



WIE WIR ALTERN

Alles nach Plan?

In Jena suchen Wissenschaftler nach dem genetischen Programmcode für das Altern | von Jo Schilling

Die Laborgenossen von Christoph Englert und Matthias Platzer sind ausgesprochen attraktiv. Sie sind schlank, zwischen fünf und sechs Zentimeter groß, schimmern türkisfarben und ihre Schuppen sind karminrot umrandet. Sie tummeln sich in Aquarien des Fritz-Lipmann-Institutes, dem neuen Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI), und hören auf den Namen *Nothobranchius furzeri*, oder auch Türkiser Prachtgrundkärpfling. Christoph Englert, Experte für Fischgenetik in Jena, teilt sein Labor mit ihnen, weil er sich einen großen Schritt für die Altersforschung von ihnen verspricht. „Was wir über Alterung wissen, ist sehr stark durch biologische Modelle an Fruchtfliegen und dem Wurm *Caenorhabditis elegans* geprägt. Die Arbeit mit Fischen, also Wirbeltieren, ist ein deutlicher Schritt in Richtung Mensch“, erklärt er.

Und diese hübschen Fische aus Zentralafrika gehören zu den Wirbeltieren mit der kürzesten bislang bekannten Lebenserwartung. Gerade einmal drei Monate dauert die Regenzeit in ihrer Heimat, die ihnen ein Leben in flachen Tümpeln ermöglicht. „Aber auch unter optimalen Bedingungen

im Aquarium sterben die Fische aufgrund einer uns unbekannteren inneren Uhr nach dieser Zeitspanne“, weiß Englert. Und damit sind sie ein ideales Studienobjekt für die Altersforschung – einer jungen Disziplin, in der Wissenschaftler heftig diskutieren, wodurch Alterungsprozesse überhaupt gesteuert werden. Die einen sind der Überzeugung, dass es keine genetisch fest geschriebene Obergrenze für die Lebenserwartung gibt, weil es der Evolution schlicht egal ist, was mit einem Organismus passiert, nachdem er sich erfolgreich fortgepflanzt hat – der Rest des Lebens sei Zufall. Andere sehen Fische wie den Prachtgrundkärpfling und beobachten bei ihm ein Lebensprogramm, das mit einem klar definierten Todeszeitpunkt endet. „Und vielleicht ist der Fisch der Schlüssel, mit dem wir solchen genetischen Determinanten auf die Spur kommen“, meint Englert.

Um das Geheimnis der drei Monate zu lüften, erforscht Matthias Platzer, Experte für Genomanalyse in Jena, die Gene der Fische. Allerdings wagt er sich damit an einen Neubeginn, denn auch wenn die Genome von Mensch, Maus und diversen anderen Organismen zumindest zu großen Teilen

entziffert sind – über *Nothobranchius*-Arten gibt es so gut wie keine genomischen Informationen in Datenbanken. „In einem Pilotexperiment haben wir drei Millionen Buchstaben des Genoms von *Nothobranchius furzeri* bestimmt“, beschreibt er den Anfang. Diese Informationen verteilen sich über das gesamte Genom und liefern zumindest schon Hinweise auf die Größe, auf Anteile sich wiederholender Sequenzen und vor allem auf genetische Marker. „Das sind Sequenzen, die hochinformativ und ganz individuell sind, so wie die genetischen Fingerabdrücke wie sie in der forensischen Medizin eingesetzt werden.“ Diese Marker haben letztlich mit der gesuchten Information – dem Code für die Lebenserwartung – nichts zu tun, aber wenn die Wissenschaftler ihre Prachtgrundkärpflinge mit anderen langlebigeren Unterarten dieser Fischart kreuzen, variiert wahrscheinlich die Lebenserwartung ihrer Nachkommen. Und wenn das Lebensende durch die Gene bestimmt ist, dann treten bestimmte Marker häufiger bei kurz- und andere bei langlebigen Tieren auf und liefern Platzer und seinen Mitarbeitern damit Hinweise auf die Bereiche des Genoms in denen sich die gesuchten Informationsträger befinden. „Wir

Das nur dreimonatige Leben des Türkisen Prachtgrundkärpflings (im Bild ein Exemplar vor dem Schlüpfen), läuft nach einer festgelegten inneren Uhr ab. Deshalb ist er bei Altersforschern so beliebt.

kartieren das Genom systematisch und tasten uns über die Marker an die ursächlichen Veränderungen heran“, erklärt er.

Nun hat ein Fisch, der gerade einmal drei Monate zu leben hat, eventuell sogar nur einen einzelnen genetischen Auslöser, der sein Leben beendet. Bei uns Menschen zieht sich der Alterungsprozess über Jahrzehnte hin und Altern ist eine extrem vielschichtige Angelegenheit. Allein die Alterung jeder einzelnen Zelle zeigt sich in vielen einzelnen Faktoren. Diese lassen sich beobachten, wenn eine Zelle gezwungen wird, auf Sparflamme zu leben – und zwar einfach, indem sie hungert. Muss ein Zellverband darben, altert er langsamer, die Weitergabe von Informationen verzögert sich, das Erbmaterial ruhender Zellen wird nicht so stark durch Sauerstoffradikale geschädigt und zu guter Letzt nutzen sich die Enden der Chromosomen nicht so schnell ab. Und da ist er wieder – der genetische Einfluss der Alterung. Schon lange wissen Forscher um das so genannte Endproblem der Chromosomen bei der Zellteilung. „Das Endproblem rührt daher, dass die replikativen Polymerasen, die unsere DNA verdoppeln, immer ein Stück RNA vom Ende der Chromosomen brauchen, um mit der Verdopplung beginnen zu können“, beschreibt FLI-Forschungsgruppenleiter Frank Große den Vorgang. Und dieses Stück RNA am Ende der Kette kann in den normalen Körperzellen nicht mehr ersetzt werden. Die Enden, die so genannten Telomere, werden mit jeder Teilungsrunde kürzer. Etwa 50 Teilungsrunden kann eine Zelle durchlaufen, dann ist sie zum Stillstand verdammt. Ein Problem, das Zellen der Keimbahn und Stammzellen wie die Knochenmark-, Darm- und Haarfollikelzellen nicht haben. In ihnen füllt das Enzym Telomerase die Enden der Chromosomen immer wieder auf. „Aber selbst wenn Zellen, die sich nicht mehr teilen können, durch Stammzellen ersetzt werden, nützt das nicht unbedingt etwas. So lassen sich beispielsweise bei einer Querschnittslähmung“, so Frank Große, „zerstörte Nervenzellen nicht durch noch so wachstumsfreudige Stammzellen ersetzen.“ Denn deren Potenzial wird offensichtlich nicht zur Reparatur genutzt, und es ist einer der

spannenden Punkte in der Forschung, dieses wieder zu aktivieren. Noch auffälliger ist dieser Effekt bei neurodegenerativen Erkrankungen, die im Alter rapide zunehmen, wie etwa Alzheimer. Die Vorgänge bei der Zellteilung sind so komplex, dass sich die Wissenschaftler am FLI auf einige besonders auffällige Alterseffekte konzentrieren. Frank Großes Spezialgebiet: das Werner-Syndrom, eine Erbkrankheit, bei der sich die Menschen bis zur Pubertät völlig normal entwickeln und danach dramatisch altern. Sie sterben meist vor dem 50. Lebensjahr. Die Ursache für diese Krankheit steckt in einem Fehler der so genannten Werner-Helikase – einem Enzym, dessen genaue Funktion die Forscher erkunden. Die Werner-Helikase ist ein DNA-Entwindungsenzym, das an der Stabilisierung der Telomere während der Zellkernteilung (Mitose) beteiligt ist. Ist die Werner-Helikase defekt, sind die DNA-Enden nicht mehr stabil und bei der Zellteilung passieren Fehler. Normalerweise bleiben die Telomer-Enden der Chromosomen intakt, indem sie einen Ring bilden, wobei ein überhängender Einzelstrang in die dreidimensionale Struktur des verzwirbelten Chromosoms eintaucht. „Freie DNA-Enden, die keine Ringstruktur ausbilden, können innerhalb der Zelle nicht von DNA-Brüchen unterschieden werden. Brüche, die beispielsweise bei einer Röntgenbestrahlung auftreten, repariert die Zelle problemlos“, sagt Frank Große. „Aber wenn die Zelle zwei Chromosomen-Enden miteinander verknüpft, weil sie deren Enden fälschlicherweise als Bruch erkennt, fusionieren die Chromosomen und reißen dann in der nächsten Mitose auseinander. Als Folge treten weitere Brüche auf.“ Beim Werner-Syndrom werden – als eine von vielen Arbeitshypothesen – diese End-Ringe nicht mehr gebildet. „Das Ganze ist hoch aktuelle Forschung und es wird tüchtig darüber gestritten. Ich selbst halte es für ein plausibles Modell“, erklärt Große.

Aber Altern bedeutet eben nicht nur, dass die Gene sich abnutzen, wir graue Haare bekommen und alterstypische Erkrankungen entwickeln. Altern bedeutet auch, dass der Körper anders auf äußere Einflüsse reagiert: Beispiel Osteoporose. Der Hormon-

spiegel stellt sich im Alter um, die Steroid-Hormone Östrogen und Testosteron werden nicht mehr zur Fortpflanzung benötigt und als Folge werden die Knochen spröde. Gleichzeitig reagiert ein betagter Organismus mit schrumpfender Knochendichte auf Steroid-Hormone, die gegen chronische Entzündungen eingenommen werden: Kortison gegen rheumatisch schmerzende Gelenke macht die Knochen noch spröder, als sie ohnehin schon sind. „Natürlich können auch junge Menschen Osteoporose entwickeln, wenn sie viele Glucocorticoide einnehmen müssen. Aber vor allem im Alter wird es zu einem besonderen Problem“, meint Jan Tuckermann, der diese Nebenwirkung am FLI erforscht.

Für die Knochendichte ist ein fein abgestimmtes Zusammenspiel von knochenaufbauenden Zellen, den Osteoblasten, und knochenabbauenden Zellen, den Osteoklasten, verantwortlich. Diese Knochenzellen bauen ständig um, ab und auf, so dass sich ein scheinbar massiver Knochen ständig verändert. Damit die als Entzündungshemmer eingenommenen Steroid-Hormone an den Knochenzellen wirken können, müssen sie über einen Rezeptor gebunden werden. „Es war lange Zeit nicht klar, welche Zellen diesen Effekt überhaupt vermitteln. Das haben wir mit spezifisch mutanten Mäusen zeigen können.“ Bei Jan Tuckermanns Mäusen ist dieser Rezeptor, über den die Genaktivität der Zellen gesteuert wird, in seiner Funktion eingeschränkt und in den Osteoblasten gar nicht vorhanden. „Wir haben festgestellt, dass die knochenaufbauenden Osteoblasten die Glucocorticoid-Wirkung für die Osteoporose vermitteln.“ Noch ist dies nur ein erster Schritt, um einem weiteren Altersrätsel auf die Spur zu kommen. Denn weshalb sind die Osteoblasten weniger aktiv, wenn ein Mensch Kortison einnehmen muss? Welche Gene werden durch die Glucocorticoide an- oder abgeschaltet? Lösen sie den Selbstmord der Zellen aus oder verringern sie nur die Synthese der Knochensubstanz? Das sind nur wenige der unzähligen Fragen, die in der Zukunft am ersten nationalen Forschungsinstitut zur biomedizinischen Altersforschung gestellt werden.



ALTERSFORSCHUNG

„Alzheimer verhindern?“

Jenaer Wissenschaftler ergründen die molekularbiologischen Prozesse des Alterns | Fragen an Peter Herrlich

Der Mediziner Professor Dr. Peter Herrlich (64) leitet seit Oktober 2003 das erste nationale Altersforschungsinstitut Deutschlands. Vor seiner Berufung ans Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI) in Jena lehrte Herrlich Genetik an der Universität Karlsruhe und leitete das Institut für Toxikologie und Genetik des Forschungszentrums Karlsruhe. Unter den beruflichen Stationen im In- und Ausland findet sich ein Stipendiaufenthalt in New York bei Medizinnobelpreisträger Fritz Lipmann, dessen Namen das Leibniz-Institut für Altersforschung trägt. Mit Herrlich sprach Frank Stäudner.

Leibniz: Herr Professor Herrlich, ist Altern eine Krankheit?

Herrlich: Nein. Aber Altern ist mit zunehmender Anfälligkeit für Krankheiten verbunden. Altersforschung ist so ähnlich wie Krebsforschung ein Gebiet mit vielen Facetten. Und man muss sagen, dass Aspekte der Altersforschung in der Medizin schon immer beheimatet waren.

Leibniz: Wieso wird Altersforschung gerade jetzt zum Thema?

Herrlich: Weil wir inzwischen über die Werkzeuge verfügen, mit denen man versuchen kann, auch komplizierte Krankheitsprozesse mechanistisch zu verstehen. Zum Beispiel dadurch, dass die menschliche Genomsequenz vorliegt und es mit raffinierten Methoden möglich ist, Unterschiede in einzelnen Bausteinen der Erbsubstanz zu verfolgen und Alters- und Krankheitsprozessen funktionell einzuordnen. Die Technologien sind eben da. Altersforschung aus medizinisch-psychologischer und gesellschaftswissenschaftlicher Perspektive gibt es schon eine ganze Weile. Dennoch ist die mechanistische Betrachtung des Alterns, bei der wir uns die biochemischen Vorgänge in der Zelle anschauen, anders als in anderen Ländern in Deutschland noch kaum verbreitet. Aber das ändert sich jetzt, nicht nur hier in Jena. Die Max-Planck-Gesellschaft ist dabei, ein Institut für Altersforschung auf den Weg zu bringen. Dort will man sich auf die Faktoren konzentrieren, die die Lebenszeit bestimmen. Wir befassen uns dagegen mit den unangenehmen Seiten des Alterns wie Organversagen oder den Alterskrankheiten, die jeder kennt, wie Alzheimer und Parkinson.

Leibniz: Altern Frauen und Männer verschieden?

Herrlich: Ja. Frauen leben im Durchschnitt etwas länger. Aber das scheint sich anzugleichen, weil Frauen zunehmend rauchen.

Leibniz: Spielt auch die unterschiedliche genetische Grundausstattung, zwei X-Chromosomen bei der Frau, X- und Y-Chromosom beim Mann, beim Altern eine Rolle?

Herrlich: Das Y-Chromosom ist sicher nicht direkt dafür verantwortlich, dass Männer ein bisschen kürzer leben. Natürlich spielt neben der Lebensweise die unterschiedliche hormonelle Ausstattung des Organismus eine Rolle. Im Durchschnitt sind Männer ehrgeiziger als Frauen und setzen sich im Mittel höherem Stress aus. Deshalb war Herzinfarkt bisher bei Männern häufiger als bei Frauen.

Leibniz: Sie und Ihre Leute stützen sich bei ihren Forschungen stark auf kurzlebige Labortiere. Denen kann man zwar beim Altern zusehen. Doch wie lassen sich Erkenntnisse über den Alterungsprozess bei Würmern und Fischen auf den Menschen übertragen?

Altern ist keine Krankheit. Doch die Anfälligkeit für Krankheiten steigt mit dem Lebensalter.



Prof. Dr. Peter Herrlich ist Direktor des ersten nationalen Instituts für Altersforschung in Deutschland.

Herrlich: Interessant ist, dass alle Faktoren, die bisher als lebenszeitverkürzend oder -verlängernd erkannt wurden, auch solche, die zu altersbedingten Schädigungen der Moleküle in den Zellen führen, bei kleinen Würmchen der Art *Caenorhabditis elegans* oder bei der Fruchtfliege *Drosophila* genauso auftreten wie bei der Maus. Das scheinen also sehr basale Vorgänge zu sein, die beim Menschen wahrscheinlich auch so vorliegen.

Leibniz: Auf der Internetseite des Leibniz-Instituts für Altersforschung ist das berühmte Bild des Jungbrunnens wiedergegeben, das Lucas Cranach der Ältere gemalt hat. Was ist das Ziel der Altersforschung? Wollen Sie den Menschen helfen, älter zu werden, oder wollen Sie den Menschen helfen, gesünder älter zu werden? Oder beides?

Herrlich: Die meisten Menschen werden sich wohl in erster Linie wünschen, im Alter von schweren Krankheiten verschont zu werden, geistig gesund zu bleiben und keine Persönlichkeitsveränderungen zu durchleben, wie sie mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer verbunden sind. Ob man Alzheimer verhindern kann? Wahrscheinlich wird das irgendwann möglich sein. Die zwar abgebrochenen, aber doch teilweise vielversprechenden Impfungen geben zu solchen Hoffnungen Anlass.

Leibniz: Sie sind seit Oktober 2003 im Amt. Damals hieß das Institut noch Institut für molekulare Biotechnologie (IMB) und hatte sich einen Namen bei der Entschlüsselung des menschlichen Genoms gemacht. War der Weg bis zum heutigen Forschungsprofil nicht sehr weit?

Herrlich: Interessanterweise hatten die existierenden Arbeitsgruppen des IMB schon länger über Veränderungen des Forschungsprofils nachgedacht und waren auf die Idee gekommen, Altersforschung wäre eine interessante Sache. Die Genomgruppe zum Beispiel hat auf dem neuen Feld sehr schnell Anschluss gefunden. Gemeinsam mit Kieler Kollegen versucht sie beispielsweise herauszukriegen, ob es im Erbgut besonders langlebiger Menschen irgendwelche Besonderheiten gibt – die Fachleute sprechen von Polymorphismen –, die das hohe Alter beeinflus-

sen. Die Gruppe profitiert von einem enormen angesammelten Wissen und kann mit schnellen Methoden sehr präzise genetische Unterschiede zwischen Individuen feststellen.

Leibniz: Das Leibniz-Institut für Altersforschung trägt seine Mitgliedschaft in der Leibniz-Gemeinschaft nun im Namen zur Schau. Was versprechen Sie sich davon?

Herrlich: Ich glaube, dass es wichtig ist, dass eine Gruppe von Instituten wie die Leibniz-Gemeinschaft nach außen gut vertreten wird und jemand für die Gesamtheit spricht. Ob das auch eine thematische Vernetzung mit anderen Leibniz-Instituten erfordert, da bin ich mir nicht so sicher. Wir arbeiten mit verwandten Leibniz-Instituten in Magdeburg oder Berlin zusammen, aber Netze müssen aus dem Thema heraus entstehen. Die finanzielle Förderung nur der Vernetzung verkennt die Tatsache, dass in einem Netz mitzumachen noch kein Qualitätskriterium ist.

Leibniz: Führende Köpfe der Leibniz-Gemeinschaft betonen immer wieder die engen Kontakte zu den Hochschulen als ein besonderes Merkmal der Organisation. Wie wichtig ist die Friedrich-Schiller-Universität als Partner für das Institut?

Herrlich: Wir haben eine sehr enge Verbindung zu zwei Fakultäten. Wir nehmen aktiv teil in der Lehre. Die gemeinsam berufenen leitenden Wissenschaftler am Institut haben formell meist zwei Stunden Lehrverpflichtung pro Woche. Sie machen aber viel mehr, im Grund- wie im Hauptstudium. Der Vorteil für uns ist, dass wir sehr gute Studenten mit heranbilden. Die Verbindung zur Universität ist wirklich sehr fruchtbringend. Wir haben gemeinsame Forschungsprojekte, sind maßgeblich an einem Sonderforschungsbereich der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) an

der Uni Jena beteiligt. Ich finde es auch gut, dass die Leibniz-Institute im DFG-Normalverfahren antragsberechtigt sind, denn auf nationaler Ebene ist der Wettbewerb um die Mittel der DFG der einzige, der wirklich gut funktioniert.

Leibniz: Viele Leibniz-Institute haben eigene selbstständige Nachwuchsgruppen eingerichtet. Organisationen wie die Max-Planck-Gesellschaft oder die Helmholtz-Gemeinschaft haben zentrale Programme aufgelegt. Wie steht es am Leibniz-Institut für Altersforschung um den Nachwuchs?

Herrlich: Wir haben aus eigener Kraft mehrere Nachwuchsgruppen geschaffen, plus zwei, die vom Bundesforschungsministerium speziell gefördert werden. Ich habe das auch zur Bedingung meiner Berufung gemacht, dass ich mehr Nachwuchsgruppen einrichten darf. Junge Leute, die zum ersten Mal selbstständig werden, bringen eine Themenvielfalt und ein Leben ins Institut, das allen gut tut. Wir unterscheiden auch nicht zwischen Dauerstelleninhabern und befristet Beschäftigten. Alle Gruppenleiter sind formal gleichgestellt.

Leibniz: Wenn Ihnen eine gute Fee erschiene und Sie einen Wunsch an die Forschungspolitik frei hätten, was wäre der?

Herrlich: Mir macht es immer wieder Kopfzerbrechen, wenn Politiker sagen, Sie hätten den Brain Drain, also die Abwanderung unserer wissenschaftlichen Eliten ins Ausland, gestoppt. Es ist völlig in Ordnung, wenn deutsche Wissenschaftler in die USA gehen, eine Familie gründen und dort bleiben. Die Wanderung in beiden Richtungen wäre ein gesunder Zustand. Leider kommt umgekehrt nur sehr selten ein junger amerikanischer Post-Doc hierher. Die besten Forscher aus dem Ausland zurückzuholen, indem wir mindestens ebenbürtige Bedingungen bieten, wäre mein Wunsch an die Politik. Wir sind einfach nicht konkurrenzfähig, weder bei der Ausstattung mit Forschungsmitteln noch beim individuellen Gehalt. Das müssen wir ändern.

Leibniz: Herr Professor Herrlich, vielen Dank für das Gespräch.