

# GERONTOLOGIE DER METHUSALEM- EFFEKT

**SERIE: DIE ZUKUNFT DER MENSCHHEIT** Könnten Medikamente die biologische Lebensspanne verlängern? Forscher versuchen die Vorgänge in Zellen zu imitieren, dank derer einzelne Menschen vergleichsweise gesund und geistig frisch weit über 100 Jahre erreichen.



**Bill Gifford** ist Wissenschaftsautor in New York. Unter anderem schreibt er für renommierten Zeitungen und Zeitschriften über Gesundheitsthemen, auch über die Geheimnisse für ein hohes Lebensalter.

» [spektrum.de/artikel/1432729](http://spektrum.de/artikel/1432729)

Im März 2016 besuchten Mitarbeiter von Guinness World Records den einstigen Auschwitz-Häftling Israel (Yisrael) Kristal, der in Haifa lebt. Er wurde am 16. September 1903 im damaligen Russischen Reich (heutigen Polen) geboren und gilt seit 2014 als ältester Holocaust-

überlebender und derzeit ältester lebender Mann. Für Jungen in seiner Heimat betrug die Lebenserwartung Anfang des 20. Jahrhunderts etwa 45 Jahre. Der Zuckerbäcker und Konfektspezialist hat viel Schweres durchgemacht. Er verlor früh die Mutter und kurz nach dem Ersten Weltkrieg den Vater. Seine beiden Kinder aus erster Ehe starben im Zweiten Weltkrieg im Ghetto, seine damalige Frau in Auschwitz. 1950 emigrierte er mit seiner neuen Familie nach Israel.

Nur etwa zwei von 10 000 Menschen erreichen ihren 100. Geburtstag, wobei Frauen bei den über 100-Jährigen stark in der Überzahl sind. Den Altersrekord von Männern hält der Japaner Jiroemon Kimura, der 2013 mit 116 Jahren starb, den von Frauen die Französin Jeanne Calment, die bis 1997 lebte und 122 Jahre alt wurde. Im Prinzip kann der Mensch also durchaus über 100 Jahre alt werden. Doch die Lebenserwartung, also der kalkulierte Durchschnittswert, für heute geborene Jungen beträgt in den westlichen Ländern knapp 80 Jahre und auch die für Frauen liegt nur wenige Jahre höher.

Einige Wissenschaftler glauben inzwischen, dass einzelne Individuen einfach langsamer altern. Die biologischen Hintergründe dafür möchten sie ergründen und nachahmen. Verschiedenen Beobachtungen und Studien zufolge scheinen Hungerphasen lebensverlängernd zu wirken. Extremen Nahrungsmangel erlitt auch Israel Kristal. Als er in Auschwitz befreit wurde, soll er 36 Kilogramm gewogen haben. Offenbar steigert Hungern die Lebenszeit von Körperzellen. Diesen Effekt möchten die Forscher imitieren, allerdings nicht mit Diätempfehlungen, sondern mit speziellen Medikamenten.

## SERIE

### Die Zukunft der Menschheit

- Teil 1: Januar 2017  
**Eine vielschichtige Angelegenheit**  
von Jan Zalasiewicz
- Teil 2: Februar 2017  
**Der Methusalem-Effekt**  
von Bill Gifford
- Teil 3: März 2017  
**Reiche Welt – arme Welt**  
von Mara Hvistendahl
- Teil 4: April 2017  
**Keimbahntherapie durch die Hintertür**  
von Stephen S. Hall
- Teil 5: Mai 2017  
**Gespaltene Gesellschaft**  
von Angus Deaton
- Teil 6: Juni 2017  
**Der unsterbliche Mensch**  
von Hillary Rosner
- Apokalypse oder Aufbruch?**  
von David Grinspoon

## Ein TOR zur Langlebigkeit

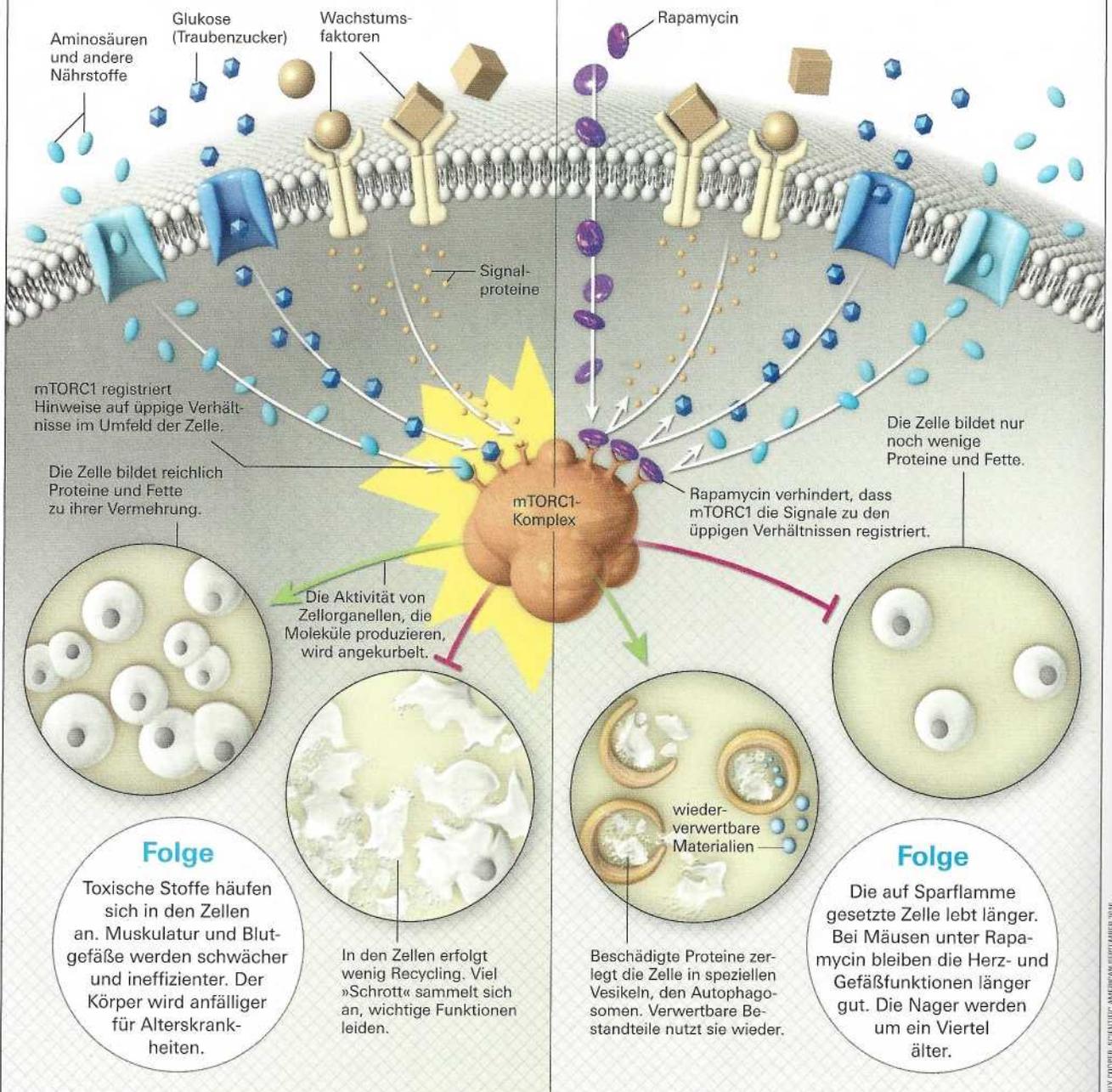
In den 1970er Jahren fand sich in Bodenproben von der Osterinsel ein bakterieller Wirkstoff, der das Wachstum von Pilzzellen stoppt. Nach dem einheimischen Wort für die Insel, Rapa Nui, bekam die Substanz den Namen Rapamycin. Dieses stört das für das Wachstum und die Vermehrung von Zellen essenzielle Enzym TOR (beziehungsweise mTOR bei Säugern). Der reduzierte Stoffwechsel erhöht ihre Lebensdauer – und offenbar auch die des gesamten Organismus.

### TOR in Aktion

mTOR existiert in zwei Komplexen. Einer davon, mTORC1, arbeitet wie ein Umweltsensor. Bei einem guten Nahrungsangebot bringt er den Zellstoffwechsel auf Hochtouren. Die Zellen nehmen mehr Zucker und andere Stoffe auf, wachsen und teilen sich.

### TOR ausgeschaltet

Rapamycin blockiert den mTORC1-Komplex, so dass er ein reiches Stoffangebot nicht erkennt. Auf diese Situation reagiert die Zelle wie auf eine Hungerphase, fährt Stoffwechselprozesse herunter und spart mit Ressourcen. Wachstum und Vermehrung stoppen.



Ein paar in dieser Hinsicht viel versprechende Wirkstoffe sind gegen bestimmte Krankheiten sogar bereits in Gebrauch. Diese Substanzen verbessern anscheinend zelleigene Reparaturmechanismen. Einige davon, die an Mäusen und anderen Labortieren erprobt wurden, darunter ein Krebsmittel, erhöhten sowohl das erreichte Durchschnitts- als auch das Höchstalter der Tiere. Eine klinische Studie zur möglicherweise lebensverlängernden Wirkung von Metformin, das vielfach bei Altersdiabetes verschrieben wird, lief in den USA 2016 an – die erste ihrer Art.

Solche Befunde stimmen manche renommierten Altersforscher optimistisch. Sie können sich durchaus vorstellen, dass viele von uns noch eine Zeit erleben werden, in der man Pillen für langsames Altern schluckt. Einer dieser Experten ist der Biogerontologe Matt Kaeberlein von der University of Washington in Seattle. Er meint: »Vor all dem dummen Gerede über Unsterblichkeit und Aufhalten der Alterung werden die tatsächlichen wissenschaftlichen Fortschritte oft nicht gesehen. Ich schätze, in 40 oder 50 Jahren sind wir so weit, die gesunde Lebenszeit von Menschen um ein Viertel bis die Hälfte verlängern zu können.« Ähnlich zuversichtlich klingt Nir Barzilai vom Albert Einstein College of Medicine in New York City, einer der Leiter der Metformin-Studie. Von den klinischen Tests mit der Substanz verspricht er sich gute Ergebnisse – und noch bessere von weiteren Medikamenten.

Gerontologen beobachteten seit den 1930er Jahren, dass eine reduzierte Ernährung das Leben von Labortieren deutlich verlängern kann, in einigen Versuchen um bis zu 40 Prozent. Selbst Kristal glaubt, dass sein hohes Alter auch mit dem Hungern während und nach dem Zweiten Weltkrieg zusammenhängen könnte. Und in einem Interview sagte er: »Ich esse, um zu leben, aber ich lebe nicht, um zu essen. Man braucht wirklich nicht viel. Alles, was zu viel ist, schadet nur.«

#### **Warum Hungern die Lebensdauer steigert und wie sich der Effekt anders erzielen lässt**

Studien, bei denen Affen deutlich weniger Kalorien bekamen, als sie normalerweise fressen würden – teils um ein Viertel –, brachten widersprüchliche Resultate (siehe »Länger leben bei karger Kost«, *Spektrum* März 1996, S. 74–80). Zwar schien sich die These zu bestätigen, dass eine verringerte Nahrungszufuhr den gewünschten Effekt hat. Aber in einer anderen Versuchsserie erhielten Affen statt des üblichen Futters schlicht eine hochwertigere, natürlichere Kost mit wenig Zucker. Unabhängig von der Kalorienzufuhr wurden diese Tiere um ebenso viel älter und blieben ähnlich lange fit wie auf Hungerdiät gesetzte Affen.

Allerdings haben Experimente mit niederen Tieren gezeigt, dass Nährstoffmangel in den Körperzellen vorteilhafte Stoffwechselprozesse in Gang setzt. Dies dürfte eine evolutionäre Anpassung sein, um längere Hungerphasen zu überstehen. Die Forscher fragen nun: Lassen sich die gleichen Mechanismen mit bestimmten zugeführten Wirkstoffen, also regelrechten Anti-Aging-Medikamenten, aktivieren, ohne dafür hungern zu müssen?

Beispielsweise dient das Enzym AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase) als eine Art zellulärer Treibstoffanzeiger. Es

## **AUF EINEN BLICK DAS ALTERN BEZWINGEN**

- 1** Wie lässt sich die Zahl der gesunden Lebensjahre erhöhen? Bei Mäusen verzögert Hungern das Altern werden. Für den Menschen ist das noch nicht belegt.
- 2** Allerdings lässt sich bereits mit Hilfe bestimmter Wirkstoffe, die in Stoffwechselprozesse eingreifen, nachahmen, wie sich die Körperzellen bei Nahrungsmangel umstellen.
- 3** Unter anderem entpuppten sich einige Antidiabetika, Krebsmedikamente und Immunsuppressiva im Tierversuch als lebensverlängernd. Erste Studien dazu am Menschen laufen gerade an.

tritt bei Nährstoffmangel in Aktion – also etwa bei intensivem Sport oder einer Abmagerungskur. Dann sorgt es dafür, dass die Zellen vermehrt Glukose aufnehmen und empfindlicher auf Hormone wie Insulin reagieren, welche die Zuckeraufnahme fördern. Zudem unterstützt AMPK den Abbau von Energie liefernden Fetten. Und bei körperlichem Training stimuliert das Enzym die Bildung von zusätzlichen Mitochondrien, den »Kraftwerken« in Zellen. All dies ist der Gesundheit zuträglich.

Überhaupt spricht vieles dafür, dass Alterungsprozesse an die Stoffwechselrate gekoppelt sind. Wie Cynthia Kenyon von der University of California in San Francisco bereits 1993 entdeckte, wird der winzige Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* bei einem mutierten *DAF-2*-Gen doppelt so alt wie sonst. Dieses so genannte Langlebigkeits- oder Gerontogen hemmt den Transkriptionsfaktor *DAF-16*, der wiederum Erbfaktoren beeinflusst, deren Produkte unter anderem die Stoffwechselrate, also auch den Energiedurchsatz, steuern.

Insgesamt ist das Wissen über die genetischen Grundlagen des Alterns jedoch noch recht begrenzt. Daher kümmern sich Forscher bisher hauptsächlich um andere molekulare Vorgänge in den Zellen.

Einen der vielversprechendsten Anti-Aging-Mechanismen entdeckte Valter Longo von der University of Southern California in Los Angeles 2001 rein zufällig. Vor einem Wochenende hatte er vergessen, Hefekulturen zu füttern, die er für ein Experiment angesetzt hatte.

Überraschenderweise bekam ihnen die Hungerkur hervorragend, denn diese Zellen lebten wesentlich länger als normalerweise. Wie sich herausstellte, hing das mit einer molekularen Kaskade zusammen, deren zentrales Enzym mTOR heißt (siehe »Ein TOR zur Langlebigkeit«, links).

Diesen wichtigen Signalweg hatten andere Forscher schon in den 1990er Jahren aufgespürt. Sie suchten nach der Zielstruktur für das Immunsuppressivum Rapamycin, auch Sirolimus genannt, das man bei Bodenbakterien



ISTOCK / DRUVO

## Mehr Wissen auf Spektrum.de

Unser Online-Dossier zum Thema Altern finden Sie unter [spektrum.de/t/altern](http://spektrum.de/t/altern)

gefunden hatte. Der Wirkstoff wird nach Organtransplantationen eingesetzt und mittlerweile auch bei Krebs, denn er kann die Zellvermehrung verlangsamen oder sogar aufhalten. Das Enzym mTOR entpuppte sich als jene Zielstruktur. Es fungiert in Zellen quasi wie ein Hauptschalter. Ist es aktiv, arbeitet die Maschinerie der Zellen tüchtig: Diese bilden dann neue Proteine, wachsen und teilen sich schließlich. Wird mTOR aber blockiert – etwa durch Rapamycin oder kurzzeitigen Nährstoffmangel – werden die Prozesse gedrosselt oder kommen zum Stillstand.

Longos Beobachtung brachte die Bedeutung des Enzyms für die Alterung ans Licht. Wenn Nahrungsknappheit die Aktivität von mTOR hemmt, schaltet die Zellfabrik in einen Sparmodus um. Alte Proteine werden recycelt, Reinigungs- und Reparaturmechanismen gesteigert. Auch die Vermehrung der Zellen wird zurückgestellt. So vermag der Organismus Hungerphasen eher durchzuhalten.

»Gewissermaßen verspürt mTOR die aktuellen Lebensbedingungen der Zelle«, erklärt Kaeberlein. »Bei reichlich Nahrung schaltet das Enzym hoch. Einfache Organismen gedeihen dann prächtig und vermehren sich. Klar – denn in guten Zeiten sollte man auf Nachwuchs setzen.« Tatsächlich findet sich dieses maßgebliche Protein quer durch den Stammbaum: bei der einzelligen Hefe ebenso wie bei den höheren Tieren und beim Menschen.

### Rapamycin: Ein Medikament, das quasi wie ein Jungbrunnen wirkt?

Dass das oben erwähnte Rapamycin bei Mäusen lebensverlängernd wirkt, erregte 2009 einiges Aufsehen (siehe **Spektrum** Juli 2012, S. 22–29). Damals wies eine größere Studie den Effekt bei drei genetisch unterschiedlichen Labormausstämmen nach. Bis dahin kannte man keinen Wirkstoff mit ähnlichen Folgen für Säugetiere in streng kontrollierten Experimenten. Bei allen drei Mäusestämmen erhöhte die Substanz sowohl die Durchschnitts- als auch die Höchstlebensdauer der Tiere, was einige Forscher als Anzeichen dafür bewerteten, dass Rapamycin die Alterung verlangsamt.

Denn die behandelten Nager wirkten länger jugendlich und insgesamt gesünder als unbehandelte Altersgenossen. Ihr Bewegungsapparat wie auch Herz und Blutgefäße erschienen elastischer. Selbst die Leber machte einen besseren Eindruck. Und mit zunehmendem Alter blieben diese Mäuse aktiver als Kontrolltiere. Die Effekte traten sogar dann noch auf, wenn die Tiere erst ab einem für sie recht hohen Alter von 20 Monaten behandelt wurden.

Andere Arbeitsgruppen haben jene Befunde reproduziert – und sogar noch übertroffen. Erhielten Mäuse ihr

ganzes Erwachsenenleben hindurch Rapamycin, stieg die Lebensdauer um bis zu einem Viertel – ähnlich viel wie bei verminderter Kalorienzufuhr. Natürlich wissen die Forscher, dass solche Erkenntnisse nicht zwangsläufig auch auf Menschen zutreffen müssen. Die Ergebnisse lassen aber zumindest ahnen, dass es Möglichkeiten geben könnte, unsere Alterung mitsamt dem Auftreten altersbedingter Erkrankungen hinauszuzögern. Brian Kennedy vom Buck Institute for Research on Aging in Novato (Kalifornien) kommentiert die Studien so: »Rapamycin war der erste wirkliche Treffer. Alle sagten, diese Substanz könnte es bringen.«

Allerdings hat Rapamycin teils unerwünschte Nebenwirkungen. So bekommen manche Patienten davon Entzündungen der Mundschleimhaut. Wegen der gehemmten Immunreaktionen steigt das Infektionsrisiko. In den Mäusestudien gab es bei den Männchen Anzeichen für eine Verkleinerung der Hoden. Dergleichen mag für Krebspatienten und Organempfänger hinnehmbar sein. Doch als Anti-Aging-Pille für gesunde Menschen sind solche Begleiterscheinungen kaum akzeptabel.

Denkbar ist immerhin, dass sich für diesen Zweck eine geringere Dosierung von Rapamycin oder eine andere Verabreichungsform besser eignet. Das untersuchen Matt Kaeberlein und sein Kollege Daniel Promislow gegenwärtig an Hunden mittleren Alters, die bei Menschen leben – da diese Tiere nicht nur die gleiche Umwelt haben wie wir, sondern auch oft die gleichen Alterskrankheiten bekommen.

Tatsächlich besagen laut Kaeberlein die ersten noch vorläufigen Ergebnisse, dass sich die in Ultraschallaufnahmen gemessene Herzfunktion schon nach wenigen Wochen unter niedrig dosiertem Rapamycin gewissermaßen verjüngt hat. Das Herz von behandelten Hunden kontrahiert sich ganz klar besser als das von Kontrolltieren – schließlich sei eine schlechter werdende Durchblutung wahrscheinlich eine der Ursachen für abnehmende Organfunktionen im Alter.

Als Alterungsbremse könnte sich das Mittel auch deswegen eignen, weil es bei niedriger Dosierung die Immunkräfte weniger zu unterdrücken als vielmehr nur zu modulieren scheint. Bestimmte Funktionen verstärkt es wohl sogar. In einer kleinen Studie des Pharmaunternehmens Novartis zum Krebsmedikament Afinitor (einem Rapamycin-Abkömmling) kam heraus, dass ältere Patienten dadurch auf eine Grippeimpfung besser ansprechen als sonst. Interessant ist in dem Zusammenhang auch das Ergebnis einer niederländischen Untersuchung: Demzufolge zeichnet sich das von Rapamycin unterdrückte Enzym mTOR bei gesunden über 90-Jährigen durch verringerte Aktivität aus.

Als Nächstes möchten Kaeberlein und seine Kollegen eine längere Untersuchung durchführen, in der sie diesmal ältere Hunde fortlaufend mit Rapamycin behandeln. Sollten die Effekte ähnlich beeindruckend sein wie bei den langlebigen Mäusen, könnte das eine erste Studie am Menschen rechtfertigen. Schon in fünf Jahren, meint der Forscher, würden sie wissen, inwieweit sich die Substanz bewährt.

Das Entscheidende bei Ansätzen wie diesem ist allerdings nicht die längere Lebensdauer an sich, sondern deren Verknüpfung mit mehr gesunden Jahren. Mit unserer heutigen relativ hohen Lebenserwartung geht eine ebenfalls verlängerte Phase mit Krankheit und Gebrechlichkeit im Alter einher.

Laut einer 2002 erschienenen Arbeit der Bevölkerungswissenschaftler James W. Vaupel und James E. Oeppen, die unter anderem am Max-Planck-Institut für demografische Forschung in Rostock tätig sind, ist die Lebenserwartung in den langlebigsten Bevölkerungen seit Mitte des 19. Jahrhunderts ziemlich gleichmäßig gestiegen. Die gesunde Lebenszeit ist aber nicht in gleichem Maß angewachsen.

Lediglich der Anteil der Krankheitsarten an der Sterblichkeit hat sich verschoben. Während die Rate von Herz- und Kreislauf- sowie Krebserkrankungen zurückgeht, nimmt etwa die von neurodegenerativen Störungen wie Alzheimer zu. So leidet in den USA inzwischen jeder neunte über 65-jährige Mensch an einer Demenz – und jenseits des 80. Lebensjahrs steigt die Anfälligkeit dafür nochmals drastisch.

#### **Das große Ziel: Den Alterungsprozess an sich verlangsamen**

»Genau das war zu erwarten«, sagt der Demograf S. Jay Olshansky von der University of Illinois in Chicago. »Alzheimer tritt eben erst ab Ende 70 ziemlich häufig auf. Ich denke, wenn die Lebenserwartung weiter steigt, wird der Demenzanteil noch mehr zunehmen. Es sei denn, es gelingt, den Alterungsprozess an sich zu verlangsamen und damit auch zu erreichen, dass sich der letzte krankheitsbehaftete Lebensabschnitt verkürzt.«

Israel Kristal, der immer noch über einen scharfen Verstand verfügt und ein geistreicher Gesprächspartner ist, erscheint wie ein Musterbeispiel dieser Vision. Die tödlichen Klippen des Alterns hat er umschifft – ob Krebs oder Herzkrankheiten, die Alzheimerdemenz oder Diabetes, die zusammen die Hälfte aller Todesfälle in den Industrienationen verursachen. Die Phase des Siechtums dauert bei rüstigen über 100-Jährigen meist viel kürzer als bei im achten Lebensjahrzehnt Verstorbenen. Ähnliche Auswirkungen wünscht sich Olshansky von einem idealen Anti-Aging-Mittel.

Bisher stand vor der Entwicklung eines solchen Medikaments jedoch ein großes Hindernis: Da die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA Altern nicht als Krankheit einstuft, sah sie sich außer Stande, entsprechende Mittel und deren klinische Prüfung zuzulassen. Wie rasch jemand normalerweise altern wird, kann man schließlich nicht einfach so messen, etwa an Blutwerten. Woran soll man also die Wirkung einer Substanz festmachen? Vor diesem Hintergrund schreckten Pharmaunternehmen bislang davor zurück, in Forschung über Anti-Aging-Wirkstoffe zu investieren.

Doch 2015 genehmigte der FDA eine klinische Studie zu Effekten von Metformin auf den Alterungsprozess. Dieses Mittel, das die Empfindlichkeit von Zellen für das Blutzuckerhormon Insulin erhöht, wird seit Jahrzehnten bei

Altersdiabetes verschrieben und zählt mittlerweile zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten. Die Weltgesundheitsorganisation WHO stuft es als »unverzichtbares« Arzneimittel ein; es gibt davon auch ein billiges Generikum.

Wegen der großen Zahl an Patienten, die es nehmen, vermochten Forscher unerwartete Effekte der Substanz zu erkennen. Beispielsweise scheinen epidemiologischen Studien zufolge die Betroffenen seltener an Krebs zu erkranken. Andere Untersuchungen lassen günstige Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System vermuten.

Unerwartete Ergebnisse brachte 2014 eine Studie an britischen Patienten: Während die Diagnose Altersdiabetes die Lebenserwartung normalerweise um mehrere Jahre vermindert, lebten ältere Diabetiker, die das Mittel nahmen, im Durchschnitt sogar 18 Prozent länger als Nichtdiabetiker einer Kontrollgruppe. Auch im Vergleich zu Zuckerkranken, die nicht Metformin einnahmen, sondern einen Sulfonylharnstoff, schnitten sie in dieser Hinsicht besser ab.

Demnach kann die höhere Lebenserwartung nicht mit dem regulierten Zuckerhaushalt zusammenhängen, sondern muss auf das Metformin selbst zurückgehen. Am genauen Wirkmechanismus der Substanz wird zwar seit Jahrzehnten geforscht, doch im Einzelnen ist vieles daran noch unklar. Als gesichert gilt, dass sie den vorn erwähnten AMPK-Signalweg aktiviert, wodurch die Zellen Zucker besser aufnehmen und weitere Vorteile gewinnen. Anscheinend wirkt sich Metformin auf Insulinmechanismen günstig aus, indem es die Empfindlichkeit der Zellen für das Zuckermolekül erhöht, und es hemmt sogar etwas

## **»Bei rüstigen über 100-Jährigen dauert die Phase des Siechtums meist viel kürzer als bei im achten Lebensjahrzehnt verstorbenen Menschen«**

das oben genannte Enzym mTOR. Außerdem verringert es die Zuckerproduktion in der Leber.

Zu den Alternsforschern, deren Aufmerksamkeit dieses Medikament weckte, zählt Nir Barzilai. Als Leiter einer großen Studie an über 100 Jahre alten aschkenasischen Juden war ihm bekannt, dass hochbetagte Menschen selten unter einem zu hohen Blutzuckerspiegel oder unter Diabetes leiden. Ein besonders guter Glukosestoffwechsel gilt sogar als ein Aushängeschild von Langlebigkeit. Seiner Ansicht nach könnte man sich mittels Metformin diesem Zustand weiter annähern. Denn vieles an dessen Wirkung als Antidiabetikum helfe zugleich gegen Alterung, indem es Zellfunktionen und die Insulinempfindlichkeit verbessere. Der 60-Jährige erzählt, er nehme das Mittel vorbeugend selbst, denn beide Eltern seien Diabetiker gewesen. Nicht nur er hält Metformin für eine hochwirksame Sub-

stanz, die wahrscheinlich auf zahlreiche Vorgänge rund um die Alterung Einfluss nimmt. James L. Kirkland von der Mayo-Klinik in Rochester (Minnesota), der bei Metformin-Studien mitarbeitet, ergänzt: »Mittlerweile haben wir von Menschen Daten aus sechs Jahrzehnten. Demnach bewirkt dieses Metformin vielerlei, was, zusammengenommen, einfach dafür spricht, dass es in fundamentale Alterungsprozesse eingreift.«

Herauszufinden, ob ein Medikament Menschen tatsächlich langsamer älter werden lässt, würde jahrzehntelange Beobachtungen erfordern. Die 2015 zugelassene TAME-Studie (für Targeting Aging with Metformin) ist wesentlich kürzer angelegt. Statt schlicht die Lebensdauer anfangs gesunder Personen zu erfassen, von denen nur ein Teil den Wirkstoff erhält, registrieren die Forscher, ob und wann bei den einzelnen Teilnehmern zu einer schon vorhan-

## Sollte die TAME-Studie mit Metformin erfolgreich verlaufen, bekäme endlich wohl auch die Pharmabranche Interesse an Anti-Aging-Medikamenten

denen Alterskrankheit weitere hinzukommen. Typischerweise leiden viele Ältere zunehmend an mehreren chronischen Krankheiten. Zum hohen Blutdruck kommt irgendwann vielleicht Diabetes hinzu, zu einer Herzschwäche eine Demenz, und so weiter.

Bei der neuen Studie machen ältere Menschen mit, die anfänglich nur eine Alterskrankheit haben, allerdings ausdrücklich nicht Diabetes. Die Forscher möchten wissen, ob sich unter Metformin weitere Erkrankungen weniger oder später einstellen. Die Checks der Doppelblindstudie sollen jeweils über fünf bis sieben Jahre laufen.

Bei diesen Versuchen könnte also klar werden, ob sich Metformin zur Vorbeugung gegen typische Alterskrankheiten eignet, ob es also letztlich mehr relativ gesunde Lebensjahre ermöglicht. Kirkland vergleicht das unter anderem mit früheren Tests von Blutdrucksenkern an Personen, die noch keinen Herzinfarkt hatten. Es gab Zeiten, da waren solche Studien nicht leicht durchzusetzen.

Verläuft die TAME-Studie erfolgreich und sollten daraufhin Untersuchungen an Menschen von Substanzen, die Alterungsprozesse verzögern könnten, offiziell genehmigt werden, bekäme nach Barzilai's Einschätzung endlich auch die Pharmabranche Interesse an solchen Medikamenten. Mit dabei wäre sicherlich die von Google 2013 ins Leben gerufene Firma Calico in San Francisco, die sich auf Alterung fokussiert. Cynthia Kenyon, die einst bei dem Fadenwurm *C. elegans* das Langlebigkeitsgen *DAF-2* entdeckte, ist dort Vizepräsidentin. Es wird gemunkelt, dass die Firma mehr als eine Milliarde Dollar in die Suche nach Wirkstoffen investieren würde, welche die gesunde Lebenszeit

verlängern können – was dem Gesamtbudget des National Institute on Aging der USA nahe käme. »Und wenn als Nebenwirkung die Lebensdauer insgesamt zunimmt, werden wir uns dafür entschuldigen«, scherzt Barzilai.

Inzwischen beginnen sich noch mehr mögliche Medikamente gegen das Altern abzuzeichnen. Zum Beispiel verlängert das Antidiabetikum Acarbose bei männlichen Mäusen die Lebensspanne signifikant. Da es wie Metformin beim Menschen zum Behandeln von Alterszucker längst erprobt und zugelassen ist, böte es sich ebenfalls als Kandidat für eine klinische Studie zur menschlichen Alterung an.

Auch das schwache Hormon alpha-Östradiol (Alfatradiol) käme dafür vielleicht in Frage. Es hilft bei Männern wie Frauen gegen manche Formen von Haarausfall und wird zudem für die Behandlung verschiedener Demenzen erprobt. Eine neuere Studie an älteren Mäusemännchen zeigte, dass es viele Stoffwechselprozesse, darunter den Zuckerhaushalt, günstig beeinflusst, ohne einen verweiblichen Effekt zu haben.

Eine vielleicht noch potentere Gruppe viel versprechender Anti-Aging-Kandidaten könnte gealterte (seneszente) Zellen beseitigen, die zwar noch nicht absterben, aber ihre Teilung bereits eingestellt haben. Quasi aus dem Hintergrund setzen seneszente Zellen so genannte Zytokine frei, kleine Signalproteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren. Laut Kirkland dient das wohl eigentlich zur Krebsabwehr, indem potenziell bösartige Nachbarzellen abgetötet werden.

Auch bei der Wundheilung spielen vergreiste Zellen eine Rolle, denn ihre Zytokine tragen dazu bei, Immunvorgänge zu justieren. Allerdings reicht ihr schädlicher Einfluss weit über ihre nächste Nachbarschaft hinaus. Daher sind sie mitverantwortlich für die typischen unterschwelligen Entzündungen eines alternden Organismus. Paradoxerweise steigt durch sie auch das Risiko für Krebs im umliegenden Gewebe.

### Wieso vergreiste Zellen dem jungen Körper nützen ... und warum sie dem alten Organismus schaden

Manche Forscher zählen die seneszenten Zellen sogar zu den Hauptakteuren im Alterungsprozess. Mit zunehmenden Jahren häufen wir sie im Körper an. Wie Experten der Mayo-Klinik nachwiesen, unter ihnen Kirkland und Jan M. van Deursen, scheinen genetisch veränderte Mäuse, die derartige Zellen leichter loswerden, tatsächlich länger in besserer Verfassung zu bleiben und älter zu werden als sonst.

Beim normalen Organismus ist es allerdings sehr schwierig, die überalterten Zellen aufzuspüren, denn sie stecken überall zwischen gesunden Zellen. Noch schwerer ist es, sie gezielt abzutöten, da sie überraschend widerstandsfähig sind.

2015 berichteten Wissenschaftler unter anderem von der Mayo-Klinik sowie vom Scripps Research Institute mit Hauptsitz in La Jolla (Kalifornien) von ihrer Suche nach Substanzen, die seneszente Zellen zum Selbstmord – Apoptose genannt – bringen. Sie fanden drei interessante Wirkstoffe, darunter die beiden Krebsmedikamente Dasa-



Diese Greisin lebt und arbeitet in einem Bergdorf vom Shan-Plateau bei dem 1300 Meter hoch gelegenen Städtchen Kalaw im Osten Myanmars, einem früheren Luftkurort der Briten.

ISTOCK / MADREKHA

tinib und Navitoclax. Der dritte war der gelbe Pflanzenfarbstoff Quercetin – ein antioxidativ wirkendes Flavonoid, das reichlich etwa in Obstschalen und Grüngemüsen vorkommt.

Bei Krebspatienten finden sich nach einer Bestrahlung oder Chemotherapie in den Muskeln viele seneszente Zellen. Das Gleiche beobachteten die Forscher, als sie jeweils ein Bein von Mäusen durch Bestrahlung praktisch außer Gefecht setzten, um einen altersbedingten Muskelschwund zu imitieren. Danach genügte eine kurze Behandlung der Tiere mit obigen Medikamenten, um die Funktionsfähigkeit der Gliedmaße fast vollständig wiederherzustellen.

Schon eine einzige Dosis, berichtet Kirkland, habe die Ausdauer der Nager auf dem Laufrad erheblich verbessert, und dieser Zustand habe über die nächsten sieben Monate angehalten. Er führt das darauf zurück, dass besagte Substanzen anscheinend überwiegend seneszente Zellen vernichten. Vielleicht müssen die vergreisten Zellen ja sterben, wenn wir länger leben wollen. ◀

#### QUELLEN

**Bannister, C.A. et al.:** Can People with Type 2 Diabetes Live Longer than Those Without? A Comparison of Mortality in People Initiated with Metformin or Sulphonylurea Monotherapy and Matched, Non-Diabetic Controls. In: *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16, S. 1165–1173, 2014

**Harrison, D.E. et al.:** Rapamycin Fed Late in Life Extends Lifespan in Genetically Heterogeneous Mice. In: *Nature* 460, S. 392–395, 2009

**Lamming, D.W. et al.:** Rapalogs and mTOR Inhibitors as Anti-aging Therapeutics. In: *Journal of Clinical Investigation* 123, S. 980–989, 2013

**Laplante, M., Sabatini, D.M.:** mTOR Signaling at a Glance. In: *Journal of Cell Science* 122, S. 3589–3594, 2009

#### LITERATURTIPPS

**Gifford, B.:** Jung bleiben. Warum wir altern – und was wir wirklich dagegen tun können. Wilhelm Heyne Verlag, München 2016  
*Überblick über wissenschaftliche Erkenntnisse zum Altern*

**Stipp, D.:** Ein neuer Weg zu längerem Leben. In: *Mensch 2.0. Können wir unsere biologischen Fesseln sprengen? Spektrum Spezial: Biologie, Medizin, Hirnforschung* 3/14: S. 50–57  
*Die Entdeckung und Erforschung von Rapamycin und TOR*