

Eine Pille gegen das Altern?

von Frank Lyko

Die Epigenetik ist ein noch junges Forschungsgebiet, das sich mit der Frage beschäftigt, wie Gene reguliert werden. Zahlreiche epigenetische Studien haben zwischenzeitlich gezeigt, dass sich die Art und Weise der Genregulation im Alter verändert. Die Kenntnis dieser Veränderungen lässt den Alternsprozess auf molekularer Ebene besser verstehen. Zugleich zeigen die neuen Erkenntnisse den Weg für Therapien auf – beispielsweise für Medikamente gegen das Altern.

Das Altern geht mit vielen Veränderungen einher. Sie zeigen sich auf der Ebene des Organismus und reichen über die Organe und Gewebe bis hin zu den Zellen und Molekülen. Ein gemeinsames Merkmal alternder Zellen, Gewebe und Organe ist ihre geringere Fähigkeit, sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen. Die Biologen sprechen von einer verringerten „phänotypischen Plastizität“.

Die phänotypische Plastizität wird von Mechanismen vermittelt, die in den Zellen bestimmte regulierende Programme veranlassen. Diese bestimmen, wie die in den Genen gespeicherten Informationen zu interpretieren und auszuwerten sind. Für menschliche Zellen sind die Programme lebenswichtig: Sie ermöglichen es, die Genexpression – also das Ablesen der Gene und ihr Übersetzen in die Sprache der Proteine – an den jeweils bestehenden Bedarf und die Bedingungen der Umwelt anzupassen. Für Epigenetiker liegt es deshalb nahe, die altersbedingt verringerte phänotypische Plastizität mit altersbedingten epigenetischen Veränderungen zu erklären.

Auffällig veränderte molekulare Muster

Ein wichtiger epigenetischer Mechanismus ist die DNA-Methylierung (siehe auch der Beitrag „Moleküle, die das Alter verraten“ auf Seite 15), ein Vorgang, bei dem die Cytosin-Basen, Bausteine des Erbmoleküls DNA, mit Methylgruppen markiert werden. Im gesamten menschlichen Erbgut (Genom) sind etwa vier Prozent der Cytosin-Basen methyliert, die Verteilung der Methyl-

gruppen im Genom kann bei verschiedenen Zelltypen jedoch sehr unterschiedlich ausfallen. Auch wie sich die Methylgruppen innerhalb eines einzelnen Gens oder in benachbarten regulatorischen Abschnitten verteilen, ist unterschiedlich. Das jeweilige Muster der DNA-Methylierung kann also als epigenetisches Programm interpretiert werden.

Um dieses epigenetische Programm besser zu verstehen, sind Untersuchungsmethoden erforderlich, die Methyl-Markierungen überall im Genom nachweisen können. Bereits seit einigen Jahren gibt es eine Methode, die Markierungen im gesamten Erbgut genau kartieren kann. Ein weiteres Beispiel sind diagnostische Genchips („Methylation Arrays“), die den Methylierungsstatus von mehreren hunderttausend Cytosin-Basen gleichzeitig darstellen können. Das erlaubt eine detaillierte Daten- und Musteranalyse.

Zumeist geht es in den Studien darum, Unterschiede im Muster der Methylierung bei jungen und alten Teilnehmern nachzuweisen. Anhand der erhaltenen Datensätze wird anschließend darauf rückgeschlossen, welche Bedeutung epigenetische Veränderungen für den Alternsprozess haben. In der Vergangenheit erfolgten solche Untersuchungen häufig mit Blutproben, relativ komplexen Gemischen aus verschiedenen Zelltypen mit jeweils unterschiedlichen Methylierungsmustern. Das macht es schwer, die Resultate zu interpretieren. Wir haben deshalb für unsere Alternsstudien die menschliche Haut als Modell gewählt. Vor allem interessiert uns die äußere Schicht der Haut, die Epidermis.

Die Epidermis ist die äußere Barriere des menschlichen Körpers. Sie ist Umwelteinflüssen besonders stark ausgesetzt und erfährt während des Alterns eine Reihe von Veränderungen, die allgemein bekannt und gut charakterisiert sind. Darüber hinaus lassen sich Epidermisproben auf schonende Art und Weise gewinnen und für die Forschung verfügbar machen. Und schließlich zeichnen sich menschliche Epidermisproben durch ein hohes Maß zellulärer Homogenität aus. Dies ist für die Qualität epigenetischer Untersuchungen von entscheidender Bedeutung.

Die epigenetischen Resultate, die wir auf diese Weise gewinnen konnten, unterscheiden sich denn auch deutlich von denen früherer Studien. Bisher wurde beispielsweise angenommen, dass das Altern mit drastischen epigenetischen Veränderungen einhergeht. Unsere Daten hingegen zeigen, dass die für den jeweiligen Zelltyp charakteristischen Methylierungsmuster weitgehend bestehen bleiben – nichtsdestotrotz lassen sich lokale Veränderungen nachweisen. Das reflektiert eine Streuung oder „Unschärfe“ der epigenetischen Programme im Alter, was unter dem Begriff „epigenetische Drift“ zu-

sammengefasst wird. Diese Beobachtungen könnten die verringerte Anpassungsfähigkeit alter Zellen an veränderte Umweltbedingungen erklären.

Eine Methylierungs-Uhr des Alterns?

Andere Studien haben eine lineare altersabhängige Zunahme von Veränderungen der Methylierung in bestimmten Genregionen nachweisen können. Diese Resultate sind unter dem Begriff „Methylierungs-Uhr“ des Alterns zusammengefasst worden. Welche Funktion und Bedeutung diese Uhr hat, ist derzeit noch unbekannt. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass das Methylierungsalter mit dem biologischen Alter in wechselseitiger Beziehung steht und dass ein hohes Methylierungsalter mit einer geringeren Lebenserwartung einhergeht.

Epigenetische Veränderungen sind prinzipiell umkehrbar. Daraus könnten sich weitreichende Konsequenzen, auch hinsichtlich neuer Therapieansätze, ergeben. An der Weitergabe epigenetischer Muster von Zellgeneration zu Zellgeneration sind bestimmte Enzyme beteiligt, beispielsweise das Enzym DNMT1. Andere Enzyme sind für den „Feinschliff“ der Methylierungsmuster verantwortlich. Wenn es gelänge, wichtige Enzyme mit passenden Wirkstoffen gezielt zu hemmen, ließen sich altersbedingte Veränderungen der Methylierung und die entsprechenden epigenetischen Programme grundlegend beeinflussen.

Die Suche nach Hemmstoffen (Inhibitoren), die epigenetische Programme beeinflussen können, hat sich in den vergangenen Jahren zu einem wichtigen Forschungsgebiet entwickelt. Die Substanz „5-Azacytidin“ beispielsweise zeigt eine methylierungshemmende Wirkung. Auch Naturstoffe wurden zwischenzeitlich beschrieben, die imstande sind, das Methylierungsmuster der DNA zu verändern. Noch lassen sich dadurch altersbedingte epigenetische Veränderungen nicht gezielt beeinflussen, aber die Entwicklung epigenetischer Wirkstoffe mit verjüngenden Effekten scheint prinzipiell möglich. Ob das tatsächlich gelingen wird, müssen die Forschungsarbeiten der Zukunft zeigen.

Fazit

Die Epigenetik ist ein junges Forschungsgebiet, das eine wichtige Rolle dabei spielt, die molekularen Ursachen des Alterns zu verstehen. Neue epigenetische Erkenntnisse erschließen zunehmend konkrete Anwendungspotenziale.

Ein Beispiel für eine Anwendung sind Medikamente, die eines Tages den Alternsprozess verlangsamen könnten.

- Professor Dr. Frank Lyko leitet seit dem Jahr 2004 die Abteilung für Epigenetik im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Zuvor forschte er am Whitehead Institute for Biomedical Research in Cambridge, USA, über die mechanistischen Grundlagen der DNA-Methylierung. Seine Arbeiten wurden mit mehreren renommierten Forschungspreisen ausgezeichnet.

Kontakt: f.lyko@dkfz.de

Das Rätsel Alzheimer

von Stefan Kins

Je älter die Menschen werden, desto wahrscheinlicher wird es, dass sie eine Demenz, eine fortschreitende Erkrankung des Gehirns, erleiden. Es gibt viele verschiedene Formen der Demenz, die häufigste aber ist die Alzheimer-Demenz. Sie ist nach dem deutschen Psychiater Alois Alzheimer benannt, der im Jahr 1901 erstmals den Zusammenhang zwischen krankhaften Veränderungen im Gehirn und den klinischen Symptomen einer Demenz herstellte. Was die Hirnerkrankung verursacht, ist schon lange Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten, aber noch immer nicht vollständig erklärt. Neue Erkenntnisse der Genetik und Molekularbiologie geben ein genaueres Bild von den Auslösern der Alzheimer-Krankheit. Sie lassen auf wirkungsvolle Behandlungsweisen hoffen.

Schätzungsweise 44 Millionen Menschen waren weltweit im Jahr 2013 von Demenz betroffen. Bis zum Jahr 2030 sollen es 76 Millionen Menschen sein, die an einem zunehmenden Verlust ihrer kognitiven, emotionalen und sozialen Fähigkeiten leiden. Viele verschiedene Formen der Demenz werden von den Experten unterschieden – die häufigste und wohl auch bekannteste Form aber ist die Alzheimer-Demenz.

Bei der Alzheimer-Demenz gehen stetig Nervenzellen (Neuronen) verloren. Diese fortschreitende „Neurodegeneration“ geht einher mit dem Verlust von Fähigkeiten, welche die Wahrnehmung, das Denken und das Erkennen betreffen. Der Verlust der Nervenzellen folgt dabei einem charakteristischen Muster. Früh betroffen sind das limbische und paralimbische System des Gehirns, Regionen, die am Verarbeiten von Emotionen beteiligt sind. Erreicht der Nervenzellverlust den Hippocampus und den Mandelkern des Gehirns, zeigen die Betroffenen erhebliche kognitive Defizite. Schreitet das Absterben der Nervenzellen bis zu den Assoziationszentren im Temporal- und Parietallappen des Gehirns fort, werden Einschränkungen in der Gedächtnisleistung, der Alltagsbewältigung und Entscheidungsfähigkeit offensichtlich.

Auffällige Veränderungen des Gehirns

Die Untersuchung von Hirngewebe hat zwei typische Veränderungen gezeigt, die mit der Alzheimer-Krankheit einhergehen: die „senilen Plaques“ und die „neurofibrillären Bündel“. Bei den senilen Plaques handelt es sich um Proteinablagerungen, die vorwiegend aus Amyloid (Beta-Amyloid) bestehen. Das Amyloid geht aus einem längeren Vorläuferprotein (Amyloid Precursor Protein, kurz APP) hervor. Es findet sich in der Membran der Nervenzellen und wird von Enzymen gespalten. Das abgespaltene Proteinbruchstück lagert sich außerhalb der Zellen in Form faseriger Klümpchen ab. Diese senilen oder „amyloiden“ Plaques (von französisch plaque = Flecken) treten vornehmlich in der grauen Substanz der Großhirnrinde auf. Funktionsstörungen des Vorläuferproteins APP gehen dem Entstehen der Plaques wahrscheinlich voraus und sind am Entstehen der Krankheit maßgeblich beteiligt.

Die „neurofibrillären Bündel“ setzen sich vornehmlich aus einem Protein namens „Tau“ zusammen. Natürlicherweise ist das Tau-Protein nahezu ausschließlich entlang der Mikrotubuli – den Hauptkomponenten des zellulären Skeletts – in den langen Ausläufern (Axonen) der Nervenzellen zu finden. Es dient vermutlich deren Stabilisierung. Im Zuge der Erkrankung wird das Tau-Protein „hyperphosphoryliert“. Das heißt: Die für das gesunde Zelleben notwendige Übertragung von Phosphatgruppen erfolgt in übermäßig starkem Maße. Aufgrund dessen verliert das Tau-Protein seine Fähigkeit, an die Mikrotubuli zu binden. Es löst sich ab und lagert sich im Inneren der Nervenzellen in Form kleiner dünner Fasern (Fibrillen) ab. Ob dieser Vorgang das Absterben der Nervenzellen bei der Alzheimer-Krankheit verursacht oder ob es sich „nur“ um eine Folge des fortschreitenden Absterbens der Nervenzellen handelt, wird von den Wissenschaftlern kontrovers diskutiert.

Fest steht: Je stärker die Neurodegeneration fortschreitet, desto mehr neurofibrilläre Bündel finden sich in den verschiedenen Arealen des Gehirns. Das Auftreten der amyloiden Plaques hingegen lässt sich nicht so eindeutig mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit in Zusammenhang bringen. Beide krankhafte Formen der Proteine lassen sich in der Flüssigkeit des Rückenmarks und des Gehirns, der Cerebrospinalflüssigkeit, nachweisen. Je weniger Amyloid und je mehr hyperphosphorylierte Tau-Proteine in der Cerebrospinalflüssigkeit auftreten, desto wahrscheinlicher wird es, dass es zur Alzheimer-Krankheit kommt. Die beiden Proteine werden daher auch als Biomarker für die Alzheimer-Krankheit verwendet.

Zwei Formen der Alzheimer-Krankheit

Grundsätzlich werden zwei Formen der Alzheimer-Krankheit unterschieden, die seltene „familiäre“ und die weitaus überwiegende „sporadische“ Form. Von der familiären, erblich bedingten Form sind weniger als zehn Prozent aller Alzheimer-Patienten betroffen: Bei ihnen treten die ersten Anzeichen der Krankheit bereits vor dem 65. Lebensjahr auf. Die nicht erblich bedingte sporadische Form macht sich erst danach bemerkbar.

Genetische Untersuchungen bei Familien, die von der früh auftretenden Form der Alzheimer-Krankheit betroffen sind, konnten drei verantwortliche Gene dingfest machen: APP, PSEN1 und PSEN2. Veränderungen (Mutationen) in einem dieser drei Gene führen zu einer verstärkten Produktion von Amyloid. In dem Gen, das die Bauinformationen für das Tau-Protein enthält (MAPT-Gen), konnte bislang keine eindeutig die Alzheimer-Krankheit verursachende Mutation gefunden werden.

Für die sporadische, nicht erbliche Form der Alzheimer-Krankheit werden genetische Faktoren diskutiert, die für die Krankheit „empfindlicher“ machen. In vielen Studien wurde beispielsweise das Gen für „Apolipoprotein E“ (ApoE) – ein Protein, das im Fettstoffwechsel des Menschen eine wichtige Rolle spielt – als genetischer Risikofaktor erkannt. Das ApoE-Gen kommt im menschlichen Erbgut in drei Varianten vor: E2, E3 und E4. Das Risiko von Menschen, die auf beiden Chromosomen ein verändertes E4-Gen tragen (homozygote Träger), liegt bei 60 Prozent, dass sie mit 85 Jahren an der Alzheimer-Krankheit erkranken. Homozygote Träger der E3-Variante hingegen weisen nur ein Risiko von zehn Prozent auf. Mindestens neun weitere Gene sind mittlerweile als Risikofaktoren für die sporadische Form der Alzheimer-Krankheit identifiziert worden.

Die genetischen Befunde trugen maßgeblich zur Hypothese von der „Amyloid-Kaskade“ der Alzheimer-Krankheit bei. Sie wurde erstmals im Jahr 1992 formuliert und geht davon aus, dass die zunehmende Anhäufung des Proteinbruchstücks Amyloid eine Kettenreaktion auslöst, die letztlich zum Massensterben der Nervenzellen und im Endstadium zur Demenz führt. Basierend auf dieser Annahme wurde in der Vergangenheit versucht, das Entstehen von Amyloid mit Wirkstoffen zu verhindern oder zu hemmen und der Krankheit auf diese Weise Einhalt zu gebieten. Leider erwiesen sich bislang jedoch alle derartigen pharmakologischen Ansätze als wirkungslos.

Die Hypothese von der Amyloid-Kaskade ist zwischenzeitlich mehrfach modifiziert worden. Heute schreibt man ihr eine geringere Bedeutung zu; stattdessen gehen die Wissenschaftler davon aus, dass Alzheimer vor allem durch