

Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* wird nur zwei bis drei Millimeter groß. Mit einem Pinsel können Wissenschaftler Tiere mit unterschiedlichen Merkmalen voneinander trennen.

56

FOTO: FRANK VINKEN

DER METHUSALEM-COCKTAIL

TEXT: KLAUS WILHELM

WISSEN AUS

— BIOLOGIE & MEDIZIN

Das ewige Leben können Linda Partridge und ihr Mitarbeiter Sebastian Grönke am Kölner Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns nicht versprechen – aber zumindest ein gesünderes Leben. An Fruchtfliegen und Mäusen haben die Forscher bereits ganz erstaunliche Erkenntnisse über das Älterwerden gewonnen, die auch uns Menschen zugutekommen werden.

Für die Fruchtfliegen von Sebastian Grönke sind die Röhrchen mit dem Kürzel „Rapa“ ein Sechser im Lotto – wer es dort hineingeschafft hat, ist auch im hohen Fliegenalter von zwei Monaten noch fit wie ein Turnschuh. Die Abkürzung steht für „Rapamycin“ – die wahrscheinlich vielversprechendste Anti-Aging-Substanz unserer Zeit.

Bekommen die Fliegen das eigentlich als Immunblocker nach Nierentransplantationen eingesetzte Rapamycin verabreicht, leben sie nicht nur deutlich länger – sie bleiben auch gesünder. Messen können das die Max-Planck-Forscher mithilfe eines speziellen Fitnesstests für Fliegen: „Mit Rapamycin im Futter bringen sie im Alter von 60 Tagen noch die gleiche

Leistung wie sonst nur im Jugendalter“, erklärt Grönke.

Zusätzlich zu einer täglichen Portion Rapamycin sind aber noch zwei weitere Medikamente im Futter: Lithium, bekannt als Stimmungsstabilisator zur Behandlung der Depression, sowie ein Wirkstoff namens Trametinib, der in der Therapie von Krebspatienten eingesetzt wird. „Der Dreiercocktail verlängert die übliche Lebensdauer der Fruchtfliegen um fast 50 Prozent“, erklärt Linda Partridge, die am Kölner Max-Planck-Institut die Abteilung „Biologische Mechanismen des Alterns“ leitet. Dank der Medikamente sind einige der Sechsbeiner vier Monate alt geworden – das höchste je durch die Gabe von Medikamenten erreichte Alter. Normalerweise ist für die Tiere zwischen zwei und drei Monaten Schluss.

Ergebnisse wie diese stimmen Partridge optimistisch, dass auch der Mensch bis ins hohe Alter weitgehend gesund bleiben kann. „Wir werden den Tod nicht abschaffen können“, sagt sie, „aber Krankheit und Gebrechlichkeit

im Alter können wir sicher verringern.“ Fast ein ganzes Forscherleben hat sie damit verbracht, das Altern von Zellen, Geweben und Organismen zu verstehen. Heute leitet sie Forscherteams am Max-Planck-Institut in Köln und am University College in London. Da sich viele Vorgänge im Körper über Artgrenzen hinweg ähneln, forschen die Wissenschaftler vor allem an Fliegen und Mäusen. „Die Zeit drängt, denn die Lebenserwartung wird in vielen westlichen Industrieländern weiter steigen“, sagt Partridge. Berechnungen zufolge werden etwa in Deutschland im Jahr 2060 mehr als zehn Millionen über 80-Jährige leben. Jedes fünfte Baby, das heute geboren wird, könnte 100 Jahre alt werden.

Gene spielen beim Altwerden lediglich eine Nebenrolle: „Ihr Anteil an der Lebenserwartung beträgt weniger als 20, vielleicht sogar weniger als zehn Prozent“, erklärt die Biologin. Eine wesentlich größere Bedeutung haben Umwelteinflüsse, das individuelle Verhalten sowie der gesellschaftliche und wirtschaftliche Status eines Menschen.

57

Gesundheitsschädliche Angewohnheiten wie Rauchen und Alkoholkonsum zum Beispiel verringern nachgewiesenermaßen die Lebenserwartung.

Experimente an unterschiedlichen Tierarten fördern immer neue Stellschrauben zutage, mit denen sich offenbar die biologische Uhr zurückdrehen lässt. So hat vor zwei Jahren ein Befund von Partridges Institutskollegen Dario Valenzano für Aufsehen gesorgt. Demnach leben Fische länger, wenn sie die Mikroorganismen aus dem Darm jüngerer Artgenossen fressen. Und amerikanische Kollegen haben das Blutplasma älterer Mäuse durch das Plasma jüngerer Tiere ausgetauscht und damit eine verblüffende Wirkung auf den Alternsprozess erzielt.

Bei vielen Tieren beeinflussen vor allem Bewegung und Ernährung das Tempo des Alterns. So leben Mäuse, die mit 60 Prozent ihres normalen Futters auskommen müssen, erheblich länger als ihre Artgenossen auf Standarddiät und bleiben gesünder. Auch für Affen ist die lebensverlängernde Wirkung einer Diät bei ausreichender Versorgung mit Vitaminen und Mineralien nachgewiesen. In den letzten Jahren keimte in Partridge und ihrem Team allerdings der Verdacht, dass möglicherweise nicht die geringere Kalorienzahl ein längeres und gesünderes Leben im Alter ermöglicht, sondern einzelne Komponenten in der Nahrung. Sind zu viele davon im Essen, sinkt dieser Überlegung zufolge die Lebenserwartung, und das Risiko von Alterserkrankungen steigt.

Im Labor weist Sebastian Grönke auf ein unscheinbares Regal mit Dutzenden Dosen. Darin enthalten: Chemikalien für das Futter der Fliegen. In einem langwierigen Prozess haben Partridges Mitarbeiter in London eine Fliegennahrung entwickelt, deren Zusammensetzung bis ins Kleinste festgelegt ist und sich deshalb nach Belieben verändern lässt. Auf diese Weise hat Grönke herausgefunden, welche Inhaltsstoffe

die Lebensdauer und Gesundheit im Alter positiv beeinflussen: Ein hoher Gehalt an Proteinen beziehungsweise Aminosäuren lässt die Fruchtfliegen früher sterben. Im Gegenzug legen die Insekten viele Eier. Umgekehrt werden die Fliegen älter, wenn sie Futter mit weniger Protein fressen. Der Preis: vermindertes Wachstum und geringere Fruchtbarkeit.

Die Wissenschaftler wollten es aber noch genauer wissen. „Unsere Ergebnisse zeigen, dass nicht alle Aminosäuren gleich wichtig sind. Entscheidend für die Lebenserwartung und die Gesundheit sind essenzielle Aminosäuren wie Leucin, Isoleucin oder Valin“, erklärt Grönke. Diese kann der Körper nicht selbst herstellen, sie müssen deshalb mit der Nahrung aufgenommen werden. Essentielle Aminosäuren regulieren den sogenannten TOR-Signalweg, der an wichtigen Alternsprozessen in Zellen beteiligt ist.

Bei Mäusen beobachteten die Forscher das gleiche Phänomen. Aus einer Studie weiß man, dass geringere Mengen bestimmter essenzieller Aminosäuren sich auch beim Menschen positiv auf die Gesundheit auswirken. Ob dies auch die Lebenserwartung verlängert, ist jedoch noch unbekannt. Die Wissenschaftler haben zudem anhand der im Erbgut kodierten Proteine den Bedarf an Aminosäuren von Fruchtfliegen berechnet. „Auf diese Weise haben wir eine Spezialdiät für Fruchtfliegen entwickelt, bei der weder ein Mangel noch ein Überschuss an Aminosäuren entsteht“, sagt Grönke. „Die so gefütterten Tiere werden früher satt und fressen deshalb weniger. Trotzdem wachsen sie schneller, werden größer und legen mehr Eier als ihre Artgenossen mit Standardfutter. Und trotzdem leben sie genau so lang“, sagt Grönke.

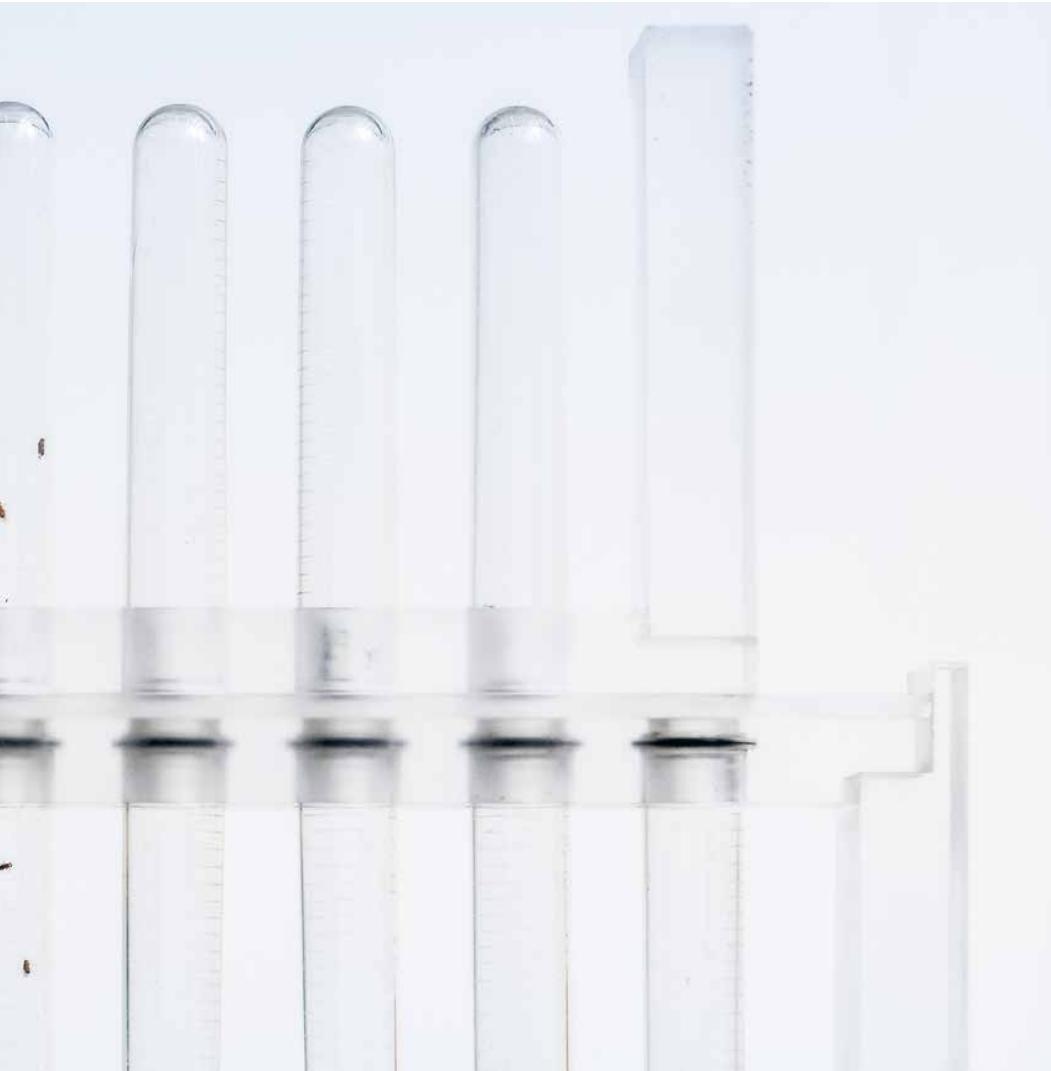
Die verringerte Menge an essenziellen Aminosäuren wirkt auf ein Netzwerk aus Signalwegen in den Zellen, das als IIT-Netzwerk bezeichnet wird. Es ist in so unterschiedlichen



FOTOS: FRANK VINKEN

Im Labor von Linda Partridge und Sebastian Grönke leben die Fruchtfliegen in etwa fingerlangen Röhrchen, die mit einem gasdurchlässigen Stopfen verschlossen werden.





Fitnesstest für Fliegen:
Nur körperlich leistungsfähige Individuen können in den Röhrchen schnell nach oben klettern. Sind die Ersten im linken Röhrchen oben angekommen, wird der obere Teil nach rechts versetzt, und die nächste Runde beginnt. Die Fliegen werden durch sanftes Klopfen wieder auf den Boden befördert und müssen dann erneut nach oben klettern. Dieser Ablauf wird fünfmal wiederholt, bis die Fittesten unter den Fliegen ganz rechts angekommen sind.

Organismen wie der Fruchtfliege bis hin zum Menschen aktiv und steuert Entwicklung, Zellvermehrung, Wachstum, Fortpflanzung und die Reaktion auf Stress. Zum Netzwerk gehören der sogenannte Insulin/IGF-1- sowie der mTOR-Signalweg mit jeweils vielen verschiedenen Signalmolekülen, die wichtigsten davon IGF-1 und mTOR. Fliegen und Mäuse, die veränderte Gene für diese Moleküle besitzen, altern langsamer und werden so zu wahren Methusalems. Wie ein feiner Sensor misst das IIT-Netzwerk den Nährstoffstatus im Körper, um den Stoffwechsel an den Bedarf und

die verfügbare Nahrung anzupassen. Eine reduzierte Nahrungsaufnahme bremst offenbar die Aktivität des Netzwerkes.

Auch die Medikamente Lithium, Trametinib und Rapamycin wirken auf verschiedene Signalkomplexe des IIT-Netzwerks und fahren es herunter. Jede einzelne Substanz verlängert die Lebensdauer der Fliegen um durchschnittlich elf Prozent. Zwei davon erhöhen die Lebenserwartung um etwa 30, alle zusammen um fast 50 Prozent. Gleichzeitig ergänzen sie sich darin, die Nebenwirkungen zu verringern: Rapamycin

allein wirkt negativ auf den Fettstoffwechsel, Lithium scheint diesen Effekt dann wieder aufzuheben.

Medikamente für ein langsameres und gesünderes Altwerden – völlig abwegig ist die Vorstellung also nicht mehr. Das Diabetesmedikament Metformin ist ein weiterer Kandidat dafür. In den USA soll in Kürze in einem Großversuch mit mehreren Tausend Menschen die Wirkung auf die Lebenserwartung untersucht werden. Solche Medikamente könnten Menschen zugutekommen, denen auch eine optimale Ernährung nicht zu einem längeren Leben



verhelfen kann. Und den meisten Menschen fällt es sowieso schwer, sich jahrzehntelang an Ernährungsvorgaben zu halten.

Auf der Suche nach weiteren Anti-Aging-Kandidaten haben die Forschenden in einer Substanzdatenbank nach Wirkstoffen mit bereits bekannten Nebenwirkungen gefahndet und mithilfe von Computermodellen berechnet, ob diese an Signalmoleküle des IIT-Netzwerks binden.

Und sie wurden schnell fündig: Ein Wirkstoff namens Tanespimycin hat bereits im Modellorganismus der Altersforscher schlechthin – dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* – sein Potenzial bewiesen. Er blockiert das Hitzeschockprotein Hsp90 und verringert die Zahl der sogenannten seneszenten Zellen. Diese ausgereiften Zellen werden im Alter immer mehr und schütten Stoffe aus, die eine chronische Entzündung fördern. Dadurch begünstigen sie typische Alterserkrankungen wie Herzinfarkt oder Krebs. In jüngeren Jahren werden die Zellen noch vom Immunsystem entfernt. Im Alter hingegen werden sie von genau diesem Hsp90-Protein vor der Zerstörung geschützt.

Tanespimycin kann zwar wegen seiner starken Nebenwirkungen nicht einfach so verabreicht werden. „Mit einer kurzzeitigen lokalen Anwendung könnte man aber unter Umständen altersbedingte Erkrankungen bekämpfen – zum Beispiel eine Makuladegeneration im Auge, die häufigste Ursache von Altersblindheit“, erklärt Partridge. Die Forscher untersuchen deshalb, ob Wirkstoffe, die auf das IIT-Netzwerk abzielen, den Alterungsprozess im gesamten Körper verzögern können, auch wenn sie nur in einzelnen Geweben aktiv werden. Dazu haben sie analysiert, ob Gehirn-, Muskel-, Darm- und Fettgewebe einer Fruchtfliege die gleichen Proteine herstellen, wenn das IIT-Netzwerk weniger aktiv ist. „Das ist aber offenbar nicht der Fall: Die verschiedenen

Zelltypen reagieren dann unterschiedlich“, erklärt Partridge. Von den 6000 untersuchten Proteinen werden 2400 in Gehirn, Muskeln, Darm und Fett unterschiedlich stark gebildet. Der Darm beispielsweise produziert bei schwach aktivem IIT-Netzwerk mehr Enzyme, die die Qualität der Proteinsynthese

Qualität der Mitochondrien, der zellulären Energiekraftwerke. Auch dies verlängert die Lebenszeit der Tiere. Das IIT-Netzwerk kontrolliert also in verschiedenen Geweben unterschiedliche lebensverlängernde Prozesse.

Hinzu kommt, dass sich äußere Einflüsse je nach Alter unterschiedlich auf verschiedene Gewebetypen auswirken. Die Max-Planck-Forscher haben beispielsweise junge und ältere Mäuse auf Diät gesetzt und die Auswirkungen auf die Lebenserwartung gemessen. Bei den jungen Tieren lief alles wie erwartet: Der Verzicht auf Nahrung ließ die Nager zu wahren Greisen heranreifen, die selbst im Alter noch vergleichsweise gesund waren. Die Tiere, die sich erst spät im Leben einschränken mussten, profitierten dagegen kaum noch oder gar nicht mehr.

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Das IIT-Netzwerk beeinflusst das Altern eines Organismus maßgeblich. Werden Gene dieses Systems aus Signalwegen in Zellen gehemmt, steigt die Lebenserwartung.

Weniger Nahrung und essenzielle Aminosäuren verringern die Aktivität des IIT-Netzwerks. Fruchtfliegen und Mäuse leben daher in Laborversuchen länger, wenn sie auf eine ausgewogene Diät gesetzt werden.

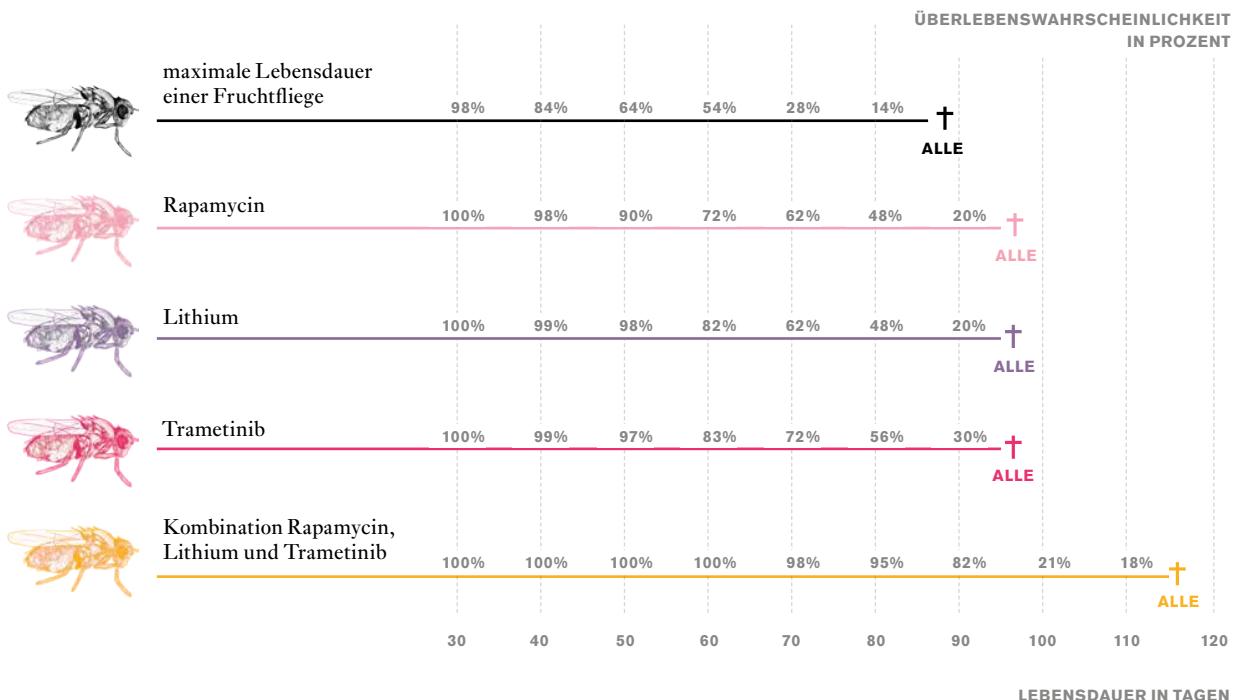
Eine Kombination von Rapamycin, Lithium und Trametinib verlängert die Lebenserwartung von Fruchtfliegen deutlich. Die Medikamente drosseln ebenfalls das IIT-Netzwerk.

Manche Gewebetypen wie das Fettgewebe besitzen eine Art Gedächtnis für Umweltinflüsse und Lebensstil. Deshalb verlängert eine Umstellung der Ernährung bei Mäusen die Lebenserwartung nur, wenn sie bereits bei jungen Erwachsenen erfolgt.

kontrollieren. „Das allein kann die Lebensspanne des gesamten Organismus verlängern“, so Partridge. Wird das IIT-Netzwerk dagegen im Fettgewebe der Fliege heruntergefahren, werden ganz andere Proteine gebildet. Diese verbessern die

Eine Analyse der Genaktivität ergab, dass sich zum Beispiel die Leber schnell an die neue Ernährung anpasst. Im Fettgewebe dagegen beobachteten die Forscher eine Art Gedächtniseffekt: Die Vorläuferzellen der eigentlichen Fettzellen scheinen durch den Lebensstil in jungen Jahren so geprägt zu sein, dass eine veränderte Ernährung die Aktivität der Fettgene nicht mehr verändern kann. So kommt es, dass die erst spät fastenden Mäuse zwar an Gewicht verlieren, die Gene im Fettgewebe aber ähnlich aktiv sind wie die von Tieren mit normaler Ernährung. Außerdem ändert sich die Fettzusammensetzung bei alten Mäusen nicht mehr so stark. Die verschiedenen Fettmoleküle haben unterschiedliche Funktionen: Triglyceride zum Beispiel wirken als Speicherfette, Phospholipide als Membranbausteine, Cholesterole als Signalstoffe.

Das Fettgewebe spielt also eine wichtige Rolle für das Altern des Körpers. Die Ernährungsweise wirkt sich dort vor allem auf die Mitochondrien aus. Wenn die Tiere weniger Nahrung aufnehmen, werden diese Energieproduzenten der Zellen vermehrt gebildet – allerdings nur, wenn sie



schon früh im Leben weniger fressen. „Früh“ heißt im Fall der Mäuse schon nach ein paar Monaten, wie eine weitere Studie der Kölner Forscher ergeben hat. Dem Gedächtnis-Effekt liegen möglicherweise sogenannte epigenetische Veränderungen am Erbgut zugrunde. Durch die Anheftung kleiner Molekülgruppen an die DNA werden Gene an- oder abgeschaltet. Auf diese Weise können Umwelteinflüsse vergleichsweise schnell die Gene beeinflussen und ihre Auswirkungen sogar an die nächste Generation weitergegeben werden.

Studien in den USA haben gezeigt, dass ein Teil der epigenetischen Veränderungen altersabhängig ist. Das biologische Alter eines Menschen lässt sich auf diese Weise an rund 350 DNA-Veränderungen mit verblüffender Genauigkeit ablesen. Die epigenetische Uhr tickt dabei in allen untersuchten Zelltypen gleich – und das, obwohl manche Zellen laufend neu gebildet werden, andere dagegen bereits im Embryo entstanden sind. Was die Veränderungen am

Erbgut genau bewirken, ist noch ein Rätsel.

Die reduzierte Nahrungsaufnahme wirkt sich offenbar auf solche altersabhängigen epigenetischen Veränderungen aus. Gleichzeitig kurbelt sie eine Umprogrammierung des Fettstoffwechsels an. Sie bewahrt den Körper vor einer erhöhten Fettablagerung in der Leber sowie einer Insulinresistenz – einem typischen Anzeichen von altersbedingtem Typ-2-Diabetes.

Will man die Ergebnisse der Studien an den Mäusen auf den Menschen übertragen, müsste man sagen: Wer lange leben will, muss früh damit anfangen. „Unsere Ergebnisse zeigen, dass man sich schon von klein auf entsprechend ernähren sollte. Der Grundstein für ein gesundes Alter wird bereits im frühen Erwachsenenalter gelegt“, sagt Linda Partridge.

Einen Anreiz, sich schon früh mit dem eigenen Altern zu beschäftigen, könnte vielleicht eine weitere

Entdeckung aus den Labors der Kölner Forscher bieten. Zusammen mit Kollegen des Leiden University Medical Center in den Niederlanden haben sie in Blutproben von mehreren Zehntausend Menschen nach Molekülen gesucht, welche die noch zur Verfügung stehende Lebenszeit eines Menschen anzeigen. Nach einer umfangreichen Analyse haben die Wissenschaftler 14 Biomarker identifiziert; darunter sind verschiedene Aminosäuren, der Gehalt an „gutem“ und „schlechtem“ Cholesterin, Fettsäuren und Signalmoleküle für Entzündungen. Zunächst sollen diese Zeigermoleküle für die Altersforschung an Tieren sowie in klinischen Studien an Menschen eingesetzt werden. Eines Tages könnten junge Menschen aber anhand von Biomarkern im Blut mit hoher Sicherheit bestimmen lassen, ob sie im Alter an bestimmten Erkrankungen leiden werden. Dann könnte jeder selbst entscheiden, ob er mit mehr Bewegung und besserer Ernährung vorsorgen oder sogar präventiv Medikamente für seine Gesundheit im Alter nehmen will. ←