

Christian Behl
Christine Ziegler

Molekulare Mechanismen der Zellalterung und ihre Bedeutung für Alterserkrankungen des Menschen



Springer Spektrum

Molekulare Mechanismen der Zellalterung und ihre Bedeutung für Alterserkrankungen des Menschen

Christian Behl · Christine Ziegler

Molekulare Mechanismen der Zellalterung und ihre Bedeutung für Alterserkrankungen des Menschen



Springer Spektrum

Christian Behl
Christine Ziegler
Institut für Pathobiochemie
Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Mainz, Deutschland

ISBN 978-3-662-48249-0
DOI 10.1007/978-3-662-48250-6

ISBN 978-3-662-48250-6 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Spektrum

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier.

Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media

(www.springer.com)

*„Altern ist zweifelsohne komplex“
(Thomas B. L. Kirkwood)¹*

¹ Kirkwood TB (2011) Systems biology of ageing and longevity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 366(1561):64–70

Danksagung

Vor allen anderen möchten die Autoren Michael Plenikowski für seine exzellenten Abbildungen danken, die dieses Buch illustrieren.

Weiterhin bedanken wir uns bei Christof Hiebel, Andreas Kern und Bernd Moosmann für das Bereitstellen von Daten und zahlreiche anregende Diskussionen.

Die wissenschaftliche Arbeit der Autoren zum Thema Altern, die in diesem Buch zitiert ist, wurde über die Jahre durch vielerlei Förderquellen unterstützt, wobei wir die Förderung durch die Fritz und Hildegard Berg-Stiftung und die Peter Beate Heller-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft besonders hervorheben möchten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Einfluss des Alterns und der Genetik auf Erkrankungen	4
1.2	Altersassoziierte funktionelle Veränderungen	6
	Literatur	8
2	Der Zellzyklus: Lebenszyklus einer Zelle	11
2.1	Phasen des Zellzyklus	12
2.2	Cycline und cyclinabhängige Kinasen	15
2.3	<i>Better safe than sorry</i> : die komplexe Kontrolle des Zellzyklus	17
2.4	<i>Last exit</i> : Seneszenz und Apoptose	19
	Literatur	21
3	Theorien und Mechanismen des Alterns	23
3.1	Die Telomertheorie des Alterns	24
3.2	Die DNA-Schadenstheorie des Alterns	31
3.3	Die Sirtuine – große Hoffnung oder große Enttäuschung?	42
3.4	Der Einfluss kalorischer Restriktion auf die Lebensdauer	46
3.5	Gene, die die Lebensspanne im Versuchstier verlängern	49
3.6	Die Freie-Radikal-Theorie des Alterns	58
3.7	Proteinqualitätskontrolle und Altern	72
3.8	Epigenetische Veränderungen im Alter	81
3.9	Ein holistischer Ansatz: die <i>molekulare Matrix des Alterns</i>	92
	Literatur	96

4	Ausgewählte altersbedingte Erkrankungen	109
4.1	Altern: <i>der</i> entscheidende Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit (AD)	110
4.2	Die gemeinsame Biologie von Altern und Krebs: Seneszenz als Schutz vor Tumoren	115
	Literatur	118

Kapitel 1

Einführung

Seit nunmehr über 100 Jahren wird der Mensch immer älter und für die nächsten Jahrzehnte ist ein weiterer Anstieg der Lebenserwartung abzusehen. Ein Kind, das heute geboren wird, hat statistisch gesehen eine hohe Chance, 100 Jahre alt zu werden. Da das Altern der Hauptrisikofaktor für eine ganze Reihe von Krankheiten ist, ist es unverzichtbar, den Prozess des Alterns und auf welche Weise er Entstehung und Verlauf altersbedingter Krankheiten beeinflusst zu verstehen. In der Wissenschaft werden mittlere und maximale Lebenserwartung unterschieden. Während letztere ziemlich konstant bei 120 Jahren liegt, steigt die mittlere Lebenserwartung an. Aber nicht nur der Gesamtorganismus, auch jede einzelne der Milliarden Zellen, aus denen unser Körper besteht, hat eine individuelle Lebensdauer, die Tage, Monate oder Jahre betragen kann, bis die Zelle entfernt oder ausgetauscht wird. Die Mehrzahl unserer Nervenzellen beispielsweise wird lebenslang nicht ersetzt. Den Prozess des Alterns und seine Auswirkungen auf die Krankheiten des Menschen auf zellulärer Ebene zu verstehen, ist eine der zentralen Herausforderungen der molekularen Medizin.

Der Begriff „Altern“ beinhaltet als solcher, dass es sich dabei um einen fortschreitenden, länger andauernden Prozess handelt. Dies trifft auf alle Organismen zu, wenn man Altern als Teil des Lebenszyklus der jeweiligen Spezies betrachtet. Mit sehr wenigen Ausnahmen findet Alterung in allen Organismen statt und ist eine der charakteristischen Eigenschaften des Lebens. Einige Arten leben nur Stunden, einige über 100 Jahre. Dabei ist die individuelle Lebensdauer spezifisch für die jeweilige Art, was nicht bedeutet, dass alle Individuen eine identische Lebensdauer aufweisen. Innerhalb einer Spezies findet man zwischen den Individuen eine beträchtliche Variabilität, was Geschwindigkeit und Ausprägung des Alterns als das Ergebnis komplexer Wechselwirkungen von Anlagen und Umweltbedingungen betrifft. Der Begriff *Nature and Nurture* im Englischen bezeichnet die lebenslange Interaktion zwischen intrinsischen genetischen und extrinsischen (Umwelt-) sowie stochastischen Faktoren (Kirkwood 1999; Montesanto et al. 2012). Es gibt eine Vielzahl von Hypothesen, Berechnungen, Modellen und Datensammlungen, die die maximale Lebensdauer einer Spezies überzeugend mit Parametern wie Körpergewicht, Körpergröße, Stoffwechselraten und Lebensbedingungen korrelieren. Dabei

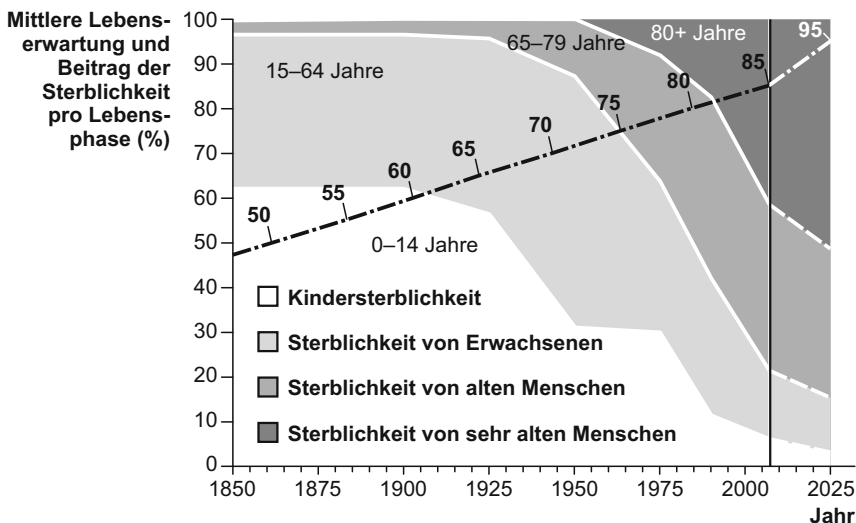


Abb. 1.1 Lebenserwartung des Menschen im Zeitverlauf. Mittlere Lebenserwartung und Beitrag der verringerten Sterblichkeit seit 1850. Die durchbrochene Linie markiert die mittlere Lebenserwartung bei der Geburt in Jahren (Frauen in ausgewählten Industrieländern). Bis 1925 war der Anstieg der Lebenserwartung hauptsächlich auf die verringerte Kindersterblichkeit zurückzuführen, von 1925 bis 1975 auf eine Reduktion der Mortalität von Erwachsenen, seit den 1990er-Jahren von alten Menschen; künftig wird der größte Beitrag zu einer weiter ansteigenden Lebenserwartung von einer verringerten Sterblichkeit sehr alter Menschen erwartet. (Mod. nach Scully 2012)

werden diverse Standpunkte kontrovers diskutiert und eine ultimative Schlussfolgerung, was das Altern letztendlich bedingt, lässt sich nur schwerlich ziehen.

Hinsichtlich der Lebenserwartung muss zwischen der *mittleren Lebenserwartung* und der *maximalen Lebenserwartung* einer Art unterschieden werden. Während die mittlere Lebenserwartung des Menschen in Westeuropa über die letzten Jahrhunderte zunahm (u. a. ein Resultat der verringerten Kindersterblichkeit) und derzeit etwa 82 Jahre für Frauen und 76 Jahre für Männer beträgt (Abb. 1.1), ist die maximale Lebenserwartung für Menschen weit höher. Die Französin Madame Jeanne Louise Calment starb erwiesenermaßen im Alter von 122 Jahren und 164 Tagen und hält damit den Altersrekord des Menschen. Mittlerweile häufen sich Berichte über sog. *Supercentenarians*, Menschen, die über 110 Jahre alt sind. Offensichtlich kann der menschliche Organismus ein Höchstalter von etwa 120 Jahren erreichen.

Die mittlere Lebenserwartung des *Homo sapiens* ist im letzten Jahrhundert dramatisch angestiegen und steigt weiterhin (Abb. 1.1). Die Gründe dafür sind mannigfaltig, u. a. erheblich bessere allgemeine hygienische Bedingungen und damit eine verringerte Sterberate von Neugeborenen und Säuglingen, verbesserte Ernährung, der Fortschritt der medizinischen Versorgung und die Möglichkeiten der modernen Medizin (z. B. Organtransplantationen, Tumorchirurgie, Krankheitsprävention, Behandlung seltener Erkrankungen, molekularbiologische Diagnostik), also die

Verbesserung der generellen Lebensbedingungen sowie der Prävention und Therapie von Krankheiten. Als Konsequenz erhöhte sich die mittlere Lebenserwartung des Menschen deutlich, besonders während des letzten Jahrhunderts, in dem sich Quantensprünge auf vielen Gebieten der Medizin ereigneten. Die Einführung des Penicillins durch Alexander Fleming 1928 beispielsweise war ein Meilenstein, der tödliche bakterielle Infektionen seitdem zu verhindern hilft. Die moderne Medizin wird während der letzten 50 Jahre durch die Entwicklungen der Molekularbiologie, Biochemie und Zellbiologie vorangetrieben. Seit den späten 1950er und frühen 1960er Jahren haben Molekularbiologen manches Geheimnis des Lebens entschlüsselt und es geschafft, die molekularen Komponenten von Zellen und Organismen strukturell und funktionell zu charakterisieren, zu isolieren und zu manipulieren. Heute lernen Kinder bereits in der Grundschule, dass biologische Prozesse das Ergebnis der Aktivität von Molekülen in unseren Zellen sind. Insbesondere aufgrund eines besseren Verständnisses des Alterungsprozesses und der möglichen Prävention und Behandlung altersassoziierter Erkrankungen, die Menschen vorzeitig sterben lassen (z. B. Krebs) oder die Lebensqualität in den letzten Jahren erheblich beeinträchtigen (z. B. Alzheimer-Erkrankung), wird sich die mittlere Lebenserwartung zukünftig weiter erhöhen.

Die gewaltigen Herausforderungen, die aus der steigenden Lebenserwartung und dem Anspruch, dieses längere Leben bei guter Gesundheit zu verbringen, resultieren, sind offensichtlich. Die meisten Menschen beschäftigen sich, wenn sie älter werden, zunehmend intensiv mit ihrer Familiengeschichte und den Umständen, unter denen nahe Angehörige, Eltern, Großeltern und Urgroßeltern, gestorben sind. Hintergrund ist die Tatsache, dass die persönliche Lebensdauer von familiären, sprich genetischen, Eigenschaften abhängt. Es ist mittlerweile klar, dass der Alterungsprozess komplex ist und durch viele Faktoren beeinflusst wird (Altern also ein multifaktorieller Prozess ist) und Alterung das dauernde Zusammenspiel zwischen der individuellen Biologie und der Umwelt widerspiegelt (Konzept von *Nature and Nurture*). Die Informationen, die der individuelle Familienstammbaum unter genetischen Aspekten liefert, lassen meist einen guten Rückschluss auf die persönliche Lebenserwartung zu. Eine differenzierte Analyse spezifischer Gene, die mit bestimmten, in der eigenen Familiengeschichte aufgetretenen Krankheiten gekoppelt sind, kann Aufschluss über das altersassozierte Krankheitsrisiko geben und gezielte Präventionsmaßnahmen erlauben. Über die genetische Komponente hinaus müssen zusätzliche, sekundäre Veränderungen des Genoms – epigenetische – berücksichtigt werden, die bereits während der Embryonalentwicklung oder aber beispielsweise als Folge traumatischer Ereignisse, stattfinden können. Einige Aufmerksamkeit erzeugte jüngst auch eine Studie, die aufzeigt, dass jüngere Menschen gleichen Alters in ihrem „biologischen Alter“ (ermittelt durch die Messung unterschiedlicher Organfunktionen und -parameter) beträchtlich variieren können und dieses mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert (Belsky et al. 2015).

Zusammengenommen umfasst das Thema *Altern* ein komplexes Feld wissenschaftlicher Ansätze und Aspekte von der Genetik, Molekularbiologie und Medizin bis hin zu seiner philosophischen Bedeutung und einem Sterben in Würde. Abhängig vom wissenschaftlichen Blickwinkel wurden hunderte verschiedener Theorien

zur Erklärung des Alterns entwickelt. Es ist unmöglich, alle Sichtweisen des Alterns als physiologischen Prozess, aber auch als pathophysiologische Kette von Ereignissen, die letztendlich zu den Krankheiten führen, die damit einhergehen, anzureißen oder gar abzudecken. Im Rahmen dieses Buchs wird das Altern grundsätzlich als ein natürlicher Teil des Lebens betrachtet. In verschiedenen exzellenten Übersichtsartikeln und Büchern wird das Altern von unterschiedlichen Seiten beleuchtet (z. B. Kirkwood 1999; Finch 2007; López-Otín et al. 2013). Darüber hinaus wird auch die Frage der grundsätzlichen Unterschiede in der Lebenserwartung der verschiedenen Spezies, die sich letztlich auch im Altern des Menschen spiegeln, durch hervorragende Bücher und Reviews abgedeckt, die in o. g. Referenzen diskutiert und zitiert werden.

Das vorliegende Buch versteht (1) das Altern eines Organismus (hauptsächlich des Menschen) als das Altern seiner Moleküle, Zellen und Organe, konzentriert sich (2) auf die Themen, die im Zusammenhang mit altersassoziierten Krankheiten stehen, und versucht (3), Schnittstellen der verschiedenen Alterstheorien zu identifizieren, um sich einem Gesamtbild der molekularen Mechanismen des Alterns zu nähern. Dazu wird zunächst der Alterungsprozess der kleinsten Einheit des Lebens, der Zelle, dargelegt. Danach wird der Blick auf das Altern von Geweben und Organismen erweitert und mit den wichtigsten bestehenden Alternstheorien verknüpft. Die vorgestellten Mechanismen und Aspekte werden im Kontext mit altersassoziierten Krankheiten des Menschen diskutiert, wobei der Schwerpunkt auf neurodegenerativen Krankheiten und Tumoren, die im Alter zunehmen, liegt. Wie bereits erwähnt, haben die Molekular- und Zellbiologie eine Fülle von Details des Alterungsprozesses aufgedeckt. Da dieser schmale Band weder die ungeheure Menge an Daten, die in den letzten Jahrzehnten generiert wurde, abdecken, noch den detaillierten und teilweise kontroversen Diskussionen über bestimmte Themen folgen kann, beschränkt er sich darauf, einige zentrale Mechanismen der Alterung von Zellen und Organismen zu diskutieren. Selbst dieses Unterfangen ist von einiger Komplexität, da viele der Komponenten und Signalwege miteinander verknüpft oder gar voneinander abhängig sind, ohne dass dies vollständig verstanden wäre.

1.1 Einfluss des Alterns und der Genetik auf Erkrankungen

Altern ist der Hauptrisikofaktor für eine ganze Reihe von menschlichen Erkrankungen (Abb. 1.2) und ein besseres Verständnis des Alterungsprozesses wird verbesserte Prävention, Therapie und Maßnahmen zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit (Resilienz) gegen praktisch alle bedeutenden Krankheiten nach sich ziehen, die mit dem Altern einhergehen. Was weiß man über die Ursachen der wichtigsten altersassoziierten Erkrankungen? Wenn man die Literatur der letzten 20 Jahre z. B. im Hinblick auf die Alzheimer-Krankheit sichtet, könnte man zu dem Schluss kommen, dass diese noch immer nicht therapierbare Krankheit genetische Ursachen hat, die gut untersucht sind. Aber so aufregend und ermutigend die Entdeckung genetischer Links (z. B. Mutationen im Gen für das Amyloidvorläuferprotein; Brindle und St. Georg-Hyslop 2000) in einigen familiären Fällen der Erkrankung auch war,

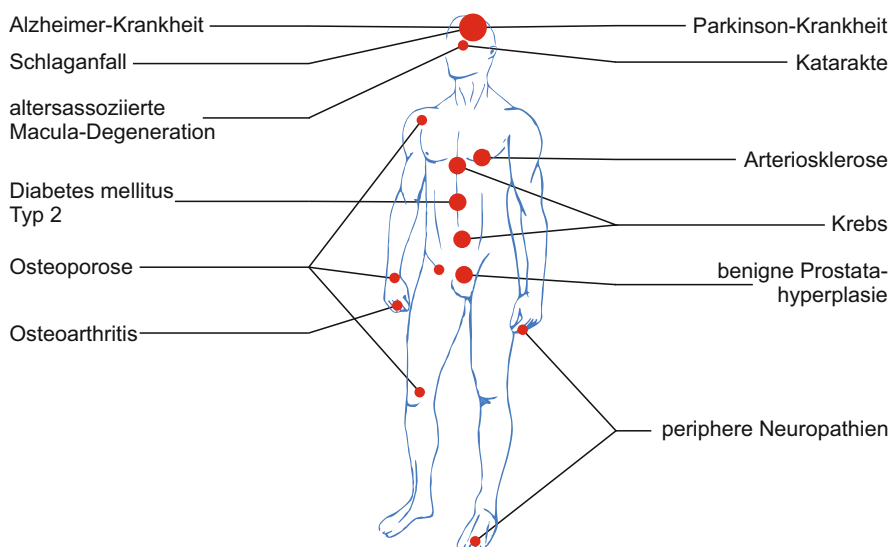


Abb. 1.2 Altersassoziierte Erkrankungen des Menschen

trifft diese nur auf die strikt genetische Form der Krankheit zu, die etwa 1–3 % aller Alzheimer-Erkrankungen ausmacht. Die Mehrheit (über 90 %) der Fälle ist sporadischer Natur, tritt fast ohne Vorwarnung auf und wird umso wahrscheinlicher, je älter wir werden. In jüngster Zeit werden immer mehr Überschneidungen auf molekularer Ebene zwischen dem Alterungsprozess und der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit diskutiert (Hunter et al. 2013). Es soll hier erwähnt werden, dass die Fülle genetischer Informationen über die seltenen familiären Fälle der Alzheimer-Erkrankung (Bettens et al. 2013) die Forschung in gewissem Sinn blind gemacht zu haben scheint für einen Prozess wie das Altern, der zugegebenermaßen schwierig zu untersuchen ist. Je mehr wir über die zellulären und molekularen Grundlagen des Alterns lernen, desto unumstrittener wird die Tatsache, dass das Altern der Hauptrisikofaktor für die sporadische Form der Alzheimer-Krankheit ist. Erst seit kurzer Zeit werden die verschiedenen molekularen Verbindungen zwischen dem Altern und spezifischen pathogenetischen Prozessen auch auf experimenteller Ebene verknüpft. Solch eine Veränderung in den Forschungsparadigmen könnte auf andere strikt altersassoziierte Krankheiten mit bislang ungeklärter Ursache übertragen werden. Die wahren Ursachen für die Alzheimer-Krankheit dürften nur gefunden werden, wenn akzeptiert wird, dass die zelluläre Biochemie des Alterns einen immensen Einfluss auf die Entstehung und Progression der pathologischen Prozesse hat. Die Fokussierung auf genetische Kopplungsstudien und detaillierte molekulare Analysen von Genen und Proteinen, die für familiäre (genetische) Fälle relevant sind, werden das Problem nicht lösen. Es ist anzunehmen, dass dies ebenso auf andere altersbedingte Krankheiten zutrifft, bei denen genetische und sporadische Formen vorkommen.