



**Achtung: Sperrfrist, heute, Montag, 5.10. 2015, 23:00 MESZ beachten!**

## **Von 8-Jährigen, die wie 80 aussehen: Wiener ForscherInnen klären Mechanismus hinter frühzeitiger Alterung auf**

(Wien, 05-10-2015) Progerie ist der Fachbegriff für eine Erkrankung, die Kinder zehnmals schneller altern lässt. Durchschnittlich sterben sie bereits im Alter von 14 bis 15 Jahren – häufig an Herzinfarkten und Schlaganfällen. Bisher gibt es keine Heilung für die Krankheit, auch die genauen Ursachen des beschleunigten Alterungsprozesses sind unbekannt. Diese aufzuklären haben sich Roland Foisner und sein Team an den Max F. Perutz Laboratories der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien zur Aufgabe gemacht. In ihrer neuesten Studie im Fachjournal *Genes & Development* beschreiben die WissenschaftlerInnen nun einen bisher unbekanntes Mechanismus hinter den Symptomen der Progerie und liefern damit neue Ansätze für die Therapie der Krankheit.

Kleine Kinder gefangen in einem alten Körper – so könnte man Progerie beschreiben. Bei der Geburt ist von der vorzeitigen Alterungskrankheit noch nichts zu bemerken. Erst im Alter von ein bis zwei Jahren beginnen die Betroffenen plötzlich vorschnell zu altern. Weltweit sind rund 200 Fälle bekannt, allein in Indien sind es geschätzt zirka 80 Betroffene.

Im Jugendalter leiden sie dann bereits an typischen Alterserscheinungen wie brüchigen Knochen, steifen Gelenken und schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die meisten PatientInnen sterben noch bevor sie ihre Zwanziger erreichen an einem Schlaganfall oder Herzinfarkt. Eine medikamentöse Behandlung mit sogenannten FTIs (Farnesyltransferase-Inhibitoren) ist möglich. Diese Arzneimittel, ursprünglich für die Krebstherapie entwickelt, verbessern einige Aspekte der Krankheit wie Knochenstruktur und Arteriensteife und verlängern die Lebenserwartung um mindestens 1,6 Jahre, Heilung bringen sie aber keine.

### **Progerin: das Protein hinter der Alterungserkrankung Progerie**

Ein Großteil der Symptome der Progerie wird von einem Protein namens Progerin verursacht, das in extrem hohen Konzentrationen in Zellen von PatientInnen vorliegt. Progerin ist eine fehlerhafte Version von Lamin A, welches normalerweise den Zellkern stabilisiert und an wesentlichen Kernfunktionen beteiligt ist. Wie Progerin seine Wirkung genau entfaltet untersuchen Roland Foisner und sein Team an den Max F. Perutz Laboratories – einem Joint Venture der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien. Sie erforschen die molekularen Funktionen von Kern-Laminen und deren fehlerhaften Formen wie Progerin sowie die damit verbundenen Krankheiten.

„Vor einigen Jahren fanden wir und andere Forschungsgruppen, dass in Progerie-Zellen wesentlich weniger LAP2 $\alpha$  vorkommt als in normalen Zellen. LAP2 $\alpha$  steht im Wechselspiel mit Lamin A um die Zellproliferation, also die Zellvermehrung, zu regulieren.

Interessanterweise verringert sich die Menge an LAP2 $\alpha$  in unseren Zellen wenn wir älter werden“, erklärt Roland Foisner, stellvertretender Direktor des Departments für Medizinische Biochemie der Medizinischen Universität Wien. Unterstützt durch einem Innovationspreis der Progeria Research Foundation entwickelten Postdoktorand Thomas Dechat und Doktorandin Sandra Vidak zusammen mit Tom Misteli vom NIH National Cancer Institute (USA) eigens eine neue Zelllinie mit der sich Progerie im Labor nachstellen lässt. Gerüstet mit diesem Werkzeug machten sich die Wiener WissenschaftlerInnen an die Untersuchung der molekularen Ursachen der Progerie. Vidak sagt: „Im Vergleich zu normalen Zellen waren die Mengen an LAP2 $\alpha$  in den Progerie-Zellen viel niedriger. Gaben wir ihnen aber LAP2 $\alpha$ , konnten sich die Zellen wieder normal vermehren. Das gleiche passierte auch in Zellen aus Patientenproben.“

### **Unerwartetes Zusammenspiel von LAP2 $\alpha$ und Progerin**

Die weiteren Experimente hielten eine echte Überraschung bereit: LAP2 $\alpha$  wirkt über völlig unterschiedliche Mechanismen vergleicht man Progerie- und normale Zellen. In letzteren gibt es einen frei im Zellkern vorliegenden Lamin A Pool an den LAP2 $\alpha$  binden kann. Dies verlangsamt die Proliferation, während zu niedrige LAP2 $\alpha$  Mengen zu überhöhter Zellvermehrung führen. Bei Progerie tritt hingegen genau das Gegenteil ein: bei wenig LAP2 $\alpha$  vermehren sich die Zellen viel langsamer und treten zu früh in den zellulären Alterungsprozess ein. Ursache hierfür ist der fehlende freie Lamin A Pool im Zellkern. LAP2 $\alpha$  schien also in Progerie-Zellen über einen ganz anderen Mechanismus zu funktionieren. Ergebnisse früherer Studien hielten letztlich des Rätsels Lösung parat: „Alle Zellen sind von einem Material umgeben, das sie strukturell unterstützt. Wir nennen es extrazelluläre Matrix oder kurz ECM. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, dass Progerin die Produktion von ECM-Proteinen negativ beeinflusst und so zu einer gestörten Zellumgebung und langsamerer Proliferation beiträgt. Wir konnten nun zeigen, dass das im Zusammenhang mit den niedrigen LAP2 $\alpha$  Mengen steht. Gaben wir Progerie-Zellen LAP2 $\alpha$ , hatten sie wieder eine intakte ECM, vermehrten sich normal und traten nicht in den zellulären Alterungsprozess ein“, beschreibt Vidak ihre Ergebnisse.

Die Erkenntnisse der Studie, warum und wie Progerin die Produktion von ECM-Proteinen und die normale Proliferation beeinträchtigt, eröffnet neue Wege zur Entwicklung spezifischer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Progerie. Da die frühzeitige



Alterung bei Progerie in vielen Aspekten der normalen Alterung gleicht, erlauben die Ergebnisse auch Rückschlüsse auf die zellulären Vorgänge während des normalen Alterungsprozesses.

Die Studie wurde von der Progeria Research Foundation und dem österreichischen Wissenschaftsfonds FWF finanziert. Sandra Vidak ist Doktorandin im FWF-Doktoratskolleg „Molecular Mechanisms of Cell Signaling“ an den MFPL.

### **Service: Genes & Development**

Sandra Vidak, Nard Kubben, Thomas Dechat und Roland Foisner: Proliferation of progeria cells is enhanced by Lamina-associated polypeptide (LAP) 2 $\alpha$  through expression of extracellular matrix proteins. In: Genes & Development (September 2015).

DOI: <http://dx.doi.org/10.1101/gad.263939>

### **Rückfragen bitte an:**

Mag. Johannes Angerer  
**Medizinische Universität Wien**  
**Leiter Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160 11 501  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

Dr. Lilly Sommer  
**Max F. Perutz Laboratories**  
**Communications**  
Tel.: 01/ 4277 240 14  
E-Mail: [lilly.sommer@mfpl.ac.at](mailto:lilly.sommer@mfpl.ac.at)  
[www.mfpl.ac.at](http://www.mfpl.ac.at)

### **Max F. Perutz Laboratories (MFPL)**

Die Max F. Perutz Laboratories (MFPL) sind ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Vienna Biocenter, einem der größten Life Sciences Cluster in Österreich. An den MFPL sind rund 500 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen in durchschnittlich 60 Forschungsgruppen mit Grundlagenforschung und Lehre im Bereich der Molekularbiologie beschäftigt.

### **Medizinische Universität Wien – Kurzprofil**

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit fast 7.500 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit ihren 27 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. [www.meduniwien.ac.at](http://www.meduniwien.ac.at)