

## Progeroide Syndrome: Neue Gene, neue Mechanismen des Alterns

Progeroide Syndrome sind seltene angeborene Erkrankungen, die durch Anzeichen vorzeitiger bzw. beschleunigter Alterung und bereits in frühen Jahren auftretende altersassoziierte Krankheiten wie Herzerkrankungen oder Krebs gekennzeichnet sind. In der Regel ist nicht der gesamte Organismus betroffen, sondern ein oder mehrere Organsysteme - man spricht daher auch von „segmentalen progeroiden Syndromen“. Zu ihnen zählen beispielsweise das Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS), das Cockayne-Syndrom, Xeroderma pigmentosum und das Werner-Syndrom.

### Segmentale progeroide Syndrome

Es gibt über 100 progeroide Syndrome mit überlappendem Phänotyp:

- Gealtertes Erscheinungsbild
- Ergrauen der Haare/Haarverlust
- Faltenbildung
- Katarakte
- Schwerhörigkeit
- Osteoporose
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Erhöhtes Krebsrisiko

Soweit man ihre genetischen Ursachen kennt, handelt es sich meist um Mutationen in Genen, deren Produkte daran beteiligt sind, die Unversehrtheit des Genoms zu bewahren. Das menschliche Genom ist permanent zahlreichen DNA schädigenden Faktoren (z. B. UV-Strahlung, freie Radikale) ausgesetzt. Um zu gewährleisten, dass die Zellen funktionsfähig bleiben und die Erbinformation möglichst fehlerfrei weitergegeben wird, besitzt der Organismus verschiedene Mechanismen, mit denen er DNA-Schäden erkennt und auf solche reagiert. Sind diese Mechanismen gestört oder überlastet, häufen sich DNA-Schäden an – ein Vorgang, der auch im natürlichen Alterungsprozess eine Rolle spielt [1,2,3,4]. Durch die Erforschung von progeroiden Syndromen, ihrer Ursachen und zugrundeliegenden molekularen Mechanismen gewinnen wir auch Einblicke in den natürlichen Alterungsvorgang beim Menschen und Einsichten über die Pathogenese häufiger altersassoziiierter Erkrankungen wie Kardiomyopathien oder Krebs.

### HSS

#### Genetische Ursache des Hallermann-Streiff-Syndroms aufgeklärt

Das Hallermann-Streiff-Syndrom (OMIM 234100) besitzt ein charakteristisches progeroides Erscheinungsbild mit Kleinwuchs, Hypotrichose, Atrophie der Haut und kraniofaziale Auffälligkeiten wie Brachyzephalie, schnabelförmige Nase, kleiner Mund, Malarhypoplasie und Mikrognathie. Seine genetische Ursache ist bislang ungeklärt. Gemeinsam mit Partnern aus dem E-Rare-geförderten CRANIRARE-Verbund haben wir in einer großen Patientenkohorte mittels Exomsequenzierungen intensiv nach der genetischen Ursache der Erkrankung gefahndet und konnten De-novo-Mutationen in drei unterschiedlichen Genen (HSS1, HSS2 und HSS3) finden, die für Proteine desselben Signalwegs kodieren. Die funktionellen Konsequenzen dieser Mutationen untersuchten wir in Patientenfibroblasten und im Zebrafischmodell. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die Genprodukte miteinander interagieren. Wir konnten u.a. zeigen, dass in primären Patientenzelllinien Veränderungen in der DNA-Reparaturantwort und im Zellzyklus vorliegen.

Bei einer bereits beschriebenen [5] Patientin mit progeroidem Erscheinungsbild, Lipodystrophie, schütterem Haar, Kraniosynostose, milder Osteoporose, hervortretenden Venen und Hautatrophie an den Extremitäten nutzten wir eine von uns entwickelte Strategie zur bioinformatischen Filterung von De-novo-Mutationen aus NGS-Daten und identifizierten eine ursächliche Missense-Mutation im Anoctamin-6 (ANO6) Gen. In einem zweiten progeroiden Patienten mit ähnlicher Symptomatik ermittelten wir mit Kollaborationspartnern eine weitere ANO6-Mutation. Dem Transmembranprotein ANO6 spricht man zwei Funktionen zu: Zum einen wird es als Ionenkanal diskutiert, zum anderen als Scramblase, die Phospholipide durch die Lipiddoppelschicht der Plasmamembran befördert. Loss-of-Function-Mutationen des ANO6-Gens wurden bereits als ursächlich für das Scott-Syndrom beschrieben, eine Gerinnungsstörung ohne progeroide Symptomatik. Wir vermuten nun, dass im Unterschied dazu Mutationen mit einem Funktionszugewinn die Lipidzusammensetzung der Plasmamembran verändern, darüber den MEK-ERK-Signalweg aktivieren und für eine vorzeitige Seneszenz von Zellen sorgen.

### ANO6

#### Hinweise auf einen neuen molekularen Mechanismus der Progerie?

### Ein neues Progerie-Gen als Modell für genomische Instabilität und das alternde Herz?

Wir untersuchten ein Mädchen mit progeroiden klinischem Erscheinungsbild, Entwicklungsverzögerung, geistiger Behinderung, milder primärer Mikrozephalie, Kleinwuchs und Kardiomyopathie, zum Teil ähnlich dem HGPS. Durch Trio-Exom-Sequenzierung ermittelten wir eine De-novo-Mutation, die sich auf ein Protein auswirkt, das als Bindungspartner von Prälamina A, dem Produkt des *LMNA*-Gens, agiert. Durch eine *LMNA*-Mutation wird beim HGPS ein verändertes Protein (Progerin) exprimiert und in Folge dessen kein matures Lamin A gebildet. Lamin A ist essenziell für die Struktur und Funktion der Nuklearmembran. HGPS-Patienten haben eine stark verkürzte Lebenserwartung aufgrund des frühen Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen.

Das Wiedemann-Rautenstrauch-Syndrom ist ein sehr seltenes, neonatales Progerie-Syndrom, d.h. schon bei Geburt gekennzeichnet durch Merkmale vorzeitiger Alterung, vermindertes subkutanes Fett, Hypotrichose, relative Makrozephalie und faziale Dysmorphien. Zähne bei Neugeborenen sind auch häufig zu finden. Das klinische Spektrum ist breit, aber Kardinalsymptome sind intrauterine Wachstumsverzögerung und reduziertes Unterhautfettgewebe. Die Patienten versterben meist in den ersten Lebensjahren. Die Ätiologie des Wiedemann-Rautenstrauch-Syndroms ist nicht bekannt. Wir haben nun mittels Trio-Exomsequenzierung das ursächliche Gen in mehreren Familien identifizieren können, u.a. auch in der Familie der Originalbeschreibung von Prof. Rautenstrauch. Momentan führen wir funktionelle Untersuchungen durch, um die molekulare Pathogenese der Erkrankung zu verstehen.

### Gen gefunden! Wiedemann-Rautenstrauch-Syndrom

### Somatische Mutationen Können wir sie direkt aus NGS-Daten ablesen?

Die meisten der bislang identifizierten Progerie-Gene sind an der Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität beteiligt, etwa als Komponenten von Mechanismen der DNA-Schadensantwort. Ist die genomische Stabilität nicht mehr gewährleistet, können sich somatische Mutationen anhäufen. Doch wie lassen sich somatische Mutationen quantitativ messen? Wir arbeiten an einer Methode, mit der wir NGS-Daten, die wir aus der Sequenzierung der DNA von Patienten mit progeroidem Phänotyp gewinnen, mit Hilfe von spezifischen bioinformatischen Analysen und Filterstrategien auf somatische Mutationen untersuchen. Ziel ist es dabei, diese in geringer Zahl vorhandenen somatischen Mutationen von Sequenzierungsfehlern/Artefakten abzugrenzen und ihre Gesamtzahl unmittelbar aus NGS-Daten zu bestimmen.

## Unsere aktuellen Aktivitäten in Forschungsverbänden



### SFB1002 „Modulatorische Einheiten bei Herzinsuffizienz“

In unserem SFB-Teilprojekt „The role of genomic instability in the failing heart“ erforschen wir anhand von aus iPS-Zellen abgeleiteten Kardiomyozyten und einem Knock-In-Mausmodell die molekulare Pathogenese der mit einem von uns neu identifizierten Progeriegen assoziierten Kardiomyopathie. Ausgehend von der progeroiden Erkrankung beim Menschen und im Mausmodell wollen wir dabei das Auftreten von somatischen Mutationen und ihren Beitrag zur genomischen Instabilität und zu Veränderungen in Genexpressionsprofilen analysieren.

### Ansprechpartner:

Prof. Bernd Wollnik, bernd.wollnik@med.uni-goettingen.de

### Literatur

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, and Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Mol Cell*. 2010, 40(2): 179–204.
2. Ciccia A and Elledge SJ. The DNA Damage Response: Making it safe to play with knives. *Mol Cell*. 2010, 40(2): 179–204.
3. Schumacher B. DNA-Reparatur und Alterung. *Medgen* 2012, 24:289-296.
4. Wollnik B, Kornak U. Progeroide Erkrankungen und ihre Mechanismen. *Medgen* 2012, 24:253-256.
5. Kiraz A, Ozen S, Tubas F, Usta Y, Aldemir O, and Alanay Y. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: report of a variant case. *Am J Med Genet A* 2012, 158A(6):1434–1436.