
Altern aus der Sicht der Humangenetik

Klaus Zerres

*„I don't want to achieve immortality through my work.
I want to achieve it through not dying“ Woody Allen*

Die Humangenetik kennt keine verbindliche Definition des Altersbegriffs. Sie befasst sich jedoch seit geraumer Zeit mit der Erforschung genetisch bedingter Mechanismen des Alterns.

Dieser kurze Beitrag kann die Flut von Daten, die zu dieser Thematik existieren, auch nicht im Ansatz referieren. Er konzentriert sich daher vielmehr darauf, Zugangswege der humangenetischen Forschung zu Alternsvorgängen beispielhaft aufzuzeigen. Der Wunschtraum, ein für das Altern verantwortliches Gen zu identifizieren, zu verändern und uns sehr viel älter, vielleicht sogar unsterblich werden zu lassen, ist vielleicht einer der Gründe dafür, dass Ergebnisse der genetischen Altersforschung auch von der Laienpresse mit großem Interesse verfolgt werden. Anders ist es doch wohl kaum zu erklären, dass z. B. die Identifizierung von Genen, die die Lebensspanne des Fadenwurms beeinflussen, auf so großes öffentliches Interesse gestoßen ist.

Es werden nachfolgend nur wenige Referenzen aufgelistet; für den interessierten Leser sei beispielhaft auf einige Übersichtsarbeiten mit einer großen Zahl weiterer Literaturangaben verwiesen (Finch und Tanzi 1997; Perls et al. 2002; Martin 2002).

Das Altern beginnt schon sehr früh

Es ist eine vor allem aus der Welt des Leistungssports bekannte und für viele offensichtlich traurige Erkenntnis, dass unsere körperliche Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Alter kontinuierlich abnimmt. So nimmt meist bereits ab dem 20. Lebensjahr unsere Herzfunktion, der Stoffwechselumsatz, die Knochenmasse, die Muskelkraft und die Lungenkapazität kontinuierlich ab, während das Herzgewicht und der Blutdruck steigen. Alleine die Komplexität der beteiligten Vorgänge macht deutlich, dass es die *eine* Erbanlage, die unser Alter festlegt, natürlich nicht geben kann. Die genetische Alternforschung gestaltet sich also außerordentlich kompliziert.

Unter den unzähligen, meist ähnlichen Definitionen von Altern (aging) soll eine beispielhaft genannt werden: „Aging describes a gradual deterioration in an organism's condition, resulting in increasing mortality and declining fertility“ (Kirkwood). Aus dieser Sicht ist es überhaupt „nicht erwünscht“, ein hohes Lebensalter zu erreichen. Nach Abschluss der Fortpflanzung und dem Großziehen der Kinder werden wir allenfalls noch als „Versicherung“ für die Enkelkinder geduldet. Aus Sicht der Evolution kann unseren Nachkommen aber nicht daran gelegen sein, dass wir wertvolle Nahrungsressourcen verbrauchen. Ein hohes Lebensalter ist also nicht erwünscht, es schafft Probleme für unsere Nachkommen – eine Diskussion, die auf einem ganz anderen Hintergrund überaus aktuell ist (Gavrilov / Gavrilova 2002).

Theorien des Alterns

Die fachübergreifenden Erkenntnisse der Zellbiologie haben eine große Zahl von Theorien zu den Ursachen von Alternsvorgängen hervorgebracht, die sich jeweils gegenseitig

keineswegs ausschließen, sondern insgesamt eher ergänzen. Einzelne Theorien sollen nachfolgend genannt werden:

- (1) die *Wear-and-tear-Theorie*: Sie vergleicht den menschlichen Körper mit einer Maschine, deren Bestandteile durch ständigen Gebrauch verschleifen.
- (2) die *Autoimmun-Theorie*: Ein Organismus hat mit zunehmendem Alter die Tendenz, eigenes Gewebe abzustößen.
- (3) die *Freie-Radikale-Theorie*: Freie Radikale schädigen Zellen und beschleunigen das Altern.
- (4) die *Theorie der somatischen Mutationen*: Mutationen erzeugen Fehlfunktionen, die zum Tode führen können. (Diese Theorie ist mit der zuletzt genannten eng verbunden.)
- (5) die *Theorie des programmierten Zelltodes*: Jeder Organismus ist für eine bestimmte Lebenszeit programmiert. Die Zahl der möglichen Zellteilungen ist beschränkt (sog. „Hayflick limit“).

Diese letzte Theorie basiert auf der Beobachtung, dass die maximal mögliche Zahl der Zellteilungen bei verschiedenen Spezies jeweils sehr unterschiedlich ist. Mit dieser artspezifischen Obergrenze könnte die (seit langem bekannte) sehr unterschiedliche Lebensdauer verschiedener Spezies korrespondieren. So kann der Elefant weit über 100 Jahre alt werden, Fuchs und Katze erreichen in der Regel jedoch nicht das 15. Lebensjahr. (Zweifel sind jedoch angebracht, ob dieses Phänomen tatsächlich die Lebensdauer begrenzt, da die verschiedenen Spezies in natürlichen Lebensräumen in der Vergangenheit ihre „maximale Lebensdauer“ meist weit unterschritten haben.) Diese Theorie hat in jüngster Zeit dadurch gehörigen Auftrieb erhalten, dass mit dem Nachweis der Telomerverkürzung ein Phänomen beobachtet wurde, das die Zellzykluszahl limitiert. Das „frühe“

Sterben des Klonschafs Dolly ist in diesem Zusammenhang eine bedeutende Beobachtung.

Genetik des Alterns

In der Vergangenheit konnten bei verschiedenen Spezies, wie z. B. Hefen, dem Fadenwurm, Drosophila, aber auch der Maus, Gene identifiziert werden, die die Lebensdauer der jeweiligen Spezies beeinflussen können. Die Aufklärung der Funktion dieser Gene könnte Einsichten in Mechanismen des Alterns vermitteln und ist daher von hohem wissenschaftlichem Interesse. So verursachen bestimmte Gene des Fadenwurms vor allem bei Nährstoffrestriktion den Eintritt in ein Ruhestadium und können damit die Lebensdauer dieser Organismen signifikant verlängern. Es ist interessant, dass Homologien zum menschlichen IGF-Rezeptor-Gencluster bestehen, das für das Wachstum des Menschen ebenfalls Bedeutung hat. Bei Drosophila führt das sog „methuselah“-Gen z. B. zu einer Überexpression der Superoxid-Dismutase, einem Enzym, das bei einer seltenen erblichen Form der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) durch Mutation in dem verantwortlichen Gen vermindert ist, was zu einer deutlichen Verkürzung der Lebenserwartung führt.

Es liegt nahe, dass die Identifizierung derartiger Gene Aufschlüsse über Alterungsprozesse liefert. Es zeigt sich, dass die Gene eine Rolle in äußerst komplizierten Stoffwechselfvorgängen spielen. Weitere Gene warten auf ihre Identifizierung bzw. funktionelle Aufklärung. Hier werden in naher Zukunft wertvolle Erkenntnisse zu erwarten sein. Die Summe der bisher erhobenen Befunde spricht jedenfalls dafür, dass das Altern ein äußerst komplexer Vorgang ist, und wir stehen beim Identifizieren und Verstehen der beteiligten Faktoren sicher erst am Anfang.

Genetik der Lebenserwartung

Versicherer wissen schon lange, dass es auf eine hohe Lebenserwartung schließen lässt, wenn nahe Verwandte ebenfalls ein hohes Lebensalter erreicht haben. Systematische Studien z. B. in der isländischen Bevölkerung haben diesen Zusammenhang unlängst noch einmal wissenschaftlich untermauert. Cournil und Krikwood haben in einem Beitrag in *Trends in Genetics* diese Ergebnisse unter der Überschrift „If you would live long, choose your parents well“ sehr griffig überschrieben (Cournil und Kirkwood 2001). Lebenserwartung ist eine multifaktoriell bedingte Eigenschaft. Hierbei kommt es zu einem Zusammenwirken meist einer Vielzahl verantwortlicher Erbanlagen (Polygenie) und im Einzelnen nicht bekannter exogener Faktoren. Die sog. Heritabilität, ein Maß für den genetisch bedingten Anteil der Varianz, beträgt 0,3, ein für ein multifaktoriell bedingtes Merkmal keineswegs ungewöhnlicher Wert. Aus diesem Grund wird im Allgemeinen der sog. prädiktive Wert eines einzigen genetischen Merkmals gering sein.

Das Gen, das die Lebenserwartung festlegt, zumindest jedoch wesentlich determiniert, existiert nicht. Die genetische Basis ist also, wie zu erwarten war, äußerst komplex, wie umfangreiche epidemiologische Studien aus Island nahe legen (Gudmundsson et al. 2000).

Seit langem sind jedoch Familien mit einer ungewöhnlich großen Zahl von Mitgliedern mit sehr hohem Lebensalter beobachtet worden. Die Analyse derartiger Familien könnte zur Identifizierung von Erbanlagen führen, die für eine lange Lebenserwartung verantwortlich sind oder aber vor bestimmten Erkrankungen schützen. In einer Sammlung von Familien mit einer starken Häufung von Personen, die älter als 90 Jahren wurden, konnte beispielsweise eine Region des Genoms identifiziert werden, in

der sich ein Gen befinden muss, das die Lebenserwartung beeinflusst (Puca et al. 2001). Das Humane Genomprojekt erleichtert heute die Identifikation derartiger Gene, wofür verschiedene Strategien zur Verfügung stehen. Im sog. Kandidatengenansatz wird nach Genen gesucht, für die es Belege gibt, dass sie in Alterungsvorgänge involviert sein könnten. Hierzu würden sich z. B. Gene anbieten, die Homologien zu Genen anderer Spezies aufweisen, die mit Langlebigkeit assoziiert sind. Weitere Kandidaten sind z. B. Gene, die zelluläre Funktionen und Repair-Mechanismen aufrechterhalten.

Gene, die mit Krankheitsdispositionen und dadurch mit frühem Tod assoziiert sind, zählen ebenfalls zu den für die Frage der Lebenserwartung relevanten Genen. Ein Beispiel ist das sog. Apolipoprotein-Gen. Bestimmte Varianten (Allele) sind mit einem höheren Risiko für das Auftreten z. B. kardiovaskulärer Krankheiten und der Alzheimer-Demenz verbunden, wohingegen andere Allele dieses Risiko senken können (Schächter et al. 1994). In der Zwischenzeit sind allein für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mehrere hundert beteiligte Gene bekannt. Es ist zu erwarten, dass durch zunehmende Identifikation weiterer „Risikogene“ eine individuelle statistische Risikoaussage unter Berücksichtigung von Daten vieler derartiger Risikogene möglich werden könnte. Die prädiktive Kraft eines einzelnen, aber auch einer größeren Anzahl von Risikogenen ist jedoch immer begrenzt, wie wir aus Zwillingsstudien wissen. Umwelteinflüsse sind naturgemäß von überragender Bedeutung.

Krankheitsbilder, die mit vorzeitigem Altern einhergehen

Es existieren sehr seltene erbliche Krankheitsbilder, die durch vorzeitiges Altern gekennzeichnet sind. Zu nennen sind hier u. a. die äußerst seltene klassische Progerie und

das Werner-Syndrom. Patienten mit Progerie sterben meist vor dem 15. Lebensjahr und sehen als Teenager wie Greise aus. Todesursache sind vor allem Herz-Kreislauf-Krankheiten. Es liegt auf der Hand, dass die Entschlüsselung der diesen Krankheiten zugrunde liegenden Gene eine Schlüsselrolle beim Verständnis von Alternsprozessen spielen kann. Kürzlich konnte die für die Progerie verantwortliche Erbanlage identifiziert werden. Es zeigte sich, dass Mutationen dieses Gens zu gänzlich unterschiedlichen Krankheitsbildern führen können. Das Verständnis der Pathogenese dieser Krankheitsbilder könnte auch einen Schlüssel für das Verständnis von Alterungsprozessen überhaupt liefern. Hier ist aber noch ein weiter Weg zu gehen.

Ausblick

Die dramatische Zunahme der Lebenserwartung innerhalb nur einer einzigen Generation zeigt, dass Erbanlagen, die sich naturgemäß in einer derart kurzen Zeitspanne in einer Bevölkerung nicht verändern können, die biologischen Vorgänge des Alterns und damit auch die Lebenserwartung letztlich nur begrenzt beeinflussen. Andererseits belegen umfassende Untersuchungen die Bedeutung genetischer Faktoren für das Altern und damit die Lebenserwartung. Die Identifizierung dieser Gene und die Aufklärung ihrer Funktion ist für das Verständnis von Alternsvorgängen von zentraler Bedeutung und steht deshalb im Focus der modernen Alternsforschung.

Literatur

- Counil A. / Krikwood T. B. L.*: If you would live long, choose your parents well. In: *Trends in Genetics* 17 (2001), S. 233–235.
- Finch C. E. / Tanzi R. E.*: Genetics of aging. In: *Science* 278 (1997), S. 407–411.
- Gavrilov L. A. / Gavrilova N. S.*: Evolutionary theories of aging and longevity. In: *The Scientific World Journal* 2 (2002), S. 339–356.
- Gudmundsson H. / Gudbjartsson D. F. / Kong A. / Gudbjartsson H. / Frigge M. / Gulcher J. R. / Stenfanonsson K.*: Inheritance of human longevity in Iceland. In: *EurJHumGenet* 8 (2000), S. 743–749.
- Martin G. M.*: The biologic basis of aging: implications for medical genetics. In: *Rimoin D. / Conner J. M. / Pyeritz R. E. / Korf B. R.* (Hrsg.): *In: Emery and Rimoin's principles and practice of Medical genetics*. London 4. Aufl., S. 571–589.
- Nemoto S. / Finkel T.*: Aging and the mystery at Arles. In: *Nature* 429 (2004), S. 149–152.
- Perls T. / Kunkel L. / Puca A.*: The genetics of aging. In: *Current Opinion in Genetics and Development* 12 (2002), S. 362–369.
- Puca A. A. / Daly M. J. / Brewster S. J. / Matisse T. C. / Barrett J. / Shea-Drinkwater M. / Kang S. / Nicoli J. / Kunkel L. M. / Perls T.*: A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. In: *PNAS* 98 (2001), S. 10505–10508.
- Schächter F. / Faure-Delanef L. / Guenot F. / Rouger H. / Froguel P. / Lesueur-Ginot L. / Cohen D.*: Genetic associations with human longevity at the *APOE* and *ACE* loci. In: *NatGenet* 6 (1994), S. 29–32.