

Was lässt uns altern? – das Geheimnis der Jugend

20 September 2017, Mainz.

*Forscher am Institut für Molekulare Biologie (IMB) in Mainz haben einen Durchbruch bei der Erforschung des Alterungsprozesses erzielt. Beim Fadenwurm der Art *Caenorhabditis elegans* haben Dr. Holger Richly und seine Kollegen genetische Faktoren entdeckt, welche das Altern im jungen Tier verlangsamen, es jedoch im fortgeschrittenen Lebensalter beschleunigen. Erstaunlicherweise steuern die identifizierten Gene den intrazellulären Prozess der Autophagie, welcher nicht mehr funktionsfähige Zellbestandteile abbaut und dem allgemein gesundheitsfördernde Eigenschaften zugeschrieben werden. Die Forschungsergebnisse sind in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift "Genes & Development" veröffentlicht und liefern die ersten Hinweise darauf, wie der Alterungsprozess als zwangsläufiges Nebenprodukt der Evolution entstanden ist. Die Forscher zeigen in ihrer Publikation, dass die Lebensspanne verlängert wird, wenn der Autophagieprozess in alten Tieren herunterreguliert wird, was zu einer Erhaltung gesunder Nervenzellen und ganz allgemein zu einer Verbesserung der Gesundheit führt. Diese neu gewonnen Erkenntnisse sollten auch Bedeutung für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Chorea Huntington haben, in denen der Autophagieprozess eine Rolle spielt.*

Jeder Mensch und fast jede Spezies auf unserem Planeten altert. Die Frage ist jedoch: Warum?

Gemäß der Evolutionstheorie von Charles Darwin führt natürliche Selektion dazu, dass Lebewesen, die sich optimal an einen Lebensraum anpassen, größere Chancen haben zu überleben und ihre Gene an die folgenden Generationen weitergeben. Je erfolgreicher die Eigenschaften bestimmter Gene die Fortpflanzung unterstützen, desto stärker wird für diese Gene selektiert. Auf dieser Grundlage entwickelte George C. Williams im Jahr 1957 seine antagonistischen Pleiotropie (AP) Hypothese des Alterns. Sie besagt, dass die Evolution Gene selektiert, welche vorteilhaft in der Jugend und Fortpflanzungsperiode sind, obwohl sie negative Auswirkungen im Alter haben. Obwohl diese Theorie mathematisch untermauert ist, gab es bislang kaum einen experimentellen Beweis dafür, dass sich Gene gemäß dieser Hypothese verhalten.

In der Publikation "Neuronal inhibition of the autophagy nucleation complex extends lifespan in post-reproductive *C. elegans*" im Fachjournal *Genes & Development* hat das Labor von Dr. Holger Richly am IMB gezeigt, dass viele Gene ein AP Verhalten zeigen und somit den Alterungsprozess stark beschleunigen.

Obwohl das Forschungsteam nur einen Bruchteil des Genoms von *Caenorhabditis elegans* untersucht hat (800 von rund 20.000 Genen), konnten die Forscher eine große Anzahl von Genen (30) finden, die sich gemäß der AP Theorie verhalten. "Wenn man bedenkt, dass wir nur 4% aller Gene des Wurms in unserem Screen getestet haben, kann man davon ausgehen, dass noch viele andere AP Gene identifiziert werden", sagt Jonathan Byrne.

"Der Beweis, dass das Altern durch die Evolution angetrieben wird, war nicht die einzige Überraschung unserer Forschung" fügt Thomas Wilhelm, der andere Hauptautor dieser Studie, hinzu. "Am meisten überrascht hat uns die Erkenntnis, an welchen fundamentalen biologischen Prozessen die identifizierten Gene beteiligt sind." So stellten die Wissenschaftler fest, dass die Autophagie (ein essentieller zellulärer Recyclingprozess, der normalerweise zur Erhaltung der Lebensfunktionen und für die Langlebigkeit benötigt wird) ein sehr starkes AP Verhalten aufzeigt. "An dieser Stelle wurde unsere Forschung wirklich faszinierend", so Dr. Holger Richly, der Leiter dieser Studie. Man weiß, dass der Autophagieprozess mit zunehmendem Alter immer schlechter funktioniert, aber die Autoren der Studie zeigen, dass sie in älteren Würmern komplett funktionsuntüchtig und schädlich ist. So konnten die Molekularbiologen zeigen, dass ein Herunterregulieren von Schlüsselgenen, die den Autophagieprozess einleiten, zu einer dramatischen Verlängerung der Lebensspanne führt. "Diese Ergebnisse sollten uns nachdenklich machen und dazu führen, unsere Theorien über die Autophagie kritisch zu überdenken", erklärt Dr. Holger Richly. "Autophagie wird fast immer als vorteilhaft gesehen, selbst wenn sie kaum noch funktioniert. Im Gegensatz dazu zeigen wir die schweren, negativen Konsequenzen, die auftreten können, wenn die Autophagie spät im Leben nach und nach zusammenbricht und dass es vermutlich besser wäre, wenn man die Autophagie im Alter umgehen könnte". "Das ist klassische antagonistische Pleiotropie", fährt Dr. Richly fort, "In jungen Würmern funktioniert die Autophagie einwandfrei und ist essentiell für die Entwicklung des Lebewesens, aber nach der Reproduktion wird sie fehlerhaft und bewirkt dass die Tiere altern".

Schließlich gelang es Dr. Richly und seinem Team den Ursprung des Alterungsphänotyps mit einem spezifischen Gewebe in Verbindung zu bringen - den Neuronen. Wenn sie die Autophagie in den Nervenzellen alter Würmer deaktivierten, führte dies nicht nur zu einer Verlängerung der Lebensspanne, sondern auch zu einer drastischen Verbesserung der Gesundheit der Tiere. "Stellen sie sich vor, Sie haben die Hälfte ihres Lebensalters erreicht und nehmen dann ein Medikament, welches Ihnen hilft fit und jung zu bleiben und länger zu leben. So in etwa muss es für die Würmer sein", sagt Thomas Wilhelm. "Wir schalten die Autophagie nur in einem Gewebe ab und im gesamten Tier findet eine Veränderung statt. Die Neuronen in den behandelten Würmern sind gesünder und wir glauben, dass dies der Grund dafür ist, dass der übrige Körper und insbesondere die Muskulatur gesund bleiben. Unterm Strich führt das zu einer Lebensverlängerung um 50%".

Obwohl die Autoren noch nicht genau wissen, welcher Mechanismus die Neuronen gesund hält, könnten die Ergebnisse der Studie wichtige Auswirkungen haben. "Es gibt viele neuronale Erkrankungen, die mit dysfunktionaler Autophagie in Zusammenhang stehen, wie etwa Alzheimer, Parkinson und Chorea Huntington. Es wäre möglich, dass die in unserer Studie identifizierten Autophagie-Gene neue Therapiemöglichkeiten eröffnen", fährt Thomas Wilhelm fort. Obwohl solche Behandlungen im Moment noch weit entfernt scheinen, ist die Möglichkeit, dass sich die neuen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen, verlockend.

Weitere Details

Wilhelm T, Byrne J, Medina R, Kolundzic E, Geisinger J, Hajduskova M, Tursun B, and Richly H (2017). Neuronal inhibition of the autophagy nucleation complex extends life span in post-reproductive *C. elegans*. *Genes Dev.* 31, (15), doi: <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.301648.117>

Holger Richly ist ein Forschungsgruppenleiter am Institut für Molekularbiologie in Mainz (IMB) und der Projektleiter dieser Studie. Weitere Informationen über das Richly Labor können hier gefunden werden www.imb.de/richly

Thomas Wilhelm und Jonathan Byrne sind die Ko-Hauptautoren der Veröffentlichung und ehemalige Doktoranden in Holger Richly's Labor.

Über das Institut für Molekulare Biologie gGmbH

Das Institut für Molekulare Biologie gGmbH (IMB) ist ein Exzellenzzentrum der Lebenswissenschaften, das 2011 gegründet wurde. Die Forschung am IMB konzentriert sich auf drei topaktuelle Gebiete: Epigenetik, Entwicklungsbiologie und Genomstabilität. Das Institut ist ein Paradebeispiel für eine erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen öffentlichen Einrichtungen und einer privaten Stiftung. Die Boehringer Ingelheim Stiftung hat 100 Millionen Euro für einen Zeitraum von zehn Jahren bereitgestellt um die laufenden Kosten für die Forschung am IMB zu decken, das Land Rheinland-Pfalz noch einmal ca. 50 Millionen Euro für den Bau des hochmodernen Forschungsgebäudes auf dem Campus der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Weitere Informationen zum IMB finden Sie unter www.imb.de.

Über die Boehringer Ingelheim Stiftung

Die Boehringer Ingelheim Stiftung ist eine rechtlich selbstständige, gemeinnützige Stiftung und fördert die medizinische, biologische, chemische und pharmazeutische Wissenschaft. Eingerichtet wurde sie 1977 von Hubertus Liebrecht, einem Mitglied der Gesellschafterfamilie des Unternehmens Boehringer Ingelheim. Mit ihrem Perspektiven-Programm „Plus 3“ und den „Exploration Grants“ für selbstständige Nachwuchswissenschaftler fördert sie bundesweit exzellente unabhängige Nachwuchsforschergruppen. Sie dotiert den internationalen Heinrich-Wieland-Preis sowie Preise für Nachwuchswissenschaftler. Die Boehringer Ingelheim Stiftung fördert für zehn Jahre den wissenschaftlichen Betrieb des 2011 eingeweihten Instituts für Molekulare Biologie (IMB) an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit 100 Millionen Euro. Seit 2013 fördert sie ebenfalls über zehn Jahre die Lebenswissenschaften an der JGU mit insgesamt 50 Millionen Euro. Weitere Informationen unter www.boehringer-ingelheim-stiftung.de.

Pressekontakt für weitere Informationen

Dr. Ralf Dahm, Direktor Wissenschaftliches Management Institut für Molekulare Biologie gGmbH (IMB), Ackermannweg 4, 55128 Mainz, Germany Telefon: +49 (0) 6131 392 1455, Fax: +49 (0) 6131 392 1421, Email: press@imb.de