



## Pressemitteilung

02. August 2009

### Kein Schutz vor dem Alter

*Berliner Wissenschaftler weisen erstmalig einen direkten Zusammenhang zwischen mitochondrialer Fehlfunktion und Alterung nach*

Altersbedingte Veränderungen werden als Erstes an der Haut sichtbar. Doch auch die nicht sofort ins Auge fallenden Veränderungen wie ein Verlust von Knochenmasse, was in ausgeprägten Fällen zur Osteoporose und somit zur besonderen Anfälligkeit gegenüber Knochenbrüchen führen kann, gehören zu den typischen mit Alterung verbundenen Merkmalen des Menschen. Treten diese Symptome bereits bei Kindern und Jugendlichen auf, sprechen Wissenschaftler von Alterungs- oder segmentalen Progerie-Syndromen. Diese umfassen eine Reihe von Erkrankungen mit ähnlichem äußeren Erscheinungsbild, die jedoch durch sehr unterschiedliche genetische Störungen hervorgerufen werden können. Wissenschaftler des Berliner Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik und der Charité – Universitätsmedizin Berlin konnten jetzt in Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe aus Singapur und einem internationalen Konsortium von Medizinern und Wissenschaftlern nachweisen, dass vorzeitige Hautalterung (Cutis laxa) in Verbindung mit geistiger Behinderung durch Veränderungen des PYCR1-Gens verursacht werden kann. In der aktuellen online-Ausgabe der Fachzeitschrift "Nature Genetics" beschreiben die Forscher um Stefan Mundlos und Uwe Kornak, dass Veränderungen von PYCR1 zu einem Funktionsverlust der Mitochondrien führen. Diese sind Funktionsbereiche der Zellen, die vor allem für den Energiestoffwechsel sowie das kontrollierte Absterben der Zellen, die sogenannte Apoptose, verantwortlich sind. Die Ergebnisse der Berliner Forscher weisen erstmalig einen direkten Zusammenhang zwischen Alterungsprozessen und einer Fehlfunktion der Mitochondrien nach [Reversade et al., Nature Genetics, doi 10.1038/ng.413, Advance Online Publication 02.08.2009].

Als Cutis laxa (wörtlich: schlaffe Haut) bezeichnen Mediziner eine Gruppe von Erkrankungen, die mit vorzeitiger Alterung und schlaffer, faltiger Haut einhergehen. In der jetzt vorgelegten Studie untersuchten die beteiligten Wissenschaftler insgesamt 22 Familien auf der ganzen Welt, von denen 35 Mitglieder am Cutis laxa Syndrom erkrankt waren. Zusätzlich zu den typischen Alterungserscheinungen zeigten alle Betroffenen eine unterschiedlich ausgeprägte Beeinträchtigung ihrer geistigen Fähigkeiten. Mit Hilfe von neuesten Sequenzierungstechniken, mit denen eine ganze chromosomale Region auf einmal analysiert werden kann, gelang es den Forschern, ein Gen auf Chromosom 17 zu identifizieren, welches bei allen untersuchten Patienten verändert war. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass sich das von dem Gen kodierte Enzym PYCR1 in den Mitochondrien befindet und dort an der Synthese der Aminosäure Prolin beteiligt ist.



“Prolin ist der wichtigste Bestandteil des Kollagens, des zentralen Strukturproteins des menschlichen Bindegewebes”, erläutert Stefan Mundlos, Leiter der Gruppe, die die jetzt veröffentlichten Arbeiten durchgeführt hat. “Daneben ist es aber auch in der Lage, sogenannte freie Radikale in der Zelle abzufangen.” Freie Radikale (engl. Reactive Oxygen Species, ROS) sind extrem reaktionsfreudige Moleküle, die ständig innerhalb der Mitochondrien gebildet und z.B. für die Infektionsabwehr des Organismus benötigt werden. Wenn sehr viel ROS in der Zelle entsteht – ein Zustand, den die Wissenschaftler als oxidativen Stress bezeichnen – kann diese dadurch jedoch geschädigt oder sogar zerstört werden. „In verschiedenen Experimenten konnten wir nachweisen, dass die Mutation des PYCR1 vor allem zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Zellen gegenüber oxidativem Stress führt. Werden diese nicht mehr ausreichend vor den ständig entstehenden ROS geschützt, sterben sie sehr viel schneller ab als normal und rufen dadurch die typischen Haut- bzw. Bindegewebsveränderungen hervor”, so Mundlos.

Die von den Berliner Forschern veröffentlichten Ergebnisse zeigen erstmalig eine direkte Verbindung zwischen einer Fehlfunktion der Mitochondrien und der Alterung von Haut und Knochen des Menschen. In weiterführenden Arbeiten wollen die Wissenschaftler untersuchen, ob durch Stimulation des PYCR1 oder eine zusätzliche Zufuhr von Prolin in die Mitochondrien die altersabhängigen Veränderungen des Bindegewebes verzögert werden können.

*Originalveröffentlichung:*

Reversade, B., N. Escande-Beillard, A. Dimopoulou, B. Fischer, S. C. Chng, Y. Li, M. Shboul, P.-Y. Tham, H. Kayserili, L. Al-Gazali, M. Shahwan, F. Brancati, H. Lee, B. D. O'Connor, M. Schmidt-von Kegler, B. Merriman, S. F. Nelson, A. Masri, F. Alkazaleh, D. Guerra, P. Ferrari, A. Nanda, A. Rajab, D. Markie, M. Gray, J. Nelson, A. Grix, A. Sommer, R. Savarirayan, A. R. Janecke, E. Steichen, D. Sillence, I. Haußer, B. Budde, G. Nürnberg, P. Nürnberg, P. Seemann, D. Kunkel, G. Zambruno, B. Dallapiccola, M. Schuelke, S. Robertson, H. Hamamy, B. Wollnik, L. Van Maldergem, S. Mundlos & U. Kornak (2009): *Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features.* Nature Genetics, doi 10.1038/ng.413, Advance Online Publication 02.08.2009

*Kontakt (Pressestelle):*

Dr. Patricia Marquardt

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik

Ihnestr. 63-73

14195 Berlin

Tel.: +49 30 8413-1716

Fax: +49 30 8413-1671

Email : patricia.marquardt@molgen.mpg.de