevity · DNA damage · Cancer

erfolgt die Interaktion mit DSB-Reparaturproteinen wie dem BRCA1 („breast cancer susceptibility gene 1“), FANCD1/BRCA2, FANCF sowie mit dem MRE11-RAD50-NBS1-Komplex. Defekte in FAN-Genen führen zur Depletion des Knochenmarks, die sich bereits in jungem Alter als Anämie äußert. Dies geschieht vermutlich aufgrund spontan entstandener ICLs, welche mit der Proliferation hämatopoetischer Stammzellen interferieren und diese in die Apoptose führen. Überlebende Zellen können chromosomale Aberrationen tragen, die zur Entstehung von Neoplasien beitragen. ICLs in FA können somit sowohl zur verfrühten Krebsentwicklung als auch zur vorzeiti-

gen Depletion hämatopoetischer Stammzellen führen.

Defekte in der Schadensantwort auf DSBs verursachen neoplasieprädisponierende progeroide Syndrome wie Ataxia telangiectasia (AT), „AT-like disorder“ (ATLD) und Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS). AT wird durch Mutationen in der „PI3-kinase-like kinase“ (ATM) verursacht. Das ATM-Protein lokalisiert an DSBs und aktiviert Tumorsuppressoren wie die Checkpointkinase 2 (CHK2) und p53, welche dann wiederum Zellzyklusarretierung und Apoptose induzieren. Darüber hinaus fungiert ATM zusammen mit der verwandten „AT-related kinase“ (ATR) in der Aktivierung des



**Abb. 1** ▲ Extrinsische und intrinsische genotoxische Einflüsse induzieren DNA-Schäden, die normalerweise von effizienten DNA-Reparatursystemen behoben werden. Fehlerhafte DNA-Reparatur kann zu Mutationen und chromosomalen Translokationen führen. Dies kann zur Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen oder Aktivierung von Onkogenen führen. Persistierende DNA-Schäden können Replikation und Transkription blockieren, worauf Zellen mit Seneszenz und Apoptose reagieren. Dies kann zu Degeneration und Dysfunktion von Geweben und zur Stammzelldepletion führen. Zelluläre Seneszenz und Apoptose sind jedoch auch wichtige tumorsupprimierende Mechanismen, die beschädigte Zellen inaktivieren und somit ihre onkogene Transformation verhindern

Fanconi-Komplexes während der Replikation. NBS1 ist Bestandteil des MRE11-RAD50-NBS1(MRN)-Komplexes, der an DNA-Brüche bindet und ATM aktiviert. Sowohl NBS- als auch AT-Patienten zeigen Neurodegeneration sowie ein erhöhtes Malignomrisiko, insbesondere lymphoretikuläre Neoplasien.

Beim Formenkreis der sog. Laminoopathien führt die Instabilität der Zellkernhülle zu progeroiden Erscheinungen. Mutationen in Lamin A (*LMNA*) oder der Metalloprotease *ZMPSTE24*, welche für die Prozessierung von Lamin A notwendig ist, resultieren in Defekten in der nukleären Lamina, wodurch die Zellkernstruktur geschwächt wird. Derartige Mutationen sind als ursächlich für klinisch sehr unterschiedliche Progerieformen identifiziert worden. Hierzu gehören u. a. das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS; juvenile Progerie), das atypische WS, die restriktive Dermopathie und die mandibuloakrale Dysplasie. Die nukleäre Lamina gibt dem Zellkern Stabilität, um mechanischem Druck standzuhalten. Die nukleäre Matrix ist aber auch mit transkriptioneller Aktivität sowie DNA-Reparatur (z. B. Nukleotidexzisionsreparatur) assoziiert. *Zmpste24*-

defiziente HGPS-Mäuse weisen eine erhöhte Aktivierung der p53-medierten DNA-Schadensantwort auf. *Trp53*-Knockout verzögert die HGPS-Pathologie in *Zmpste24*-defekten Mäusen. Dies lässt vermuten, dass die p53-Aktivierung ursächlich zu degenerativen Erscheinungen beim HGPS beiträgt. In der Tat zeigen HGPS-Zellen erhöhte genomische Instabilität und Sensitivität gegenüber genotoxischen Substanzen. Folgerichtig wird angenommen, dass auch in laminopathieassoziierten Progerien eine dysfunktionale DNA-Schadensantwort ursächlich für vorzeitige Alterung und Zelltod in spezifischen Organen und Geweben verantwortlich ist.

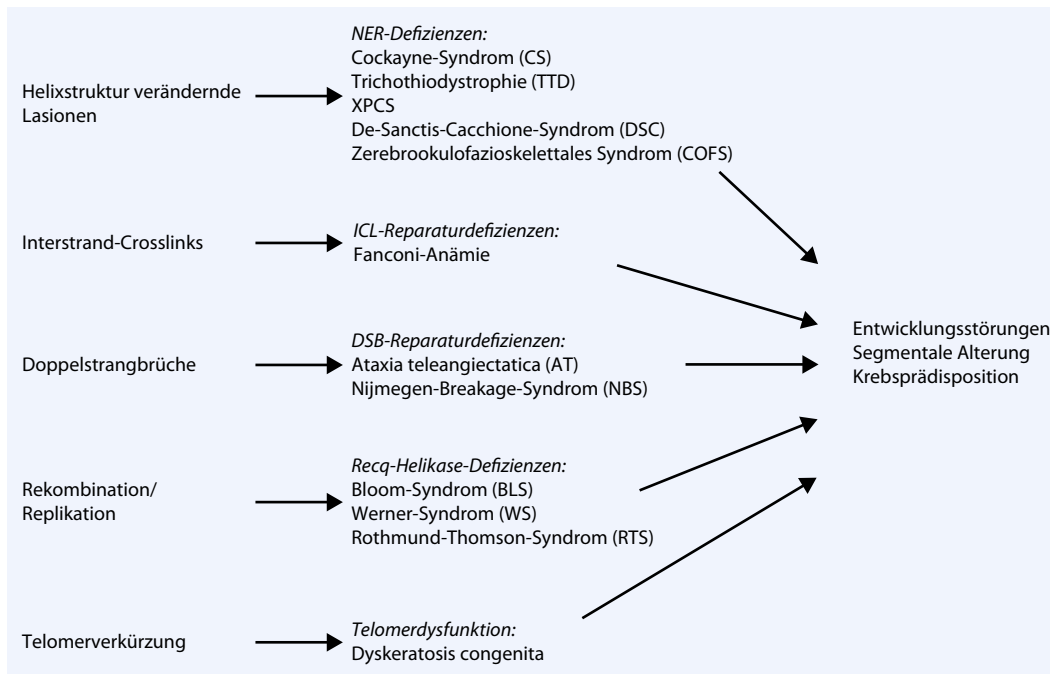
## Nukleotidexzisionsreparatur

### Krebsentstehung vs. Alterung

Obwohl erbliche DNA-Reparaturdefekte sowohl von progeroiden als auch krebsprädisponierten Manifestationen gekennzeichnet sind, sind diese beiden Konsequenzen der DNA-Schädigung grundsätzlich verschiedener Natur (■ **Abb. 1**). Während es beim Alterungsprozess v. a. zu abnehmenden Zell- und Gewebefunk-

tionen kommt, liegt der Krebsentwicklung der funktionelle Zugewinn unkontrollierter zellulärer Proliferation zugrunde. Die unterschiedlichen mechanistischen Verbindungen zwischen DNA-Beschädigungen und Alterung einerseits sowie der Krebsentwicklung andererseits wird besonders deutlich bei Erkrankungen, denen Defekte in der Nukleotidexzisionsreparatur (NER) zugrunde liegen. NER ist notwendig, um helixstrukturverändernde DNA-Schäden zu beheben, wie sie typischerweise durch UV-Bestrahlung induziert werden. Vor allem kurzweilige UV-Strahlen induzieren Cyclobutanpyrimidindimere (CPD) und 6-4-Pyrimidin-Pyrimidon-Photoprodukte (6-4PP). Beide Addukte verändern die Struktur der DNA-Doppelhelix und stellen damit Hindernisse sowohl für RNA- als auch für DNA-Polymerasen dar. Während 6-4PPs sehr effektiv durch NER repariert werden, können CPD im Genom persistieren, da NER sie nur ineffizient zu erkennen vermag. Während der Replikation kann es zum Austausch der DNA-Polymerase  $\delta$  (delta) mit der Translionsynthesepolymerase  $\eta$  (eta) kommen, welche CPD überschreiben kann, aber eine gegenüber der Polymerase  $\delta$  stark erhöhte Fehlerrate zeigt. Folglich können UV-Läsionen zur Mutagenese führen. CPD stellen ein unüberwindbares Hindernis für die RNA-Polymerase II (RNAPII) dar. Hier muss die NER-Reaktion CPD exzidieren, um die Elongation der RNAPII wiederherzustellen.

Die für die Intaktheit unseres Genoms essenzielle NER-Maschinerie besteht aus über 25 Proteinen, die einen der komplexesten DNA-Reparaturmechanismen des Säuger-genoms orchestrieren. Dabei kommen zwei unterschiedliche Schadensererkennungssysteme zum Einsatz. Die Global-Genom(GG)-NER durchstreift das gesamte Genom nach obstruktiven Läsionen. Im Gegensatz hierzu aktiviert die transkriptionsgekoppelte (TC-)NER die Reparatur, wenn die elongierende RNAPII an einer UV-Läsion zum Erliegen kommt. GG-NER und TC-NER rekrutieren dann den gleichen NER-Reparaturkomplex, welcher die Doppelhelix lokal öffnet, den Schaden verifiziert, einen Nukleotidabschnitt von 25–30 Nukleotiden ausschneidet und neu synthetisiert.



**Abb. 2** ◀ Genetische Veränderungen in einer Vielzahl von spezialisierten DNA-Reparaturmechanismen führen zu Defekten in der Reparatur spezifischer DNA-Schäden. Diese Defekte resultieren in komplexen Krankheitsbildern, die Entwicklungsstörungen, vorzeitige Alterung und Krebsentwicklung einschließen können. Diese komplexen Symptome können zum einen mit den spezifischen Läsionen, die infolge der Reparaturdefekte persistieren, zum anderen mit den molekularen Funktionen der DNA-Schadensantwortmoleküle und den Auswirkungen auf den DNA-Metabolismus erklärt werden

Mutationen in NER-Genen liegen dem Krankheitsbild Xeroderma pigmentosum (XP) zugrunde. XP-Patienten weisen eine abnorme Pigmentierung der sonnenexponierten Hautabschnitte, Hautatrophie sowie eine mehr als tausendfach erhöhte Wahrscheinlichkeit auf, Hautkrebs zu entwickeln. Diese unterschiedlichen kutanen Manifestationen sind v. a. bei XP-Patienten zu finden, die Mutationen in GG-NER-spezifischen NER-Faktoren tragen (wie etwa XPC, das Molekül zur initialen Schadenserkenkung). Mutationen die das XPA-Gen betreffen, welches Teil des generellen NER-Komplexes ist, führen über die klassischen XP-Manifestationen in der Haut hinaus auch zu neurodegenerativen Erscheinungen. Es wird daher vermutet, dass Mutationen, welche die GG-NER betreffen, zur Akkumulation von Mutationen im gesamten Genom führen, welche zur Krebsentstehung beitragen können, wenn diese Mutationen zur Dysfunktion von Tumorsuppressoren oder Aktivierung von Onkogenen führen. Darüber hinaus kann auch der Verbleib von UV-induzierten DNA-Schäden zur Genominstabilität beitragen, wenn die Replikationsgabel an persistierenden Läsionen zum Erliegen kommt. Diese genomische Instabilität wiederum kann zu chromosomalen Aberrationen und Translokationen

führen, welche bedeutsame Ereignisse in der Krebsentstehung darstellen.

Im Gegensatz zu krebsprädisponierenden Defekten in den klassischen XP-Genen führen Mutationen in den TC-NER-assoziierten Genen CSA und CSB zu einem vollkommen unterschiedlichen Krankheitsbild, dem Cockayne-Syndrom (CS). CS-Patienten weisen postnatale Wachstumsdefekte und vorzeitige Alterung auf, gekennzeichnet von degenerativen Erscheinungen, etwa retinale Degeneration [3]. Klassische CS-Mutationen manifestieren sich im 3.–4. Lebensjahr. Allerdings sind sowohl schwerere als auch leichtere Formen von CS dokumentiert. CSA- und CSB-Mutationen können in seltenen Fällen auch dem zerebrokulofazioskeletalen Syndrom (COFS) zugrunde liegen, während wiederum andere, ebenfalls seltene Mutationen zu dem sehr viel später einsetzendem UV-Hypersensitivitätssyndrom (UVSS) führen können. Bisher ist unklar, wie die sehr verschiedenartigen Ausprägungen von CS mit den kausalen Mutationen in CSA und CSB mechanistisch verbunden sind. So können Mutationen, die zu undetektierbaren CSB-Protein-Spiegeln führen, sehr unterschiedliche CS-Ausprägungen hervorrufen [6]. Bei einem COFS-Fall wurden Mutationen im NER-assoziierten *ERCC-1* gefunden. ERCC1 fungiert im Exzisions-

schritt in der NER, der gemeinsam mit XPF durchgeführt wird. Die meisten XPF-Mutationen führen zum klassischen Bild der XP. Erst kürzlich wurde ein Patient identifiziert, welcher aufgrund einer XPF-Mutation an der sog. XPF-ERCC1-Progerie (XFE) leidet. Bisher sind insgesamt 8 Fälle dokumentiert, bei denen Patienten mit Mutationen in *XPB*, *XPE*, *XPD* oder *XPG* sowohl XP- als auch CS-Symptome entwickeln (XPCS). Die Komplexität dieser Erkrankungen wird noch dadurch erweitert, das auch unterschiedliche Mutationen in einem einzigen Gen zu unterschiedlichen Syndromen führen können. Beispielhaft für diese extensive Heterogenität ist das *XPD*-Gen. XPD bildet eine von 10 Untereinheiten des TFIIH-Komplexes, der sowohl in der NER als auch in der Initiation der Transkription eine Rolle spielt. XPD-Mutationen wurden bei klassischen XP-Patienten sowie bei XPCS, aber auch beim Krankheitsbild der Trichothiodystrophie (TTD) beschrieben. Bei TTD-Patienten besteht eine Neuro- und Osteodegeneration, Kachexie, Ichthyose und eine brüchige Nagel- und Haarstruktur, Letzteres ist ein Phänomen, welches auf den Transkriptionsdefekt zurückzuführen ist. Neben Mutationen in *XPD* können auch Mutationen in *XPB* und *TTDA*, die beide ebenfalls Untereinheiten des TFIIH-Komplexes bilden, zum

klinischen Bild der TTD führen. TTD-Mäuse zeigen vorzeitige Alterung. Bemerkenswert jedoch ist eine gegenüber Tieren vom Wildtyp verminderte Krebsrate. Auch CS-Patienten, die durchaus photosensitiv sind, zeigen keine Hautkrebsprädisposition. Es erscheint daher plausibel, dass DNA-Reparaturdefekte, die dem CS oder der TTD zugrunde liegen, zu vorzeitiger Alterung und Wachstumsdefekten führen, die Krebsentstehung jedoch supprimieren. Das Phänomen der vorzeitigen Alterung lässt sich molekular mit der Obstruktion der RNAPII-Elongation begründen. Der arretierte RNAPII-Komplex erzeugt vermutlich ein apoptotisches Signal und trägt somit durch massiven programmierten Zelltod zur Gewebsdegeneration bei. Die erhöhte Apoptoserate könnte die Supprimierung der Tumorentstehung erklären, da beschädigte Zellen entfernt werden (■ **Abb. 1**). Tumorsuppression und Wachstumsdefekte in CS und TTD könnten darüber hinaus auch auf systemische Wachstumsinhibition durch zelluläre Schadensreaktionsprogramme zurückzuführen sein [7]. Dieses Konzept ließ sich zunächst in Mausmodellen für CS und XFE belegen. Beide Mausmodelle zeigen verminderte Insulin-like-Growth-Factor (IGF-1)-Zirkulation, vermutlich aufgrund verminderter Wachstumshormonrezeptor (GHR)-Expression.

## Alterungsregulierung

### Induktion genetischer Mechanismen durch DNA-Schadensantworten

Mechanistisch konnte gezeigt werden, dass transkriptionsblockierende DNA-Schäden, welche in CS- und XFE-Zellen nicht repariert werden können, zu verminderter Expression des IGF-1-Rezeptors (IGF-1R) und des GHR führen. In vivo stellen diese beiden Rezeptoren die zentralen Mediatoren der somatotropen Achse dar [2]. Die somatotrope Achse reguliert das Körperwachstum in Antwort auf Wachstumshormonsekretion der Hypophyse, welche im Körper mittels GHR-Stimulation die IGF-1-Sekretion anregt und durch Aktivierung des IGF-1R die mitotische Aktivität stimuliert. Mäuse, die ent-

weder infolge von Hypophysendefekten GH-defizient sind oder das *GHR*-Gen ausgeschaltet haben, bleiben Zwergmäuse und erreichen signifikant verlängerte Lebensspannen [2]. Hypophysendefiziente Ames- und Snell-Zwergmäuse wurden bereits in den 1920er-Jahren, zunächst nur in Bezug auf ihr reduziertes Körperwachstum, beschrieben. Erst genauere Analysen haben gezeigt, dass diese Mäuse eine signifikant verlängerte Lebensspanne erreichen. Auch transgene Mäuse, die das IGF-1R inhibierende Klotho-Hormon überexprimieren, weisen eine Lebensverlängerung auf. Der komplette Verlust des *IGF-1R*-Gens ist embryonal letal, aber zumindest weibliche heterozygote IGF-1R-Knockout-Mäuse zeigen Lebensverlängerung und erhöhte Stressresistenz.

Die Attenuierung der somatotropen Achse als Antwort auf persistierende DNA-Schäden könnte daher bei der Kompensation der Folgen akkumulierender Erbgutschäden eine wichtige Rolle spielen [7]. Dies ist plausibel, da reduzierte IGF-1R-medierte Signaltransduktionsaktivität zu verminderter Zellproliferation führt und somit zur Tumorsuppression beiträgt. In der Tat zeigen viele Tumorzellen eine erhöhte IGF-1R-Aktivität, während IGF-1R-defiziente Zellen vor onkogener Transformation geschützt erscheinen. Entsprechend befinden sich derzeit eine Reihe von IGF-1R-Inhibitoren für die Krebstherapie in der klinischen Testung. Zusätzlich zur Funktion in der zellulären Proliferation zeigen Zellen infolge reduzierter IGF-1R-Signaltransduktion auch erhöhte zelluläre Stressresistenz. Erhöhte Stressresistenz ist in verschiedensten Organismen mit verlängerter Lebensspanne assoziiert. Es wird davon ausgegangen, dass die Fähigkeit, auf verschiedene Stressfaktoren zu reagieren, für den Erhalt der Zell- und Gewebefunktion während der Alterung von entscheidender Bedeutung ist. In Bezug auf die somatotrope Attenuierung als Reaktion auf persistierende DNA-Schäden in CS und XFE spricht man auch von einem „Überlebensprogramm“, welches als Antwort auf akkumulierende DNA-Schäden während des Alterungsprozesses sowie bei DNA-Reparaturdefizienz-Syndromen induziert wird. Es ist naheliegend, dass dieses Programm der Gewebefunktionser-

haltung des alternden Organismus dient [8]. Allerdings setzt bei den schweren progeroiden Syndromen die Wachstumsinhibition schon sehr früh ein und verhindert damit das notwendige Körperwachstum. Es ist daher denkbar, dass ein „Überlebensprogramm“, welches im ausgewachsenen Körper die ausgebildeten Gewebe erhalten kann und somit lebensverlängernd wirkt, bei einer frühzeitigen Umwidmung der Ressourcen von Wachstum zu Gewebserhaltung auch negative Folgen haben kann. Dies ist etwa in HGPS-Mäusen gezeigt worden, die genau wie CS- und XFE-Mäuse schon während ihrer postnatalen Entwicklung reduziertes IGF-1 in der Zirkulation aufweisen. Führt man bei diesen Mäusen Injektionen mit IGF-1 durch, konnte man so das reduzierte Wachstum und den sehr frühzeitigen Tod der HGPS-Mäuse verhindern [9]. Daraus folgt, dass die somatotrope Attenuierung in unterschiedlichen Zusammenhängen sehr unterschiedliche Auswirkungen auf die Körperfunktion haben kann.

## Ausblick

Derzeit gelten progeroide Syndrome als unheilbar. Die Untersuchungen gerade an murinen Progeriemodellen haben gezeigt, dass als Antwort auf die bei vielen Progerien persistierenden DNA-Schäden Mechanismen der Lebensverlängerung induziert werden. Diese Mechanismen könnte man daher nutzen, um den progeroiden Veränderungen entgegenzuwirken. Es ist vorstellbar, dass ein ähnlicher Ansatz auch bei der normalen Alterung den altersbedingten Veränderungen entgegenwirken und somit eine breite Anwendung finden könnte. Als erster Schritt wäre es denkbar, die bisher in der Krebstherapie entwickelten IGF-1R-Inhibitoren auf ihre Wirkung sowohl bei den Progeriesyndromen als auch bei der normalen Alterung zu evaluieren.

Im Gegensatz zu den Progerien des Erwachsenenalters und der normalen Alterung könnte man bei den juvenilen progeroiden Syndromen in genau umgekehrter Weise vorgehen und damit die fehlenden Wachstumsfaktoren kompensieren, um diese Patienten über die kritische postnatale Wachstumsphase hinaus zu bringen.

Noch sind derartige Therapiestrategien spekulativ. Es ist von herausragender Bedeutung, zu einem besseren mechanistischen Verständnis der hochkomplexen DNA-Schadensantworten zu gelangen, die ausschlaggebend für die physiologischen Veränderungen bei Alterung und Progerie sind. Hierzu werden auch weiterhin Untersuchungen an biologischen Modellorganismen entscheidend sein. Die Grundlagen der biologischen Mechanismen des Alterns sind im *C. elegans*-System erkannt worden, physiologische Anpassungen an DNA-Schäden im Mausmodell. Die Integration von genetischen, zellbiologischen und biochemischen Untersuchungsmethoden auch mittels systembiologischer Analysen wird ein tieferes Verständnis der Progerien, des Alterns und altersbedingter Erkrankungen ermöglichen und somit den Weg zur Entwicklung neuartiger Interventionsstrategien ebnet.

### Korrespondenzadresse



#### B. Schumacher

Cologne Excellence Cluster for Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD) and Systems Biology of Aging (SyBaCol),  
Institut für Genetik,  
Universität zu Köln  
Zùlpicher Str. 47a, 50674 Köln  
bjoern.schumacher@uni-koeln.de

**Danksagung.** BS erhält Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (CECAD and SFB 829), des European Research Council (ERC Starting grant 260383), Marie Curie (European Reintegration Grant 239330), der German-Israeli Foundation (GIF, 2213-1935.13/2008 and 1104-68.11/2010), der Deutschen Krebshilfe (109453) und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF, SyBaCol).

### Literatur

1. Bartek J, Lukas J (2007) DNA damage checkpoints: from initiation to recovery or adaptation. *Curr Opin Cell Biol* 19(2):238-245
2. Bartke A, Brown-Borg H (2004) Life extension in the dwarf mouse. *Curr Top Dev Biol* 63:189-225
3. Hanawalt PC, Spivak G (2008) Transcription-coupled DNA repair: two decades of progress and surprises. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(12):958-970
4. Kenyon C (2001) A conserved regulatory system for aging. *Cell* 105(2):165-168
5. Kirkwood TB (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell* 120(4):437-447

6. Laugel V, Daloz C, Durand M et al (2010) Mutation update for the CSB/ERCC6 and CSA/ERCC8 genes involved in Cockayne syndrome. *Hum Mutat* 31(2):113-126
7. Schumacher B (2009) Transcription-blocking DNA damage in aging: a mechanism for hormesis. *Bioessays* 31(12):1347-1356
8. Schumacher B, Garinis GA, Hoeijmakers JH (2008) Age to survive: DNA damage and aging. *Trends Genet* 24(2):77-85
9. Ugalde AP, Marino G, Lopez-Otin C (2011) Rejuvenating somatotrophic signaling: a therapeutical opportunity for premature aging? *Aging (Albany NY)* 2(12):1017-1022
10. Vijg J (2007) *Aging of the genome*, 1 Aufl. Oxford University Press, Oxford, S 384

## Einladung Süddeutsches Beratertreffen in Freiburg, 23.1.2013

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich möchte Sie ganz herzlich zum nächsten Beratertreffen am Mittwoch den 23.01.2013 nach Freiburg einladen. Das Treffen wird in der Bibliothek der Frauenklinik auf dem Campus des Uniklinikums in der Hugstetter Str. 55 stattfinden.

Beginn: ca. 11:00

Ende: ca. 17:00

Es wäre gut, wenn wir einen ungefähren Überblick über die Teilnehmerzahl hätten und auch über die Anzahl der Fallvorstellungen (bitte Anmeldungen und Rückmeldung zur Fallvorstellung direkt an: sekretariat.humangenetik@uniklinik-freiburg.de).

Das Programm und Details zu den Fallvorstellungen folgen noch rechtzeitig vor dem Treffen (abrufbar unter [www.gfhev.de](http://www.gfhev.de)).

Wir freuen uns über eine rege Teilnahme!

Mit freundlichen Grüßen  
Prof. Dr. Dr. Judith Fischer