

hautnah 2021 · 20:150–154
<https://doi.org/10.1007/s12326-021-00452-8>
 Angenommen: 7. Juli 2021
 Online publiziert: 16. Juli 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Christian Posch^{1,2}

¹ Department of Dermatology and Allergy, School of Medicine, German Cancer Consortium (DKTK), Technical University of Munich, München, Deutschland

² Faculty of Medicine, Sigmund Freud University Vienna, Wien, Österreich

Wie Hautalterung und Hautkrebs zusammenhängen

Alterung und die damit verbundenen altersassoziierten Erkrankungen werden oft als unausweichliche Konsequenz angesehen, ähnlich den vermeintlich schicksalhaften Ausgängen einer Blinddarmentzündung im 18. Jahrhundert. Dieser Vergleich mag auf den ersten Blick hinken, auf den zweiten Blick ist er verblüffend passend: Erkenntnisse zu Anatomie, Infektionskrankheiten und deren Behandlung haben die *Seitenkrankheit* des vormaligen Jahrhunderts zu einer behandelbaren Erkrankung gemacht, deren Mortalität von vormals 100 % auf heute nahezu 0 % gefallen ist.

Der Alterungsprozess ist ein komplexer biologischer Prozess, der in den letzten Jahren zunehmend besser verstanden wird. Was mit Langlebigkeitsgenen in Zellkulturen und mit ersten genetischen Tests im Fadenwurm *C. elegans* begann, ist heute humane Realität der Biogerontologie: Es gibt eine Biologie des Alterns, diese Biologie ist modifizierbar, und wir haben die Technologie, solche Modifikationen auch umzusetzen [1].

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass es hierbei *nicht* um Dermatokosmetik geht, nein, es geht um die grundlegenden biologischen Prozesse der Alterung (Biogerontologie), die für Erkrankungen der Haut prädisponieren. Dieser Artikel fokussiert auf den Zusammenhang von Hautalterung und Hautkrebs. Der klinisch-kosmetische Phänotyp der gealterten Haut ist sekundär, wird jedoch grundsätzlich ebenso durch gezielte Interventionen der Biogerontologie adressiert. Der enge Zusammenhang von biologischen Alterungsprozessen und dem damit verbundenen Risiko der Tumorentstehung

ist nicht nur in zahlreichen epidemiologischen Studien belegt, er wird auch im Vergleich der „Hallmarks of Cancer“ mit den „Hallmarks of Aging“ deutlich ([2, 3]; **Abb. 1**).

Hallmarks of Aging und Hautkrebs

Trotzdem Alterung als allgegenwärtiges Phänomen präsent ist, kämpft die Wissenschaft bis heute mit einer umfassend gültigen Definition des Alterns:

„Alterung ist assoziiert mit einer generallisierten Abnahme aller physiologischen Funktionen, und es ist wahrscheinlich, dass wir in den Lebensjahren 30–70 zwischen 25 und 30 % der meisten funktionellen Kapazitäten einbüßen“ [4].

„Ein mit der Zeit zunehmender Verlust der Aufrechterhaltung homöostatischer Prozesse, der zu Funktionsverlust und erhöhtem Risiko für Tod und Erkrankung führt“ [5].

„Alterung ist ein komplexer, multifaktorieller Prozess, der mit der Zeit zum molekularen und zellulären Abbau der Gewebefunktionen führt und damit Organismen gebrechlich und anfällig für Krankheit und Tod macht“ [6].

Eines haben diese drei aus dem Englischen übersetzte Definitionen gemeinsam: Keine ist sonderlich ansprechend oder wünschenswert. Letztere bahnt den Weg zu den (derzeit) 9 Kernelementen des Alterns, den sogenannten „Hallmarks of Aging“. Im Folgenden sollen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, einige jener Hallmarks besprochen werden, die inhaltliche Gemeinsamkeiten mit den „Hallmarks of Cancer“ haben

(**Abb. 1**). Zuletzt soll auf den Zusammenhang von Alterung und Entzündung, der zunehmend unter dem Begriff *Inflammaging* zusammengefasst wird, eingegangen werden.

Genomische Instabilität

Dass genetische Aberrationen die Entstehung von Hauttumoren begünstigen, ist hinlänglich bekannt. Sowohl bei Keratinozytenkarzinomen wie auch beim Melanom wurde die schrittweise Zunahme von vor allem Punktmutationen, aber auch anderen genetischen Veränderungen wie Deletionen, Insertionen, Duplikationen u. a. in der Progression von Vorläuferläsionen zu manifesten Tumorerkrankungen nachgewiesen [7, 8]. Die Grundlagen für die Entstehung solcher genetischen Schäden liegen sowohl in Mechanismen der (intrinsischen) genomischen Instabilität gealterter Hautzellen wie auch (extrinsischer) Noxen wie UV-Strahlung und topischer Karzinogene wie Teer oder Arsen. Zu den wichtigsten intrinsischen Faktoren, die zu genomischer Instabilität beitragen gehören DNA-Replikationsfehler, spontane hydrolytische Reaktionen sowie Veränderungen durch reaktive Sauerstoffspezies [2].

Epidemiologische Zahlen zum Keratinozytenkarzinom wie auch zum Melanom belegen, dass hohes Alter der größte Risikofaktor für die Entstehung dieser Hauttumoren ist. Die Grundlage für diese epidemiologische Beobachtung legen wir jedoch bereits in der ersten Lebenshälfte. So führen extrinsische Faktoren und hier vor allem akut toxische UV-Schäden in jungen Jahren zu einem mess-

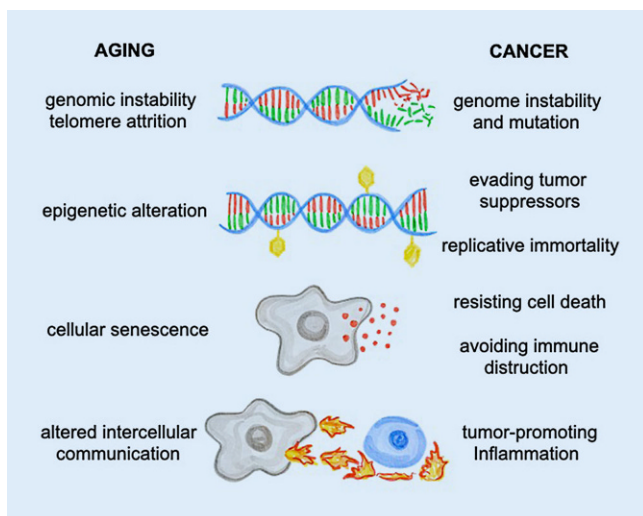


Abb. 1 ▲ Die Gegenüberstellung einiger Hallmarks of Aging und Hallmarks of Cancer zeigt Überlappungen typischer Charakteristika beider biologischer Prozesse. In diesem Artikel wird auf vier altersassoziierte Veränderungen genauer eingegangen: genetische Schäden, epigenetische Modifikationen, Seneszenz und gestörte interzelluläre Kommunikation. Für eine Übersicht aller Hallmarks of Cancer und Hallmarks of Aging sowie deren detaillierte Nachlese empfehlen sich die Literaturstellen [2] und [3]

bar erhöhten Melanomrisiko und chronisch-kumulative UV-Schäden typischerweise zu (Vorläufer-)Keratinozytenkarzinomen. Beide Tumorentitäten sind vor allem in der zweiten Lebenshälfte prävalent.

» Hohes Alter ist der größte Risikofaktor für das Entstehen von Keratinozytenkarzinomen und Melanomen

Genomische Schäden werden vom Körper laufend korrigiert. Viele dieser Mechanismen werden unter dem Begriff der DNA-Damage-Response (DDR) zusammengefasst. Sowohl in der Altersforschung wie auch in der Dermatooonkologie sind prophylaktische Strategien zur Förderung des DDR keine Neuigkeit: Nicotinamid (NAM), ein Vitamin-B3-Analog und essenziell für die Synthese von Nicotinamid Adenin Dinucleotid (NAD⁺) kann zur Chemoprophylaxe bei Patienten mit >2 Keratinozytenkarzinomen eingesetzt werden, und findet auch in der aktuell gültigen S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ Erwähnung. Die Wirksamkeit von NAM scheint, unter anderem, über Sirtuin/PARP1-vermittelte Steige-

rung von DNA-Reparaturmechanismen mediiert zu werden [9]. In der Altersforschung werden verschiedene NAD⁺ Booster und Vertreter der Sirtuin-Proteinfamilie intensiv beforscht, da diese sowohl in der DDR, aber auch in die altersabhängige Regulation des Energiehaushalts der Zelle involviert sind. SIRT1 ist zudem eines der meistuntersuchten Langlebigkeitsgene [1].

Epigenetische Alterationen

Ein weiteres Merkmal der Alterung sind epigenetische Alterationen, also jene Modifikationen, die die DNA nicht direkt verändern, jedoch die Expression entsprechender Gene hoch- bzw. herabregulieren. Dies kann zum Beispiel durch DNA-Methylierung, Histonmodifikationen, Chromatinveränderungen und „small non-coding“ RNAs erfolgen [10]. Die Zugabe oder Wegnahme von Methylgruppen (Methylierung) wird heute in der Altersforschung vor allem diagnostisch genutzt. Die systematische und globale (also über das gesamte Genom angewandte) Analyse epigenetischer Veränderungen hat gezeigt, dass Methylierungsmuster mit hoher Genauigkeit sowohl das chronologische Alter (also die Lebensjahre) als auch die Wahrscheinlichkeit, an bestimm-

ten Erkrankungen zu sterben (also im weitesten Sinne das biologische Alter), vorhersagen können [11].

Der wesentliche Unterschied zu Alterationen der DNA selbst ist, dass epigenetische Veränderungen dynamisch, zu einem großen Teil reversibel und zum Vorteil der Gesundheit verändert werden können. Auch in Hauttumorzellen finden sich typische epigenetische Veränderungen, wie die Hypermethylierung der Promotorregionen von *PTEN* und *CDKN2A* (kodierend für p16), zwei tumorsuppressiven Genen, die damit geringer exprimiert werden und in Melanozyten sowohl die Melanomentstehung als auch Tumorprogression begünstigen [12]. Einige epigenetische Alterationen können bereits heute prognostisch, diagnostisch als auch therapeutisch in der (Dermato-)Onkologie genutzt werden. Prominente Vertreter epigenetischer Medikamente sind die Histon-Deacetylase(HDAC)-Inhibitoren, die bereits in einigen Tumorentitäten Anwendung finden und derzeit zur Behandlung des PD-(L)1-refraktären Merkel-Zell-Karzinoms klinisch erprobt werden (NCT04393753).

» Einige epigenetische Alterationen sind dynamisch und können zum Vorteil der Gesundheit verändert werden

Die beiden erwähnten Gene *PTEN* als auch *CDKN2A* spielen nicht nur in der Tumorbiologie eine zentrale Rolle, sondern sind auch eng mit biologischen Prozessen der Alterung verbunden. Der schädliche Einfluss epigenetischer Veränderungen im Alter nimmt nach heutigem Wissensstand vor allem Einfluss auf den Pool an Stammzellen und reduziert damit das regenerative Potenzial eines Organs oder Organismus [10]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass ein junges Epigenom tumorprotektiv ist [13]. Bereits heute können wir durch einfache Maßnahmen unser Epigenom effektiv zu unseren Gunsten beeinflussen, indem wir nicht rauchen, einen aktiven Lebensstil pflegen und Kalorien reduzieren [4, 5, 8].

Zelluläre Seneszenz

Seneszenz beschreibt per Definition einen irreversiblen Zellzyklusarrest. Dieser kann durch unterschiedliche Prozesse induziert werden. Der prominenteste ist die replikative Seneszenz, also jener Zellzyklusarrest, der eintritt, wenn die maximale Zahl an Zellreplikationen erreicht ist. Dieses Zellteilungslimit wird auch gerne nach dem Erstbeschreiber als Hayflick-Limit bezeichnet und ist wesentlich durch den Verlust der Telomerintegrität bedingt. Heute werden neben der replikativen Seneszenz auch die onkogeninduzierte Seneszenz, Seneszenz durch oxidativen Stress oder DNA-Schäden und verschiedene Formen der Präseneszenz unterschieden [14].

Seneszenz ist ein zweiseitiges Schwert: Zum einen kann Seneszenz ein wichtiger Schutzmechanismus sein, um protumorigene DNA-Schäden einzudämmen und damit Krebsentstehung zu verhindern, zum anderen können seneszente Zellen einen proinflammatorischen Phänotyp ausbilden, der zum Teil wiederum protumorigene Effekte auf Nachbarzellen wie auch den gesamten Organismus ausüben kann [14]. In der Dermatoonkologie wie auch der Dermatologie allgemein ist Seneszenz omnipräsent. Man denke nur an die größtenteils kräftige Expression des Seneszenzmarkers p16 in Naevi, in denen ein protumorigener Stimulus wie eine BRAF- oder NRAS-Mutation durch das zelluläre Seneszenzprogramm unterbunden wird, wie auch an die klinischen Zeichen der durch seneszente Zellen veränderten Altershaut.

Weiters ist jedem Mediziner und jeder Medizinerin das Phänomen der Immunseneszenz bekannt, also (meist) altersassoziierte Veränderungen des Immunsystems, die die reduzierte Dynamik, Reagibilität und Funktionalität einer Immunantwort bei älteren Menschen ausmachen [15]. Der zentrale Stellenwert des Immunsystems in der Tumorbekämpfung ist dank effektiver Immuntherapien kaum deutlicher als heute und kann durch das Konzept der drei „E’s: Elimination – Equilibrium – Escape“ veranschaulicht werden [16]. Gelingt es dem funktionalen Immunsystem, Tumorzellen

hautnah 2021 · 20:150–154 <https://doi.org/10.1007/s12326-021-00452-8>
© Der/die Autor(en) 2021

C. Posch

Wie Hautalterung und Hautkrebs zusammenhängen

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die Wissenschaft um biologische Prozesse der (Haut-)Alterung enorm an Fahrt aufgenommen. Alterung und die damit assoziierten Erkrankungen werden nicht mehr als unausweichliches Schicksal angesehen, sondern als ein hochkomplexes System, in das dank moderner Technologien Einblick genommen werden kann und das zum Vorteil der Gesundheit manipuliert werden kann. Botox und Filler haben im Feld der Biogerontologie keinen Stellenwert, denn es geht um grundlegende biochemische Mechanismen der zellulären und organismalen Alterung – und deren Eindämmung. Der nachfolgende Artikel bewegt sich im Spannungsfeld einiger typischer Charakteristika des Alterns und der Karzinogenese mit dem Ziel, Gemeinsamkeiten und Überlappungen

aufzuzeigen, die in Zukunft medizinisch genutzt werden könnten. Hierbei müssen gesamtgesundheitliche Ansätze, die vor allem das Ziel der Tumorbekämpfung haben, von individuellen Therapiekonzepten unterschieden werden, die das Ziel verfolgen, eine manifeste Hauttumorerkrankung zu behandeln. Beide Konzepte haben ihren Stellenwert. Vier Kernelemente der (Haut-)Alterung sollen genauer beleuchtet werden: genomische Instabilität, epigenetische Modifikationen, Seneszenz und gestörte interzelluläre Kommunikation.

Schlüsselwörter

Prävention · Biogerontologie · Seneszenz · DNA-Schäden · Therapie

How Skin Aging and Skin Cancer Are Intertwined

Abstract

Research in the field of biogerontology has gained momentum in recent years. Rather than being unavoidable fate, mechanisms of (skin) aging are now being looked at as a complex system of biochemical processes. Thanks to modern technology, we are now able to not only observe and monitor such biological changes, but also manipulate them in our favor. Botox and fillers have no place in biogerontology. It is all about cellular and organismal aging—and how to stop it. The following article investigates how some of the hallmarks of aging and cancer are intertwined. Biogerontology and cancer research aim at understanding these overlapping aspects to

be able to use them medically. In this context it is important to distinguish measures of public health, which try to optimize tumor prevention on a large scale, from personalized treatment strategies in patients with active (skin) cancer. Both concepts are equally important for optimized health care. Four hallmarks of (skin) aging are discussed in more detail, including genomic instability, epigenetic modification, senescence and altered intercellular communication.

Keywords

Prevention · Biogerontology · Senescence · DNA damage · Treatment

len frühzeitig zu erkennen und zu eliminieren, kann der Tumorentstehung effektiv entgegengewirkt werden.

Nehmen die Reagibilität und Funktionalität der Immunantwort jedoch ab oder werden diese durch Defense-Strategien der Tumorzelle wie durch die Expression von Immuncheckpoint-Molekülen verhindert, kann es zur Entstehung von Tumoren kommen. Eindrücklich können moderne Immuncheckpoint-Inhibitoren (Anti-CTLA4, Anti-PD-[L]1) in der Melanom-, Merkel-Zell-Karzinom- und Keratinozytenkarzinom-Therapie zei-

gen, welches Potenzial durch das Wissen um diese Mechanismen therapeutisch genutzt werden kann.

Wie kaum ein anderes Beispiel zeigt die Schlüsselrolle eines funktionalen Immunsystems das Potenzial all jener Interventionen auf, die darauf ausgerichtet sind, Seneszenz zu verhindern, rückgängig zu machen oder zumindest in ihrem Fortschreiten zu verlangsamen. Verschiedene Ansätze werden bereits geprüft, am vielversprechendsten erscheinen Konzepte mit dem Ziel der Entwicklung von Senolytics, also Medi-

kamenten, die bereits seneszente Zellen eliminieren sollen [17, 18].

Veränderte interzelluläre Kommunikation und protumorigene Inflammation – Inflammaging

Mit der Hautalterung treten durch eine Vielzahl endogen und exogen getriggert Prozesse Veränderungen des Gewebemikromilieus und der Zell-Zell-Interaktion auf. Diese resultieren in reduzierte mechanische Resilienz und reduzierte funktionelle Eigenschaften, die mit dem klinischen Zeichen der Altershaut verbunden werden. Ein oftmals unterschätzter Cofaktor ist ein schwelender proinflammatorischer Phänotyp geschädigter und gealterter Zellen, der gerne unter dem Sammelbegriff des *Inflammaging* zusammengeführt wird [19].

Inflammaging kann viele Ursachen haben: Die Ansammlung proinflammatorischer Gewebeschäden über die Zeit, ineffiziente Immunantworten, die nicht in der Lage sind, Pathogene abzuräumen, proinflammatorische seneszente Zellen (also Zellen mit dem sog. „senescence associated secretory phenotype“, SASP) und dysfunktionale Mito- und Autophagie [2, 20]. Eine der gemeinsamen Endstrecken dieser Auslöser ist die verstärkte Aktivierung des NLRP3-Inflamosoms, das Dermatologinnen und Dermatologen durch die genetisch bedingten, inflammatorischen Erkrankungen wie dem Muckle-Wells-Syndrom oder anderen Cryoporin-assoziierten periodischen Syndromen bestens bekannt ist [21].

NLRP3 aber auch NF-kappaB und weitere proinflammatorische Signalwege führen zu vermehrter Produktion unterschiedlicher Mediatoren wie IL-1, IL-6, TNF α und Interferone. Die meist subklinische, jedoch dauerhafte Entzündung resultiert in eine systemische Suszeptibilität für chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Arteriosklerose, aber ebenso in lokoregionäre Aberrationen des Gewebemikromilieus und gewebständigen Immunsystems, die für die Entstehung von Hauttumoren prädisponieren können [22]. Sowohl die erwähnten proinflammatorischen Media-

toren wie auch direkte, über „gap junctions“ vermittelte Zell-Zell-Kontakte führen zum Phänomen des *ansteckenden Alterns* und damit zur langsamen Ausbreitung gealterter Zellen und dem kontinuierlichen Verlust der Gewebsintegrität und Gewebefunktionalität [23]. Die gestörte Architektur der Haut wiederum wird als ein zentraler Faktor in der neoplastischen Transformation von Zellen zunehmend besser verstanden [24].

Conclusio

Selbst wenn, in Analogie zur Appendizitisbehandlung, 0% Mortalität durch Hauttumoren zwar Ziel, jedoch nicht absehbare Wirklichkeit sind, weisen Daten aktueller Alternsforschung auf die nächsten großen medizinischen und gesellschaftlichen Durchbrüche, aber auch Herausforderungen hin: In den nächsten Jahrzehnten werden Interventionen entwickelt werden, die Alterungsprozesse in ihren Grundzügen erfassen und damit in einem ersten Schritt zu einer Verbesserung und Verlängerung der Gesundheitsspanne der Haut führen.

Die Wirkung dieser Interventionen erfasst die Gesamtheit aller alternsassoziierter Hautmorbidity wie Fragilität, reduzierte Barrierefunktion, Wundheilungsstörungen, und ebenso Hautkrebs. Der Haut kommt in diesem Zusammenhang ein besonderer Stellenwert in der Biogerontologie zu, denn sie ist in vielerlei Hinsicht das ideale Organ zur systematischen Forschung: Sie ist leicht zugänglich, leicht zu untersuchen und in großen Mengen vorhanden.

» Als Grenzzone zur Umwelt ist die Haut zahlreichen exogenen Karzinogenen ausgesetzt

Als Grenzzone zur Umwelt ist die Haut zahlreichen exogenen Karzinogenen ausgesetzt. Selbst wenn intrinsische protumorigene Prozesse in Zukunft besser verstanden und auch prophylaktisch behandelt werden können, wird das Risiko der exogen getriggerten Karzinogenese wohl nie vollständig reduziert werden können. Demographische Veränderungen werden zudem dazu beitragen,

dass wir in näherer Zukunft mit einem deutlichen Anstieg vor allem von Keratinozytenkarzinomen zu rechnen haben.

Daraus ergibt sich, dass die beste Vorsorge vieler Hauttumoren die Reduktion von exogenen Noxen, allen voran UV-induzierter Schäden darstellt. In diesem Zusammenhang sind Berichte über möglicherweise karzinogene Substanzen in Sonnencremes wenig förderlich und verzerren die Wahrnehmung des evidenzbasierten, positiven Effekts des Sonnenschutzes zur Primärprophylaxe vieler Hauttumoren.

Langfristig sollte es gelingen, viele Formen des Hautkrebses in ihrer Zahl als auch Schwere durch die gezielte Beeinflussung extrinsischer und intrinsischer Risikofaktoren verringern zu können. In weiteren Schritten wird dieser Primärprävention die Reparatur und Umkehr alternsassoziierter Schäden und Erkrankungen folgen. Zugleich ist die vollständige Elimination aller Hauttumoren unwahrscheinlich. Zweifelsfrei ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, moderne Tumorthherapie weiterzuentwickeln und zu verbessern, um im Anfall auf effektive und personalisierte Behandlungskonzepte zurückgreifen zu können.

Korrespondenzadresse

Dr. Christian Posch

Department of Dermatology and Allergy, School of Medicine, German Cancer Consortium (DKTK), Technical University of Munich München, Deutschland
christian.posch@tum.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Posch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Howitz KT et al (2003) Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425:191–196
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013) The hallmarks of aging. *Cell* 153:1194–1217
- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–674
- Barbieri E et al (2015) The pleiotropic effect of physical exercise on mitochondrial dynamics in aging skeletal muscle. *Oxid Med Cell Longev* 2015:917085
- Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A (2012) The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 61:1315–1322
- Carmona JJ, Michan S (2016) Biology of healthy aging and longevity. *Rev Invest Clin* 68:7–16
- Shain AH et al (2015) The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. *N Engl J Med* 373:1926–1936
- Di Nardo L et al (2020) Molecular genetics of cutaneous squamous cell carcinoma: perspective for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34:932–941
- Bielach-Bazyluk A et al (2021) Sirtuin 1 and skin: implications in intrinsic and extrinsic aging—A systematic review. *Cells* 10:813
- Braga DL, Mousovich-Neto F, Tonon-da-Silva G, Salgueiro WG, Mori MA (2020) Epigenetic changes during ageing and their underlying mechanisms. *Biogerontology* 21:423–443
- Levine ME et al (2018) An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging* 10:573–591
- Micevic G, Theodosakis N, Bosenberg M (2017) Aberrant DNA methylation in melanoma: biomarker and therapeutic opportunities. *Clin Epigenet* 9:34
- Zhang W, Qu J, Liu G-H, Belmonte JCI (2020) The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21:137–150
- Sun Y, Coppe JP, Lam EW (2018) Cellular senescence: the sought or the unwanted? *Trends Mol Med* 24:871–885
- Moro-García MA, Alonso-Arias R, López-Larrea C (2012) Molecular mechanisms involved in the aging of the T-cell immune response. *Curr Genomics* 13:589–602
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD (2004) The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol* 22:329–360
- Carpenter VJ, Saleh T, Gewirtz DA (2021) Senolytics for cancer therapy: is all that glitters really gold? *Cancers* 13:723
- Birch J, Gil J (2020) Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev* 34:1565–1576
- Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB (2021) Inflammaging and the skin. *J Invest Dermatol* 141:1087–1095
- Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J (2010) The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5:99–118
- Posch C, Kaulfersch W, Rappersberger K (2014) Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Pediatr Dermatol* 31:228–231
- Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M (2020) Skin barrier immunity and ageing. *Immunology* 160:116–125
- Nelson G et al (2012) A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Aging Cell* 11:345–349
- Persa OD, Koester J, Niessen CM (2021) Regulation of cell polarity and tissue architecture in epidermal aging and cancer. *J Invest Dermatol* 141:1017–1023

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.