



Sympathy for the devil? Die Rolling Stones als Rollenmodell für die modernen jungen Alten

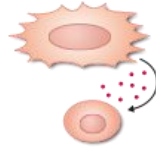


Theo Dingermann und Dieter Steinhilber



Zwölf grundlegende Merkmale des Alterns (2023)

Chronische Entzündung



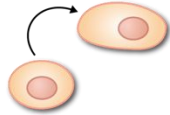
Dysbiose



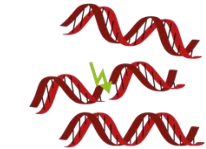
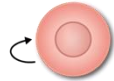
gestörte Makroautophagie



Veränderte intrazelluläre Kommunikation



Erschöpfung des Stammzellpools



Genomische Instabilität



Verkürzung der Telomere



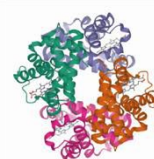
Mitochondriale Dysfunktion



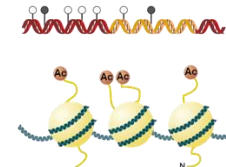
Zelluläre Seneszenz



Veränderte Nährstoffsensitivik



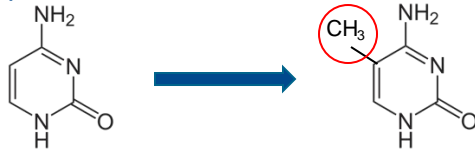
Verlust der Proteostase



Epigenetische Alterung

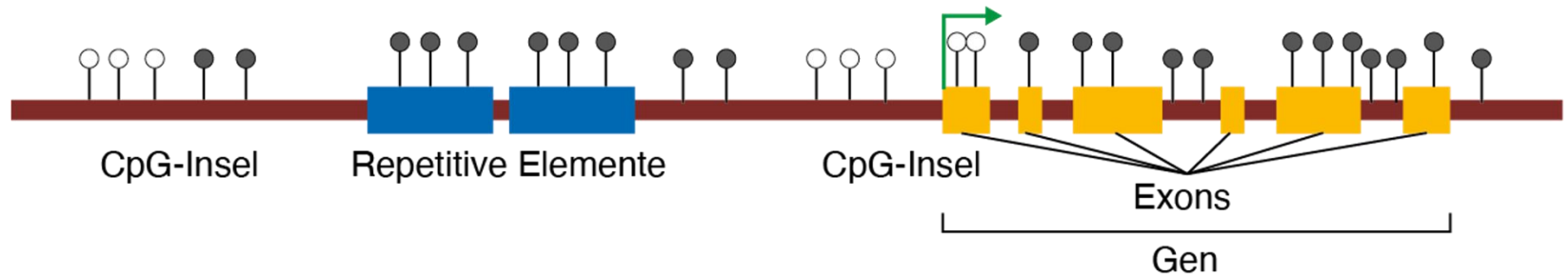
Epigenetik: DNA-Methylierung

DNA wird an bestimmten Positionen durch Methylierung am 5'-Kohlenstoffatom eines Cytosins modifiziert. So entsteht 5-Methylcytosin (5mC).



● methyliertes CpG

○ unmethyliertes CpG



Dieser Vorgang geschieht reversibel meist innerhalb eines **Cytosin-phosphatidyl-Guanin (CpG)-Dinukleotids**.

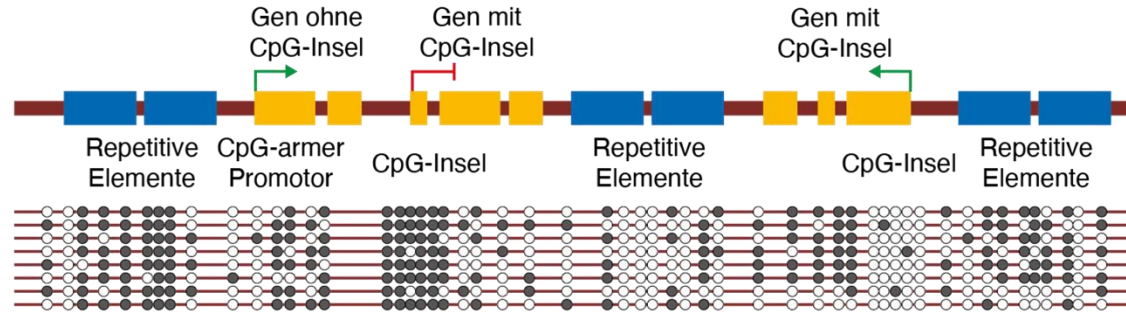
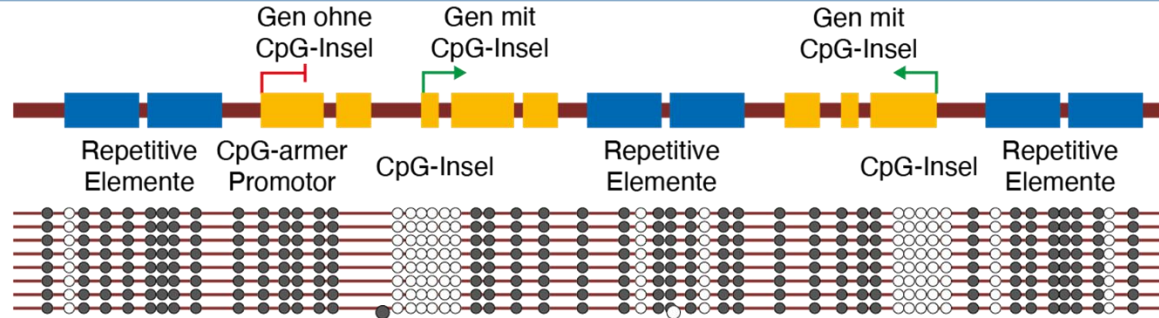
Änderung der epigenetischen Signatur mit der Zeit



jung



alt



● methyliertes CpG

○ unmethyliertes CpG

Die epigenetische Uhr

Dr. Steve Horvath entwickelte eine epigenetische Uhr, um das epigenetische Alter der meisten humanen Gewebe- und Zelltypen bestimmen zu können („Horvath’s clock“).

Zur Entwicklung dieser epigenetischen Uhr wurden **8.000 Proben aus 82 Methylierungsmuster-Datensätzen** verwendet, die **51 Gewebe- und Zelltypen** umfassten.



Für Mäuse lassen sich analoge »Altersuhren« etablieren.



- Die Fehlerraten liegen für Mäuse (Lebenserwartung 2,5 bis 3 Jahre) bei 3,3 Wochen.
- Für Menschen (Lebenserwartung 80 bis 85 Jahre) liegen die Fehlerraten bei etwa 3,6 Jahren.

Das sind bezogen auf die verschiedenen Lebenserwartungen sehr ähnliche Fehlerquoten für epigenetische Vorhersagen.

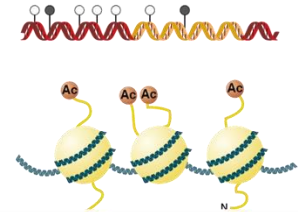
Durch Hungern tickt die Altersuhr langsamer

Füttert man Mäuse mit der gleichen Diät, kürzt jedoch in einer Gruppe die absolute Futtermenge auf ungefähr 40 Prozent, beobachtet man, dass diese Tiere im Schnitt 30 Prozent länger leben.

Und die durch die modifizierte Diät veranlasste Verlangsamung des normalen Alterungsprozesses wird tatsächlich im Epigenom der Mäuse abgebildet.



Veränderte
Nährstoffsensitivität



Epigenetische
Alterung

Aber cave!

Dass Kalorienrestriktion die Lebensspanne verlängert, ist gut belegt. Von deutlich größerer Bedeutung scheint allerdings die individuelle Genausstattung zu sein, wie jetzt in einer großen Tierstudie gezeigt wurde.

Zwar tragen eine Kalorienreduktion als auch intermittierendes Fasten dazu bei, die Lebensspanne zu verlängern. Allerdings werden **quantitativ sehr heterogene Resultate beobachtet, wenn die Versuche nicht mit genetische homogenen (Inzucht-) Mausstämmen** durchgeführt werden.



Entzündungen: Treiber des Alterungsprozesses

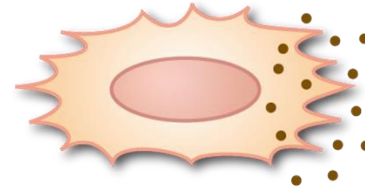
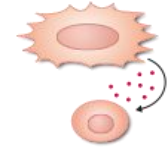
Mit zunehmendem Alter geraten fein ausbalancierte Entzündungsreaktion aus dem Gleichgewicht.



Dies führt zu einem chronischen, niedriggradigen Entzündungszustand, der als »Inflammaging« bezeichnet wird.

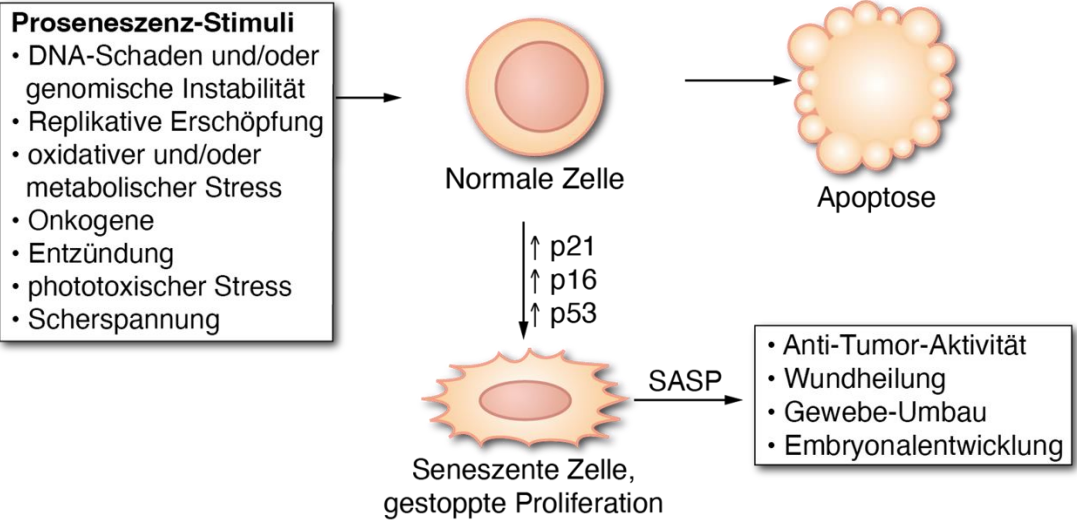


Chronische Entzündung



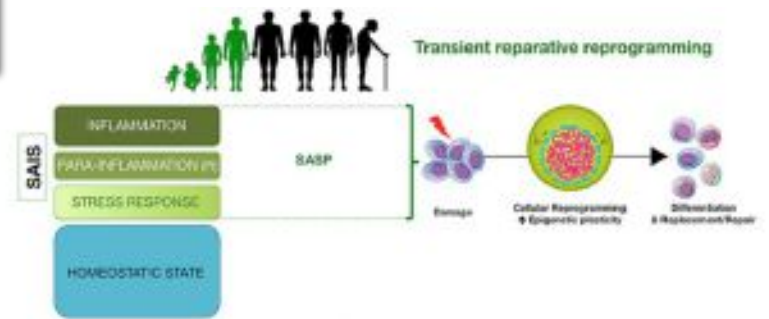
Zelluläre Seneszenz

Zelluläre Seneszenz: Ein zweischneidiges Schwert



Seneszenz assoziierter sekretorischer Phänotyp

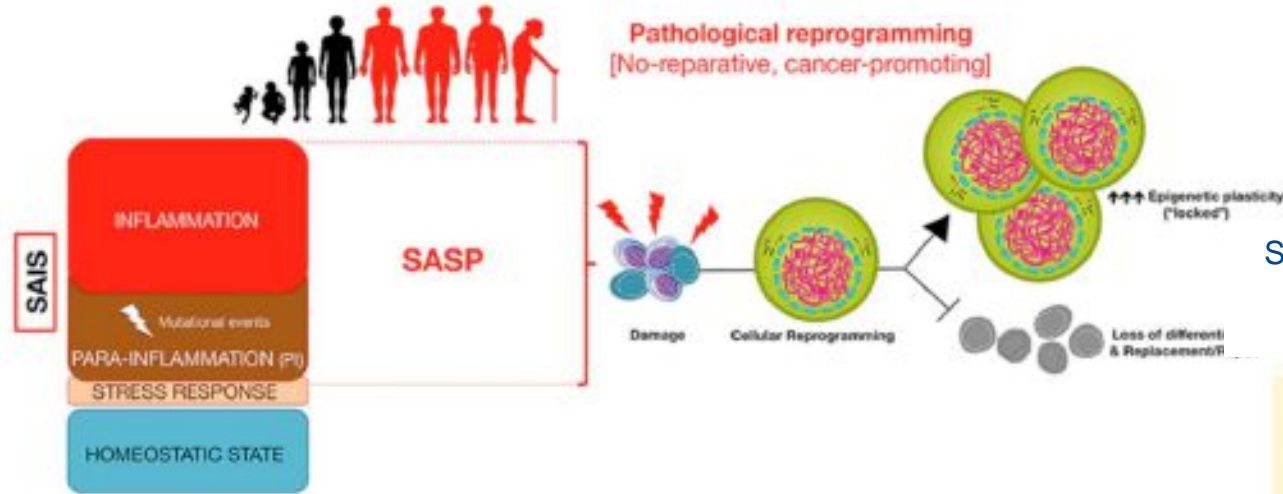
Zelluläre Seneszenz ist ein äußerst potenter Mechanismus zur Tumorsuppression



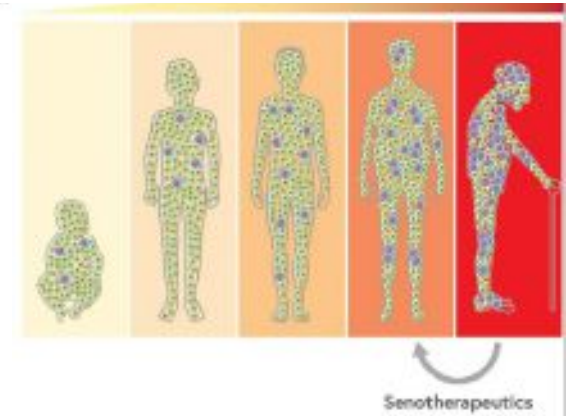
[https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924\(20\)30143-4](https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924(20)30143-4)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227781/>

Zelluläre Seneszenz: Ein zweiseitiges Schwert



Später im Leben wird zelluläre Seneszenz zum Risiko für altersassoziierte Erkrankungen



<https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2017.00049/full>

Lebensstilfaktoren spielen hier eine entscheidende Rolle, beispielsweise ...

- eine gesunde Ernährung
- regelmäßige körperliche Aktivität
- Stressbewältigung
- ausreichend Schlaf
- Vermeidung schädlicher Gewohnheiten.



Verringerung des Inflammaging-Risikos

In manchen Fällen kann eine **medizinische Intervention** hilfreich oder sogar erforderlich sein, um die Entzündung zu kontrollieren.

Dann gilt es, geeignete Behandlungsoptionen zu finden, beispielsweise die Einnahme von entzündungshemmenden Medikamenten oder andere Therapien.



Die Pille gegen das Altern?

Wie werden Wirkstoffkandidaten getestet?

Präklinische Testung:

Vor fast 20 Jahren wurde das »**Intervention Testing Program (ITP)**« am National Institute on Aging (NIA) ins Leben gerufen.



Es sollte eine Antwort auf eine einfache Frage geben werden: **Verlängert die Intervention mit einem Wirkstoffkandidaten die Lebensspanne bei genetisch heterogenen Mäusen?**

Da ein Hauptziel des Projekts darin besteht, Anti-Aging-Ansätze **kritisch** zu testen, werden alle Daten veröffentlicht, auch negative Ergebnisse.

Das »Intervention Testing Program (ITP)«

Alle Studien werden nach einem vorgegebenen Schema durchgeführt.

Und alle Studien des ITP werden gleichzeitig in drei verschiedenen Spitzenforschungseinrichtungen durchgeführt, wodurch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse parallel ermittelt wird.

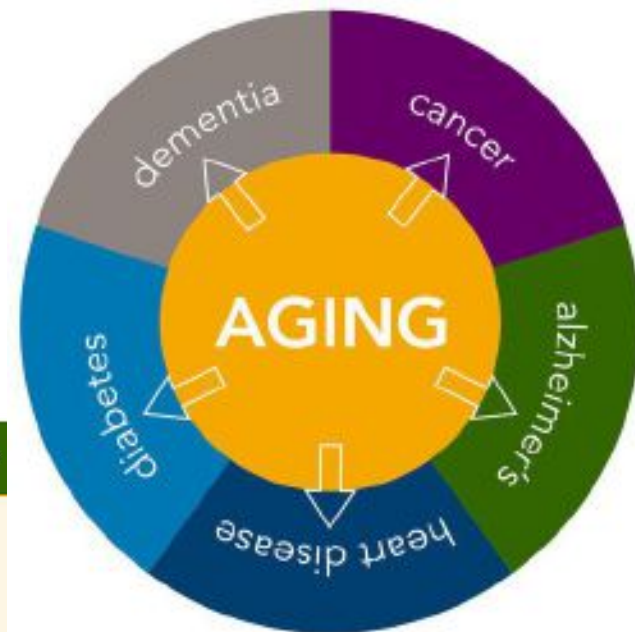
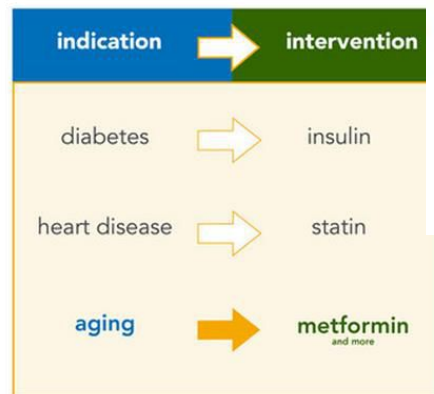


Wie werden Wirkstoffkandidaten getestet?

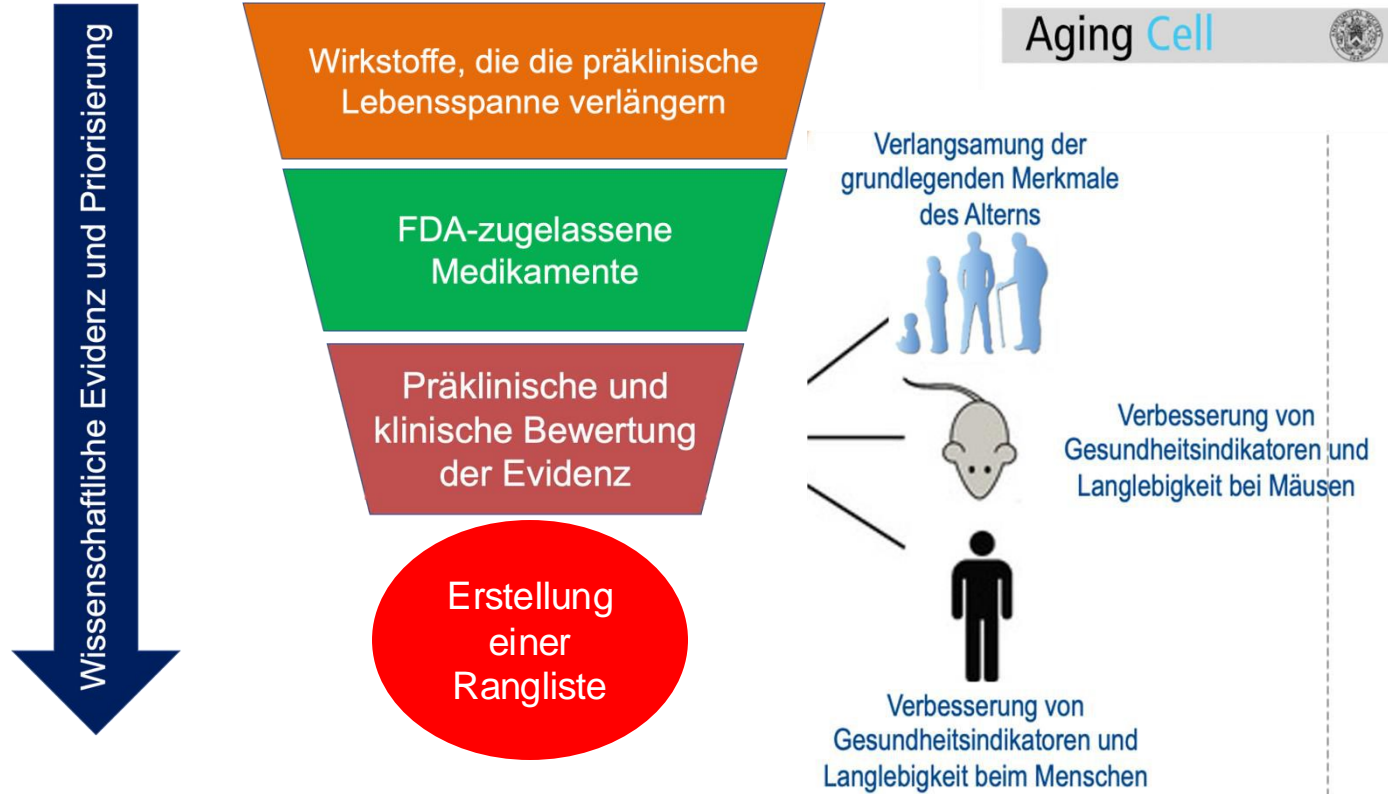
Ist Altern behandelbar?

Die Studien sollen den Nachweis erbringen, dass Altern behandelbar ist, genauso wie Krankheiten behandelt werden.

Der Endpunkt ist definiert **als ein verzögerter Eintritt einer typischen altersbedingten Erkrankung.**



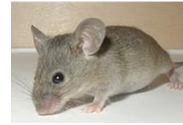
Das »Intervention Testing Program (ITP)«



Four FDA-approved drugs

An Updated Prioritization of Geroscience-Guided FDA-Approved Drugs Repurposed to Target Aging

Michael Leone^{1,2}, Nir Barzilai^{1,2*}



| Gerotherapeutic | Hallmarks of aging | Preclinical healthspan | Preclinical lifespan | Human healthspan | Human mortality | Score (out of 12) |
|-------------------------|--------------------|------------------------|----------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| SGLT2 inhibitors | 2 | 2 | 2 | 3 | 3 | 12 |
| Metformin | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 11* |
| Bisphosphonates | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 11 |
| GLP1 receptor agonists | 2 | 2 | 0 | 3 | 3 | 10* |
| Acarbose | 2 | 2 | 2 | 3 | 0 | 9* |
| Rapamycin | 2 | 2 | 2 | 3 | 0 | 9 |
| Methylene blue | 2 | 2 | 2 | 3 | 0 | 9 |
| ACE inhibitors/ARBs | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 8 |
| Dasatinib + (quercetin) | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 8 |
| Aspirin | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 7 |
| Beta blockers | 1 | 2 | 1 | 0 | 3 | 7 |
| N-acetyl cysteine | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 5* |

Table 1 Ranking of FDA-approved drugs as potential gerotherapeutics based on scoring (out of 12) for preclinical and clinical evidence. Evidence suggesting COVID-19 mortality benefit is delineated by an asterisk in the total score column.