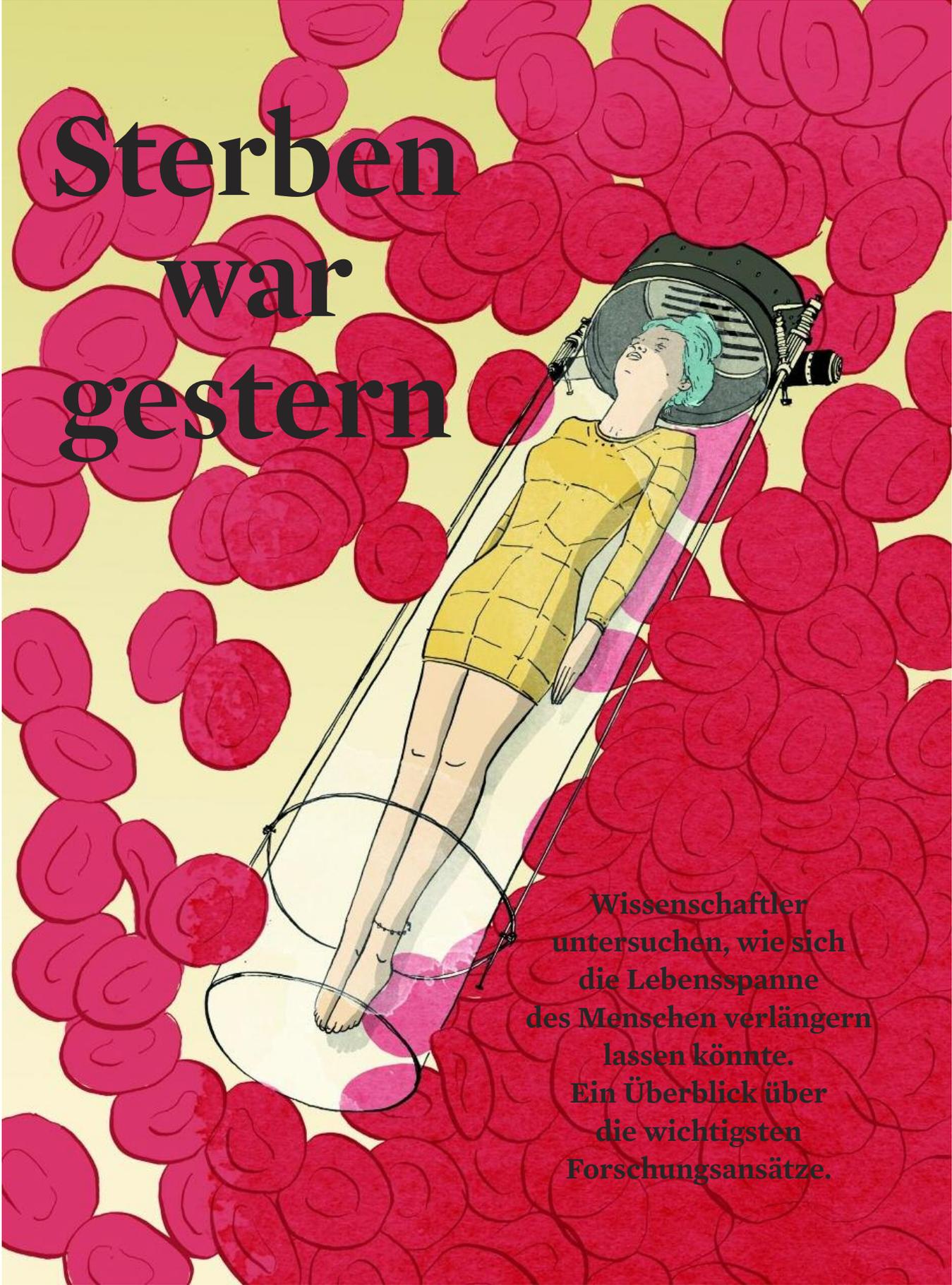


# Sterben war gestern



**Wissenschaftler  
untersuchen, wie sich  
die Lebensspanne  
des Menschen verlängern  
lassen könnte.  
Ein Überblick über  
die wichtigsten  
Forschungsansätze.**

TEXT SASCHA KARBERG

ILLUSTRATIONEN ANDREAS KLAMMT

## DER ANSATZ: DAS BLUT AUFFRISCHEN

**EINIGE MILLILITER** frisches Blut in alte Venen – und der Patient fühlt sich wie neugeboren? Klingt wie ein drittklassiger Vampirfilm, ist aber tatsächlich ein vielversprechender Ansatz der Anti-Aging-Forscher. Derzeit untersuchen Wissenschaftler in Kalifornien, ob das Blut junger Erwachsener Alzheimerpatienten hilft. Sie haben allen Grund zur Annahme, dass das klappen könnte.

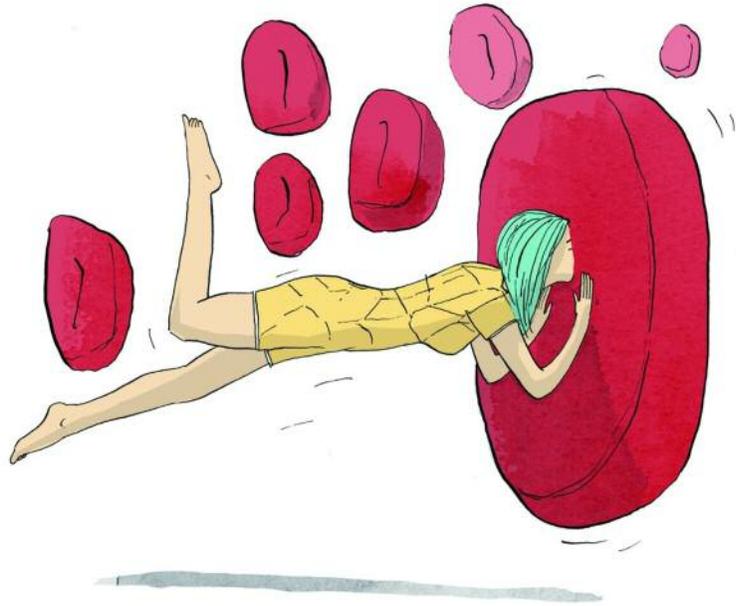
Die Forschung dafür reicht bis ins Jahr 1864 zurück: Der französische Physiologe Paul Bert nähte zwei Mäuse der Länge nach aneinander und verband ihre Blutkreisläufe. Die Methode geriet in Vergessenheit, bis der Alternsforscher Clive McCay 1956 die Blutkreisläufe junger und alter Ratten per Verwachsung („Parabiose“ genannt) verband. Bis zu 18 Monate lang beobachtete er die Tiere und stellte fest, dass sich die Knochen der älteren Tiere – gemessen an ihrer Dichte und ihrem Gewicht – verjüngt hatten.

In ähnlichen Experimenten in den Siebzigerjahren maßen Forscher dann zum ersten Mal, dass alte Ratten durch das junge Blut ihrer „Partner“ bis zu fünf Monate länger lebten als Tiere, die keine Parabiose bekommen hatten.

Um die Jahrtausendwende knüpften die Stammzellforscher Amy Wagers, heute Professorin an der Harvard University, und Michael Conboy von der University of California in Berkeley an die alten Ergebnisse an und begannen wieder mit Parabiose-Experimenten.

Inzwischen betrachteten viele Biogerontologen das Altern nicht mehr nur als zufälligen, ungesteuerten Zerfall, sondern zumindest teilweise als einen – wie auch immer – gesteuerten Prozess, bei dem alle Organe des Körpers mehr oder minder gleichzeitig Alterungserscheinungen zeigen.

Könnte es also sein, dass alternde Zellen bestimmte Botenstoffe absondern, die den Organen den fortgeschrittenen Stand der Lebensuhr signalisieren? Sollte das zutreffen, dann müsste diese innere Uhr zurückgedreht werden, wenn plötzlich jüngerer Blut durch die Adern alter Tiere fließt.



Tatsächlich beobachteten Wagers und Conboy 2008 in den Muskeln, im Gehirn und der Leber der alten Tiere eine Zellteilungsaktivität wie bei jungen. Sogar das zuvor zottige Fell der betagten Nager glänzte wieder jugendlich. Seitdem sind die Forscher auf der Suche nach Botenstoffen im Blut, die den Stammzellen signalisieren, dass sie ihre Tätigkeit wieder aufnehmen und Reparaturprozesse reaktivieren sollen.

Einige solcher Jungbrunnen-Stoffe wurden bereits identifiziert, darunter Oxytocin, ein Hormon, das bei der Geburt die Wehen einleitet und soziale Bindungen fördert. Ein weiterer ist der Wachstumsfaktor GDF11, der die Regeneration von Muskeln fördert. Und Bonner Forscher zeigten kürzlich bei Mäusen, dass wohl auch Substanzen wie Tetrahydrocannabinol (THC), die in der Wirkung körpereigenen Endocannabinoiden ähneln, verjüngende Effekte auf das Gehirn haben und das Gedächtnis verbessern.

Die Firma Alkahest im kalifornischen Menlo Park wollte jedoch nicht warten, bis mögliche Wirkstoffe identifiziert sind. Bereits seit 2014 verabreicht sie 18 Alzhei-

merpatienten im Alter von 50 bis 90 Jahren regelmäßig Blutplasmatransfusionen von Spendern, die höchstens 30 sind.

Der Firmengründer Tony Wyss-Coray, im Hauptberuf Neurowissenschaftler an der Stanford University, hatte zuvor das Gehirn älterer Mäuse mit dem Plasma junger Mäuse auf Trab gebracht: Es bildeten sich wieder neue Nervenzellen, und die Lern- und Gedächtnisleistung verbesserte sich.

Das Ergebnis der Alkahest-Studie wird noch 2017 erwartet. Aber selbst wenn sich das Gedächtnis der Alzheimerpatienten verbessern sollte, ist Blutplasma als Therapie für Millionen Demenzkranke nicht praktikabel. Spenderblut ist schon jetzt ein wertvolles Gut in Krankenhäusern.

Die Suche nach den Faktoren in jungem Blut, die Reparaturmechanismen ankurbeln können, wird also weitergehen. Allerdings kann man schon jetzt sagen, dass Alkahest – und die Patienten – ein beträchtliches Risiko eingehen. Denn der Körper bremst die Aktivität seiner Stammzellen und damit seine Reparaturfähigkeit mit zunehmendem Alter womöglich auch deshalb, um der Entstehung von Krebs entgegenzuwirken.

## DER ANSATZ:

DEN ZELLEN BEI  
DER REPARATUR HELFEN

**JE LÄNGER EIN MENSCH LEBT**, umso länger sind seine Körperzellen den Widrigkeiten der Natur ausgesetzt. So ist zum Beispiel ein Sonnenbad Gift für die Hautzellen. Die UV-Strahlung kann Schäden im Erbgut verursachen. Allerdings haben die Zellen Reparaturmechanismen entwickelt, die Erbgutschäden fast immer rückgängig machen können. Fast. Die wenigen Fehler, die dem zellulären Korrektorat entgehen, sammeln sich über die Jahre an und tragen zum Alterungsprozess und zur Entstehung von Krankheiten wie Krebs bei. Und wie so viele Körperfunktionen schwächtelt im Alter auch der Reparaturmechanismus.

Das liegt vor allem daran, dass bei älteren Mäusen und wohl auch Menschen die Menge der Substanz NAD<sup>+</sup> in den Zellen nachlässt. Erhöht man die Konzentration dieses Nicotin-Amid-Dinucleotids in betagten Nagern, verbessert sich die Reparaturfunktion der Zellen binnen Wochen. Das hat der Harvard-Forscher David Sinclair herausgefunden. NAD<sup>+</sup> selbst ist nicht an der Erbgutkorrektur beteiligt. Der Stoff ist aber nötig, damit das PARP1-Protein wirken kann – eine wichtige Komponente des Reparaturprozesses. Lässt sich also auch der menschliche Alterungsprozess verzögern, wenn man al-

ternden Zellen zu mehr NAD<sup>+</sup> und damit zu mehr PARP1-Aktivität verhilft?

Sinclair und seine Bostoner Firma MetroBiotech wollen das in Kürze an 25 Probanden am Brigham and Women's Hospital in Boston testen. Sie sollen den NAD<sup>+</sup>-Vorläufer NMN (Nicotinamid-Mononucleotid) schlucken. Bei Mäusen hat diese Substanz schon gut funktioniert. Die Zellen der Oldies seien nach einwöchiger NMN-Behandlung nicht mehr zu unterscheiden gewesen von Zellen junger Mäuse, sagt Sinclair – jedenfalls, was die Reparaturfähigkeit von Erbgutschäden durch Strahlung betrifft.

Sinclair geht es mit der NMN-Therapie allerdings nicht allein um die Wirkung auf die Erbgutreparatur, sondern um den generellen Effekt auf das Altern. Denn NAD<sup>+</sup> beeinflusst in der Zelle nicht nur die Reparatur der DNA. Es arbeitet auch mit Proteinen zusammen, die Alternforscher schon seit Längerem interessieren: den Sirtuinen. Hefepilze verfügen genauso darüber wie Fadenwürmer, Fliegen und Mäuse. Und zumindest die Versuchstiere leben länger, wenn die Forscher ihnen mehr davon verschaffen, als ihre Zellen selbst produzieren.

Außerdem ist in den Zellen von Mäusen mehr Sirtuin zu finden, wenn sie auf eine strenge, gerade noch ausreichende Diät gesetzt werden. Solche Fastenkuren hatten in Experimenten zumindest das Leben von Mäusen einiger Zuchtlinien um bis zu 50 Prozent verlängert, ähnliche Effekte berichteten Forscher bei Hefen und Würmern.

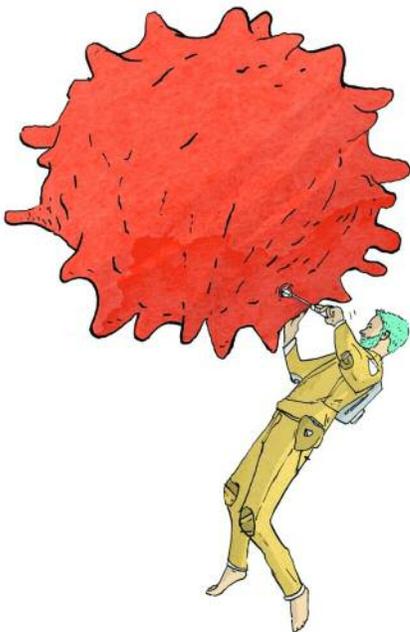
Auch der Mensch hat Sirtuin, sogar sieben verschiedene SIRT-Enzyme. In Abhängigkeit von NAD<sup>+</sup> beeinflussen sie Dutzende Proteine, die in vielen Aspekten des Zellstoffwechsels eine Rolle spielen, von der Produktion von Insulin bis zum Selbstmordprogramm oder der Stressresistenz der Zellen. Forscher, darunter auch David Sinclair, hatten sich bereits vor einigen Jahren gefragt, ob eine Zusatzdosis von Sirtuinen

auch beim Menschen zu einem längeren Leben führen könnte. Man erhoffte sich, dass Sirtuine den Effekt des Fastens imitieren könnten. Also machte man sich auf die Suche nach Substanzen, welche die Sirtuin-Wirkung verstärken konnten – und fand unter anderem Resveratrol, einen Bestandteil des Weins. Um 15 Prozent verlängerte es das Leben von Mäusen, die eine fettreiche Diät bekamen, so Sinclair im Jahr 2006.

Die Geschichte las sich so gut, dass er genug Risikokapitalgeber überzeugen konnte, in die Biotechfirma Sirtris Pharmaceuticals zu investieren. Sinclair suchte und fand weitere, potentere Sirtuin-beeinflussende Substanzen – doch kurz nach der Übernahme der Firma durch den Pharmakonzern GlaxoSmithKline gab es schlechte Nachrichten. Es stellte sich heraus, dass Resveratrol und die anderen Substanzen nicht wie erhofft wirkten. 2013 löste GlaxoSmithKline die Firma auf. Trotzdem hatten Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln in den USA zwischenzeitlich 30 Millionen Dollar jährlich mit Resveratrol-Pillen umgesetzt.

Sinclair hat sich inzwischen auf NAD<sup>+</sup> verlegt, forscht also nur einen Schritt vom Signalweg der Sirtuine entfernt weiter. Auch Leonard Guarente, in dessen Labor für Alternforschung des Massachusetts Institute of Technology in Cambridge Sinclair einst gearbeitet hatte, schwört auf eine Pille, genannt „Basis“, die die Menge von NAD<sup>+</sup> in den Zellen steigern und die Sirtuine aktivieren soll. Zwei Wirkstoffe, Nicotinamid-Ribosid und Pterostilben, sollen das bewerkstelligen. Hinreichende Studienbelege, dass die Substanzen eine Wirkung auf das Altern oder altersbedingte Erkrankungen haben, gibt es nicht, lediglich Tests an 120 gesunden Probanden zwischen 60 und 80 Jahren. Deren NAD<sup>+</sup>-Spiegel stieg um 40 Prozent, weitere Effekte (oder Nebenwirkungen) sind nicht bekannt.

Weshalb Guarente und seine Firma Elysium Health erst gar nicht versuchen, eine Zulassung als Medikament von der FDA zu bekommen, sondern die Pille stattdessen als Nahrungsergänzungsmittel verkaufen. Um den Schein der Wissenschaftlichkeit zu wahren, will Guarente die Käufer im Nachhinein über eventuelle Effekte befragen.



## DER ANSATZ: DEN STOFFWECHSEL ZÜGELN

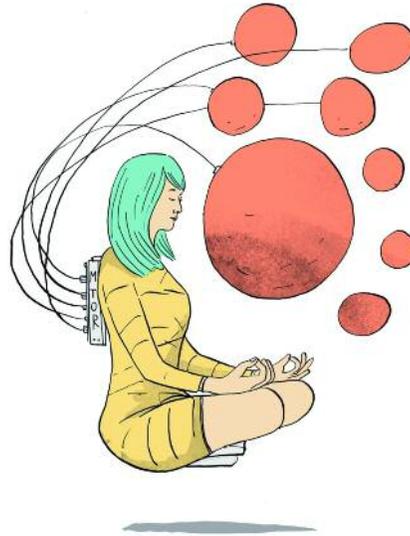
**IN DER WILDNIS** steht jedes Lebewesen irgendwann vor diesem Problem: Mal gibt es viel Futter und gute Möglichkeiten, die Nachkommen zu versorgen. Dann sind die Nährstoffe knapp und reichen kaum zum eigenen Überleben, geschweige denn für eine energiezehrende Brut.

Den Stoffwechsel der Zellen auf solche Extreme einstellen zu können, das ist wohl schon seit mindestens 1,5 Milliarden Jahren die Aufgabe des sogenannten mTOR-Signalwegs. In praktisch allen Lebewesen, auch im Menschen, kurbelt mTOR den Stoffwechsel an, wenn die Umweltbedingungen günstig sind, und verordnet der Zelle Wachstumsstopp und strikte Sparsamkeit beim Energieverbrauch, wenn Mangel herrscht.

Aber mTOR spielt wohl auch eine Rolle im Alterungsprozess. Der Signalweg lässt sich offenbar durch eine drastische Fastenkur hemmen – und das führte in Experimenten mit Mäusen und sogar Affen zu einer gewissen Lebensverlängerung.

Dieselbe Wirkung erreicht auch ein Wirkstoff namens Rapamycin, der ursprünglich aus einem Bodenbakterium von der Osterinsel (polynesisch: Rapa Nui) stammt. Rapamycin blockiert den mTOR-Komplex, den man überhaupt erst durch Rapamycin kennt und erforschen kann, und der sogar danach benannt wurde: mechanistic Target Of Rapamycin (den Angriffspunkt von Rapamycin).

Rapamycin kommt nach Nierentransplantationen zum Einsatz, weil es die Abstoßungsreaktion des Immunsystems gegen fremde Organe unterdrücken kann. Doch bald entdeckte man, dass es das Leben von Fliegen, Würmern und Mäusen um etwa 25 Prozent verlängern kann, wenn man es ihrem Futter beimischt.



Ob es das Leben von Menschen verlängert, weiß auch für diesen Stoff bislang noch niemand. Aber Experimente mit Zellen von Patienten mit Progerie machen optimistisch. Bei dieser extrem seltenen Erbkrankheit zeigen Kinder bereits mit zwei Jahren deutliche Alterserscheinungen und sterben im Teenageralter. mTOR ist in den rasant alternden Zellen dieser Kinder überaktiv.

Verabreicht man einer Bindegewebskultur aus Zellen dieser Kinder Rapamycin, blockiert also mTOR, dann altern die Zellen nicht mehr so schnell. Bei Progerie-Mäusen kann Rapamycin die mit der Erbkrankheit einhergehenden Erkrankungen wie Muskelschwund und Herzschwäche zumindest teilweise aufhalten oder verzögern. Eine Studie mit einer Rapamycin-Variante, Everolimus, soll nun klären, ob das auch bei menschlichen Progerie-Patienten möglich ist.

Zumindest auf Immunzellen älterer Menschen scheint Everolimus Einfluss nehmen zu können, so das Ergebnis einer Studie der Pharmafirma Novartis. Von 218 Personen im Alter von über 65 Jahren reagierten diejenigen, die zuvor sechs Wochen lang Everolimus in geringer Dosis bekommen hatten, mit einer etwa 20 Prozent besseren Immunreaktion auf eine Grippeimpfung. Offenbar hatte sich ihre Immunseneszenz,

eine altersbedingte Schwächung der Abwehrzellen, gebessert. Allerdings eignen sich Rapamycin-Wirkstoffe nicht für einen massenhaften Einsatz.

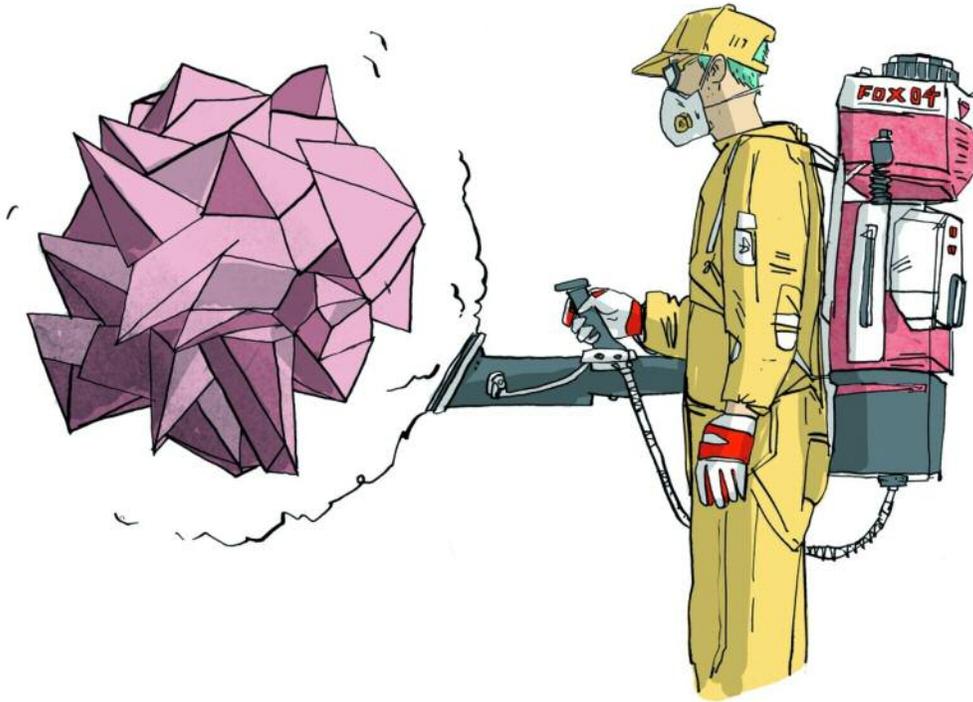
Denn Rapamycin hat, zumindest in hoher Dosierung, zahlreiche Nebenwirkungen, beispielsweise Veränderungen im Fettstoffwechsel, eine reduzierte Insulinsensitivität und ein stark erhöhtes Infektionsrisiko – in einer Studie mit 18 Patienten infizierten sich zwei schwer, einer von ihnen starb.

Wie hoch die richtige Dosierung von Rapamycin als Anti-Aging-Pille sein könnte, ist offen, ebenso welche unerwünschten Langzeiteffekte es geben könnte: Bei Mäusen beschleunigte das Hemmen von mTOR das Wachstum von Krebs.

Aber am vielversprechendsten und sichersten könnte das seit Jahrzehnten zugelassene, millionenfach verschriebene und nebenwirkungsarme Diabetesmedikament Metformin sein, das ebenfalls auf mTOR einwirkt. Der chemische Verwandte eines pflanzlichen Alkaloids aus der Geißbraute hilft Zuckerkranken. Für Altersforscher ist Metformin interessant, seit tierexperimentelle Studien eine Wirkung der Substanz auf die Lebensspanne nachwiesen. Und in einer Untersuchung der Daten von über 180 000 Menschen lebten die 78 000 Diabetiker, die Metformin genommen hatten, im Durchschnitt 15 Prozent länger als die Nicht-Diabetiker und 38 Prozent länger als Diabetiker, die andere Medikamente (Sulfonylharnstoffe) eingenommen hatten.

Deshalb hat sich die nichtkommerzielle Organisation AFAR (American Federation for Aging Research), ein Zusammenschluss von Altersforschern, entschlossen, Metformin bei 3000 Menschen im Alter von 70 bis 80 Jahren fünf bis sieben Jahre lang zu testen. Allerdings überprüft AFAR erst einmal nur, ob Metformin bei 1500 Probanden in der Lage ist, mit dem Alter einhergehende Krankheiten wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gedächtnisschwächen zu lindern – im Vergleich zu weiteren 1500 Menschen gleichen Alters, die nur ein Placebo bekommen.

## DER ANSATZ:

DIE ALTERSSCHWACHEN  
ZELLEN ELIMINIEREN

**IM KÖRPER STERBEN** ständig Zellen ab, denn die meisten Zellen können sich nur einige Dutzend Mal teilen, danach ist Schluss. Normalerweise bereitet dieser Zelltod einem gesunden Organismus keine Probleme. Im Gegenteil, spezielle Selbstmordprogramme (Apoptose genannt) treiben defekte oder infizierte Zellen sogar absichtlich in den Tod – damit der Körper sie mit gesundem Nachschub aus Stammzellen ersetzen kann.

Ein Problem sind jedoch solche Zellen, die weder wirklich lebendig noch tot sind. Sie teilen sich nicht mehr, sind aber auch noch nicht „ordentlich“ gestorben, weil sie die Apoptose nicht korrekt beendet haben, sie sind „seneszent“. Zu allem Übel schütten sie in diesem „untoten“ Zustand noch Stoffe aus, die das Gefüge von Organen durcheinanderbringen. Diese „seneszenten“ Zellen sind das Ziel einer Reihe von Strategien, mit denen Forscher den Menschen der ewigen Jugendlichkeit näherbringen wollen.

Denn diesen Zellen wird zumindest eine Teilschuld am menschlichen Altern gegeben. Zwar haben sie durchaus eine Funktion im jungen Körper, nämlich in Wunden oder Tumoren Botenstoffe abzugeben, die das Immunsystem alarmieren, damit Entzündungs- und Wundheilungsreaktionen ein-

setzen können. Allerdings schießen diese Reaktionen gerade im Alter über das Ziel hinaus, wenn die steigende Anzahl alternder Zellen das System überlastet. Die positive Wirkung kehrt sich um, der ständige unterschwellige Alarm der seneszenten Zellen erhöht das Krebsrisiko und verursacht chronische Entzündungsreaktionen, das „Entzündungsaltern“.

Die Idee der Alternsforscher ist naheliegend: seneszente Zellen loswerden und damit den Alterungsprozess verzögern oder gar umkehren, um die Regenerationsfähigkeit der Gewebe wiederherzustellen. Leicht gesagt, aber sehr schwierig umzusetzen, da die Zellen sich praktisch überall in den Geweben zwischen gesunden Zellen befinden.

Und doch ist es offenbar möglich. An der Erasmus Universität in Rotterdam beispielsweise gelang es Forschern um Peter de Keizer, die seneszenten Zellen von Mäusen mit Infusionen eines bestimmten Peptids zu zerstören. Bestimmte schnell alternde Mäuse hatten die Therapie über zehn Monate dreimal die Woche bekommen. Schon zehn Tage nach der Behandlung wuchs ihnen

wieder jugendlich glattes Fell, und nach drei Wochen verschwand auch die altersbedingte Gebrechlichkeit. Die Tiere rannten doppelt so weit wie Vergleichsmäuse, die die Therapie nicht bekommen hatten.

Einen Monat nach der Behandlung war auch die Nierenfunktion wieder so fit wie in Jugendzeiten. Ob das Peptid auch die Lebensspanne der Tiere verlängert, muss sich erst noch zeigen. Aber alles deutet darauf hin. Denn es hemmt FOXO4, ein Molekül, das fast ausschließlich in den Zombie-Zellen zu finden ist. FOXO4 ist der Grund dafür, dass die Zellen nicht sterben, weil es den Schalter für das Selbstmordprogramm blockiert. Keizers Peptid löst diese Bremse, die halbtoten Zellen dürfen abtreten.

Neben Keizers Peptiden – kleinen, leicht in Zellen einzuschleusenden Proteinstücken – experimentieren Forscher auch mit anderen Wirkstoffen gegen senescente Zellen, Senolytika genannt, darunter das Krebsmedikament Dasatinib und das in Früchten und Gemüse enthaltene Flavonoid Quercetin.

## DER ANSATZ: DIE ZELLEN VERJÜNGEN

**WÄHREND DIE SENOLYTIKA** halbtote oder gealterte Zellen in den Tod schicken, um Platz für neue zu schaffen, versucht ein anderer Ansatz, die Zellen selbst wieder zu verjüngen. Dafür setzt sich Elizabeth Parrish ein – mit Leib und Seele. Ihre Firma BioViva entwickelt eine Gentherapie gegen das Altern. Allerdings weigerte sich die US-Zulassungsbehörde FDA aufgrund fehlender Studien, einem Test der Behandlung gegen altersbedingte Erkrankungen beim Menschen zuzustimmen.

Also flog Geschäftsführerin Parrish, die keine Wissenschaftlerin ist, kurzerhand nach Kolumbien. Dort ließ sie sich, die laxeren Regulierungsgesetze des Landes ausnutzend, in einer Klinik mit BioVivas experimenteller Gentherapie behandeln – selbstverständlich erfolgreich, wie sie schon ein halbes Jahr später per Pressemitteilung verkünden ließ: Die Prozedur, bei der das Gen für das Enzym Telomerase in ihre weißen Blutkörperchen geschleust wurde, habe ihre Immunzellen erfolgreich verjüngt. Die frische Dosis Telomerase, deren Aktivität in den Zellen im Alter eigentlich nachlässt, habe dafür gesorgt, dass die Enden der Chromosomen, Telomere genannt, sich wieder verlängern, obwohl sie sich normalerweise mit fortschreitendem Alter einer Zelle verkürzen. Bei der 44-jährigen Parrish sollen die Telomere angeblich um etwa neun Prozent zugelegt haben, sodass sie nun eher denen einer 24-Jährigen entsprechen.

Weder lässt sich überprüfen, ob das überhaupt der Wahrheit entspricht, noch ist klar, ob es irgendwelche Auswirkungen auf ihren Alterungsprozess oder die Entstehung von Krankheiten hat, die mit fortgeschrittenem Alter einhergehen. Vom Risiko für kurz- oder langfristige Nebenwirkungen ganz zu schweigen, denn das kann nur in klinischen Studien mit vielen Probanden untersucht werden, nicht in einzelnen, noch dazu mehr oder minder heimlichen Selbstversuchen.

Auch wenn Parrishs Experiment am eigenen Leib wohl nur billiges Marketing ist, beruht die Idee einer „Telomer-Therapie“ auf

solider Forschung. Die besagt, dass die Lebensdauer einer Zelle mit der Länge der Telomere einhergeht. Sie wirken wie eine Art Schutzkappe an den Chromosomenenden, werden jedoch im Laufe der Jahre, nach mehreren Dutzend Zellteilungen, immer kürzer.

Mäuse, denen das Enzym Telomerase in die Zellen geschleust wurde, das die Telomere verlängern kann, lebten 20 Prozent länger als üblich. Ebenjenes Enzym ließ sich

auch Parrish per Gentherapie in ihre Blutzellen schmuggeln. Man kann nur hoffen, dass es ihr nicht schadet. Denn anders als in den kurzlebigen Mäusen drosselt der menschliche Körper die Produktion von Telomerase in älteren Zellen womöglich, um zu verhindern, dass sie zu Krebszellen entarten.

