

Kurzfassung des Vortrages von Dr. Th. Brosche, Nürnberg

Biochemische und genetische Prozesse bei der Alterung – Möglichkeiten der Einflussnahme

Alternsprozesse sind hoch kompliziert. Bis heute gibt es keine Definition des Alterns, der sich jeder Forscher anschließen könnte. Das wird schon aus der Vielzahl von Alternstheorien deutlich, deren Zahl nach MEDVEDEV bei über 300 liegt. Weithin akzeptierte Charakteristika beschreiben Altern als Zeit-abhängige Funktionsverluste, die dazu führen, dass Zellen ihren endogenen und exogenen Belastungen nicht mehr gewachsen sind und somit die Stressresistenz abnimmt. Das biologische Altern ist so gesehen die Unfähigkeit eines Organismus die Homöostase aufrecht zu erhalten. Die Ursachen dieser Zeit-assoziierten Prozesse sind nicht genau bekannt, es gibt auch keine adäquate molekulare Erklärung des Alterns. Selbst ob das Altern ein allumfassend einheitliches Phänomen ist oder eine Anzahl von Prozessen, die in grober Synchronität ablaufen, ist nicht unumstritten. Eines der Hauptprobleme gerontologischer Forschung ist die Abgrenzung biologischer Alternsprozesse von alternsassozierten Krankheitsprozessen. Ein weiteres Problem ist das Auffinden verlässlicher Biomarker des Alterns. Bislang ist nur die Mortalität als Marker akzeptiert, wodurch wiederum die Unterscheidung von physiologischem Altern und pathologischen Prozessen erschwert wird. Es besteht keine Einigkeit bezüglich des Maximalalters des Menschen. C. HOLDEN zitiert dazu in den USA tätige Forscher sinngemäß: S. J. OLSHANSKY: "Alle Annahmen über 130 Jahren sind lächerlich", T. JOHNSON: "Wenn Menschen wie Würmer beeinflussbar sind, können wir Lebensspannen bis 350 Jahre erwarten" und W. HASELTINE meinte, dass die Stammzellen-Therapie praktisch den Weg zur Unsterblichkeit öffnen könnte. Das älteste dokumentierte Alter hatte mit 122 Jahren bekanntlich die Französin Jeanne Calment erreicht (1875-1997).

Unter dem Schlagwort "Antiaging Medizin" wird gegenwärtig die Verwendung von Produkten empfohlen, die möglicherweise in einigen Fällen das Risiko bestimmter Erkrankungen vermindern, für die aber in keinem Fall nachwiesen ist, dass sie die Zunahme der Mortalität mit dem Alter in der Allgemeinbevölkerung reduzieren. Man muss in einigen Fällen sogar von schädigenden Wirkungen ausgehen, gesundheitlichen wie finanziellen. Es gibt im Moment keine wissenschaftlich geprüften Antiaging Mittel, im

Gegensatz zu den Beteuerungen der Antiaging-Industrie. Diese besonders in den USA verbreitete Multi-Milliarden Industrie wird nicht von Wissenschaftlern betrieben, es werden Versprechungen bis hin zu "praktischer Unsterblichkeit" und "altersloser Gesellschaft" gemacht, so dass eine Gruppe von sieben renommierten Alternsforschern (de Grey et al., 2002) es für nötig fand vor dieser "Pseudoscience" zu warnen. Natürlich unternimmt die seriöse Alternsforschung große Anstrengungen den Gesundheitsstatus älterer Menschen zu verbessern bzw. chronische Erkrankungen, Gebrechlichkeit und Tod im Alter zu verzögern, wie Tausende von wissenschaftlichen Publikationen belegen. Gerade in letzter Zeit werden vielversprechende und wissenschaftlich fundierte Antiaging-Technologien bearbeitet, über deren zukünftige mögliche Wirksamkeit zur Lebensverlängerung allerdings die Diskussion in Fachkreisen noch anhält. Eine Reihe von Interventionen führte bei Nematoden, Fruchtfliegen und Nagern zu einer Zunahme der Lebenserwartung und der maximalen Lebensspanne von bis zu 100%.

Unter den extrinsischen Alternsfaktoren sind besonders die Nahrung unter dem Aspekt Energiestoffwechsel und die freien Radikale bezüglich des Sauerstoff-metabolismus zu nennen. Die ersten Erkenntnisse stammen aus Versuchen zur Kalorienreduktion. Sowohl aus ernährungswissenschaftlicher wie gerontologischer Sicht ist die Lebensverlängerung im Tiermodell durch Nahrungs-Restriktion (NR) und damit eingeschränkter Energiezufuhr hochaktuell, obwohl die grundlegenden Experimente von McCay et al. bereits 1935 publiziert wurden. Lebensverlängerungen bei Laborratten um 30-40% sind durch NR in gleicher Größenordnung und unter Vermeidung von Mangelzuständen essentieller Nährstoffe beobachtet worden. Der Effekt hängt sowohl vom Grad der Restriktion als auch vom Zeitpunkt des Beginns der NR ab und wurde mittlerweile bei einer ganzen Reihe von Spezies nachgewiesen, bis hin zu Primaten. NR verlangsamt offensichtlich die Alternsrate, gleichzeitig wird das Auftreten und die Progression altersassoziierter Krankheiten und Einschränkungen wie Immunseneszenz, Krebs, Katarakt, kognitive Mängel und Abnahme der Muskelstärke verzögert. NR reduziert den oxidativen Stress und verstärkt die endogene Radikalabwehr, beides wichtige Mechanismen des Antiaging Effektes der NR. Nachgewiesen wurde ein Rückgang altersassoziierter Zellschäden: des Grades der Protein-Oxidation und -Glykierung, der DNA-Oxidation und der Lipidperoxidation. US-Forscher ROTH sucht nach NR-Mimetika, also Substanzen, die dem Körper trotz normaler Ernährung Fasten vortäuschen und damit die positiven Effekte der NR auslösen, SPINDLER testet mittels Gen-Chips Substanzen, die Genomeffekte der NR auslösen sollen. Als Gegenargument zur NR wurde berichtet, dass wild lebende, luxuriös ernährte

Forellen, die den Kannibalismus erlernt hatten, im Vergleich zu den normal ernährten Forellen 20 statt 4 Jahre alt wurden.

Die ursprünglich von D. HARMANN formulierte Radikaltheorie des Alterns macht sauerstoffhaltige Radikale für irreversible altersassoziierte Zellschäden und Erkrankungen verantwortlich. Neuere Erkenntnisse wurden in der Oxidativen Stress Hypothese des Alterns von B.P. YU berücksichtigt. Versuche durch Gabe von Anti-oxidantien wie Vitamin E die Lebenszeit zu verlängern waren bislang trotz vieler Bemühungen nicht allzu erfolgreich: durch lebenslange Gabe von 0,25% Vitamin-E-Azetat im Futter konnte bei NZB-Mäusen mit eingeschränkter Immundefizienz eine mittlere Lebensverlängerung von 7,1% erreicht werden. Bei gesunden Tieren waren auch mit anderen Antioxidantien kaum Effekte zu beobachten, signifikante Verlängerungen wurden nicht nachgewiesen. Möglicherweise sind bei Infektionskrankheiten positive Effekte zu erwarten.

Mechanismen, die dem jungen Organismus dienen, können Altern und degenerative Erkrankungen auch begünstigen. Mit dem Alter abfallende Hormonspiegel könnten auch Schutzfunktion haben. Die im Antiaging-Bereich beliebte Gabe von Wachstumshormon im Alter bewirkt eine "Verjüngung" bestimmter metabolischer und physiologischer Parameter, die Muskelmasse nimmt wieder zu. Die Blutzuckerwerte werden allerdings erhöht und im Tierversuch wurde tatsächlich eine Lebensverkürzung nachgewiesen. Eine längere Lebensdauer war mit niedrigerem Hormonspiegel, weniger Kollagen-Polymerisation und besserem Immun-Status assoziiert. Andere Hormon-Ersatztherapien, z.B. mit Testosteron, Östrogen, Dehydroepiandrosteron oder Melatonin haben sich entweder als unwirksam erwiesen oder als wenig wirksam und von negativen Nebenwirkungen begleitet. Hier ist sicher noch Forschungsbedarf.

Vor etwa 20 Jahren wurde mit der Isolation hämatopoetischer Stammzellen das Feld der Stammzellbiologie eröffnet, seit 10 Jahren werden in vorklinischen Modellen mesenchymale Stammzellen zur Reparatur von Bindegewebe eingesetzt. Damit wurden neue und äußerst vielversprechende Wege zur Behandlung von Krankheiten und zur Reparatur von Alternsschäden geebnet. Erste Anwendungen zeichnen sich für undifferenzierte humane mesenchymale Stammzellen (hMSC) ab, die aus dem Knochenmark Erwachsener gewonnen und dann expandiert werden. Diese Progenitorzellen bilden in der Embryonalentwicklung hauptsächlich aus Zellen des Meso-derms Bindegewebe. Auch der Erwachsene behält eine gewisse Reserve solcher Zellen, die zur

Differenzierung in neues Bindegewebe befähigt sind. Dabei ist die Mikro-Umgebung der hMSC in den jeweiligen Geweben bei der Festlegung der spezifischen Zelllinien mit beteiligt. Es handelt sich um immunprivilegierte Zelltypen, die bei Verabreichung allogener Zellen in vitro und in vivo keine Immunantwort hervorriefen. Nach erfolgreichen Tierversuchen sind jetzt erste klinische Studien zur Reparatur von Herzmuskeln bei Patienten mit Herzinfarkt, zur Regeneration von Knochen und zur intraartikulären Beeinflussung der Osteoarthritis im Kniegelenk im Gange. Adulte Leber-Stammzellen wurden bereits identifiziert, nach Stammzellen, die Inselzellen im Pankreas bilden können, wird gesucht. Die Forschung mit embryonalen Stammzellen ist nicht zuletzt wegen der damit verbundenen ethischen Frage bislang noch nicht so weit gediehen. Mit fötalen neuralen Stammzellen wurden Patienten mit Morbus Parkinson behandelt. Wir stehen offensichtlich erst am Anfang der Epoche der Stammzelltherapie degenerativer und altersassoziierter Erkrankungen.

Genetisch induzierte Lebensverlängerungen sind bislang bei Hefe, Nematoden, Fruchtfliegen und Mäusen erreicht worden. Als Kritiker gibt G. MARTIN zu bedenken, dass ein Selektionsdruck nur bis zum Alter der Fortpflanzungsfähigkeit besteht und nicht wesentlich darüber hinaus. Das Alternsgen wird es also nicht geben. Nach AUSTAD sind Gene in einem bestimmten Kontext entwickelt, weil sie bei dem Maß an Expression gut funktionieren. Erhöht man die Expression, so ist ein Preis dafür zu zahlen. Beispielsweise führt die Hochregulation des Anti-Krebs-Gens p53 zu einer Alternsbeschleunigung bei Ratten. Auch die der Telomerenverkürzung entgegen-wirkende Telomerase ist nicht nur in die Zellerneuerung sondern auch bei Krebsentartung involviert, eine entsprechende Gen-Überexpression z.B. des Gens TERT ist wohl nur schwer auf die Reparatur von Alternsschäden auszurichten. Bei Nematoden wurde durch Mutation des daf2-Gens die Lebensspanne um 100% und mehr vergrößert. Mindestens 15 verschiedenartige erfolgreiche Genmanipulationen zur Lebensverlängerung sind bekannt, wobei nicht immer klar ist, wie die korrespondierenden Proteine zum Effekt beitragen. Als biochemische Funktionen sind diesen Genen z.B. Spezies der Insulin-Signalkaskade, der Cu/Zn-Superoxiddismutase oder des Wachstumshormonrezeptors zuzuordnen. Sicher sind diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen umzurechnen, so dass in den kommenden Jahren eine Intensivierung der Alternsforschung zu sehen sein wird, ebenso wie eine Zunahme des Anti-aging-Geschäfts.