



Pharmakologie  
und Toxikologie

# Vom Altern und von Wegen zu einer Verlängerung der Gesundheitsspanne

© Lucas Cranach - Gemäldegalerie Berlin

Stephan Kellenberger<sup>a</sup>, Alexander Jetter<sup>b</sup>, Martin Traber<sup>c</sup>

**Die Lebenserwartung nimmt allgemein zu, und mit dem grösseren Anteil von alten Menschen in unserer Gesellschaft auch altersbedingte Gesundheitsbeeinträchtigungen und Krankheiten. Das diesjährige Frühlingssymposium der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (SSPT) fand im April in Bern statt.**

Das diesjährige Frühlingssymposium der SSPT setzte sich mit verschiedenen Aspekten des Alterns auseinander, von einer philosophischen Betrachtung über Alter, Gesundheit und Tod, über die Analyse von altersbedingten Veränderungen und den zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bis zu möglichen Massnahmen für eine Verlängerung der «healthspan», der Lebensspanne ohne Gesundheitsprobleme.

## Eine historische Perspektive

Ausgangshypothese: Altern und Geschichte bedingen einander und verkör-

pern zwei fundamentale Kategorien des Lebens: Zeit und Wandel. Altersvorstellungen und Konzepte des Alterns unterlagen im Laufe der Geschichte markanten Veränderungen. In der griechischen Mythologie war «ewige Jugend» ein göttliches Privileg. Hiervon zeugt eindrücklich die Legende von Tithonos, dem Zeus zwar ewiges Leben verlieh, nicht aber ewige Jugend, so dass seine Stimme immer schriller und er schliesslich zu einer Zikade wurde. Ein weiteres, vormodernes Konzept des Alterns besagt, dass das Leben in Stufen oder Sprossen (κλιμακτήριον, griech.: Sprosse einer Leiter) eingeteilt ist, die alle sieben Jahre erklommen werden. Im Gegensatz dazu steht die moderne Auffassung von Altern als eine «Kontinuität im Wandel» (H. Thomae, 1968), ein Konzept, das sich seit dem 19. Jahrhundert entwickelte. Selbstverständlich vertiefte der Vortrag von Hans-Georg Hofer auch das Thema des Jungbrunnens, das sich vom Altertum bis in die heutigen Tage in Varianten wiederholt. Die Beispiele der «Steinach-Operation» im Wien der 1920er Jahre und der in den 1950er Jahren vor allem in Deutschland verbreiteten

«Frischzellentherapie» nach Niehans verdeutlichen dies; sie sind als zeitgebundene medizinische Antworten auf den (unerfüllbaren) Wunsch nach Verjüngung und ewiger Jugend zu verstehen. Ein Blick auf die Geschichte der Geriatrie und deren Implementierung als neue medizinische Spezialität durch Marjory Warren in den 1940er Jahren (London) rundete den Vortrag ab.

Referat von Hans-Georg Hofer,  
Universität Münster (D)

## Weiterleitende Einführung

Vor zehn Jahren wurde ein Artikel in «Cell» publiziert, der Kriterien definierte, die es erlaubten, die Mechanismen des Alterns zu beobachten und zu messen [1]. Anfangs dieses Jahres erschien ein aktualisierter Artikel, der zwölf «hallmarks of aging» beschrieb [2]. Diese Merkmale, die eng miteinander verbunden sind, können in drei Kategorien unterteilt werden: primär, antagonistisch und integrativ (siehe Abbildung 1). Die



primären Merkmale akkumulieren progressiv mit fortschreitendem Alter und tragen eindeutig zum Alterungsprozess bei. Dies sind Genominstabilität, Telomerabbau, epigenetische Veränderungen, Verlust der Proteostase (Proteostase = dynamische Regulierung, Ausgewogenheit und Funktionalität der Körperproteine), und deaktivierte Makroautophagie (die Makroautophagie entsorgt beschädigte oder überflüssige Proteine und Organelle, sowie Mikroorganismen). Die antagonistischen Merkmale sind Reaktionen auf Schäden; sie beinhalten deregulierte Nährstofferkennung, Mitochondriale Dysfunktion und Zellalterung. Die integrativen Merkmale treten dann auf, wenn der angehäufte, durch primäre und antagonistische Faktoren verursachte Schaden nicht mehr kompensiert werden kann und in Stammzellerschöpfung, veränderter interzellulärer Kommunikation, chronischer Entzündung und Dysbiose (Ungleichgewicht zwischen den Arten von Organismen in der Mikroflora einer Person) resultiert. Nicht jede Person altert gleich. Unser Alterungsprozess wird durch genetische Prädispositionen, Umweltfaktoren, unser

Verhalten und die Ernährung beeinflusst. Deshalb können wir den Alterungsprozess aktiv beeinflussen. Folglich ist es auch logisch, dass das biologische Alter eines Menschen von seinem chronologischen Alter abweichen kann.

### Veränderungen, die mit dem Alter korrelieren

#### Epigenetische Veränderungen während des Alterns

Im Verlaufe des Lebens manifestiert sich die Gesundheit eines jeden Individuums auch in epigenetischen Veränderungen, die sich mit dem Altern ändern. Bei der Voraussage von Gesundheit und damit der Lebensspanne, sind zelluläre Veränderungen, namentlich Modifikationen der DNA, entscheidend. Es ist nicht vollständig geklärt, ob das Altern und die Veränderungen der DNA kausativ oder korrelativ zusammenhängen. Jedoch können diese Veränderungen grundsätzlich beeinflusst werden. Der Grad der Methylierung der DNA ist hierbei ein relevanter Parameter, anhand dessen Voraussagen über

Sterblichkeit und Zeit bis zum Tod in Geweben ermittelt werden können. Diese «epigenetische Uhr» erlaubt eine biologische Altersbestimmung und Voraussage über den funktionellen Abbau. Tierexperimente zeigen eine Beschleunigung der DNA-Methylierung z.B. bei Entnahme der Eierstöcke und bei fetthaltiger Ernährung. Umgekehrt verursacht die Kalorienbeschränkung der Nahrungsaufnahme eine Entschleunigung der DNA-Methylierungs-Uhr. Diese Erkenntnisse geben Hinweise zum biologischen Altern beim Menschen und möglichen Massnahmen für ein gesundes Altern («healthy aging»).

Referat von Ferdinand von Meyenn,  
ETH Zürich

#### Auf der Suche nach der Wurzel des Alterns: Genomweite Erforschung von DNA-Schadenslandschaften

Die meisten Prozesse des Alterns werden durch DNA-Schäden beschleunigt. Dies deutet darauf hin, dass DNA-Schäden eine der Ursachen des Alterns sind. Es wurde kürzlich gezeigt, dass durch DNA-Schäden verursachte Mutationen sich mit zunehmendem Alter bei allen Säugtierarten anreichern. Trotz diesen überzeugenden Hinweisen auf eine Rolle von DNA-Schäden beim Altern, sind sogar für die häufigsten DNA-Schadensformen kaum Informationen vorhanden bezüglich ihrer genomweiten Verteilung. Mutationen in der DNA-Sequenz können durch verschiedene Mechanismen verursacht werden. Der Referent berichtete von einer Studie, in der eine Methode entwickelt wurde, die oxidierte Basen in der DNA nach Benzo[a]pyren-Exposition identifizieren und ihre Position im Genom markieren kann. Diese spezifische Oxidationsreaktion führt zu Mutationen, falls das Addukt nicht von Reparaturmechanismen entfernt wird. Solche Mutationen traten vermehrt in spezifischen DNA-Sequenzen und gewissen Genomstrukturen auf. In einer anderen Studie wurde die genomweite Verteilung von DNA-Mutationen analysiert, die durch Prozesse verursacht werden, welche mit oxidativem Stress assoziiert sind. Diese Studien zeigen neue Wege auf, um gezielt umfassende, Sequenz-spezifische Informationen über chemische Modifika-

**Abbildung 1.** Die Merkmale des Alterns. Die zwölf Merkmale sind in drei Gruppen unterteilt: primär, antagonistisch und integrativ [2].



tionsmuster im gesamten Genom zu generieren und damit auch die Mechanismen von altersbedingten DNA-Schäden besser zu verstehen.

*Referat von Vakil Takhaviev, ETH Zürich*

#### **Biomarker der Augenseneszenz: Vom Altern zur altersbedingten Makuladegeneration**

Das menschliche Auge ist beim Altern von Veränderungsprozessen in jedem Abschnitt betroffen, sprich, Hornhaut, Linse, Glaskörper und Netzhaut. Die Veränderungen können sich pathologisch in verschiedenen Krankheitsbildern manifestieren: Fuchs'scher Dystrophie (Verlust des Endotheliums der Hornhaut), Katarakt (Trübung der Linse), Glaukom (Erhöhung des Drucks im Glaskörper) oder Degeneration der Makula (Netzhaut). Letztere ist weiter in verschiedene Krankheitsbilder unterteilt, wobei die Altersassoziierte Makuladegeneration (AMD) im Vordergrund steht. Biomarker der Veränderungen an der Netzhaut und somit auch der Makula können heute mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) nicht invasiv erfasst und quantifiziert werden. Bei der AMD zeigen sich an der Netzhaut Veränderungen, namentlich das Vorhandensein von Drusen (nasse Form der AMD) und das Einwachsen von Blutgefäßen (trockene Form der AMD). Letztere kann heute mittels intravitrealer Injektion von anti-vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (anti-VEGF) behandelt werden.

*Referat von Maximilian Pfau,  
Institute of Molecular and Clinical  
Ophthalmology, Basel*

#### **Signalisierungsprozesse, die das Altern regulieren**

##### **Mitochondriale Arginase als Schlüsselenzym bei altersbedingten Organentzündungen**

Die funktionelle Kompetenz des Immunsystems lässt mit zunehmendem Alter allmählich nach. Insbesondere ist eine chronische unterschwellige Entzündung, «inflammaging», mit dem Alterungsprozess verbunden. Arginase-II ist ein mitochondriales Enzym, das die Aminosäure

L-Arginin in L-Ornithin umwandelt. Die Aktivität von Arginase-II in Makrophagen ist entzündungsfördernd. In fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen sind Arginase-II-exprimierende Makrophagen angereichert. Die Ausschaltung des Arginase-II-Gens in Mausmodellen reduzierte entzündliche Reaktionen. In einigen Geweben nimmt die Arginase-II-Aktivität mit dem Alter zu und führt damit zum Beispiel in Blutgefäßen zu Endothelfunktionsstörungen und Entzündungen. Studien mit Knockout-Tiermodellen zeigten auch, dass Arginase-II eine wichtige Rolle im Alterungsprozess der Nieren spielt, wie auch in entzündlichen Vorgängen und Fibrosen der Lunge. Zu einigen dieser Prozesse scheint die Arginase-II in weiblichen Tieren stärker beizutragen als in männlichen. Die Arginase-II ist ein vielversprechendes therapeutisches Ziel für die Behandlung und Prävention verschiedener altersbedingter Erkrankungen. Gegenwärtig stehen jedoch noch keine Arginase-II-spezifischen Inhibitoren zur Verfügung.

*Referat von Zhihong Yang, Universität  
Freiburg*

##### **Zellbiologische Prinzipien der Nährstofferkennung und Pharmakologie der mTOR-Kinase**

Die Proteinkinase «mechanistic Target of Rapamycin» (mTOR) ist ein wichtiger Nährstoffsensitiv und Regulator des Stoffwechsels. Die Fähigkeit von Zellen, das Vorhandensein oder Fehlen von Nährstoffen zu erkennen, ist ein grundlegender Prozess, der praktisch alle Vorgänge des Alterns beeinflusst. Eine Fehlregulation der zellulären Nährstofferkennungsmaschinerie in alterndem Gewebe beeinträchtigt daher zelluläre Funktionen. In verschiedenen Organismen wurde gezeigt, dass Nahrungsbeschränkung die Lebensdauer verlängert und die Gesundheit verbessert, indem es die Nährstoffaufnahme und Veränderungen der mTOR-Aktivität begrenzt. Dieser Effekt kann auch durch pharmakologische Hemmung von mTOR erzielt werden, was wiederum das Interesse in Rapamycin und andere mTOR-Inhibitoren in letzter Zeit enorm verstärkt hat. Bis vor kurzem war es unklar, wie spezifisch Rapamycin für mTOR ist. Verschiedene Studien deuteten auf

mTOR-unabhängige Effekte von Rapamycin hin. Um herauszufinden, ob mTOR-unabhängige Effekte von Rapamycin existieren, generierte das Forschungsteam des Referenten eine Zelllinie, in der die Bindungsstelle für Rapamycin in mTOR unterdrückt war. In diesen Zellen hatte Rapamycin keine Effekte. Dies zeigt, dass Rapamycin ein sehr spezifischer Inhibitor von mTOR ist.

*Referat von Constantinos Demetriades,  
Max-Planck-Institut und Universität Köln (D)*

#### **Mögliche Therapien**

##### **Neuartige Ansätze zur Behandlung von Alterung und Krankheit**

Das Altern stellt einen Hauptrisikofaktor für das Auftreten der meisten Erkrankungen des Menschen dar. Zwei Ziele sind für die Forschung zur Behandlung von altersassoziierten Erkrankungen denkbar: Die Verlängerung der Lebenszeit ohne Erkrankungen («healthspan») und die Verlängerung der Gesamtlebenszeit («lifespan») mit möglichst langer «healthspan». Da das Altern auch als Nachlassen der Fähigkeit der Zellen oder des Organismus aufgefasst werden kann, Schäden, Stress und Krankheiten zu widerstehen, können Therapien bei jenen Mechanismen ansetzen, für die ein Einfluss auf die Seneszenz festgestellt wurde. Während einige Ansätze auch in klinischen Studien untersucht werden (Kalorienrestriktion, Metformin, Rapamycin, sog. Senolytika, d. h. Naturstoffe und synthetische Moleküle zur Beschleunigung der Elimination von alternden Zellen), befindet sich der Ansatz der partiellen zellulären (epigenetischen) Reprogrammierung noch in der präklinischen Erforschung. Unter Reprogrammierung wird die Rück-Umwandlung einer differenzierten Zelle in eine Vorläuferzelle (Stammzelle) verstanden. Allerdings stellen sich eine Reihe von Hürden: Die Faktoren für die Reprogrammierung sind Onkogene, die Techniken sind noch zu wenig effizient, die Kosten zu hoch und regulatorische und logistische Fragen sind ungeklärt. Da die *in vivo*-Reprogrammierung bei Mäusen zu einer deutlichen Übersterblichkeit führte, wurde versucht, durch organsystemspezifische Vermeidung der Reprogrammierung und durch Induk-



tion der Reprogrammierung mit verschiedenen Chemikalien den Alterungsprozess (DNA-Schäden, Seneszenz, epigenetische Dysregulation der mitochondrialen Dysfunktion) umzukehren, was bei *C. elegans* auch gezeigt werden konnte.

*Referat von Alejandro Ocampo,  
Universität Lausanne*

### Medizin von morgen – gegen das Altern statt gegen Krankheiten

Die ältere Bevölkerung nimmt zu, so dass die Prävention von altersassoziierten Erkrankungen an Bedeutung gewinnt. So konnte gezeigt werden, dass die rechtzeitige Modifikation von Lifestyle-Faktoren

zu einer höheren Lebenserwartung führt. Hierzu zählten niemals zu rauchen, einen normalen Body-Mass-Index zwischen 18,9 und 24,5 kg/m<sup>2</sup> zu haben, tägliche physische Aktivität von 30 min und mehr, moderater Alkoholkonsum und eine angemessene Ernährung. In der von der Schweiz aus initiierten, randomisierten Do-health-Studie wurde bei über 70-jährigen, gesunden und körperlich aktiven Personen gezeigt, dass eine (siehe Artikel Vitamin D) Vitamin-D-Supplementierung, eine Omega-3-Fettsäuresupplementierung und/oder ein Fitnessprogramm keinen zusätzlichen Nutzen erzielte. Hingegen konnte bei frühzeitiger Intervention gezeigt werden, dass «gesunde» Lebens-

stilmodifikationen zu einer Verlangsamung der Änderung epigenetischer Faktoren führte, die mit dem Altern assoziiert sind. Die konsequente Inkorporierung der Lebensstilmodifikationen in den Alltag wurde für den individuellen Erfolg als wesentlich nachgewiesen. In gleicher Absicht wird auch Metformin als Möglichkeit zur Verlangsamung der Seneszenz untersucht. Entsprechend sollte besser das Altern selbst als (altersassoziierte) Krankheiten das Ziel von frühzeitigen Interventionen sein, die auf ein Leben im Alter ohne Funktionseinschränkungen abzielen. Hierdurch sollte es möglich sein, auf das Alter als gemeinsamen Treiber von Krankheit und Funktionseinschränkungen

### Vorstellung der Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (SSPT)

Die Schweizerische Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (kurz SSPT, für «Swiss Society of Pharmacology and Toxicology», <https://swisspharmtox.ch>) ist der Dachverband von vier Berufs- und Fachgesellschaften mit insgesamt etwas mehr als 500 Mitgliedern im Bereich der Pharmakologie und der Toxikologie. Die SSPT fördert die Interessen der Pharmakologie und Toxikologie in der Schweiz sowie die Zusammenarbeit unter ihren Mitgliedern und vertritt diese in nationalen und internationalen Gremien. Die vier Untergesellschaften decken verschiedene Bereiche ab, wie ihre Namen andeuten: Schweizerische Gesellschaft für experimentelle Pharmakologie (SSEP), Schweizerische Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (SSCPT), Schweizerische Gesellschaft für Toxikologie (SST), und Schweizerische Gesellschaft für pharmazeutische Medizin (SSPM). Die Untergesellschaften bieten berufsbegleitende Ausbildungen an, vergeben Fachtitel, organisieren wissenschaftliche Konferenzen und fördern ihre jüngeren Mitglieder. Die SSPT freut sich auf neue Mitglieder. Jährlich richtet die SSPT ein Frühlingssymposium aus, in dessen Rahmen mehrere Preise vergeben werden. 2023 wurden vier Preisträgerinnen und Preisträger gekürt (siehe Bild). Das SSPT Frühlingssymposium 2024 findet am 18. April in Bern zum Thema «Artificial intelligence in pharmacology and toxicology» statt.



Preisträgerinnen und Preisträger 2023 (v.l.n.r.): Marc Bohnet, Lausanne (SSPT Best Poster Award, sponsored by Novartis), Marion Anliker-Ort, Basel (SSPT Best Oral Presentation Award, sponsored by Novartis), Redona Hafizi, Bern (Bürgi-Preis 2023 für die beste Publikation mit Bezug zu Pharmakologie), Jean-Marc Hoffmann, Zürich (SSPM Poster Award 2023).

einzuwirken und zu agieren, solange die strukturellen Veränderungen des Alters noch nicht vorhanden sind.

*Referat von Heike Bischoff-Ferrari, Universitätsspital und Stadtspital Waid, Zürich*

### Ausblick

Die kürzlich erzielten Resultate in der Erforschung der Prozesse, die zum Altern beitragen, der Lebensdauer-verlängern-Strategien in Modellorganismen und die ersten klinischen Studien sind spektakulär. Jetzt ist es wichtig, wissenschaftsbasierte Strategien zu entwickeln, um die menschliche Gesundheitsspanne zu verlängern. In welchem Ausmass sollen diese Strategien auf der Vermeidung von altersbeschleunigenden Umweltfaktoren, auf der Übernahme eines gesund-

heitsfördernden Lebensstils, oder auf der Einnahme von mehr oder weniger spezifischen Medikamenten beruhen? Welche Folgen haben solche Interventionen für das Individuum und die Gesellschaft? Klinische Studien werden sich in erster Linie mit der Prävention oder Schadensbegrenzung von altersbedingten Pathologien und weniger mit dem Altern selbst befassen. Wie anfangs erwähnt, geht es nicht darum, die absolute Lebensdauer zu verlängern, sondern die Lebensqualität im Alter zu verbessern und damit die Zeitspanne zu verlängern, in der ein Mensch gesund ist. ■

- a Stephan Kellenberger, Département de Sciences Biomédicales, Université de Lausanne
- b Alexander Jetter, Tox Info Suisse, Universität Zürich, und Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich
- c Martin Traber, F. Hoffmann-La Roche Ltd.

### Korrespondenzadresse


Stephan Kellenberger  
Département de Sciences Biomédicales  
Université de Lausanne  
Rue du Bugnon 27, 1011 Lausanne  
E-Mail: stephan.kellenberger@unil.ch

### Referenzen


- [1] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell 153, 1194-1217 (2013).
- [2] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. Cell 186, 243-278 (2023).

Anzeige


# Vertrauen Sie auf axapharm Generika



- ✓ Attraktive Preise
- ✓ Hohe und zuverlässige Lieferfähigkeit
- ✓ Teilbare Filmtabletten (20mg, 40mg, 80mg)



Briefhörnli 2'165 m, Brienzer Rothorn 2'350 m, Arnihaaggen 2'216 m



Mehr erfahren auf [www.axapharm.ch](http://www.axapharm.ch)

**Atorvastatin axapharm (Atorvastatin als Atorvastatin-Kalzium, 10/20/40/80 mg, Filmtabletten, teilbar: 20/40/80 mg).** I: Reduktion erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein-B- & Triglyceridspiegel bei primärer Hypercholesterinämie, Mischformen der Hyperlipidämie & familiärer Hypercholesterinämie. Reduktion erhöhter Gesamtcholesterin- & LDL-Cholesterinspiegel bei familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie. Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei hohem Risiko. D: Initial: 1x 10 mg/d, nötigenfalls Dosis in Intervallen von 4 Wo. erhöhen. Max.: 1x 80 mg/d. KI: Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe, aktive Lebererkrankung, unklare dauerhafte Erhöhung von Serum-Transaminasen >3-fach vom Normalwert, Cholestase, Myopathien, Kombination mit Glecaprevir/Pibrentasvir, Gemfibrozil oder systemischer Fusidinsäure, Schwangerschaft, Stillzeit. V: Leberfunktionstests, beträchtlicher Alkoholkonsum, hämorrhagischer oder lakunärer Insult, Risiko für Myalgie, Myositis, Myopathie, Rhabdomyolyse, eingeschränkte Nierenfunktion, Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, Creatinphosphokinase-Bestimmung, Hypothyreose, Patienten >70 J., Lactoseintoleranz. IA: CYP3A4-Inhibitoren & -Induktoren, Ciclosporin, Letemovir, Fibrate, Niacin, Azole, OATPIBI-Transporter-Inhibitor, Protease-Inhibitoren, Makrolid-Antibiotika, Diltiazem, Grapefruitsaft, Digoxin, orale Kontrazeptiva, Colestipol, Antazida, Warfarin, Colchicin, Sulfonylharnstoff, HCV NS5A/NS5B-Inhibitoren. UAW: Nasopharyngitis, allergische Reaktionen, Hyperglykämie, Kopfschmerzen, Schmerzen im Rachen- und Kehlräum, Nasenbluten, Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen der Extremitäten, muskuloskeletale Schmerzen, Muskelkrämpfe, geschwollene Gelenke, abweichende Leberfunktionstestwerte, erhöhte Serum-Kreatinphosphokinasewerte. Liste B. Kassenzulässig. Zul-Inh.: axapharm ag, 6340 Baar. Stand Mai 2023. Weitere Informationen unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)

axapharm

Ihr Schweizer Gesundheitspartner

axapharm ag, 6340 Baar