

Cockayne-Syndrom

Epidemiologie

Das Cockayne-Syndrom (CS) ist eine seltene, autosomal-rezessive Erkrankung mit vorzeitiger Alterungssymptomatik. Die Häufigkeit liegt bei ungefähr 1:250.000 [6]. Bei den meisten Patienten mit CS wird die Symptomatik schon in den ersten Lebensjahren deutlich, wobei einige Patienten CS-Symptome auch erst in späteren Lebensjahren, dann aber meist in einer geringer ausgeprägten Form, entwickeln können.

Die erste Charakterisierung des Syndroms gelang Edward Cockayne, einem Kinderarzt aus London, im Jahr 1936. Erkrankungen, bei denen physiologische Alterungssymptome vorzeitig einsetzen, werden in Anlehnung an das als Progerie bekannte Hutchinson-Gilford-Syndrom als progeroide Syndrome bezeichnet. Da die normalen Alterungsprozesse vielfältiger Natur sind und bei Progerieerkrankungen nicht alle normalen Alterungsmerkmale in einer beschleunigten Form auftreten [4], spricht man von segmentalen Progeriesyndromen.

Klinische Ausprägung

Die charakteristischen, vorzeitigen Alterungszeichen des segmentalen Progeriesyndroms CS lassen sich grob in neurologische, orthopädische, dermatologische und ophthalmologische Symptome unterteilen. Die zunehmende neurologische Beeinträchtigung umfasst v. a. Ataxie, Schwerhörigkeit und eine geistige Entwicklungsstörung und wird durch den vorzeitigen Abbau von Nervengewebe, hauptsächlich durch Demyelinisierung, verursacht. Die meisten CS-Patienten zeigen schon im frühen Kindesalter eine verlangsamte psychomotorische Entwicklung, z. B. ein verlangsamtes oder gestörtes Erlernen des Laufens und der

Sprachfähigkeit. Mit ausgedehnten Demyelinisierungen und Verkalkungen, die sich in Großhirn, Hirnstamm und Zerebellum finden, geht die Neurodegeneration einher. Sie führt in den ersten 10 oder 20 Lebensjahren zum Tod [3].

Die orthopädischen Symptome betreffen dysproportionierten Kleinwuchs, Wirbelsäulenkyphosen und Gelenkkontrakturen. Die Arm- und Beinlänge der CS-Patienten ist häufig im Vergleich zu ihrer Körpergröße überproportional groß. Bei jungen CS-Patienten fallen vergleichsweise geringe Körpergröße und geringes Körpergewicht sowie verstärkte Zahnkaries auf.

Dermatologisch stehen der vorzeitige Haarausfall, das Ergrauen der Haare, Pigmentstörungen, die starke Lichtempfindlichkeit und der Verlust des subkutanen Fettgewebes im Vordergrund. Der frühzeitige Verlust des subkutanen Fettgewebes im Gesichtsbereich verleiht den CS-Patienten ein vorgealtertes Erscheinungsbild. Sehstörungen als Folge von Pigmentdegeneration der Retina und Optikusatrophie kommen vor, ebenso Katarakte und Kornealtrübungen der Augen.

Darüber hinaus entwickeln Patienten mit Cockayne-Syndrom einen zunehmend ausgeprägten Mikrozephalus und typische Gesichtsmerkmale mit tief liegenden Augen und einer schmalen vorspringenden Nase und tief sitzenden Ohren sowie ein kachektisches Erscheinungsbild [3, 4, 6, 8]. Viele CS-Patienten haben eine ungewöhnlich hohe Stimmlage.

Patienten mit CS zeigen generell kein erhöhtes Tumorrisiko. Patienten mit der seltenen genetischen Erkrankung Xeroderma pigmentosum (XP) zeigen, ähnlich wie CS-Patienten, Pigmentstörungen und eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Haut, haben aber im Gegensatz zu CS ein erheblich erhöhtes Tumorrisiko.

Therapieansatz

Eine Therapie dieser genetischen Erkrankung beschränkt sich derzeit noch auf Sonnenschutz sowie eine symptomatische Behandlung, soweit dies möglich ist. Aktuell wurden Versuche unternommen, DNA-Reparaturenzyme in Cremeform auf die Haut aufzutragen, um so die erhöhte Lichtempfindlichkeit der Patienten und die durch UV-Strahlung verursachten DNA-Schäden in der Haut zu reduzieren. Allerdings ist die therapeutische Effektivität dieser Therapie bei CS-Patienten nicht gesichert.

In den letzten Jahren sind einige molekulare Defekte, die dem CS zugrunde liegen, aufgeklärt worden. Hierdurch ergaben sich wichtige Rückschlüsse auf die Bedeutung der beteiligten Gene für das Verständnis des normalen Alterungsprozesses, die im Folgenden besprochen werden.

Ursächliche Gene und ihre Funktion

Zwei Gene wurden identifiziert, deren Produkte als Komponenten der komplexen RNA-Polymerasen wesentlich sind und deren jeweiliger Defekt die Erkrankung CS hervorrufen kann: CSA (CS-Komplementationsgruppe Typ A) und CSB (CS-Komplementationsgruppe Typ B).

Das CSA-Gen wird auch als *ERCC8* („excision repair cross complementing group 8“), das CSB-Gen als *ERCC6* („excision repair cross complementing group 6“) bezeichnet [4, 6]. Bei 62% aller CS-Patienten liegen Mutationen im CSB-Gen, bei den restlichen Betroffenen im CSA-Gen vor [6]. Darüber hinaus können Mutationen der Gene *XPB* (XP-Komplementationsgruppe B), *XPD*

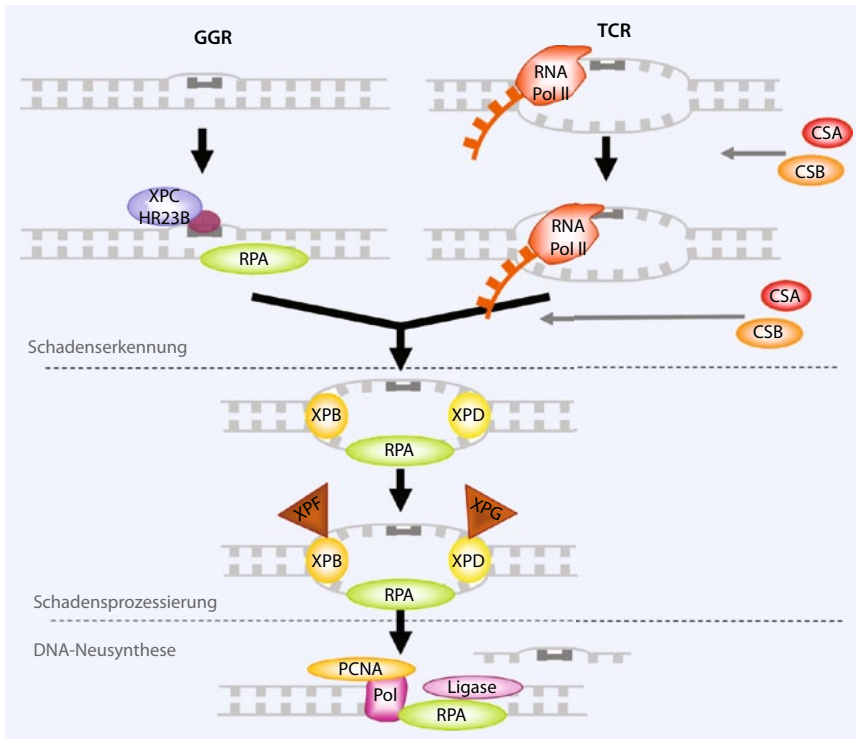


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Nucleotidexzisionsreparatur. Die Schadenserkennung während der Transkription (*TCR*) erfolgt unter Beteiligung der RNA-Polymerase II sowie der Proteine CSA und CSB. Die Schadenserkennung in den inaktiven genomischen Bereichen (*GGR*) wird u. a. durch den XPC-HR23B-Komplex bewerkstelligt. In der Schadensprozessierung wird die DNA entlang des Schadens mit Unterstützung der Proteine XPB, XPD und RPA („replication protein A“) entwunden und die geschädigte Stelle durch die Endonukleasen XPG und XPF exzidiert. Schließlich wird im Rahmen der DNA-Neusynthese das zuvor ausgeschnittene DNA-Fragment durch Polymerasen (*Pol*) mit Unterstützung des PCNA („proliferating cell nuclear antigen“) neu synthetisiert und durch eine Ligase mit dem restlichen DNA-Strang verbunden

(XP-Komplementationsgruppe D) und XPG (XP-Komplementationsgruppe G) eine Erkrankung auslösen, die dem CS ähnelt und als kombinierter XP-CS-Phänotyp bezeichnet wird. Allen 5 Genen, *CSA*, *CSB*, *XPB*, *XPD* und *XPG*, ist gemeinsam, dass deren Genprodukte in unterschiedlicher Art und Weise an der Nucleotidexzisionsreparatur (NER) beteiligt sind [8].

Nucleotidexzisionsreparatur

Die NER ist ein DNA-Reparaturmechanismus, der präferenziell „sperrige“, die Helixstruktur störende Mutationen beseitigt. Zu dieser Gruppe von Mutationen gehören beispielsweise sog. Cyclobutyl-Thymidindimere (CPD), die überwiegend durch ultraviolette Strahlung (UVB-Strahlung) verursacht werden [8].

Bezogen auf den Reparaturprozess lässt sich die NER in Schadenserkennung,

Schadensprozessierung und DNA-Neusynthese unterteilen (■ **Abb. 1**, [3, 8]).

Schadenserkennung

Es gibt 2 Arten von Schadenserkennungsmechanismen der NER: eine globale Genomreparatur (*GGR*) und eine auf die aktiven, genomischen Bereiche beschränkte transkriptionsgekoppelte Reparatur (*TCR*; ■ **Abb. 1**, [3, 7, 8]). Demnach sind Zellen von Patienten mit CS defekt in der *TCR* [2, 3, 4]. Vermutlich ist bei der *TCR* eine an den DNA-Schadstellen stockende RNA-Polymerase der eigentliche Schadenssensor. Zur Entfernung der stockenden RNA-Polymerase von der Schadensstelle sind die Proteine CSA und CSB entscheidend. Obwohl die Identifikation der Gene *CSA* und *CSB* durch Henning et al. bzw. Troelstra et al. schon mehr als 17 Jahre zurückliegt, sind deren genaue Funktionen bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Das *CSA*-Gen (5q12-q31) kodiert für ein

ungefähr 44 kDa großes Protein und besitzt eine Tryptophanaspartat(WD)-Repeat-Domäne. Proteine mit WD-Domänen, in denen sich Sequenzen von Tryptophan und Aspartat wiederholen, bilden eine große, inhomogene Familie, die z. B. Funktionen in der Transkription oder in der Signaltransduktion erfüllen.

Über das *CSA*-Protein ist bekannt, dass es sich sowohl an das *CSB*-Protein als auch an den basalen Transkriptionsfaktor TFIIH anlagern kann [3, 8].

Das Produkt des *CSB*-Gens (10q11) ist 168 kDa groß und gehört zur SWI/SNF-Proteinfamilie, die Veränderungen von Chromatinstrukturen bewerkstelligen können. Einige Domänen des *CSB*-Proteins weisen Ähnlichkeiten zu Helikasedomänen auf, obwohl eine explizite Helikasefunktion für das *CSB*-Protein bislang nicht nachgewiesen wurde. Es konnte aber gezeigt werden, dass das *CSB*-Protein in Assoziation mit DNA-Molekülen ATP hydrolysiert. Darüber hinaus kann sich das *CSB*-Protein auch direkt an *CSA* anlagern.

Schadensprozessierung

Auf die bereits dargestellte Schadenserkennung bei der NER folgt die Schadensprozessierung. Dieser Mechanismus und die darauffolgenden Schritte verlaufen bei *GGR* und *TCR* gleich. Durch Helikasen wird die DNA in 3'- und 5'-Richtung, ausgehend vom Schadensort, entwunden. An diesem Entwindungsprozess der DNA sind die Proteine XPB und XPD beteiligt, welche Helikasefunktionen besitzen und an den basalen Transkriptionsfaktor TFIIH angelagert sind. Trotz seiner Helikasefunktion wird das XPB-Protein weniger bei der DNA-Entwindung in der NER benötigt als bei der Transkriptionsinitiierung, wohingegen die Helikasefunktion von XPD direkt für die Entwindung der DNA in der NER notwendig ist [8]. Während des Entwindungsprozesses wird der einzelsträngige Bereich des unbeschädigten Strangs durch das Protein RPA („replication protein A“) geschützt. Wie bereits erwähnt, können Patienten mit Mutationen in den Genen *XPB* und *XPD* ein dem CS verwandtes Krankheitsbild entwickeln (kombinierter XP-CS-Phänotyp; [3]). Zellen von Patienten mit defektem XPB- und XPD-Protein können, genau wie Zellen

von Patienten mit defektem CSA- oder CSB-Protein, auch eine defekte TCR zeigen. Dies erscheint befremdlich, da doch die Hauptfunktion der Proteine XPB und XPD nicht in der transkriptionsgekoppelten Schadenserkennung, sondern in der darauffolgenden Schadensprozessierung liegt. Der durch Mutationen in den für die Proteine XPB oder XPD kodierenden Genen ausgelöste Defekt in der TCR lässt vermuten, dass diese Proteine eine zusätzliche Funktion in der transkriptionsgekoppelten Schadenserkennung oder in der Schnittstelle zur darauffolgenden Schadensprozessierung ausüben.

Nachdem die DNA entlang des Schadensorts bis auf ungefähr 100 Basenpaare entwunden ist, wird die Mutation innerhalb eines ungefähr 20 Nukleotide langen Einzelstrangs durch Endonukleasen ausgeschnitten. Dies wird hauptsächlich durch die Endonukleasen XPG und XPF bewerkstelligt.

DNA-Neusynthese

An diese Schadensprozessierung schließt sich letztendlich der Prozess der DNA-Neusynthese an (■ **Abb. 1**). Hier wird der durch die Endonukleasen entfernte Einzelstrang durch Polymerasen mit Unterstützung des PCNA-Proteins („proliferating cell nuclear antigen“) neu synthetisiert, indem der verbliebene komplementäre Einzelstrang als Matrize genommen wird. Im Anschluss erfolgt die Ligation des neu synthetisierten DNA-Stücks mit der restlichen DNA, um damit die ursprüngliche Integrität der DNA wiederherzustellen [3, 8].

Insgesamt lässt sich die NER als komplexer Reparaturmechanismus verstehen, in dem eine Vielzahl unterschiedlicher DNA-Schäden durch Exzision des schadhafte Bereichs entfernt werden können. Defekte in diesem Mechanismus können sowohl zu Xeroderma pigmentosum (XP), Trichothiodystrophie (TTD) als auch CS führen. Obwohl es sich bei allen 3 Erkrankungen um Syndrome mit Defekten der NER handelt und alle 3 Erkrankungen Zeichen vorzeitiger Alterung aufweisen, sind die jeweiligen spezifischen Symptome z. T. sehr heterogen. Dies deutet darauf hin, dass beispielsweise das CS noch weitere Defekte in anderen Bereichen aufweisen muss.

Funktionen außerhalb der NER

Transkriptionsaktivität

Der komplexe Phänotyp des segmentalen Progeriesyndroms CS mit seiner Vielzahl verschiedener Symptome ließ vermuten, dass CS-Proteine noch zusätzliche Funktionen außerhalb der NER haben könnten. Tatsächlich zeigte sich, dass das CSB-Protein sowohl an der Transkriptionsinitiierung als auch an der Transkriptionselongation beteiligt ist [3, 6, 8]. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass das Fehlen von funktionsfähigem CSB-Protein global die Transkriptionsaktivität reduziert. Das Protein CSB ist an der Transkriptionsinitiierung sowohl der ribosomalen RNA als auch der mRNA beteiligt. Welche Rolle die durch CSB verursachte Insuffizienz der Transkription auf die Entwicklung der verschiedenen Symptome hat, konnte bislang jedoch nicht abschließend geklärt werden.

Basenexzisionsreparatur

Ein weiteres Charakteristikum von CS-Zellen ist, dass in ihnen vermehrt reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und durch sie entstehende Produkte, wie beispielsweise 8-Oxo-Guanosin, sowie oxidative DNA-Schädigungen vorkommen. ROS können durch exogene Faktoren wie UV-Strahlung entstehen [4], aber auch endogen durch Stoffwechselprozesse, u. a. im Mitochondrium [1]. Es ist bekannt, dass die NER auch an der Reparatur von oxidativ induzierten DNA-Schäden beteiligt ist. Speziell für die Reparatur oxidativ induzierter Basenschäden steht der Zelle jedoch darüber hinaus ein eigenes Reparatursystem zur Verfügung, die Basenexzisionsreparatur (BER; [1, 9]). Ein großer Unterschied zur NER besteht darin, dass in der BER zuerst die geschädigte Base direkt entfernt wird. Dieser Schritt wird durch Glykosylasen vollzogen, welche die geschädigte Base von ihrer Ribose trennen [9]. Diese Ribose wird in darauffolgenden Schritten ebenfalls aus dem DNA-Strang entfernt [9]. Danach kommt es an dieser Stelle zum Einbau eines unbeschädigten Nukleotids („short patch BER“), oder die benachbarten Nukleotide werden auch noch ausgetauscht („long patch BER“). Es konnte gezeigt werden, dass das CSB-Protein sich an Enzyme der

medgen 2012 · 24:268–272
DOI 10.1007/s11825-012-0364-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Y. Kamenisch · M. Berneburg
Cockayne-Syndrom

Zusammenfassung

Das Cockayne-Syndrom (CS) ist eine seltene, autosomal-rezessive Erkrankung, charakterisiert durch vorzeitige Alterungssymptomatik mit Degeneration des zentralen Nervensystems, Verlust des subkutanen Fettgewebes und Kachexie. Auslöser dieser Erkrankung sind autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im CSA- und CSB-Gen. Im Zellkern sind das CSA- und das CSB-Protein sowohl an der DNA-Reparatur als auch der Transkription beteiligt. Außerhalb des Zellkerns schützen die CS-Proteine im Mitochondrium vor oxidativ induzierten mitochondrialen (mt) DNA-Schäden und spielen somit möglicherweise eine wichtige Rolle beim altersbedingten Verlust des subkutanen Fettgewebes. Damit ist das CS nicht nur wichtig als Modellerkrankung zur Untersuchung molekularer Mechanismen der DNA-Reparatur, sondern auch für das Verständnis der Ursachen des Alterungsprozesses.

Schlüsselwörter

DNA-Reparatur-Erkrankungen · Progerie · DNA-Schäden · Kachexie · Alterung

Cockayne syndrome

Abstract

Cockayne syndrome (CS) is a rare autosomal recessive disease characterized by progeria, degeneration of the central nervous system, loss of subcutaneous fat and cachexia. The condition is caused by autosomal recessive mutations in the CSA and CSB genes. Within the nucleus, the CSA and CSB proteins are involved in DNA nucleotide excision repair and transcription. Outside the nucleus, CS proteins function in the protection of mitochondrial (mt) DNA from oxidative damage and may therefore play an important role in the aging-associated loss of subcutaneous fat tissue. CS is thus not only an important model disease for studying the effects of defective DNA repair mechanisms, but also for the further understanding of the aging process.

Keywords

DNA repair-deficiency disorders · Progeria · DNA damage · Cachexia · Aging

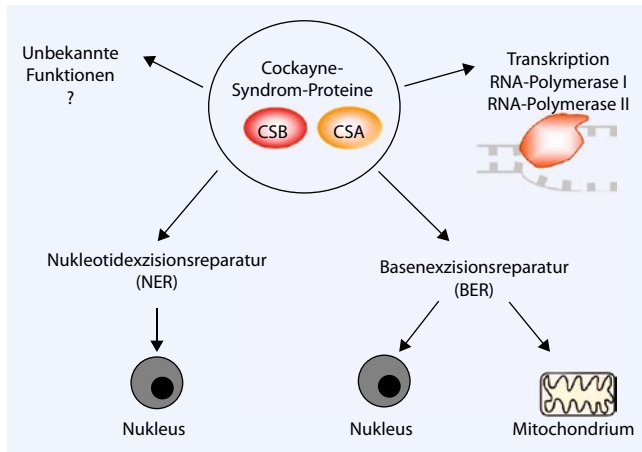


Abb. 2 ▲ Funktionen der Cockayne-Syndrom-Proteine. CSA und CSB haben Reparaturfunktionen: Sie sind an der transkriptionsgekoppelten NER im Zellkern beteiligt und an der Basenexzisionsreparatur sowohl im Zellkern als auch im Mitochondrium, darüber hinaus an der Transkription von Genen durch die RNA-Polymerase I und II

BER anlagert, beispielsweise die Glykosylase-8-Oxoguanosinglykosylase oder die Endonuklease APE1 [6].

Somit wurde gezeigt, dass CS-Proteine auch außerhalb der NER zusätzliche Funktionen in der BER sowie in der Transkription haben (■ Abb. 2). Dies ist insofern von besonderer funktioneller Relevanz, da oxidativ induzierte DNA-Schäden eine zentrale Rolle im normalen wie auch im vorzeitig verlaufenden Alterungsprozess spielen. Die Tatsache, dass Zellen von Patienten mit CS sowohl in der NER als auch der BER im Nukleus defekt sind, weist damit darauf hin, dass diese Defekte eine entscheidende Rolle in der Entstehung der progeroiden Symptomatik beim CS spielen. Weiter stellt sich aber auch die Frage, ob nur nukleäre Defekte ursächlich beteiligt sind oder ob in Mitochondrien von CS-Zellen ebenfalls altersrelevante Mechanismen gestört sind.

Rolle in den Mitochondrien

Eine Hauptfunktion der Mitochondrien ist die Energiegewinnung durch Regeneration von ATP. Durch eine Reihe von gekoppelten Redoxprozessen während der oxidativen Phosphorylierung wird im mitochondrialen Intermembranraum ein Protonengradient aufgebaut, der letztendlich zur Synthese von ATP aus ADP und Phosphat genutzt wird. Gerade neuronales Gewebe ist auf die ständige Energieversorgung durch die Mitochondrien an-

gewiesen, und mitochondriale Defekte stehen in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. der Parkinson-Erkrankung [1].

Mitochondrien besitzen ein eigenes Genom, das sich in der mitochondrialen Matrix befindet. Allerdings ist nur ein kleiner Teil der mitochondrialen Proteine auch in der mtDNA kodiert. Der Großteil der mitochondrialen Proteine wird vom Zellkern kodiert. Mitochondriale Erkrankungen, die Mitochondriopathien, beruhen auf Defekten der nukleären DNA oder mtDNA. Viele Mitochondriopathien zeigen Merkmale des vorzeitigen Alterns, insbesondere neurodegenerative Symptome. Allerdings beeinträchtigen nicht nur Keimbahnmutationen der mtDNA, sondern auch im Lauf des Lebens anfallende mitochondriale Mutationen, z. B. induziert durch ROS, die Funktionsfähigkeit der Mitochondrien [1, 4]. Es konnte gezeigt werden, dass die Proteine CSA und CSB vor altersabhängigen und ROS-bedingten mtDNA-Mutationen schützen können. Fehlen funktionsfähige CS-Proteine, kommt es zu einem vorzeitigen Abbau des subkutanen Fettgewebes, der mit einem starken Anstieg mitochondrialer Mutationen im verbleibenden subkutanen Fettgewebe einhergeht [5].

In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die Proteine CSA und CSB nach dem Auftreten oxidativer Schäden direkt ins Mitochondrium rekrutiert werden und dort in einem Komplex mit

mtDNA und Proteinen der BER vorliegen [5]. Die Funktion außerhalb des Zellkerns – Unterstützung mitochondrialer Reparatursysteme und somit Schutz vor mtDNA-Mutationen – konnte sowohl für CSA als auch für CSB belegt werden (■ Abb. 2). Darüber hinaus konnten nachfolgende Arbeiten durch den Nachweis eines Autophagiedefekts von CSB-Zellen erste Hinweise auf zellulärer Ebene liefern, wie der altersbedingte Verlust des subkutanen Fettgewebes vermittelt wird.

Ausblick

Da es sich sowohl beim physiologischen Alterungsprozess als auch bei progeroiden Erkrankungen wie dem CS um komplexe Veränderungen handelt, die eine Vielzahl von Organsystemen betreffen, verwundert es nicht, dass an der Alterung beteiligte Proteine auch in mehr als einen zellulären bzw. molekularen Prozess eingreifen. Neuere Arbeiten deuten auf eine Rolle der CS-Proteine beim altersbedingten Verlust von subkutanem Fettgewebe hin. Der Verlust des subkutanen Fettgewebes wird nicht nur bei CS-Patienten, sondern auch während des normalen Alterungsprozesses regelhaft beobachtet. Wenn sich bestätigen sollte, dass die mitochondriale Funktion der CS-Proteine auch beim physiologischen Altern relevant ist, wäre dies ein weiteres Beispiel dafür, dass seltene Erkrankungen mit klar definiertem genetischem Hintergrund wichtige Modelle für die Untersuchung von allgemeinen Merkmalen und häufigen Erkrankungen darstellen können, die für die gesamte Gesellschaft von Bedeutung sind.

Fazit für die Praxis

- Das seltene Cockayne-Syndrom ist ein segmentales Progeriesyndrom.
- Zu den Symptomen gehören u. a. dysproportionierter Kleinwuchs, mentale Retardierung, sensorineuronale Degeneration, Photosensitivität der Haut und Verlust des subkutanen Fettgewebes.
- Ursächlich sind in den meisten Fällen autosomal-rezessiv vererbte Mutationen in den Genen CSA und CSB.
- Die Proteine CSA und CSB finden sich im Nukleus und in den Mitochondrien.

- Sie sind an der Nukleotidexzisionsreparatur (NER) und Transkriptionsregulation beteiligt, weitere Funktionen werden noch erforscht.

Korrespondenzadresse

M. Berneburg

Molekulare Onkologie und Alterung
 Universitäts-Hautklinik
 Eberhard-Karls-Universität
 Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen
 Mark.Berneburg@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

- Berneburg M, Kamenisch Y, Krutmann J (2006) Repair of mitochondrial DNA in aging and carcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci* 5:190–198
- Berneburg M, Krutmann J (2000) Photoimmunology, DNA repair and photocarcinogenesis. *J Photochem Photobiol B* 54:87–93
- Berneburg M, Lehmann AR (2001) Xeroderma pigmentosum and related disorders: defects in DNA repair and transcription. *Adv Genet* 43:71–102
- Kamenisch Y, Berneburg M (2009) Progeroid syndromes and UV-induced oxidative DNA damage. *J Invest Dermatol Symp Proc* 14:8–14
- Kamenisch Y, Foustieri M, Knoch J et al (2010) Proteins of nucleotide and base excision repair pathways interact in mitochondria to protect from loss of subcutaneous fat, a hallmark of aging. *J Exp Med* 207:379–390
- Knoch J, Kamenisch Y, Kubisch C, Berneburg M (2012) Rare hereditary diseases with defects in DNA-repair. *Eur J Dermatol* 22:443–455
- Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R et al (2005) DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 120:497–512
- Nouspikel T (2009) DNA repair in mammalian cells: Nucleotide excision repair: variations on versatility. *Cell Mol Life Sci* 6:994–1009
- McCullough AK, Dodson ML, Lloyd RS (1999) Initiation of base excision repair: glycosylase mechanisms and structures. *Annu Rev Biochem* 68:255–285

Ärzte Zeitung digital: Heute lesen, was morgen in der Zeitung steht

Im Publikumsbereich erfreuen sich App-Ausgaben von Zeitungen und Zeitschriften wachsender Beliebtheit. Ab sofort ist auch Deutschlands einzige Tageszeitung für Ärzte in diesem Format erhältlich: die „Ärzte Zeitung digital“.

„Ärzte Zeitung digital“ bietet gesundheitspolitische Nachrichten, Kommentare, Hintergründe zu Medizin und wirtschaftlichen Themen rund um die Praxis – im übersichtlichen und intuitiven Lesemodus, optimiert für den Tablet-Computer. Die Vorteile für Leser der App-Ausgabe der „Ärzte Zeitung“:

- Die Ausgabe ist schon am Vorabend verfügbar, Leser können damit die Nachrichten des kommenden Tages bequem auf dem Sofa empfangen.
- Wichtige Nachrichten werden als „Breaking News“ direkt auf das Tablet geleitet und lassen sich über die sogenannte News-lasche anzeigen.
- Die App ist so konzipiert, dass die gesamte Ausgabe im Hintergrund heruntergeladen werden kann. Anders als im Internet ist es für Leser dann möglich, sich offline durch die Ausgabe zu „blättern“, ohne Wartezeiten beim Durchklicken auf einer Website.
- Die alten Ausgaben bleiben zwei Wochen auf dem Tablet-PC verfügbar.

„Ärzte Zeitung digital“ ist Teil des e.Med-Pakets von Springer Medizin. Zugänglich ist die App über den iTunes-Store von Apple - allerdings nur für registrierte Nutzer von Springer Medizin, die e.Med für 30 Tage kostenlos testen wollen, oder für e.Med-Abonnenten - und zwar ohne weitere Zusatzkosten. Die Version für Android-Tablets wird Anfang 2013 verfügbar sein.



Abonnenten des e.Med-Pakets haben Zugriff auf rund 500 Fortbildungskurse in der e.Akademie, auf die Volltexte von mehr als 400 deutschsprachigen und internationalen Zeitschriften in der e.Bibliothek, auf einen Web-baukasten für die Praxiswebsite und ein Print-Abo einer Springer-Fachzeitschrift nach Wahl (plus Versandkostenpauschale). Das e.Med-Paket kostet 33,25 Euro im Monat.

Anmeldung zum kostenlosen e.Med-Testzugang: www.springermedizin.de/eMed/

Mehr Info zur App „Ärzte Zeitung digital“: www.springermedizin.de/tablet

Quelle: Ärzte Zeitung