
Eva-Maria Fabricius

Altern aus zellbiologischer Sicht

Um das Altern zu umgehen, besteht seit Menschheitsgedenken der Wunsch nach Unsterblichkeit oder, wie der 74-jährige Lucas Cranach d. Ä. (1472–1553) im Bild für die Nachwelt festgehalten hat, der Traum nach einem Jungbrunnen.

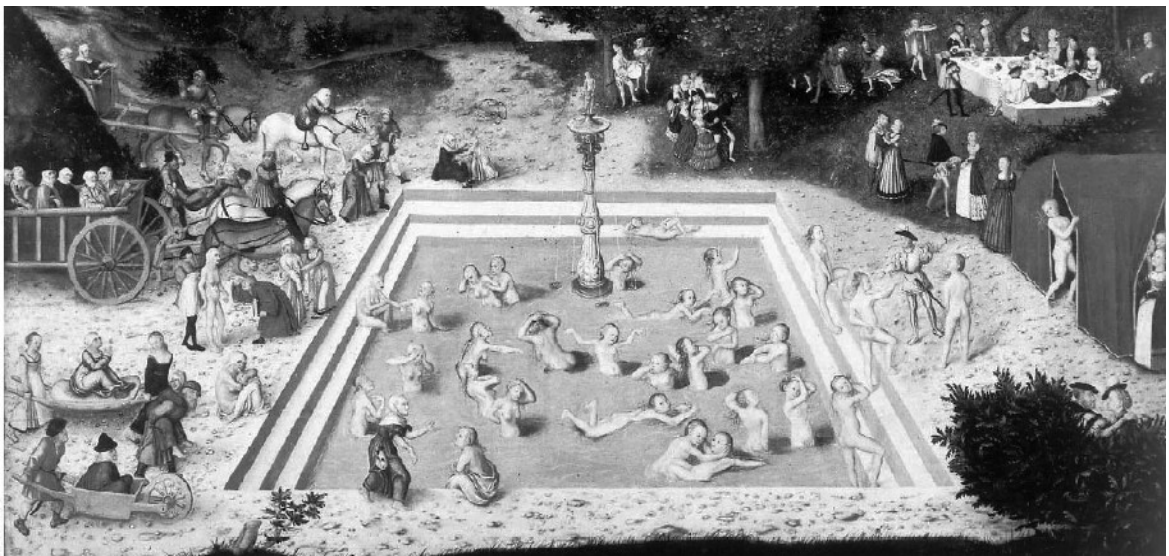


Abb. 1: Lucas Cranach d. Ä. 1546: Der Jungbrunnen (Museum Berlin-Dahlem)

Während nach dem Alten Testament der älteste Mensch Methusalem 969 Jahre alt wurde (1. Mose 5,21–27) und auch andere Menschen sehr alt wurden (Adam 930 Jahre, 1. Mose 5,3–5; Methusalems Vater Henoch 365 Jahre (1. Mose 5,23), Methusalems Enkel Noah 950 Jahre (1. Mose 9,29)), ist das Lebensalter der Menschen seit der Sintflut (1. Mose 6,3) bis heute auf 120 Jahre begrenzt. Auch Mose war 120 Jahre alt, als er starb (5. Mose 34,7), Abb.2. Bis heute liegt die Altersgrenze für uns Menschen noch immer bei etwa 120 Jahren (Abb.3).

Der Begriff Altern muss von dem Begriff des Alters abgegrenzt werden: Spricht man vom *Alter*, steht die Lebensspanne des Altwerdens von der Geburt bis zum Sterben im Vordergrund. Dagegen stehen bei dem Begriff des *Alterns* Prozesse, die zum Altern führen und dem Altwerden zugrunde liegen, im Vordergrund.



Abb. 2: Darstellung des Todes von Mose aus der Koberger-Bibel, deutsche Bibel in zwei Bänden, gedruckt von Anton Koberger Nürnberg 1483, im Diözesanarchiv in Wien



Abb. 3: Jeanne-Louise Calment im Alter von 119 Jahren. Sie wurde 122 Jahre alt und gehörte damit zu den ältesten Menschen unserer Zeit¹: mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Dr. L Stephen Colles / USA, <http://www.grg.org/JCalmentGallery.htm>

Alles, was sich mit der Zeit irreversibel verändert, altert. Die Veränderungen durch die Alterung sind irreversibel und sind mit dem Nachlassen der Anpassungsfähigkeit an Umweltprobleme verbunden. Diese Prozesse führen zur Imbalanz des physiologischen Gleichgewichtes und damit zur Senkung der Lebenserwartung und zum Tod der Lebewesen. Max Bürger (1885-1966), Internist aus Leipzig, der 1939 zusammen mit Emil Abderhalden (1877-1950) die erste Zeitschrift für Altersforschung gründete, definierte für Altern „jede gesetzmäßige, irreversible Veränderung der lebenden Substanz als Funktion der Zeit“².

Nach wie vor bleibt es rätselhaft, warum alle Lebewesen altern und sterben, warum die Geschwindigkeit der Alterung sowohl innerhalb der gleichen Spezies als auch zwischen den Spezies so unterschiedlich ist. Menschen können das Höchstalter bis ca. 120 Jahre erreichen, Elefantenschildkröten bis ca. 150 Jahre, dagegen Nagetiere nur 1,5 bis 4 Jahre^{3,4}.

Intrinsische Faktoren (z.B. genetische) und extrinsische Faktoren (z.B. Stress) sind am Alterungsprozess beteiligt. Der Prozess des Alterns ist multifaktoriell und kann bis heute nicht durch eine einheitliche Theorie erklärt werden.

Um den Prozess des Alterns zu erklären, gibt es zahlreiche Theorien, von denen zwei Theorien hervorgehoben werden sollen: die *Verschleißtheorie* und vor allem die *Programmtheorie*.

Die *Verschleißtheorie* (u.a. auch Fehlertheorie, Abnutzungstheorie genannt) wurde 1954 von Denham Harman (* 1916)^{5, 6} aufgestellt. In dieser Theorie geht man davon aus, dass die Alterung durch den Verschleiß der Zellen und der Erbsubstanz bedingt ist. Nach und nach wird mit der Alterung die innere Energiekapazität der Zellen aufgebraucht. Im Vordergrund steht dabei der Verschleiß durch freie Radikale. Täglich entstehen ca. 10000 freie Radikale, die zu DNA-Schäden führen, wenn sie nicht durch Reparaturenzyme eliminiert werden. Menschen (und beispielsweise auch Elefanten) sind in sehr hohem Maße in der Lage, die DNA-Schäden zu reparieren. Auch persönliche Lebensumstände, wie erhöhter Alkohol- und Zigarettenkonsum oder erhöhte Umweltbelastungen, verstärken den Verschleißprozess und zerstören die Zellen. Die Akkumulation verschiedener Zellschädigungen und toxischer Abfallprodukte führen über eine Zellmembranschädigung zu einer verminderten Zelleistung und zur Zellalterung.

In der *Programmtheorie* (Hayflick-Theorie) wird das Altern durch den programmierten Zelltod definiert. Jede Zelle hat sowohl in vivo als auch in vitro nur eine begrenzte Teilungsmöglichkeit, die durch die Länge der Telomere, der „Schutzkappen“ an den Enden der Chromosomen, bestimmt wird. Die Telomere haben die Aufgabe zu verhindern, dass die Chromosomen, in denen die Erbinformation lokalisiert ist, während der Zellteilung verkleben oder fusionieren. Bei jeder Zellteilung kommt es zum Verlust einiger Telomersequenzen. Nach ca. 50–60 Zellteilungen erreichen die Telomere eine kritische Länge und können ihre Schutzfunktion nicht mehr erfüllen. Es kommt zum Wachstumsstopp und Tod der Zellen. Stress, Alter, das Geschlecht, aber auch genetische Faktoren führen zu unterschiedlich schnellem Verlust der Telomersequenzen. Bereits 1881 hatte August Weismann (1834–1914)⁷ eine Theorie der programmierten Alterung aufgestellt. Wenn sich die Kapazität der sich ständig erneuernden Gewebe erschöpft hat, tritt der Zelltod ein.

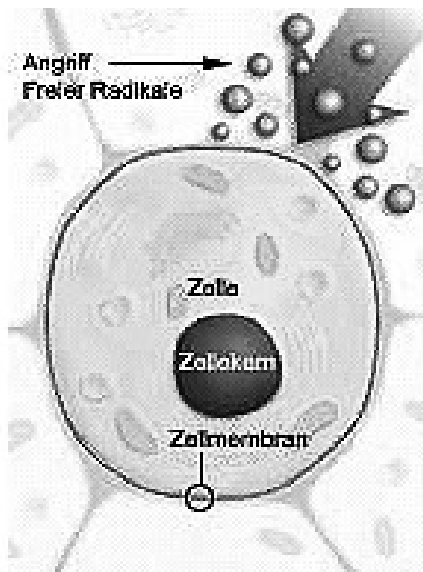


Abb. 4: Die schädigende Wirkung Freier Radikale auf Zellen (mit freundlicher Genehmigung der Medicom Pharma (Springe), von Herrn Alexander Hahn erteilt⁸)

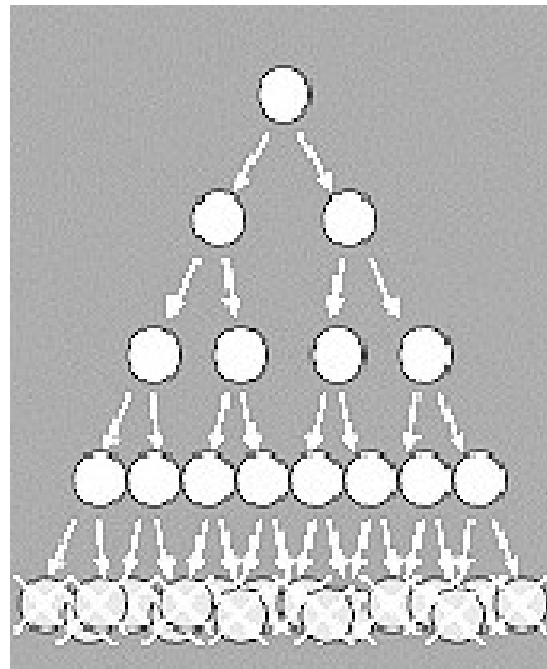


Abb. 5: Schematische Darstellung des Hayflick-Limits, das nach ca. 50 Zellteilungsschritten erreicht ist

Experimentell konnten 1961 Leonard Hayflick (* 1928) und Paul Moorhead^{9, 10} an Fibroblastenkulturen die Theorie von Weismann beweisen: Die Forscher stellten fest, dass Fibroblasten sich nur ca. 50 x teilen und danach absterben. Diese zelluläre Alterung wird als Hayflick-Phänomen, die Begrenzung der Zellteilung als Hayflick-Limit bezeichnet.

Hayflick stellte zusätzlich fest, dass Zellen ein Gedächtnis für die schon abgelaufene Anzahl der Zellteilungen haben. Friert man Zellen nach ca. 20 Teilungen ein, können diese nach dem Auftauen und erneutem Kultivieren sich noch ca. 30 x teilen, bis sie zugrunde gehen.

Als 1971 Alexej M Olovnikov (* 1945) in einem Vortrag von Hayflick von dessen experimenteller Beobachtung der Zellteilungsbegrenzung normaler Zellen hörte, entwickelte er daraus eine Hypothese zur Deutung dieses Phänomens: bei jeder Zellteilung kommt es durch den Verlust von Telomer-DNA bis zu einer kritischen Länge der Telomere zur zellulären Alterung, die letztlich zum Zelltod führt¹¹. Die Telomere haben bei Menschen eine Länge von 2000 bis 15000 Basenpaaren. Der Telomer-DNA-Verlust bei jeder Zellteilung beträgt ca. 50 bis 120 Basenpaare. Nach ca. 50 Zellteilungen ist die kritische Länge der Telomere erreicht, in der sie ihre Schutzfunktion der Chromosomen in den einzelnen Phasen der Zellteilung vor Verklebung oder Fusionierung nicht mehr ausführen können. Das Un-

vermögen der Chromosomen, sich in vollständiger Länge zu replizieren, wird als das Problem der Endreplikation bezeichnet. Unabhängig von Olovnikov hatte 1972 auch der frühere Nobelpreisträger James D Watson (* 1928)¹² die Idee zu einer vergleichbaren Deutung des Phänomens geäußert.

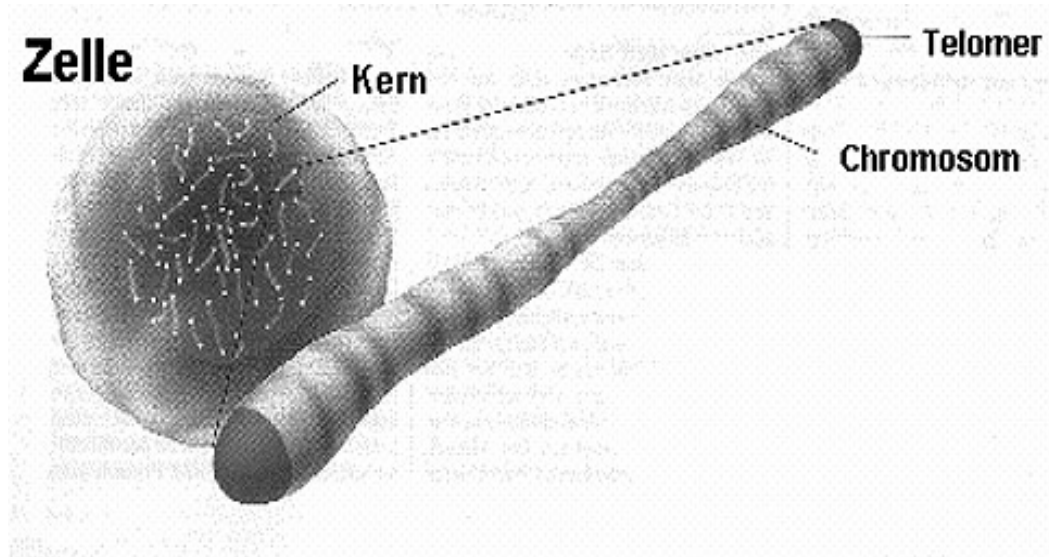
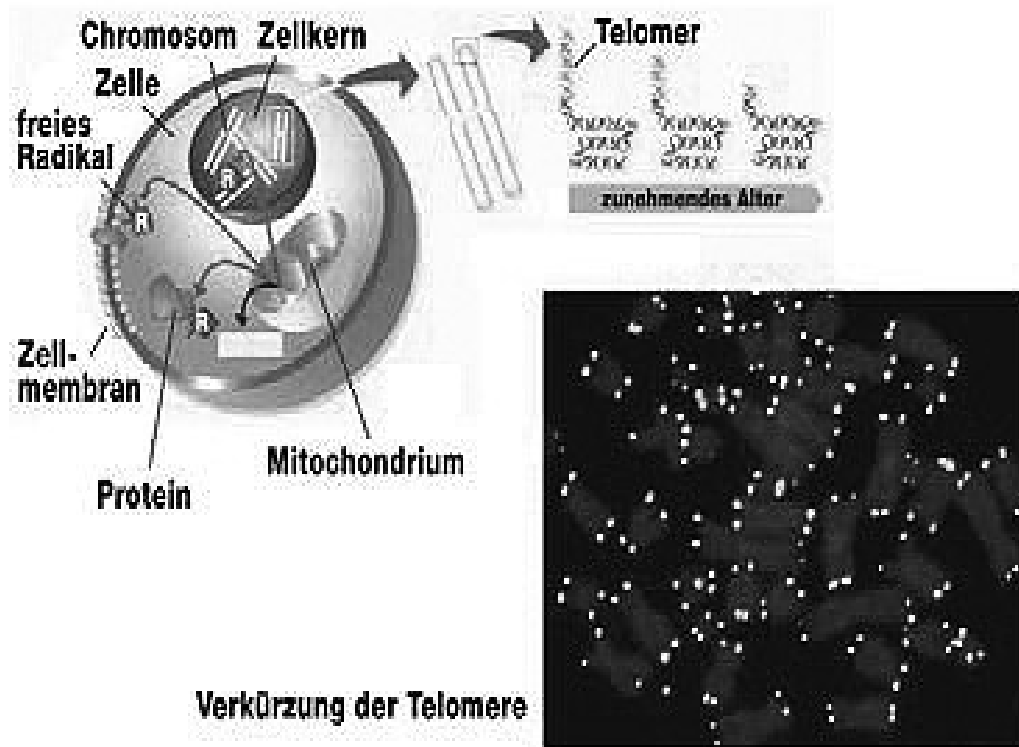


Abb. 6: Schematische Darstellung der Telomere an den beiden Enden eines Metaphasenchromosoms¹³, mit freundlicher Genehmigung von Frau Professor Carol W Greider / USA und von Herrn Tomo Narashima (Grafik) / USA

Dass die Telomere zum Schutz und zur Stabilisierung der Chromosomen dienen, wurde bereits 1938 durch Hermann Joseph Muller (1890–1967)¹⁴ an der Fruchtfliege und 1939 durch Barbara McClintock (1902–1992)¹⁵ am Mais beobachtet und der Name Telomer (griechisch: End-Teil) geprägt. Beide Genetiker erhielten für ihr wissenschaftliches Gesamtwerk 1946 bzw. 1983 den Nobelpreis.

Telomerverkürzung und Zellalterung stehen direkt im Zusammenhang: Einerseits konnte Spector mit seinen Mitarbeitern¹⁶ 2005 in einer Studie an 1122 Frauen feststellen, dass die Telomere der weißen Blutkörperchen sich mit zunehmendem Alter verkürzen. Die Autoren beobachteten aber auch eine Abnahme der Telomerlänge bei übergewichtigen Patientinnen mit einem erhöhten Bodymaßindex über 30 oder bei starken Raucherinnen. Möller untersuchte mit seinen Mitarbeitern¹⁷ ebenfalls die Telomerlängen weißer Blutkörperchen: Während sich die Telomerlängen neugeborener Mädchen und Jungens nicht unterschieden, verkürzten sich diese bei Männern (Abb. 8, Gerade m) schneller als bei Frauen (Abb. 8, Gerade f). Die durchschnittliche Telomerlänge von Männern mit 43 Jahren entsprach der durchschnittlichen Telomerlänge von 50-jährigen Frauen.



Verkürzung der Telomere

Abb. 7: Schema der Telomerverkürzung mit zunehmenden Alter der Zellen und Fluoreszenzmarkierung der Telomere¹⁸, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Bernd Kleine-Gunk (Fürth)

Abb. 8: Vergleich der Telomerlängen weißer Blutkörperchen männlicher (m) und weiblicher (f) Probanden in Abhängigkeit vom Alter¹⁷, mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Professor Peter Möller (Ulm)

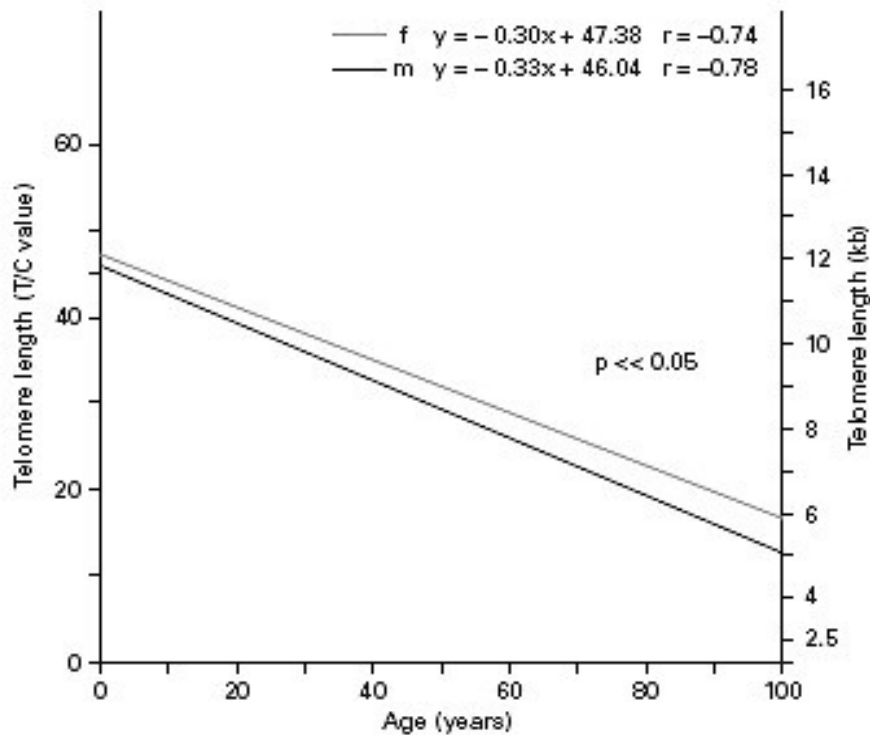




Abb. 9: Progeria infantilis (Hutchinson-Gilford-Syndrom): mit freundlicher Genehmigung und Mitteilung von Herrn Professor Tom Misteli, Bethesda / USA (Autor): open access article¹⁹

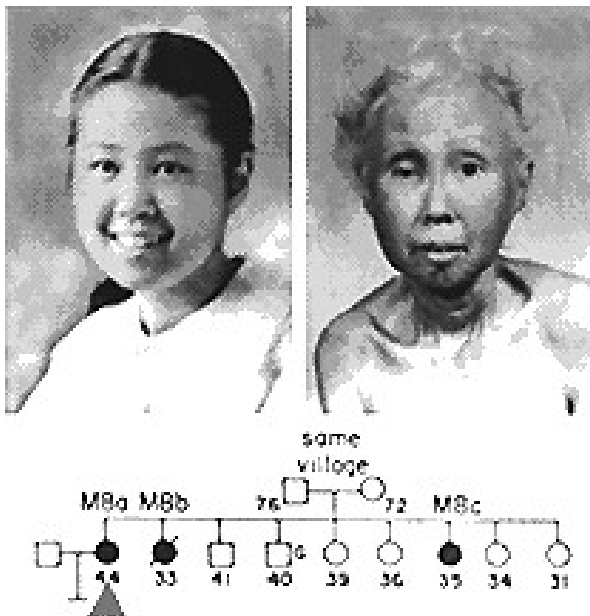


Abb. 10: Progeria adultorum (Werner-Syndrom, Progerie 2)^{20, 21} (links 15, rechts 48 Jahre alt), mit freundlicher Genehmigung von Herrn Professor George M Martin / USA

Die Telomerlänge der Immunzellen verkürzt sich bei Müttern kranker Kinder unter Stress schneller als bei Müttern mit einem gesunden Kind²². Genetisch bedingte Telomerverkürzungen - das Alternssyndrom oder die Progerie (pro geraios = frühes Altern) - führt durch die Mutation von Genen²³ zum vorzeitigen Altern mit einer geringen Lebenserwartung. Die Progerie ist selten: auf 8 bis 10 Millionen Geburten erkrankt weltweit nur ein Patient. Die frühkindliche Progerie wurde 1886 von den beiden britischen Chirurgen Sir Jonathan Hutchinson (1879–1936)^{24,25} und 1897 von Hastings Gilford (1861–1941)^{26, 27} erstmalig beschrieben und nach den beiden Entdeckern auch Hutchinson-Gilford-Syndrom (Progeria infantilis, Progerie 1) benannt: Abb. 9.

Die Betroffenen werden mit normal langen Telomeren geboren, die sich aber etwa 10fach schneller als normal verkürzen. Die Betroffenen können nur 12 bis 18 Jahre alt werden. Die Progeria auctorum (Abb. 10) beginnt in der Pubertät und die Betroffenen werden nur ca. 50 Jahre alt. Die Erkrankung wurde 1904 erstmalig durch den deutschen Arzt Otto Werner (1879–1936)²⁸, vgl. ²⁹ beschrieben und nach ihm Werner-Syndrom (auch Progerie 2) benannt.

Das Klonschaf Dolly, das aus einer Körperzelle eines 6 Jahre alten Schafs geklont wurde, hatte deutlich kürzere Telomere als Schafe im gleichen Alter³⁰ und wurde nur 6 ½ Jahre alt: Abb. 11 ³¹.



Abb. 11: Das Klonschaf Dolly alterte vorzeitig, da es aus einer älteren Mutterzelle geklont wurde (mit freundlicher Genehmigung von Herrn Professor Roland Prinzinger, Frankfurt a.M.)³¹

Alle normalen Zellen treten nach ca. 50 Teilungen in die Apoptose oder Seneszenz durch die Reduzierung der Telomerasequenzen ein: Abb. 12a. Stammzellen, Keimzellen u.a., aber auch Krebszellen besitzen ein Enzym, die Telomerase, das den teilungsbedingten Verlust der Telomerasequenzen ausgleicht und dadurch die Zellteilungsbegrenzung nach dem Hayflick-Limit aufhebt: Abb. 12b.

Einerseits ist die Telomerase durch die Wiederherstellung der Telomerlängen in bestimmten Zellen essentiell für die Durchbrechung des Hayflick-Limits verantwortlich, und andererseits hilft die re-aktivierte Telomerase den Krebszellen, sich unendlich oft zu teilen und im Körper zu wuchern. Deshalb verglich Blackburn die Telomerase mit den zwei Gesichtern von Dr. Jekyll und Mr. Hyde³². Das Enzym Telomerase war 1984 von Elizabeth H. Blackburn (*1948), zusammen mit ihrer Doktorandin Carol W. Greider (*1961) an den einzelligen Wimpertierchen Tetrahymena³³ entdeckt worden (Abb. 13). Die kompensierte Telomerasequenz besteht bei Tetrahymena aus den Basenfolgen TTGGGG, beim Menschen aus den Basenfolgen TTAGGG.

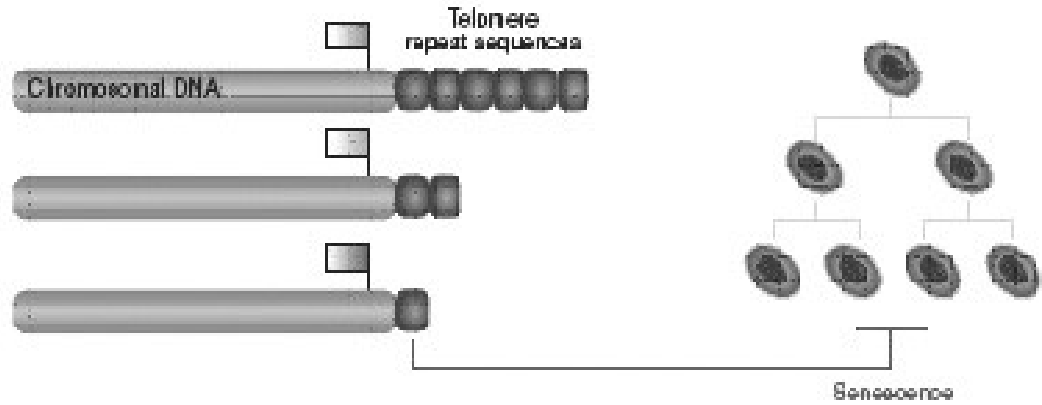


Abb. 12a: Verkürzung der Telomere (Schema mit freundlicher Genehmigung von Herrn Professor W Nicol Keith / UK³⁴ und Cambridge University Press, Cambridge UK)

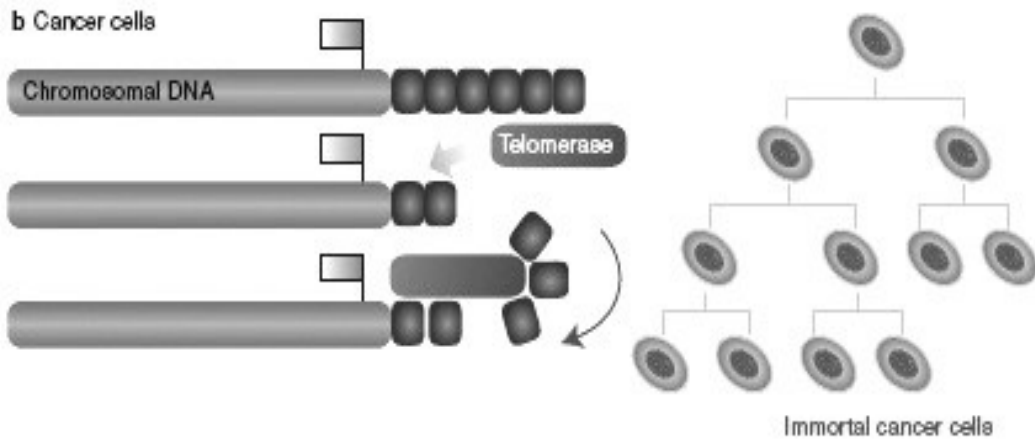


Abb. 12b: Die Verkürzung der Telomere wird bei bestimmten Zellen durch das Enzym Telomerase kompensiert (Schema mit freundlicher Genehmigung von Herrn Professor W Nicol Keith / UK³⁴ und Cambridge University Press, Cambridge UK)

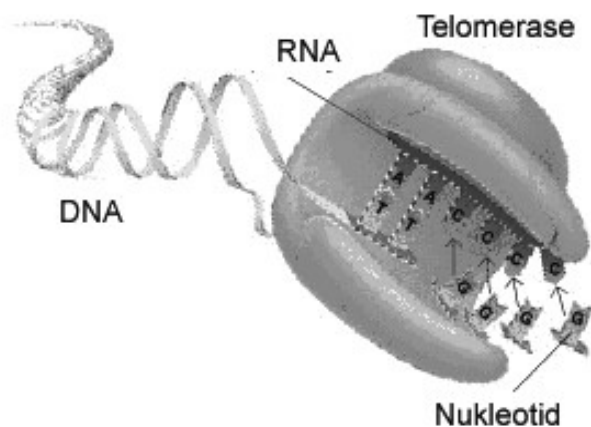


Abb. 13: Das Enzym Telomerase besteht u.a. aus dem Proteinanteil TERT und einem langen RNS-Anteil (TR)^{13, vgl. 33} (mit freundlicher Genehmigung durch Frau Professor Carol W Greider / USA und von Herrn Tomo Narashima (Grafik) / USA)



Abb. 14: Verleihung des Paul-Ehrlich- und Ludwig-Darmstaedter-Preises am 14. März 2009 - am Geburtstag von Paul Ehrlich - in der Paulskirche in Frankfurt am Main: Elizabeth H Blackburn (li) und Carol W Greider (re) (mit freundlicher Genehmigung von Frau Dr. Monika Mölders, Pressesprecherin der Paul-Ehrlich-Stiftung)

Für ihre 25-Jährigen Forschungsarbeiten wurden Blackburn und Greider mit vielen Preisen ausgezeichnet, im März 2009 mit dem Paul-Ehrlich- und Ludwig-Darmstaedter-Preis¹.

Die Bedeutung der Telomerase für die Telomerlänge (TRF) und die Zellalterung wurde 1991 von Calvin B Harley³⁵ in seiner Hypothese der Telomere als einer mitotischen Uhr oder auch genetischen Zeitbombe der zellulären Seneszenz zusammengefasst: Abb. 15. Während sich normale Körperzellen (somatische Zellen) nur bis zum Hayflick-Limit teilen können und danach zugrunde gehen (Abb. 12a), besitzen Keimbahnzellen, Stammzellen u.a. eine so hohe Telomeraseaktivität, dass ihre Telomerlängen während der Teilung immer wieder verlängert werden. In Krebszellen kommt es während der Karzinogenese (Entstehung der Krebszellen) zu einer Re-Aktivierung der Telomerase. Die Telomere der Krebszellen werden durch die Telomerase verlängert. Die Krebszellen selbst werden immortal, d.h. können sich „unendlich“ oft teilen und wuchern (Abb. 12b).

Der Nachweis der Telomeraseaktivität ist in der Krebsdiagnostik von Bedeutung und wird als ein diagnostischer und prognostischer Tumormarker eingesetzt. Seit 1994 kann man die Telomeraseaktivität mit dem „Telomeric Repeat Amplification Protocol“ (TRAP-Assay) nach Nam W Kim et al³⁶ in der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) rasch und in großen Gewebeserien nachweisen. Zur Sichtbarmachung des PCR-Produktes wird u.a. eine Gelelektrophorese angeschlossen (Abb. 16), die ggf. quantitativ ausgewertet wird. Oder im Anschluss an die PCR wird durch einen ELISA die Telomeraseaktivität photometrisch gemessen (Abb. 17)³⁷.

1 Zusammen mit Jack W. Szostak sind Blackburn und Greider die Nobelpreisträger für Medizin des Jahres 2009.

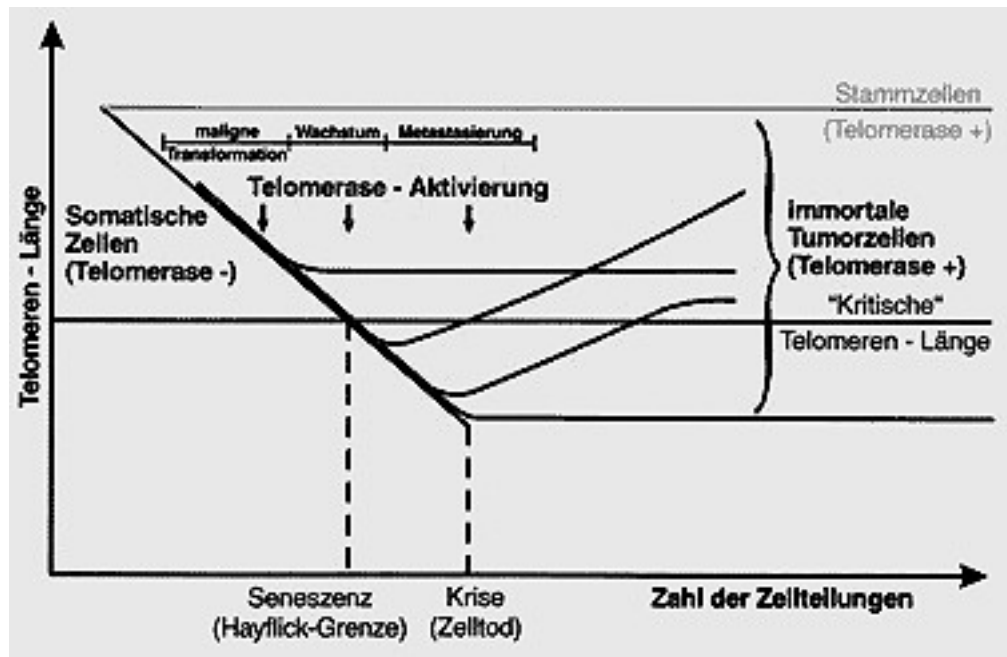


Abb. 15: Telomerlängen und Telomeraseaktivität³⁹, modifiziert nach einem Schema von Harley³⁵ (mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Professor Martin Rohrbach / Tübingen)

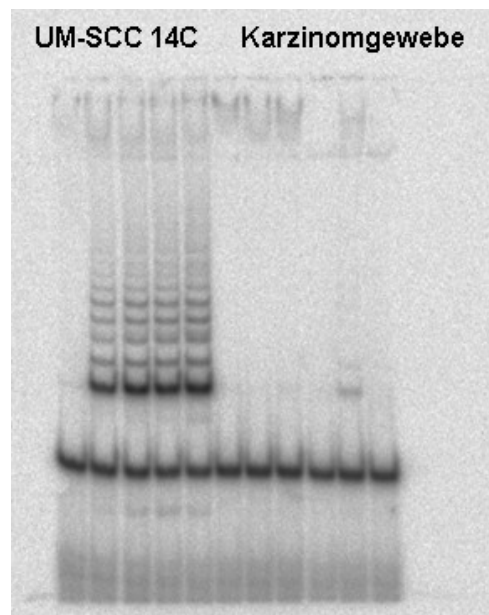
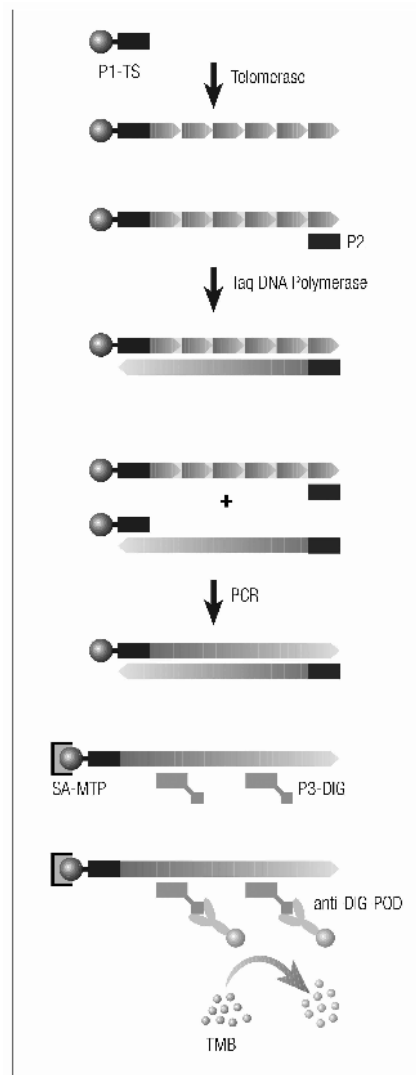


Abb. 16: Telomeraseaktivität in einer Tumor-Zelllinie UM-SCC 14C (etabliert aus einem oralen Plattenepithelkarzinom) und in einem Tumorgewebe eines Plattenepithelkarzinoms der Tonsille (Telomeraseaktivität deutlich geringer als in der Zelllinie) in einer Gelelektrophorese

Abb. 17: Nachweis der Telomeraseaktivität in einem PCR-ELISA³⁷ (mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Dr. Thomas Emrich, Penzberg / Roche Diagnostics GmbH, Roche Applied Science)



Während der Krebsentstehung wird bereits Telomerase aktiviert, wie Ueda et al an der Hautkarzinogenese zeigen konnten: Abb. 18³⁸.

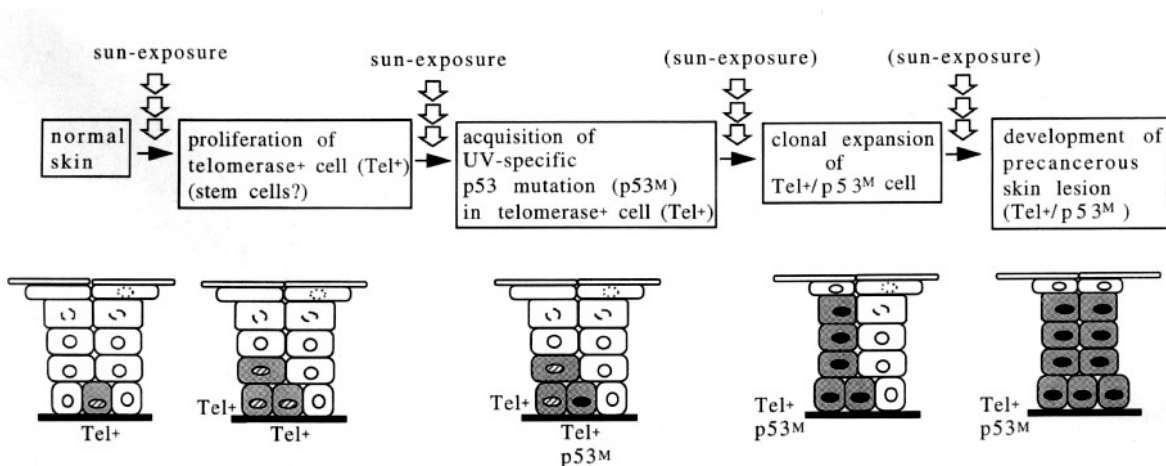


Abb. 18: Re-Aktivierung der Telomerase während der Hautkrebentstehung³⁸ (mit freundlicher Genehmigung durch Frau Dr. Dr. h.c. Margaret Foti, American Association for Cancer Research, Inc, Philadelphia / USA)

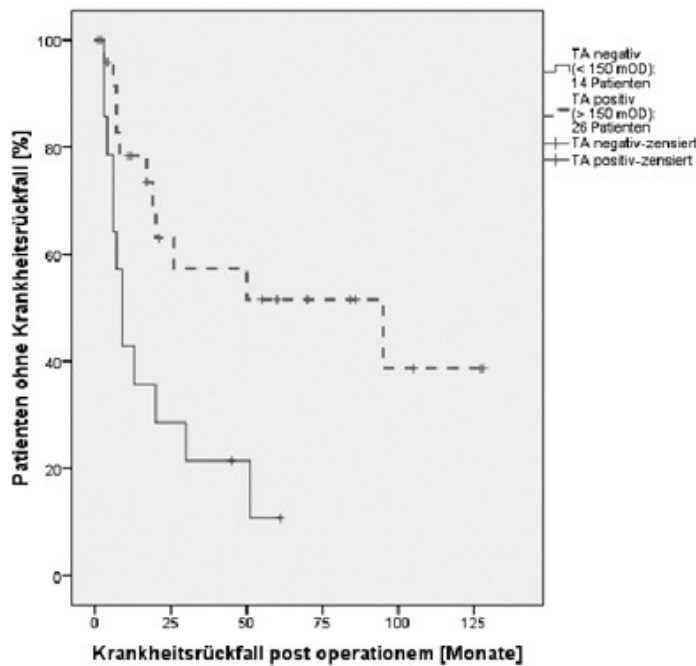


Abb. 19: Kaplan-Meier-Kurven bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom: bei Patienten mit einer Telomeraseaktivität im Tumorrand (gestrichelte Kurve) trat nach durchschnittlich 70 Monaten, ohne Telomeraseaktivität nach 20 Monaten ein Rezidiv auf (Log Rank: $p = 0.08$)

Bei vielen Krebslokalisationen spiegelt die Höhe der nachgewiesenen Telomeraseaktivität die Aggressivität des Krebses wider. Wir untersuchten bei Plattenepithelkarzinomen^{40, 41} und Basalzellkarzinomen^{41, 42} im Kopf-Hals-Bereich sowohl im Tumor als auch im karzinomfreien Tumorrand die Telomeraseaktivität im PCR-ELISA³⁷. Im karzinomfreien Tumorrandgewebe konnten wir eine Telomeraseaktivität durch aktivierte Lymphozyteninfiltrate nachweisen, die eine prognostische Bedeutung hatte: Abb. 19.

Maria A Blasco (* 1965) erhielt für ihre umfangreichen Untersuchungen über Telomere und Telomerase 2008 den Körber-Preis für die Europäische Wissenschaft. Sie hatte 1995 mit ihren Mitarbeitern Knock-out-Mäuse kreiert, die keine Telomerase bilden, aber sehr kurze Telomere haben und lebensfähig sind⁴³⁻⁴⁵. Diese Mäuse altern vorzeitig und vererben diese Eigenschaft auch auf die nachfolgenden Generationen. Sie zeigen eine deutliche Resistenz gegenüber Krebs. 2001 konnte sie als Gegenstück eine Maus durch Genmanipulation züchten, die deutlich mehr Telomerase als der Wildtyp der Maus produzierte⁴⁶. Diese Maus zeigte eine erhöhte Anfälligkeit, Krebs zu bekommen und zeigte eine verstärkte Wundheilung. Diese Untersuchungen über die wechselseitige Beziehung zwischen Telomere und Telomerase sind bei Maria Blasco, aber auch bei anderen Forschern die Grundlage, die Hemmung der Telomerase therapeutisch zu nutzen. Die

Hemmung der Telomeraseaktivität ist experimentell in der Krebstherapie von Bedeutung und soll in der weiteren Entwicklung durch passgenaue Medikamente auch in der Klinik Eingang finden. Für die Entwicklung geeigneter Medikamente auf dieser Basis sind die Untersuchungen von Emmanuel Skordalakes (* 1948) und seiner Mitarbeiter⁴⁷ von Bedeutung. Sie konnten die Untereinheit der Telomerase, TERT, beim rotbraunen Reismehlkäfer in der dreidimensionalen Röntgenkristallstrukturanalyse aufklären. Dies wird bei der Entwicklung der Krebsmedikamente sehr hilfreich sein.

1993 gelang es Cynthia J Kenyon mit ihren Mitarbeitern, eine Mutante des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* durch genetische Veränderungen (Deaktivierung des *daf-2*-Gens) zu erzeugen⁴⁸. Die Wurmmutante lebt deutlich länger (42 Tage) als der Wildtypwurm (18 Tage): Abb. 20. Der mutierte Wurm enthält eine Genvariante (*FOXO3A*)⁴⁹, die inzwischen als Methusalem-Gen bezeichnet wird. Die Zellen der Wurmmutante besitzen längere Telomere als der Wildtyp und sind auch besser vor Stress und Zerstörung geschützt.

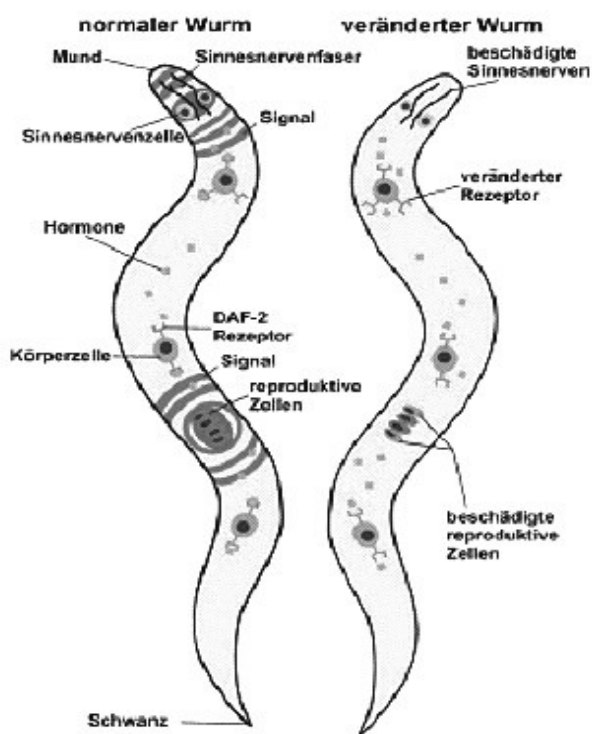


Abb. 20: *Caenorhabditis elegans* (links Wildtyp, rechts Mutante)⁵⁰, mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Professor Gerhard Hofecker / Österreich

Inzwischen wurden durch genetische Veränderungen, z.B. bei der Fruchtfliege (*Drosophila*) oder bei Mäusen die Lebenszeit der Mutanten verlängert. In Untersuchungen von Arbeitsgruppen in den USA und in Kiel^{51,52} konnten Varianten des FOXO3A-Gens auch bei Menschen im hohen Alter gehäuft nachgewiesen werden. Allerdings verbieten sich genetische Manipulationen bei Menschen, um ein höheres Lebensalter zu erreichen.

Es bleibt der Forschung der nächsten Jahrzehnte vorbehalten, in welcher Weise diese Erkenntnisse genutzt werden können. Uns bleibt deshalb nach wie vor nur der Traum eines Jungbrunnens, wie Lucas-Cranach d.Ä. ihn uns geschenkt hat (Abb. 1).

Literatur

- 1 Robine JM and Allard M: The oldest human. *Science* 279:1834–1835, 1998
- 2 Bürger M: Altern und Krankheit, Versuch einer biorheutischen Nosologie. *Münch Med Wochenschr* 93: 630–636, 730–736, 1951
- 3 Kirkwood TBL: Aging: nutrition and the quality of life. Proceedings of a conference. Marbella, Spain, November 12–14, 1990. *Am J Clinical Nutrition* 55:1191S–1195S, 1992
- 4 Smith DW: Evolution of longevity in mammals. *Mech Ageing Dev* 81:51–60, 1995
- 5 Harman D: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 11: 298–300, 1956
- 6 Harman D: Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann NY Acad Sci* 1067: 10–21, 2006
- 7 Weismann A: Über die Dauer des Lebens. Fischer-Verlag Jena 1882
- 8 Medicom Pharma GmbH: ANTI-AGING – der Lebensabend: Das Goldene Zeitalter?
- 9 Hayflick L and Moorhead P: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exper Cell Res* 25: 585–624, 1961
- 10 Hayflick L.: The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exper Cell Res* 37:614–636, 1965
- 11 Olovnikov A: A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol* 41: 181–190, 1973
- 12 Watson JD: Origin of concatemeric T7 DNA. *Nature New Biol* 239: 197–201, 1972

- 13 Greider C and Blackburn E: Telomere, Telomerase und Krebs. Spektrum der Wissenschaft, Supplement „Digest: Altern, Krebs und Gene“ 39–45, September 1998
- 14 Muller HJ: The remaking of chromosomes. The Collecting Net-Woods Hole 13: 181–198, 1938 (zitiert in: Timoféeff-Ressovsky NW: Zur Frage der Beziehungen zwischen Strahlen-ausgelösten Punkt- und Chromosomenmutationen bei Drosophila. Chromosoma 1: 310–316, 1939)
- 15 McClintock B: The stability of broken ends of chromosomes in *Zea mays*. Genetics 26: 234–282, 1941
- 16 Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A and Spector TD: Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Lancet 366 (9486): 662–664, 2005
- 17 Mayer S, Brüderlein S, Perner S, Waibel I, Holdenried A, Ciloglu N, Hasel C, Mattfeldt T, Nielsen KV and Möller P: Sex-specific telomere length profiles and age-dependent erosion dynamics of individual chromosome arms in humans. Cytogenet Genome Res 112: 194–201, 2006
- 18 Kleine-Gunk B: Anti-Aging-Medizin - Hoffnung oder Humbug?. Deutsches Ärzteblatt 104: A2054–A2060, 2007
- 19 Scaffidi P, Gordon L and Misteli T: The cell nucleus and aging: tantalizing clues and hopeful promises. PLoS Biol 3: 1855–1859, 2005
- 20 Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL and Motulsky AG: Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine (Baltimore) 45: 177–221, 1966
- 21 Salk D: Werner's Syndrome: A Review of Recent Research with an Analysis of Connective Tissue Metabolism, Growth Control of Cultured Cells, and Chromosomal Aberrations. Hum Genet 62:1–15, 1982
- 22 Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD and Cawthon RM: Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proc Natl Acad Sci U S A 101: 17312–17315, 2004
- 23 Hennies HC, Kornak U, Zhang H, Egerer J, Zhang X, Seifert W, Kühnisch J, Budde B, Nätebus M, Brancati F, Wilcox WR, Müller D, Kaplan PB, Rajab A, Zampino G, Fodale V, Dallapiccola B, Newman W, Metcalfe K, Clayton-Smith J, Tassabehji M, Steinmann B, Barr FA, Nürnberg P, Wieacker P and Mundlos S: Geroderma osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. Nat Genet 40: 1410–1412, 2008
- 24 Hutchinson J: A case of congenital absence of hair with atrophic condition of the skin and its appendages. Lancet, London 127 (3272): 923, 1886

- 25 Hutchinson J: Congenital absence of hair and mammary glands with atrophic condition of the skin and its appendages in a boy whose mother had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. Transactions of the Medico-Chirurgical Society of Edinburgh 69: 473–477, 1886
- 26 Gilford H: On a condition of mixed premature and immature development. Medico-Chirurgical Transactions, London 80: 17–45, 1897
- 27 Gilford H: Progeria: a form of senilism. Practitioner, London 73: 188–217, 1904
- 28 Werner CWO: Inaugural-Dissertation der Medizinische Fakultät. Königliche Christian-Albrechts-Universität zu Kiel: Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie. Schmidt Klaunig, 1904
- 29 Tanenbaum MH: Werner's syndrome. Progeria of the adult. Arch Intern Med 116: 499–504, 1965
- 30 Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ and Campbell KH: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 385: 810–813, 1997; Erratum in Nature 386: 200, 1997; Republished in: Cloning Stem Cells 9: 3–7, 2007
- 31 Prinzinger R: Natürlicher Verschleiß oder genetisches Programm? Nicht alle Organismen altern. Forschung Frankfurt 2: 16–21, 2007
- 32 Prescott J and Blackburn E: Telomerase: Dr Jekyll or Mr Hyde?. Curr Opin Genet Dev 9:368–373, 1999
- 33 Greider C and Blackburn E: Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. Cell 43: 405–413, 1985
- 34 Keith W, Bilstrand A, Evans T and Glasspool R: Telomerase-directed molecular therapeutics. Exp Rev Mol Med 4: 1–25, 2002
- 35 Harley C: Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb?. Mutat Res 256: 271–282, 1991
- 36 Kim N, Piatyszek M, Prowse K, Harley C, West M, Ho P, Coviello G, Wright W, Weinrich S and Shay J: Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science 266: 2011–2015, 1994
- 37 Roche Applied Science: Instructions Manual Version February 2006, Cat.No. 12 013 789 001: Telo TAGGG Telomerase PCR ELISA Plus. Photometric enzyme immunoassay for the detection of telomerase activity, utilizing the Telomeric Amplification Protocol (TRAP) pp 1–28, 2006
- 38 Ueda M, Ouhitit A, Bito T, Nakazawa K, Lübbe J, Ichihashi M, Yamasaki H and Nakazawa H: Evidence for UV-associated activation of telomerase in human skin. Cancer Res 57: 370–374, 1997

- 39 Rohrbach J., Riedinger C., Wild M., Partsch M.: Telomeraseaktivität in uvealen Melanomen. *Ophthalmologe* 97: 359–363, 2000
- 40 Fabricius E-M, Gurr U and Wildner G-P: Telomerase activity levels in the surgical margin and tumour distant tissue of the squamous cell carcinoma of the head-and-neck. *Analytical Cellular Pathology* 24: 25–39, 2002
- 41 Fabricius E-M: Molecular Mechanisms of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas. In: Reichrath J (ed.): *The role of telomerase for cancerogenesis of basal cell and squamous cell carcinomas*, New York , Landes Bioscience and Springer Science + Business Media Inc., 2006, pp 115–133
- 42 Fabricius E-M, Bezeluk A, Kruse-Boitschenko U, Wildner GP and Klein M: Clinical significance of telomerase activity in basal cell carcinomas and in tumour-free surgical margins. *Int J Oncol* 23: 1389–1399, 2003
- 43 Blasco MA, Funk W, Villeponteau B and Greider CW: Functional characterization and developmental regulation of mouse telomerase RNA. *Science* 269, 1267–1270, 1995
- 44 Blasco M, Lee H, Hande M, Samper E, Lansdorp P, DePinho R and Greider C: Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA [see comments]. *Cell* 91: 25–34, 1997
- 45 Gonzalez-Suarez E, Samper E, Flores J and Blasco M.: Telomerase-deficient mice with short telomeres are resistant to skin tumorigenesis. *Nature Genetics* 26:114–117, 2000
- 46 Gonzalez-Suarez E, Samper E, Ramirez A, Flores JM, Martin-Caballero J, Jorcano JL and Blasco MA: Increased epidermal tumors and increased skin wound healing in transgenic mice overexpressing the catalytic subunit of telomerase, mTERT, in basal keratinocytes. *Embo J* 20: 2619–2630, 2001
- 47 Gillis AJ, Schuller AP and Skordalakes E: Structure of the *Tribolium castaneum*: telomerase catalytic subunit TERT. *Nature* 455: 633–637, 2008
- 48 Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A and Tabtiang R: A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366: 404–405, 1993
- 49 Katoh M and Katoh M: Human FOX gene family (Review). *Int J Oncol* 25: 1495–1500, 2004
- 50 Niedermüller H und Hofecker G: 1.2 Lebensdauer: Genetische Determinierung und lebensverlängernde Strategien. In: Ganten D und Ruckpaul K (ed.): *Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen*, Berlin, Springer-Verlag. 1–67, 2004

- 51 Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, Masaki KH, Willcox DC, Rodriguez B and Curb JD: FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 13987–13992, 2008
- 52 Flachsbart F, Caliebe A, Kleindorp R, Blanché H, von Eller-Eberstein H, Nikolaus S, Schreiber S and Nebel A: Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 2700–2705, 2009