

Telomer-Dysfunktion und Telomerase: Pathogenetische Relevanz während der Alterung und bei chronischen Erkrankungen

Telomere dysfunction and telomerase: Implications for human pathophysiology during ageing and chronic diseases

Autoren

R. R. Plentz¹ K. L. Rudolph¹

Institut

¹ Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung

Telomere bilden die Endstücke der DNS menschlicher Chromosomen (▶ **Abb. 1**). Sie bestehen aus repetitiven Nukleotidsequenzen (5'-TTAGGG-3'), die beim Menschen an jedem Chromosom die letzten 7000–12000 Basenpaare bilden. Die Hauptfunktion der Telomere ist es, die Chromosomenenden abzuschirmen und vor Schädigungen und Instabilität zu schützen. Ein DNS-Strangbruch innerhalb eines Chromosoms wird von der Zelle als DNS-Schädigung erkannt und durch eine Ligation der freien Enden repariert. Die Chromosomenenden ähneln prinzipiell einem DNS-Strangbruch. Die Abschirmung durch Telomere ermöglicht der Zelle, die Chromosomenenden von DNS-Strangbrüchen zu unterscheiden und verhindert so die Aktivierung von Reparaturmechanismen gegenüber den Chromosomenenden. Diese würden sonst miteinander fusioniert – mit fatalen Auswirkungen: Es käme bei Zellteilungen zu chromosomaler Instabilität und zu genetischem Chaos.

Telomere verkürzen sich bei jeder Zellteilung ein kleines Stück (ca. 50–100 Basenpaare). Aufgrund dieser Telomerverkürzung ist die Zahl der Zellteilungen, die eine menschliche Zelle durchlaufen kann, auf ca. 50–70 begrenzt. Je kürzer die Telomere sind, desto geringer ist die Reserve der Zellen, sich zu teilen. Wenn Telomere eine kritische Verkürzung aufweisen, wird ein zellulärer Alterungsprozess eingeleitet, der durch einen kompletten Verlust der Zellteilungsfähigkeit gekennzeichnet ist und als zelluläre Seneszenz bezeichnet wird. Im Stadium der Seneszenz verlieren Telomere ihre Abschirmungsfunktion am Chromosomenende. Das dysfunktionelle Telomer wird dann von der Zelle als DNS-Schädigung wahrgenommen, und es kommt zur Induktion von Zellzyklusarrest. Die Telomere werden deswegen auch als mitotisches Uhrwerk bezeichnet, welches die Proliferationsfähigkeit von Zellen abmisst.

Eine Verkürzung der Telomere in Keimzellen wäre fatal, da hierdurch die Lebensspanne nachfolgender Generationen verkürzt würde. Um dies zu verhindern existiert das Enzym Telomerase, welches Telomere neu synthetisieren kann. Beim Menschen ist die Telomerase nur während der Embryogenese aktiv. Postnatal kommt es in den meisten somatischen Zellen zu einer Unterdrückung der Telomeraseaktivität.

kurzgefasst

Telomere verhindern, dass die Chromosomenenden als DNS-Strangbrüche interpretiert und repariert werden. Mit jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomere, die Zahl der Zellteilungen ist damit auf 50–70 begrenzt. In Keimzellen wird eine Verkürzung der Telomere durch die Telomerase verhindert.

Telomerverkürzung während der Alterung

Aufgrund der unterdrückten Telomeraseaktivität tritt eine Telomerverkürzung während der Alterung in fast allen menschlichen Geweben und Organen auf, und es kommt zu einer Akkumulation von seneszenten Zellen (Zellen mit kritisch kurzen Telomeren, die ihre Teilungsfähigkeit verloren haben). In genetisch veränderten Mäusen mit experimentell verkürzten Telomeren kam es zu einer verfrühten Alterung, insbesondere von hochproliferativen Geweben, wie zum Beispiel der Haut, den blutbildenden Organen und den Darmepithelien [3]. Für eine funktionelle Rolle von Telomerverkürzungen bei der menschlichen Alterung spricht die Erkenntnis, dass bei einem Teil der Patienten mit Dyskeratosis congenita eine Mutation der Telomerase und vorzeitige Telomerverkürzung als Ursache der Erkrankung identifiziert worden ist. Diese Patienten entwickeln vorzeitige Alterungssymptome der Haut und sterben im Alter von 30–

Grundlagenforschung

Schlüsselwörter

- ▶ Telomer
- ▶ Telomerdysfunktion
- ▶ Telomerase
- ▶ Zellalterung

Key words

- ▶ Telomer
- ▶ Telomer dysfunction
- ▶ Telomerase
- ▶ cellular aging

eingereicht 22.3.2006

akzeptiert 20.6.2006

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-951335
Dtsch Med Wochenschr 2006;
131: 2087–2090 · © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med.

Lenhard Rudolph

Abteilung Gastroenterologie,
Hepatologie und
Endokrinologie
Medizinische Hochschule
Hannover
Carl-Neuberg Straße 1
30625 Hannover
Tel. 0511/532/6999
Fax 0511/532/6998
eMail Rudolph.Lenhard@
MH-Hannover.de

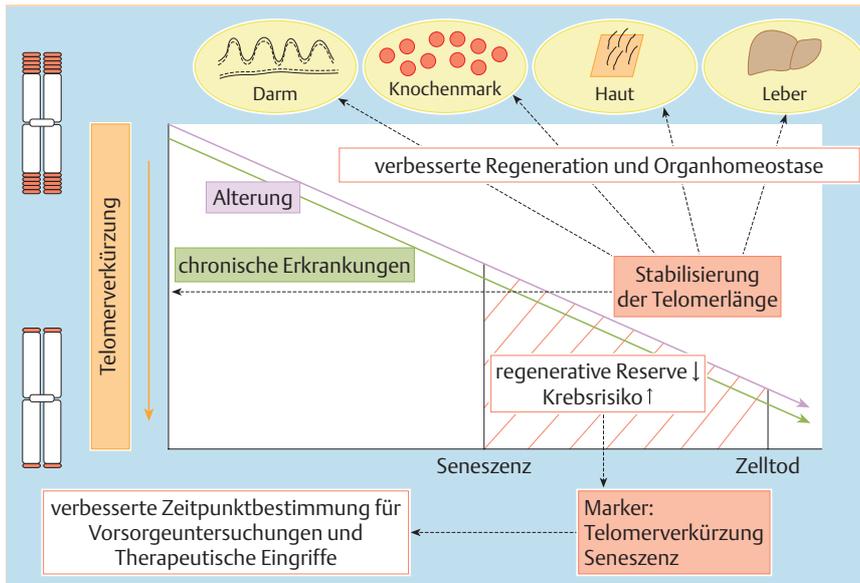


Abb. 2 Telomerverkürzungen treten während der Alterung auf und werden durch chronische Krankheiten in den betroffenen Organen beschleunigt. Durch die Akkumulation von seneszenten Zellen wird die Regenerationsfähigkeit von Organen und Geweben limitiert. Hierdurch kann es zu einer nachlassenden Organhomöostase während der Alterung und zu einem Fortschreiten von chronischen Erkrankungen kommen. Telomerverkürzung und Seneszenz könnten als Marker für die regenerative Reserve und das Krebsrisiko genutzt werden, um die Zeitpunkte für Vorsorgeuntersuchungen und therapeutisches Eingreifen zu optimieren. Eine Stabilisierung der Telomere könnte die Regenerationsfähigkeit von Organen und Geweben im Rahmen der Alterung und bei chronischen Erkrankungen verbessern.

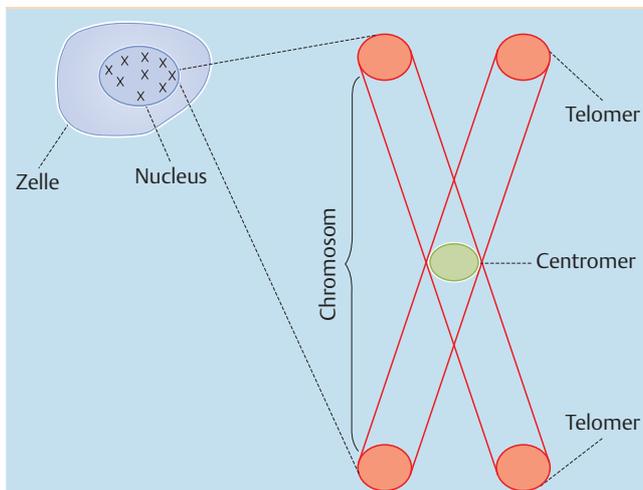


Abb. 1 Schematische Darstellung einer Zelle, mit ihrem Zellkern. Definierung der einzelnen Chromosomenabschnitte.

40 Jahren an Knochenmarkversagen und Tumoren. Man geht heute davon aus, dass Telomerverkürzungen einen Mechanismus der nachlassenden Regenerationsfähigkeit und verminderten Organhomöostase im Alter darstellen (► **Abb. 2**). Zusätzlich könnten andere molekulare Mechanismen der Alterung einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Telomerverkürzung haben, wie z.B. die Bildung reaktiver Oxidantien [2]. Eine Stabilisierung von Telomeren oder eine verzögerte Induktion von zellulärer Seneszenz könnten demnach neue Ansätze darstellen, die Regeneration und Organhomöostase während der Alterung zu verbessern.

kurzgefasst

In allen menschlichen Geweben tritt wegen der unterdrückten Telomeraseaktivität eine Verkürzung der Telomere auf. Im Rahmen der Alterung könnte es so zu einer Akkumulation von Zellen kommen, die ihre Teilungsfähigkeit verloren haben.

Chronische Erkrankungen beschleunigen Telomerverkürzung

Bei einer Reihe chronischer Erkrankungen ist eine beschleunigte Verkürzung der Telomere der betroffenen Organe nachgewiesen worden. Zu diesen Erkrankungen zählen Colitis ulcerosa, HIV-Infektion, chronische Lebererkrankungen sowie unterschiedliche Formen von Anämie. Da Telomerverkürzung als Folge von Zellteilung auftritt, geht man davon aus, dass der bei diesen Erkrankungen erhöhte Zellumsatz zu einer beschleunigten Verkürzung der Telomere führt. So ist zum Beispiel die Rate der Hepatozytenproliferation in der gesunden Leber sehr gering und es kommt nur zu einer geringfügigen Verkürzung der Telomere während der Alterung, wohingegen die Hepatozytenproliferation bei chronischen Hepatitiden erhöht ist und die Telomere einen beschleunigten Abbau aufweisen.

Haben Telomerverkürzung und Seneszenz einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf?

In genetisch manipulierten Mäusen mit verkürzten Telomeren kam es zu einer Akkumulation von Zellzyklus-arretierten, seneszenten Zellen in den Organen. Hierdurch wurde die Anzahl der Zellen, die an der Organregeneration teilnehmen können, reduziert [5]. In ähnlicher Weise zeigte sich eine Akkumulation seneszenten Zellen im Zusammenhang mit Telomerverkürzung und nachlassender Leberregenerationsfähigkeit im Stadium der Leberzirrhose im Menschen [6]. Ein weiteres Beispiel sind die myelodysplastischen Syndrome, wo ein Zusammenhang zwischen Telomerverkürzung und Voranschreiten des Knochenmarkversagens diskutiert wird. Insgesamt geht man heute davon aus, dass Telomerverkürzungen einen ursächlichen Faktor für die nachlassende Regenerationsfähigkeit und das Fortschreiten der Erkrankung bei chronischen Krankheiten darstellen können (► **Abb. 2**). Eine Telomerstabilisierung könnte demnach eine Verbesserung der Regenerationsfähigkeit und eine Verlangsamung des Krankheitsprogresses bei chronischen Erkrankungen bewirken. Im Einklang mit dieser Hypothese bewirkte eine Genterapie mit dem telomersynthetisierenden Enzym Telomerase in Labormäusen mit verkürzten Telomeren eine Verbesserung der Leberregeneration [4].

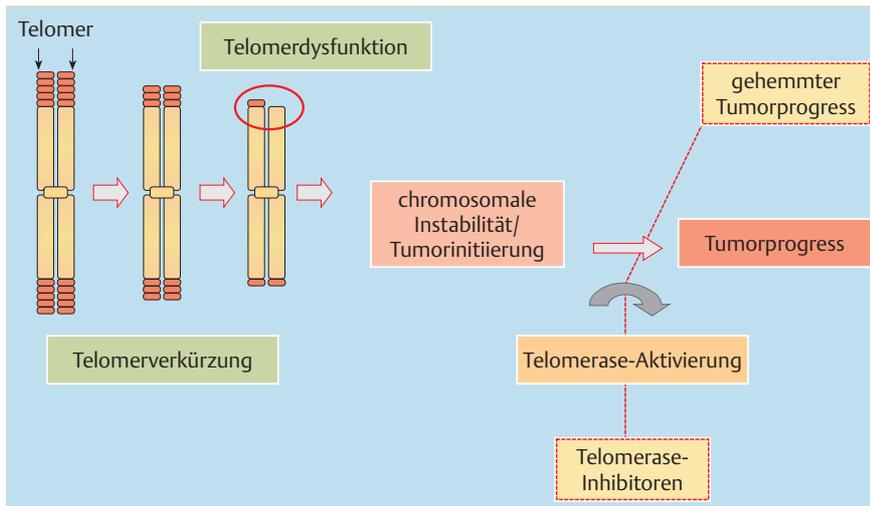


Abb. 3 Die Sequenz von Telomerverkürzung und Telomeraseaktivierung kennzeichnen die Tumorgenese im Menschen. Telomerverkürzungen induzieren chromosomale Instabilität und ermöglichen die Entstehung von Tumoren. Der nachfolgende Progress von Tumoren erfordert aber die Aktivierung von Telomerase und eine Stabilisierung der Telomere, da sonst eine überschießende chromosomale Instabilität das Überleben der Tumorzellen verhindern würde. Eine Hemmung der Telomerase könnte das Wachstum von genetisch instabilen Tumoren mit kurzen Telomeren inhibieren.

kurzgefasst

Telomerverkürzungen könnten eine Ursache für nachlassende Regenerationsfähigkeit und Fortschreiten der Erkrankung bei chronischen Krankheiten sein.

Telomerverkürzung ist in alternden, adulten Stammzellen nachweisbar

Stammzellen sind für die Organhomöostase während der Alterung und für die Regeneration infolge von Verletzungen und Erkrankungen von besonderer Bedeutung. Im Gegensatz zu den meisten somatischen Zellen ist das Enzym Telomerase beim Menschen in einigen Stammzellpopulationen aktiv, wie zum Beispiel in hämatopoetischen Stammzellen (HSC) und intestinalen Stammzellen. Trotzdem kommt es in den von HSC ausgehenden peripheren Blutzellen zu einer Telomerverkürzung während der Alterung, und CD34-positive HSC zeigen eine deutliche Verkürzung der Telomere im Rahmen der Alterung. Man geht deswegen davon aus, dass die Telomeraseaktivität in Stammzellen eine erhöhte Proliferationskapazität dieser Zellen erlaubt, aber nicht ausreichend ist, einer alters- und/oder erkrankungsbedingten Verkürzung der Telomere in Stammzellen komplett entgegen zu wirken. Diese Erkenntnisse erscheinen für Stammzelltherapien und neue regenerative Zelltherapieansätze von genereller Bedeutung.

Malignomentstehung: Sequenz Telomerverkürzung – Telomeraseaktivierung

Telomerverkürzung und Telomeraseaktivierung haben einen divergenten Einfluss auf die Entstehung und Progression von Tumoren (► Abb. 3).

Einerseits kommt es durch die Verkürzung von Telomeren zu einer vermehrten Entstehung von Tumoren: Durch den Verlust der Abschirmungsfunktion der Telomere am Chromosomenende kommt es zur Entwicklung von chromosomaler Instabilität, einer der Hauptursachen der Entwicklung von bösartigen Tumoren im Alter. In genetisch veränderten Labormäusen mit verkürzten Telomeren entwickelten sich aufgrund der erhöhten chromosomalen Instabilität vermehrt Tumorfrühstufen. Die al-

tersbedingte Verkürzung der Telomere im Menschen könnte eine der Ursachen der vermehrten Tumorentstehung im Alter darstellen. In Einklang mit dieser Hypothese sind Telomerverkürzungen als potenzieller Risikomarker der Tumorentstehung im Menschen beschrieben worden, und bösartige Tumore im Menschen weisen häufig deutlich kürzere Telomere als das umgebende Normalgewebe auf.

Im Gegensatz zu der Verkürzung der Telomere und deren Rolle bei der Tumorentstehung ist die Reaktivierung von Telomerase für den Progress von Tumoren notwendig. In mehr als 80% aller malignen Tumore beim Menschen wird Telomerase überexprimiert. In Zellkulturexperimenten ist Telomerase notwendig, um menschliche Zellen in Tumorzellen zu verwandeln, und in Labormäusen führte die Mutation von Telomerase zu einem gehemmten Tumorprogress.

kurzgefasst

Man geht heute davon aus, dass bei der Entstehung von Tumoren beim Menschen Telomerverkürzung einen Risikofaktor darstellt: Dadurch kommt es zur chromosomalen Instabilität und Tumorentstehung. Nachfolgend ist in den entstandenen Tumoren eine Aktivierung der Telomerase für den Progress der Tumore notwendig. Die Funktion der Telomerase für den Tumorprogress scheint darin zu beruhen, eine überschießende chromosomale Instabilität zu verhindern, da dies ein Überleben der Tumorzellen unmöglich machen würde.

Perspektiven

Auf Grundlage des zunehmenden Verständnisses der Funktion von Telomeren und Telomerase bei der Regeneration, Organhomöostase und Krebsentstehung erscheinen Telomere und Telomerase als viel versprechende molekulare Angriffspunkte für zukünftige Therapien. Insbesondere sind hierbei 3 Ansätze vorstellbar (► Abb. 2, 3).

Neue Marker

Während der Alterung und bei chronischen Erkrankungen zeigt sich die Telomerlänge in vielen Untersuchungen als limitierender Faktor für die Zellregeneration. Zusätzlich können kurze,

dysfunktionelle Telomere zu chromosomaler Instabilität und Tumorentstehung führen. Die **Telomerverkürzung und die Aktivierung von Seneszenzprogrammen** könnten **neue molekulare Marker** darstellen, die es erlauben, das regenerative Potential von Geweben und das Risiko für eine Tumorentstehung vorauszusagen. Solche Marker könnten dazu genutzt werden, den Zeitpunkt eines therapeutische Eingreifen zu optimieren (z.B. den Zeitpunkt der Lebertransplantation bei chronischen Lebererkrankungen oder den Zeitpunkt der Kolektomie bei Colitis ulcerosa).

Stabilisierung der Telomere

Eine Stabilisierung der Telomere könnte darüber hinaus ein möglicher Therapieansatz sein, um die Regeneration zu verbessern und die Tumorentstehung zu verhindern. Beispielsweise könnte dies durch eine **Aktivierung des Enzyms Telomerase** erfolgen. Allerdings könnte eine dauerhafte Induktion von Telomerase zu einem Progress von bereits entstanden Tumoren führen. Ein möglicher Ansatz könnte deswegen eine kurzzeitige Aktivierung von Telomerase darstellen, die es Organzellen ermöglichen würde, eine begrenzte Anzahl zusätzlicher Zellteilungen zu durchlaufen. Dies könnte für die Organregeneration von immenser Bedeutung sein, würde aber einem mikroskopisch kleinem Tumor nicht das notwendige Potential zu unbegrenztem Wachstum geben.

Destabilisierung der Telomere

Im Gegensatz zu dem Ansatz der Telomerstabilisierung für die Behandlung regenerativer Dysfunktion könnte ein Telomerdestabilisierung für die Behandlung von Tumoren eingesetzt werden (► **Abb. 3**). In Einklang mit dieser Hypothese zeigen Telomeraseinhibitoren eine Hemmung von Tumorwachstum in präklinischen Studien [1]. Erste klinische Phase-I-Studien sind bereits in den USA initiiert worden. Da Telomerase in den meisten menschlichen Zellen nicht aktiv ist, könnte ein solcher Therapieansatz relativ nebenwirkungsarm verlaufen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Telomerlänge und Seneszenzsignalwege könnten als klinische Marker helfen, das regenerative Potential von Geweben und das Risiko für eine Tumorentstehung einzuschätzen.
- Eine Stabilisierung der Telomere könnte helfen, die Regeneration zu verbessern und die Entstehung von Tumoren zu verhindern.
- Eine Telomerdestabilisierung könnte den Progress von Tumoren hemmen.

Autorenerklärung: KLR erhält finanzielle Unterstützung für die Durchführung von Forschungsarbeiten zur präklinischen Leitung von Telomerase-Aktivatoren und Inhibitoren durch die Firma Geron Corporation, USA.

Danksagung: Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether-Programm: Ru745/2-1, Ru745/4-1, und KFO119), die Deutsche Krebshilfe e.V. (10-2236-Ru 2), die Roggenbuck-Stiftung, die Wilhelm-Sander-Stiftung und die Fritz Thyssen-Stiftung unterstützt.

Literatur

- 1 Djojosebroto MW, Chin AC, Go N, Schaetzlein S, Manns MP, Gryaznov S, Harley CB, Rudolph KL. Telomerase antagonists GRN163 and GRN163L inhibit tumor growth and increase chemosensitivity of human hepatoma. *Hepatology* 2005; 42: 1127–1136
- 2 Nikolaus S, Schreiber S. Molekulare Mechanismen für die Kontrolle der Lebenserwartung. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 16: 903–907
- 3 Rudolph KL, Chang S, Lee H-W, Blasco M, Gottlieb GJ, Greider C, DePinho RA. Longevity, Stress Response and Cancer in Aging Telomerase Deficient Mice. *Cell* 1999; 96: 701–712
- 4 Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. *Science* 2000; 287: 1253–1258
- 5 Satyanarayana A, Wiemann SU, Buer J, Lauber J, Dittmar KE, Wustefeld T, Blasco MA, Manns MP, Rudolph KL. Telomere shortening impairs organ regeneration by inhibiting cell cycle re-entry of a subpopulation of cells. *EMBO J* 2003; 22: 4003–4013
- 6 Wiemann SU, Satyanarayana A, Tshuridu M, Tillmann HL, Zender L, Klemptner J, Flemming P, Franco S, Blasco MA, Manns MP, Rudolph KL. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J* 2002; 16: 935–942