

Paradigmenwechsel in der Anti-Aging-Medizin: Hormesis, Target-of-Rapamycin-Komplex und erste Anti-Aging-Pillen

A. Römmler

Kurzfassung: Die ansteigende Morbidität und Invalidität in alternden Industrienationen stößt an die Grenzen der Ressourcen dieser Gesellschaften. Manche Maßnahmen der Lebensführung (z. B. kalorienreduzierte Ernährung, regelmäßiges Training) verbessern die Altersgesundheit, dennoch benötigen viele noch Therapien gegen Krankheiten im Alter. Deren größter Risikofaktor ist „das Altern“ selbst.

In Tiermodellen können durch bestimmte Substanzen und Lebensführung die gesunde Lebensspanne verlängert und das Altern verzögert werden. Dies wird durch physiologische Signalketten vermittelt, die evolutionär konserviert erscheinen. Im Mittelpunkt solcher Regulatoren steht der mTOR-Komplex („mechanistic Target of Rapamycin“). Er verknüpft Signale wie Energie-, Nahrungs- und Stressstatus mit grundlegenden Aktivitäten der Zelle, zu denen Proliferation versus Zellarrest sowie Reparatur versus Apoptose gehören.

Die Zellregulation auf solche Signale bzw. Stressoren erfolgt nicht linear, sondern biphasisch (U-förmig, glockenförmig) als hormetisches Prinzip. Demnach führen milde Stress-Dosen zunächst zur Aktivierung von Reparatursystemen, womit sich die Zelle an solche „giftigen“ Reize adaptiert und widerstandsfähiger wird. Erst bei höheren Reizen kommt es zum Umkehrereffekt und zu toxischer Schädigung. „Hormesis“ beschreibt plausibel die in Modellorganismen beobachteten Anti-Aging-Effekte solcher milden Reize, die sich durch verlängerte Lebensspanne

bei verminderter Krankheitsinzidenz (Diabetes mellitus, Karzinome, Demenz) auszeichnen.

Einige natürliche mTOR-Inhibitoren sind für humane Anwendungen bereits verfügbar. Hierzu zählen Resveratrol, Rapamycin (Sirolimus) und Metformin, die von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen jeweils als „Giftstoffe“ zur Abwehr von Fressfeinden gebildet werden. Erste Humandaten bei Diabetikern unter Metformin und bei Älteren mit Immunseneszenz unter Rapamycin zeigen bereits Anti-Aging-Effekte, was neue Perspektiven für die Altersmedizin eröffnet.

Schlüsselwörter: Hormesis, mTOR-Komplex, Rapamycin, Metformin, Anti-Aging

Abstract: Paradigm Shift in Anti-Aging Medicine: Hormesis, Target of Rapamycin Complex and First Human Anti-Aging Pills. Studies in model organisms have shown that some drugs and lifestyle practices (calorie-restricted diets, regular exercise, e.g.) can extend life and health span and protect against the onset of age-related chronic diseases by targeting physiological pathways.

A common mode of action was found via mTOR (mechanistic Target Of Rapamycin) pathway signalling. This intracellular protein kinase complex plays a key role in stimulating anabolic and cell growth promoting processes, while inhibiting autophagy. On the other hand, downregulation results in antiproliferative, anticancer

and intensive cell-repairing effects leading to life and health span extension and stress resistance. The mTOR complex regulates such basic cell activities and integrates signals from nutrition sensing, energy metabolism, insulin and growth factors, stress and hypoxia.

Importantly, mTOR can be inhibited by some molecules and their analogs (rapamycin, resveratrol, metformin, e.g.), which are released naturally from plants, yeast or bacteria to protect against natural enemies. Its dosage resembles an adaptive hormetic response relationship, as high concentrations are toxic and mild doses are associated with anticancer and antiaging effects. This opens up new avenues for their use as „anti-aging pills“ in humans.

Recent human data suggest that metformin, rapamycin and other mTOR-inhibitors could delay heart disease, cancer, cognitive decline and improve survival time in people with diabetes mellitus. In addition, response to influenza vaccine was enhanced by rapamycin in adults with immunosenescence, indicating beneficial anti-aging effects in the elderly.

“Treat aging“ is an actual call to recognize aging as an indication appropriate for clinical trials and treatments, as it was recently approved by the Federal Drug Administration (FDA) USA. *J Gynäkol Endokrinol* 2016; 26 (3): 10-5.

Key words: hormesis, mTOR complex, rapamycin, metformin, anti-aging

● Einleitung

Der zunehmende Anteil alter Menschen in den Industrienationen, verbunden mit einer ansteigenden Morbidität und Invalidität, stößt an die Grenzen der sozialen Sicherungssysteme und Ressourcen der Gesellschaften [1]. Bisher orientierten sich gerontologische Konzepte, die auch Früherkennung sowie Prävention durch angepassten Lebensstil und substitutive Maßnahmen mit einschließen, vorwiegend an einzelnen Alterskrankheiten und deren Leid. Nun aber treten generelle Ursachen solcher Erkrankungen vermehrt ins Blickfeld, die eng

mit den Alterungsprozessen verknüpft sind und neue Ansatzpunkte für Interventionen erschließen [2-4].

Chronologisches Altern – hoher Risikofaktor für Morbidität und Mortalität

Als größter Risikofaktor für Alterskrankheiten wird das fortschreitende Altern selbst gesehen: Während eine Entgleisung im Cholesterin-Lipidstoffwechsel eine Steigerung der Mortalitätsrate um das 2-3-Fache bewirken kann, schlägt der Einfluss ansteigender Altersgruppen auf die Morbidität und Mortalität um das 100-1000-Fache zu Buche [5]. Innerhalb dieses Trends kann es aber günstigere Konstellationen geben. Dies zeigen Untersuchungen bei Hundertjährigen, von denen viele in relativ guter Gesundheit, in Selbstversorgung und ohne fatale Alterskrankheiten anzutreffen sind [2, 6]. Auch bei jungen Erwachsenen wurde prospektiv eine große Variabilität bei

Eingelangt am 4. August 2016; angenommen am 13. August 2016
Facharzt für Gynäkologie und gynäkologische Endokrinologie, Prävention & Anti-Aging-Medizin, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Römmler, D-81377 München, Siebenbürgener Straße 13, E-Mail: AlexanderDrRoe@posteo.de

biologischen Altersmarkern aufgezeigt, manche altern demnach wesentlich schneller als andere [7]. Daher erscheint es prinzipiell möglich und sogar moralisch geboten, das Altern und seine Folgekrankheiten im Sinne einer Anti-Aging-Medizin frühzeitig zu beeinflussen, statt sich lediglich mit einzelnen Alterskrankheiten herumzuschlagen [2, 3].

Langlebigkeit durch adaptive Biologie

In Modellorganismen wie Pilzen, Fliegen, Würmern und Mäusen ist gezeigt worden, wie durch Modulationen von Genen, Epigenetik, Nahrungsbedingungen oder molekularen Signalwegen die Lebensspanne deutlich zu verlängern ist. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind offensichtlich evolutionär mehr oder weniger erhalten geblieben [4, 8, 9]. Noch wichtiger erscheint, dass hierbei auch altersbedingte Erkrankungen seltener und später auftreten. Alterskrankheiten wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Krebs und nachlassende Kognition könnten daher auch beim Menschen durch Interventionen zur Verlangsamung von Alterungsprozessen zurückgedrängt werden, was die Klärung der molekularen Mechanismen einer solchen „adaptiven“ Biologie lohnend macht.

● Hormesis – Schlüssel zur adaptiven Biologie

Mit „Homöostase“ wird in der Physiologie das Bestreben von Zellen und Organismen beschrieben, nahezu konstante Bedingungen im internen Milieu durch Selbstregulation einzuhalten [10, 11]. Hierbei entstehen Oszillationen um einen Mittelwert, womit ein Normalbereich abgesteckt wird. Der Anpassung sind jedoch enge Grenzen gesetzt: Nimmt die Stärke der Reize bzw. Abweichungen zu, können schon bald toxische Schäden entstehen, sei es linear proportional oder nach Überschreiten einer gewissen Schwellendosis.

Hier hat sich in der Biologie evolutionär mit der „hormetischen“ Reaktion ein adaptiver Mechanismus entwickelt, dessen generelle Bedeutung für Altern und Langlebigkeit erst in jüngster Zeit erkannt wurde [10–15]. „Hormesis“ beschreibt nun eine biphasische Reaktion auf zunehmende toxische Reize bzw. Stressoren: Milde Dosen können eine Konditionierung bewirken, wodurch die Zellen rasch Überlebens-, Schutz- und Reparaturstrategien aktivieren, die zu einer positiven, d. h. nicht schädigenden und somit angepassten Reizantwort und damit größeren Toleranz gegen weitere Stressreize führen. Erst noch stärkere Reize führen dann zum Umkehrerfolg, d. h. zu negativen, toxischen Reaktionen mit funktionellen Störungen und Zellschäden. Solche biphasische Dosis-Wirkungsrelationen können graphisch einen glockenförmigen bzw. nach oben oder unten offenen U- oder J-förmigen Kurvenverlauf annehmen (Abb. 1). Das „System Leben“ hat hiermit dynamische Reaktionsweisen und rasche Anpassungsmodi an moderate Stressoren entwickelt, was Überlebenschancen fördert und als Marker seiner biologischen Plastizität dienen kann.

Hormesis entspricht der schon von Paracelsus formulierten Hypothese, dass geringe Dosen schädlicher oder giftiger Substanzen eine positive Wirkung auf den Organismus haben können, was in Paraphrasen wie „Die Dosis macht das Gift“ (Paracelsus), „Was uns nicht umbringt, macht uns stärker“

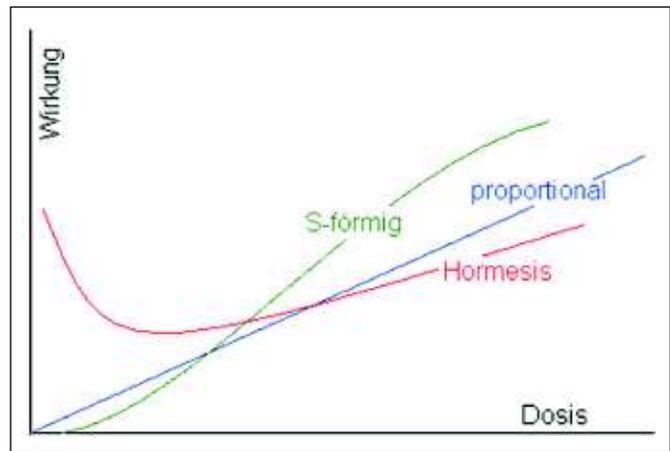


Abbildung 1: Hormesis und weitere biologische Dosis-Wirkungsrelationen. Quelle: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=27443088>

(Nietzsche) oder „Milder Sport konditioniert – intensiver Sport ist Mord“ (Volksmund) seinen Niederschlag findet.

Klinische Beispiele hormetischer Reaktionen

Auch klinische, also humane Modelle können das System Hormesis als U-förmige Anpassung an zunehmende „toxische“ Belastungen veranschaulichen, einige Beispiele seien herausgegriffen.

Aus dem Bereich Lebensführung wurde gezeigt, dass Belastungen durch täglichen Kaffeekonsum, Alkoholgenuss aus Bier und Wein, unterschiedliches Körpergewicht oder sportliches Training zu adaptiven, biphasischen Reaktionen führen [16–20]. Sie weisen stets ein U- bzw. J-förmiges Dosis-Wirkungsmuster auf, indem sich mit ansteigenden Belastungen anfangs eine Verbesserung, dann später aber eine Zunahme klinischer Risiken bzw. Ereignisse – wie Mortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen oder mitochondriale Dysfunktionen – (Mitohormesis) ergibt.

Ähnliche U-förmige Wirkungsbeziehungen sind aus dem Bereich der Endokrinologie vielfältig dokumentiert: zum Beispiel bei älteren Männern zwischen den Östrogenspiegeln im Blut und Frakturrisiko oder Mortalität [21, 22], generell zwischen Wirkspiegeln von Pregnenolon und kognitiven Leistungen [23] oder generell zwischen Blutspiegeln von Wachstumshormon (GH) bzw. seines Vermittlers „Insulin-like Growth Factor-1“ (IGF-1) und diversen Mortalitätsraten.

Gerade der für Alterungsprozesse wichtige U-förmige Einfluss von GH wurde auch bei diversen Subpopulationen aufgezeigt, zum Beispiel bei Erkrankten (hypophysäre GH-Insuffizienz oder GH-Gendefekt; Akromegalie-Patienten) oder bei Gesunden (Allgemeinbevölkerung, GH in niedriger versus hoher Altersquintile), ebenso bei Personen im Alter unter oder über 65 Jahren sowie an weiteren Endpunkten wie kardiovaskuläre bzw. karzinomatöse Mortalität [24–30]. Auch eine Absenkung der in solchen Subgruppen erhöhten Mortalitätsraten auf normale Inzidenzen wurde unter Optimierung der GH-/IGF-1-Bloodspiegel erreicht, sei es durch GH-Substitution bei entsprechend defizitären Patienten [27, 30–32] oder durch GH-Suppression bei akromegalischen Patienten [33–35].

Tabelle 1: Stichworte zum zellulären mTOR-Komplex.

mTOR- Komplex („mechanistic Target Of Rapamycin“)
 – Bestandteil intrazellulärer Protein-Kinasekomplexe (C1, C2)
 – Evolutionär konservierte Signalketten der Zellregulation

mTOR reguliert Zellzyklus und Zellstoffwechsel
 (via epigenetischer Signalwege, Transkription, Translation)
 – Anaboles Wachstum, Proliferation, Reproduktion versus
 – Zyklusarrest, Reparatur, Autophagie, Überlebensschutz

mTOR-Aktivitäten werden moduliert durch Signalkaskaden aus
 – Wachstumsreizen (Wachstumshormon, Insulin-like Growth
 Factor-1, Insulin)
 – Nahrungsstatus (Energie, Leucin, Methionin, Glukose)
 – Stress-, Gift-, Belastungsstatus

Diese adaptieren und konditionieren Zell- und Stammzellaktivitäten an solche Reize/Stressoren in hormetischer Dosis-Wirkungsrelation mit Einfluss auf Alterungsprozesse, Alterskrankheiten und Langlebigkeit.

● Molekulare Signalwege zur Zellgesundheit: Der mTOR-Komplex

Die Molekularmedizin hat gezeigt, dass hormetische Anpassungen an milde Reize, die Einfluss auf zelluläre Schutz-, Reparatur- und Überlebensstrategien haben, durch verschiedene intrazelluläre Signalwege vermittelt werden können [12, 36–39].

Dazu zählen Sensoren, mit denen der Nahrungsstatus (Stichwort „Kalorienreduktion“) oder Energiestatus zum zellulären Schutz bei Energiemangel (Stichwort „AMP- [Adenosinmonophosphat-] aktivierte Proteinkinase“) erfasst wird, ebenso wie Sirtuine als Enzymproteine der Histon-Deacetylasen (Stichwort „epigenetische Modulation“), Signalketten für Wachstumsfaktoren wie das Insulin/IGF-System (Stichwort „Zellproliferation“) und Sensoren für zellulären Stress wie bei Hypoxie oder Hitze/Kälte (Tab. 1).

Entscheidend ist, dass solche Signalwege einen intrazellulären Proteinkomplex diverser Kinasen modulieren, der eine zentrale Rolle in der Steuerung von grundlegenden Zellfunktionen einnimmt, den mTOR-Komplex 1 und 2 („mechanistic Target of Rapamycin“).

Durch mTOR C1 werden zum Beispiel die Zellproliferation bzw. dessen Arretierung gesteuert, dazu zelluläre Reparaturmechanismen inklusive Autophagie degradierter Proteine und zelluläre Apoptose reguliert, was wesentlich durch epigenetische Kontrolle von Transkription und Translation vermittelt wird. Dagegen ist mTOR C2 eher in die Organisation des Zellmetabolismus und der Zellstabilität involviert.

Vermittels mTOR fließen stimulierende sowie inhibierende Signale des aktuellen Nahrungs-, Stress- und Energiestatus direkt in grundlegende Zell- und Stammzellprozesse ein, die mit dem Schutz und Überleben bzw. Absterben der Zelle verbunden sind. Damit haben solche Signalketten direkte Auswirkungen auf Vitalität, Reproduktion, Altersprozesse wie Morbidität, Malignome und Langlebigkeit sowie frühzeitiges „toxisches“ Absterben der Zellen bzw. Organismen (Tab. 1). Damit verspricht eine hormetische Modulation des mTOR-Komplexes, bei vielen Lebewesen und auch beim Menschen einen interessanten Angriffspunkt für gezielte Anti-Aging-Interven-

tionen und reduzierte Alterskrankheiten zu bieten. Hierfür gibt es bereits „bewährte“ Substanzen und erste Daten.

mTOR-Modulation durch Toxine (Rapamycin, Metformin, Resveratrol) und Kalorienreduktion – ein Geschenk der Evolution

Toxine

Im Boden der Osterinseln wurde vor Jahrzehnten Rapamycin entdeckt, ein natürliches Makrolid-Antibiotikum und Antifungikum (Sirolimus), mit dem sich einige Bodenbakterien vor anderen sowie vor Pilzen schützen können [40]. Als Wirkmechanismus entdeckte man seine Bindung an einen intrazellulären Proteinkomplex, der als „Angriffspunkt (Target) des Rapamycins“, d. h. TOR, benannt wurde. Das Prinzip wurde rasch erkannt [37, 39]: Als Gift gegen Fressfeinde haben sich schon früh in der Evolution Substanzen bewährt und bis heute bewahrt, die an zentraler Stelle von Lebensprozessen angreifen, d. h. durch Inhibieren des gegnerischen mTOR-Komplexes zu dessen Abwehr beitragen. Ähnlich sind Metformin (auch als Antidiabetikum bekannt) und Resveratrol (auch als Sirtuin-Aktivator bekannt) einzuordnen, indem sie als pflanzliche Gifte im Kraut der Geißraute (Wirksubstanz Galagin) bzw. als Antifungikum in den Trauben von Weinstöcken am TOR-Komplex „angreifender“ Pilze oder Bakterien zur Wirkung kommen.

Experimente an Modellorganismen haben gezeigt, dass diese Gifte in mäßiger, nicht-toxischer Dosierung einerseits zu einer gewissen Inhibierung des mTOR-Komplexes und damit mancher Zellfunktionen führen [12, 39]. Andererseits aktivieren diese Reize aber zugleich Gegenmaßnahmen der Zelle, die zum Beispiel Einspareffekte beim Energieverbrauch oder Reparaturmechanismen wie verstärkte Eliminierung missgefalteter Proteine bzw. DNA-Defekte oder Telomerase-Modulationen bewirken. Solche hormetischen Anpassungen sind mit einer besseren Toleranz gegenüber solchen Reizen sowie mit Anti-Aging-Effekten wie längerer Lebensdauer, besserer neuronaler Plastizität und weniger degenerativen Altersfolgen inklusive Karzinomen verbunden [13, 37].

Nicht-toxische Kalorienreduktion (CR)

Ähnliche hormetische Konditionierungen sind in Modellen mit Kleintieren durch mäßige (20–40 %) Kalorienreduktion (bzw. Defizite der Aminosäuren Leucin und Methionin, Zuckerkonzentration) zu beobachten, die teilweise auch über Deaktivierung des mTOR-Komplexes vermittelt werden [12, 41]. Auch hier kann die maximale Lebensdauer erhöht und die Häufigkeit mancher altersbedingter Erkrankungen – vor allem die mancher Karzinome – deutlich abgesenkt werden, was meist auf Kosten einer stark eingeschränkten Reproduktion geht. Bei Rhesusaffen sind die günstigen Auswirkungen einer CR lediglich bezüglich Gesundheitsstatus, aber noch nicht einhellig bei der Langlebigkeit nachgewiesen worden [42, 43]. Beim Menschen zählt zwar eine „gesundheitsbewusste“ Ernährung zum Standardrepertoire der Präventionsmedizin [44, 45], eine medizinische Kalorienreduktion über Jahre (z. B. 2× pro Woche zumindest 12-stündige Nahrungskarenz) ist für viele jedoch nicht praktikabel. Auch ist ihre Effektivität noch zu ungewiss, obwohl erste 2-Jahres-Daten mit einigen normalgewichtigen Erwachsenen und täglicher Kalorienreduktion er-

mutigende Gesundheitseffekte zeigten [46, 47]. Eine größere Akzeptanz wäre wohl stattdessen durch eine zielführende „Pille“ zu erwarten.

Pflanzliche und bakterielle „Gifte der Natur“ können in milder, d. h. subtoxischer Anwendung unter Ausnutzung eines hormetischen und teilweise mTOR-vermittelten Effekts zu Anpassungen in Organismen führen, die mit aktivierter Zellregeneration und längerer Lebensspanne bei weniger Alterungsfolgen verbunden sind. „Natürliche Gifte“ in moderater Dosis statt bzw. verbunden mit „Kalorienreduktion“ eröffnen nun auch eine Option in der Anti-Aging-Medizin beim Menschen.

mTOR-Inhibitoren als humane Anti-Aging-Pille?

Manche dieser genannten „Gifte“ und mTOR-Modulatoren sind als Substanz oder Analogon bereits für humane Anwendungen verfügbar. Hierzu zählen Resveratrol, Rapamycin (Sirolimus) und Analoga, einige Sirtuin-Modulatoren, Telomerase-Modulatoren und Metformin.

Rapamycin bzw. dessen Analogon Everolimus ist schon seit 2003 behördlich zugelassen. Es wird hochdosiert (z. B. 10 mg täglich) zur Therapie bestimmter Krankheiten (z. B. Immunsuppression nach Transplantation von Organen) und später dann auch zur Suppression einiger Tumoren (z. B. beim metastasierenden Brustkrebs in der Postmenopause) eingesetzt [48]. Damit liegen langjährige Erfahrungen zur Effektivität und zu den durchaus nennenswerten und häufigen Nebenwirkungen (z. B. Infektionen durch Myelosuppression und Leukopenie, Störungen der Wundheilung, Pneumonitis) beim Menschen vor.

Anti-Aging: Ganz im Sinn der Hormesis wurde in einigen niedrig-dosierten Varianten (0,5 mg täglich, 5 und 20 mg wöchentlich) die Substanz zur Förderung (!) der Immunreaktion im Alter (Probanden über 65 Jahre alt, 6 Wochen Anwendung als Zusatz einer Influenza-Impfung) erfolgreich eingesetzt [49]. Am Beispiel der Immunseneszenz im Alter konnte damit durch den kurzfristigen Einsatz des mild dosierten mTOR-Inhibitors ein signifikanter Anti-Aging-Effekt beim Menschen erreicht werden, was bereits vorher an Mäusen zusätzlich zur Aktivierung hämopoetischer Stammzellen und Verlängerung der Lebensspanne gezeigt worden ist [50].

Metformin, ein Analogon des Alkaloids Galegin aus der giftigen Geißraute (*Galega officinalis*), wird schon seit Jahrhunderten in der humanen Heilkunde eingesetzt. Zur Gruppe der Biguanide gehörend hat es effektive Anti-Diabetes-Wirkungen, hierzu ist es als Medikament schon lange behördlich zugelassen. Nebenbei senkt es auch kardiovaskuläre Komplikationen und die unter Diabetes mellitus erhöhten Karzinominzidenzen signifikant ab [51].

Anti-Aging: Tierstudien zeigen eine verbesserte Langlebigkeit unter Metformin, weshalb nun in einer sehr umfangreichen Humanstudie die Überlebensraten von Diabetikern unter Therapie mit Metformin (Rate mit 1,0 definiert) oder Sulfonylharnstoff (ergab 0,62) gegenüber unbehandelten Kontrollen ohne Diabetes mellitus (ergab 0,85) verglichen wurden [52].

Demnach zeigte sich eine längere Überlebensrate unter Metformin (Anti-Aging-Effekt), die noch um 15 % besser als bei der unbehandelten Kontrollgruppe war, während die 38 % schlechtere Rate unter Sulfonylharnstoff frühere Daten bestätigt. Vor dem Hintergrund bekannter Tiermodelle legen die Humandaten nahe, dass Metformin auch bei Nicht-Diabetikern einen günstigen Gesundheits- (z. B. reduzierte kardiovaskuläre und karzinomatöse Inzidenzen) und nun auch Langlebigkeitseffekt haben könnte.

● Paradigmenwechsel in der Altersmedizin

In der Altersmedizin hat ein begründetes Umdenken begonnen, das jenseits von Therapiekonzepten gegen einzelne Alterskrankheiten nun effektiver auf deren generelle biologische Mechanismen abstellt, die eng mit der Modulation von Alterungsprozessen, d. h. mit Anti-Aging-Strategien verbunden sind [3, 4, 53].

Tiermodelle haben gezeigt, dass einige Substanzen sowie Maßnahmen der Lebensführung die gesunde Lebensspanne verlängern können, indem natürliche, d. h. physiologische Signalketten moduliert werden [9, 44].

Humanstudien mit Metformin bzw. Rapamycin legen nahe, dass hierbei altersassoziierte Erkrankungen (wie kardiovaskuläre, karzinomatöse und kognitive) sowie Mortalitätsraten bei Patienten mit Diabetes mellitus gesenkt bzw. bei Älteren auch Immunseneszenzen verbessert werden können [49, 52, 54]. Folglich eröffnen sich neue Möglichkeiten, durch Modulation der Alterungsprozesse selbst zur Altersgesundheit und Langlebigkeit beim Menschen beizutragen.

„Treat aging“ lauten aktuelle Aufforderungen, nun erstmalig „Altern“ als Indikation von klinischen Studien bei gesunden (!) Älteren behördlich anzuerkennen und zu fördern, was kürzlich in den USA von der Federal Drug Administration (FDA) genehmigt wurde [8, 53, 55]. Hierbei steht eine Verlängerung der gesunden Lebensspanne im Vordergrund und nicht das Ziel, ein „ewiges Leben“ zu erreichen.

Natürlich ist noch enorme handwerkliche Arbeit erforderlich, um den Einsatz „natürlicher Gifte“ wie mTOR-Inhibitoren als „Anti-Aging-Pille“ für ältere Menschen effektiv, aber nebenwirkungsarm zu gestalten. Die Auswahl milder Dosierungen und spezieller Dosis-Intervalle sowie Analoga mit unterschiedlicher Aktivierung von mTOR-Komplexen C1 und C2 sowie weiterer Signalketten [36, 56], die Kombination von unterschiedlichen Substanzen inklusive pflanzlicher Telomerase-Aktivatoren [57–59] und manches mehr [44, 51, 60] stehen intensiv in der wissenschaftlichen Diskussion und Erprobung.

Basierend auf plausiblen Tiermodellen und bekannten molekularen Signalwegen sowie ersten ermutigenden Humanstudien eröffnen sich neue Perspektiven für die Altersmedizin.

● Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

● Relevanz für die Praxis

Die ansteigende Morbidität und Invaliderität in alternden Industrienationen stößt an die Grenzen der Ressourcen dieser Gesellschaften. Manche Maßnahmen der Lebensführung (z. B. kalorienreduzierte Ernährung, regelmäßiges Training) verbessern die Altersgesundheit, dennoch benötigen viele noch Therapien gegen Krankheiten im Alter. Deren größter Risikofaktor ist „das Altern“ selbst. In Tiermodellen können durch bestimmte Substanzen und Lebensführung die gesunde Lebensspanne verlängert und das Altern verzögert werden. Dies wird durch physiologische Signalketten vermittelt, die evolutionär konserviert erscheinen. Im Mittelpunkt solcher Regulatoren steht der mTOR-Komplex („mechanistic Target of Rapamycin“). Er verknüpft Signale wie Energie-, Nahrungs- und Stressstatus mit grundlegenden Aktivitäten der Zelle, zu denen Proliferation versus Zellarrest sowie Reparatur versus Apoptose gehören. Die Zellregulation auf solche Signale bzw. Stressoren erfolgt nicht linear, sondern biphasisch (U-förmig, glockenförmig) als hormetisches Prinzip. Demnach führen milde Stress-Dosen zunächst zur Aktivierung von Reparatursystemen, womit sich die Zelle an solche „giftigen“ Reize adaptiert und widerstandsfähiger wird. Erst bei höheren Reizen kommt es zum Umkehreffekt und zu toxischer Schädigung. „Hormesis“ beschreibt plausibel die in Modellorganismen beobachteten Anti-Aging-Effekte solcher milden Reize, die sich durch verlängerte Lebensspanne bei verminderter Krankheitsinzidenz (Diabetes mellitus, Karzinome, Demenz) auszeichnen. Einige natürliche mTOR-Inhibitoren sind für humane Anwendungen bereits verfügbar. Hierzu zählen Resveratrol, Rapamycin (Sirtolimus) und Metformin, die von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen jeweils als „Giftstoffe“ zur Abwehr von Fressfeinden gebildet werden. Erste Humandaten bei Diabetikern unter Metformin und bei Älteren mit Immunseneszenz unter Rapamycin zeigen bereits Anti-Aging-Effekte, was neue Perspektiven für die Altersmedizin eröffnet.

Literatur:

- Kuzuya M. Process of physical disability among older adults – contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 31–7.
- Caruso C, Passarino G, Puca A, et al. „Positive biology“: the centenarian lesson. *Immun Ageing* 2012; 9: 5.
- Farrelly C. Why aging research? The moral imperative to retard human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1197: 1–8.
- Farrelly C. „Positive biology“ as a new paradigm fort he medical sciences. *EMBO reports* 2012; 13: 186–8.
- Milman S, Barzilai N. Dissecting the mechanisms underlying unusually successful human health span and life span. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 6: a025098
- Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, et al. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 395–405.
- Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E4104–10.
- Kennedy BK, Pennypacker JK. Aging interventions get human. *Oncotarget* 2015; 6: 590–1.
- Miller RA, Harrison DE, Astle CM, et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66: 191–201.
- Baldwin J, Grantham V. Radiation hormesis: historical and current perspectives. *J Nucl Med Technol* 2015; 43: 242–6.
- Davies KJ. Adaptive homeostasis. *Mol Aspects Med* 2016; 49: 1–7.
- Bhakta-Guha D, Efferth T. Hormesis: decoding two sides of the same coin. *Pharmaceuticals (Basel)* 2015; 8: 865–83.
- Calabrese EJ, Dhawan G, Kapoor R, et al. HORMESIS: A fundamental concept with widespread biological and biomedical applications. *Gerontology* 2015 [Epub ahead of print].
- Calabrese EJ. Preconditioning is hormesis part I: Documentation, dose-response features and mechanistic foundations. *Pharmacol Res* 2016; 110: 242–64.
- Calabrese EJ. Preconditioning is hormesis part II: How the conditioning dose mediates protection: Dose optimization within temporal and mechanistic frameworks. *Pharmacol Res* 2016; 110: 265–75.
- Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, et al. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976–2013. *JAMA* 2016; 315: 1989–96.
- Crippa A, Discacciati A, Larsson SC, et al. Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 180: 763–75.
- De Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 443–67.
- Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, et al. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 129: 643–59.
- Merry TL, Ristow M. Mitohormesis in exercise training. *Free Radic Biol Med* 2016; 98: 123–30.
- Jankowska EA, Rozentry P, Ponikowska B, et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 2009; 301: 1892–901.
- Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1552–60.
- Flood JF, Morley JE, Roberts E. Pregnenolone sulfate enhances post-training memory processes when injected in very low doses into limbic system structures: the amygdala is by far the most sensitive. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10806–10.
- Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2912–20.
- Carlzon D, Svensson J, Petzold M, et al. Both low and high serum IGF-1 levels associate with increased risk of cardiovascular events in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2308–16.
- Carlzon D, Svensson J, Petzold M, et al. Insulin-like growth factor I and risk of incident cancer in elderly men – results from MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) in Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 764–70.
- Höybye C, Christiansen JS. Growth hormone replacement in adults – current standards and new perspectives. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 115–23.
- Svensson J, Carlzon D, Petzold M, et al. Both low and high serum IGF-1 levels associate with cancer mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4623–30.
- Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, et al. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4616–24.
- Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LI, et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3151–9.
- Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency – benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 1–14.
- Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T, et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3306–12.
- Galozi S, Poiana C. Current therapies and mortality in acromegaly. *J Med Life* 2015; 8: 411–5.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 89–95.
- Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4438–46.
- Arriola Apelo SI, Neuman JC, Baar EL, et al. Alternative rapamycin treatment regimens mitigate the impact of rapamycin on glucose homeostasis and the immune system. *Aging Cell* 2016; 15: 28–38.
- Blagosklonny MV. Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition. *Cell Cycle* 2006; 5: 2087–102.
- Dattilo S, Mancuso C, Koverech G, et al. Heat shock proteins and hormesis in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. *Immun Ageing* 2015; 12: 20–39.
- Wullschlegler S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471–84.
- Rapamycin lässt Mäuse länger leben. *Dtsch Ärztebl Int* 2009; 106: News.
- Lamming DW. Diminished mTOR signaling: a common mode of action for endocrine longevity factors. *Springerplus* 2014; 3: 735–46.
- Colman RJ, Beasley TM, Kemnitz JW, et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat Commun* 2014; 5: 3557–62.
- Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012; 489: 318–21.
- Huffman DM, Schafer MJ, LeBrasseur NK. Energetic interventions for healthspan and resiliency with aging. *Exp Gerontol* 2016 [Epub ahead of print].
- Zeyfang A, Feucht I, Rügauer M, et al. Anti-aging with healthy nutrition. This you can recommend! *MMW Fortschr Med* 2002; 144: 27–30.
- Ravussin E, Redman LM, Rochon J, et al. A 2-year randomized controlled trial of human caloric restriction: feasibility and effects on predictors of health span and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70: 1097–104.
- Romashkan SV, Das SK, Villareal DT, et al. Safety of two-year caloric restriction in non-obese healthy individuals. *Oncotarget* 2016; 7: 19124–33.
- Grischke EM, Taran FA, Kommos S, et al. Aktuelles zur endokrinen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in der Postmenopause. *Gyne* 2016; 3: 13–7.
- Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014; 6: 268ra179.
- Chen C, Liu Y, Liu Y, et al. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells. *Sci Signal* 2009; 2: ra75.
- Kumar S, Lombard DB. Finding Ponce de Leon's pill: challenges in screening for anti-aging molecules. *F1000Res* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-406.
- Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1165–73.
- Fontana L, Kennedy BK, Longo VD, et al. Medical research: treat ageing. *Nature* 2014; 511: 405–7.

54. Sharp ZD, Curiel TJ, Livi CB. Chronic mechanistic target of rapamycin inhibition: preventing cancer to delay aging, or vice versa? *Interdiscip Top Gerontol* 2013; 38: 1–16.

55. Hayden EC. Anti-ageing pill pushed as bona fide drug. *Nature* 2015; 522: 265–6.

56. Arriola Apelo SI, Lamming DW. Rapamycin: an inhibiTOR of aging emerges from the soil of Easter Island. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 841–9.

57. De Jesus BB, Schneeberger K, Vera E, et al. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell* 2011; 10: 604–21.

58. Fok WC, Bokov A, Gelfond J, et al. Combined treatment of rapamycin and dietary restriction has a larger effect on the transcriptome and metabolome of liver. *Aging Cell* 2014; 13: 311–9.

59. Salvador L, Singaravelu G, Harley CB, et al. A natural product telomerase activator lengthens telomeres in humans: a randomized, double blind, and placebo controlled study. *Rejuvenation Res* 2016 [Epub ahead of print].

60. Longo VD, Antebi A, Bartke A, et al. Interventions to slow aging in humans: are we ready? *Aging Cell* 2015; 14: 497–510.

Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Römmler



Facharzt für Gynäkologie und gynäkologische Endokrinologie, Prävention & Anti-Aging-Medizin, München (D). Gründungspräsident 1997–2009, danach Ehrenpräsident der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin (GSAAM e.V.).