

David A. Sinclair

Das Ende des Alterns

Die revolutionäre Medizin von morgen

Aus dem Englischen von Sebastian Vogel

Mit Illustrationen von Catherine L. Delphia, detaillierten Anmerkungen, einem Verzeichnis der im Text angesprochenen Größenordnungen, der Vorstellung wichtiger und in der Publikation angesprochener Forscher, Ärzte, Genetiker und Autoren, einem Glossar der Fachbegriffe, einem umfangreichen Register und der Offenlegung von Interessenkonflikten

DuMont Buchverlag, Köln, 2020, ISBN 978-3-8321-6558-1, Taschenbuchausgabe der 2019 unter dem Titel ›Lifespan. Why We Age – and Why We Don't Have To‹ in New York erschienen Originalausgabe, 512 Seiten, kartoniert, Format 19 x 12,5 cm, € 14,00 (D)

Die revolutionäre Medizin von morgen

Aus dem Englischen von Sebastian Vogel

Mit Illustrationen von Catherine L. Delphia, detaillierten Anmerkungen, einem Verzeichnis der im Text angesprochenen Größenordnungen, der Vorstellung wichtiger und in der Publikation angesprochener Forscher, Ärzte, Genetiker und Autoren, einem Glossar der Fachbegriffe, einem umfangreichen Register und der Offenlegung von Interessenkonflikten

DuMont Buchverlag, Köln, 2020, ISBN 978-3-8321-6558-1, Taschenbuchausgabe der 2019 unter dem Titel ›Lifespan. Why We Age – and Why We Don't Have To‹ in New York erschienen Originalausgabe, 512 Seiten, kartoniert, Format 19 x 12,5 cm, € 14,00 (D)

Alt werden will fast jeder. Aber kaum einer will alt sein und sich den Gebrechen des Alters aussetzen: Bei einem Oberschenkelhalsbruch sterben zehn Prozent der Patienten nach ihrem Sturz innerhalb der ersten 30 Tage. Bis zu 20 Prozent verlieren danach ihre Selbständigkeit und müssen im Folgejahr in einer Pflegeeinrichtung untergebracht werden. Dement werden will eigentlich auch niemand. Aber wie lange kann man dann eigentlich ohne größere Krankheiten gut und ohne Komplikationen leben? „Unser Leben wäret 70 Jahre, und wenn's hoch kommt, sind es 80 Jahre“ (Psalm 90,10), schreibt der Psalmist. Der Altersforscher David A. Sinclair meint, es könnten heute schon 120 Jahre sein und in den nächsten Jahrzehnten 150 oder 160. 969 Jahre wie bei Methusalem müssen es ja nicht gleich werden: Methusalem, der Sohn des Henoch und der Großvater von Noah soll im Alter von 187 Jahren noch seinen Sohn Lamech und danach weitere Töchter und Söhne gezeugt haben und insgesamt 969 Jahre alt geworden sein (1. Mose 5, 25 ff.). Aber wie soll man denn ein solch hohes Lebensalter erreichen?

Lucas Cranach der Ältere dürfte noch an die Sage vom Jungbrunnen gedacht haben, als er 1546 sein Bild ›Der Jungbrunnen‹ gemalt hat (vergleiche dazu <http://smb-digital.de/eMuseumPlus?service=ExternalInterface&module=collection&objectId=863713&viewType=detailView>). Wenn man aus dem Wasser dieses Brunnens heraussteigt, geht man vergnügt davon. Cranachs Bild steht für den Menschheitstraum, dass man auch im Alter wieder jung werden und das Alter womöglich rückgängig machen kann. In Tripsdrill, 40 Kilometer nördlich von Stuttgart und 70 Kilometer östlich von Karlsruhe, soll es am Fuß des Michaelsbergs eine Mühle gegeben haben, in der der Müllermeister Cyprian alte Weiber wieder zu jungen Frauen gemahlen hat. Aus der Altweibermühle hat sich in den 1950er-Jahren der erste Freizeit- und Erlebnispark in Deutschland zu einem Ort entwickelt, an dem sich Alt und Jung auf Zeit vergnügen und ihr Alter beim gemeinsamen Spielen, Essen und Trinken vergessen können (vergleiche dazu https://de.wikipedia.org/wiki/Altweibermühle#/media/Datei:Weibermühlen-Aufführung_1836_Lithographie.jpg und <https://www.freizeitpark-welt.de/freizeitparks/tripsdrill/attraaktionen/altweibermuehle-r1182>). Der an der Harvard Medical School als Professor für Genetik lehrende David A. Sinclair setzt, wenn er von den heute schon erreichbaren 120 guten Jahren spricht, weder auf Wasser noch auf den Mahlgang einer Mühle, sondern auf ein molekulargenetisches Verständnis des Alterns. Altern ist dann kein Schicksal mehr, sondern eine Krankheit.

Der 1969 in Sydney geborene Pionier der epigenetischen Medizin geht davon aus, dass das Epigenom, das für die Reparaturen unserer DNA-Stränge verantwortlich ist, im Laufe des Lebens Schaden nimmt. Es kommt zum epigenomischen Rauschen; deshalb können Zellreparaturen nicht mehr sachgemäß ausgeführt werden. Unter dem Epigenom versteht Sinclair eine Zellstruktur aus DNA-Strängen, „die um Spulen aus Histonproteinen gewunden sind, und diese sind wiederum in großen Schleifen organisiert, dem Chromatin, das noch größere Schleifen bildet, die Chromosomen. Sirtuine“, Enzyme, die über unsere Lebensdauer bestimmen, „geben den Spulenproteinen die Anweisung, Teile der DNA fest an sich zu binden, während sie andere lose herumliegen lassen. Deshalb bleiben manche Gene stumm, während andere für DNA-bindende Transkriptionsfaktoren, die Gene einschalten, zugänglich sind. Die zugänglichen Gene liegen im »Euchromatin« ..., die stummen bilden das »Heterochromatin«. Sirtuine können chemische Markierungen von den Histonen entfernen, die Bindung der Transkriptionsfaktoren an die DNA verhindern und auf diese Weise Euchromatin in Heterochromatin verwandeln.

Alle unsere Zellen besitzen die gleiche DNA; dass sich eine Nervenzelle von einer Hautzelle unterscheidet, liegt also am Epigenom – dieser Oberbegriff bezeichnet die Steuerungssysteme und Zellstrukturen, die der Zelle sagen, welche Gene eingeschaltet werden sollten und welche ausgestaltet bleiben. Damit bestimmt es eigentlich weit mehr als unsere Gene über einen großen Teil unseres Lebens“ (David A. Sinclair S. 70).

Sinclair vergleicht das Genom mit einem Pianisten und das Genom mit einem Konzertflügel. Je nach Hersteller und Material klingt jeder Flügel anders und jeder Pianist wird auf demselben Flügel anders laut, leise, gehalten oder sehr kurz spielen. „Ein meisterhafter Pianist kann ... eine einzelne Taste auf hunderterlei Weise anschlagen, und die Möglichkeit, mehrere Tasten gleichzeitig zu spielen, sind endlos ... Der Pianist, der das alles geschehen lassen kann, ist das Epigenom. Das Epigenom legt unsere DNA frei oder bündelt sie in dicht gepackten Proteinpäckchen, und es versieht Gene mit chemischen Markierungen, die aus Kohlenstoff,

Sauerstoff und Wasserstoff bestehen und als Methyl- oder Acetylgruppen bezeichnet werden; auf diese Weise spielt es auf unserem Genom die Musik unseres Lebens“ (David A. Sinclair S. 71).

Veränderungen im Epigenom, die mit fortschreitendem Alter wegen Veränderungen in der Methylierung eintreten und oft auch mit der Einwirkung von Umweltfaktoren zusammenhängen, führen zu Brüchen in der DNA und zum epigenomischen Rauschen. Nach der Informationstheorie des Alterns werden wir alt und krankheitsanfällig, weil unsere Zellen ihre jugendliche Information verlieren. „Die DNA speichert Informationen im robusten digitalen Format, im Epigenom sind sie analog gespeichert und deshalb anfällig für epigenomisches »Rauschen«. Man kann das mit einem DVD-Spieler aus den 1990er-Jahren vergleichen. Die Information ist digital; der Player, der sie rotieren lässt, ist analog. Die Alterung ähnelt der Anhäufung von Kratzern auf der Disc mit der Folge, dass die Information nicht mehr richtig abgelesen werden kann“ (David A. Sinclair S. 225).

Der Informationsverlust, der uns in die Welt von Herzkrankheiten, Krebs, Schmerzen, Gebrechlichkeit und den sicheren Tod führt, kann aber auch wieder umgekehrt werden. In einer 2018 veröffentlichten Studie über ältere Mäuse wurde nachgewiesen, dass sich das Epigenom von Mäusen, die mit einem den NAD-Spiegel, das heißt mit einem den Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Spiegel erhöhenden Wirkstoff behandelt werden, wieder stabilisiert und so leistungsfähig wie junge werden. „Durch die Aktivierung der Sirtuine wurde das Epigenom der Mäuse stabiler ... Es war die Nachahmung von Training, das erste ihrer Art und ein sicheres Zeichen, dass sich manche Aspekte der Alterung tatsächlich *umkehren* lassen“ (David A. Sinclair S. 104). Derzeit laufen Studien, in denen NAD-Verstärker an Menschen erprobt werden. Bisher gibt es keine Anzeichen für eine toxische Wirkung.

Heute wissen wir, dass NAD-Verstärker bei Mäusen eine wirksame Behandlung vieler Krankheiten ermöglicht und ihre Lebensdauer selbst dann verlängern, wenn man sie den Tieren erst im hohen Alter verabreicht (vergleiche dazu <https://genetics.med.harvard.edu/sinclair/research.php>). Und „neue Forschungen legen zunehmend die Vermutung nahe, dass sie einen ähnlichen oder sogar den gleichen Effekt auf die Gesundheit der Menschen haben könnten. Ebenso wissen wir, wie diese Wirkung unter dem Gesichtspunkt der epigenetischen Landschaft zustande kommt: Die Wirkstoffe schaffen das richtige Maß an Stress – gerade soviel, dass die Langlebigkeitsgene zur Tätigkeit angeregt werden, epigenetische Veränderungen unterdrücken und das Jugendprogramm weiterlaufen lassen. Damit verringern NMN und andere Wirkstoffe, beispielsweise Metformin und Rapamycin, das Entstehen von Informationsrauschen, das Alterung verursacht, und lassen so das Programm weiterlaufen ... Wenn man Proteine wie SIRT1, die andere Gene stummschalten, verstärkt, halten sie das Epigenom auch dann jugendlich, wenn es zu DNA-Schäden kommt, ähnlich wie die langlebigen Hefezellen mit zusätzlichen Kopien des *SIR2*-Gens. Irgendwie werden sie damit fertig. Vielleicht reparieren sie DNA-Brüche besonders effizient und treten den Heimweg an, bevor sie sich verirren, oder es macht sich nur die Hälfte der Sirtuine auf den Weg und die anderen Enzyme halten die Stellung“ (David A. Sinclair S. 197 f.).

Erfahrungen aus dem persönlichen Umfeld von Sinclair bestätigen die prognostizierte Wirkung des Nahrungsergänzungsmittels NMN (Nicotinamid-Mononucleotid) auch beim Menschen. So hatte die kranke Mut-

ter eines in Sinclairs Labor in Harvard arbeitenden Studenten, die NMN einnahm, weit nach ihrer Menopause wieder ihre Periode bekommen und Sinclairs Vater hat sich nach der Einnahme von NMN weniger müde, weniger reizbar und geistig wacher gefühlt. „»Ich überflügele meine Freunde«, sagte er. »Sie beklagen sich, dass sie sich alt fühlen, dass sie nicht mehr mit mir auf einen Spaziergang kommen können. Ich fühle mich nicht so. Ich habe keine Schmerzen. Auf dem Rudergerät im Fitnessstudio bin ich besser als viele jungen Leute.« Seinem Arzt fiel auf, dass sich seine Leberwerte, die seit zwanzig Jahren anormal gewesen waren, im Normalbereich befanden“ (Sinclairs Vater und David A. Sinclair S. 203).

Sinclair selbst nimmt jeden Morgen 1 Gramm (1000 Milligramm) NMN, ein Gramm Resveratrol (in hausgemachten Joghurt gemischt) und 1 Gramm Metformin, täglich eine Dosis Vitamin D, Vitamin K2 und jeden Abend 83 Milligramm Aspirin zu sich. Er ist bestrebt, so wenig Zucker, Brot und Nudeln als möglich zu essen, verzichtet auf den Nachtsch, versucht, jeden Tag eine Mahlzeit auszulassen, isst viele pflanzliche und möglichst wenige tierische Nahrungsmittel. Er lässt sein Blut alle paar Monate auf Dutzende von Biomarkern untersuchen und korrigiert nichtoptimale Werte durch Essen, mit Sport, Treppenlaufen und härtet sich mit Schwimmen im kalten Wasser ab (vergleiche dazu David A. Sinclair S. 401).

Sinclair wird ungefähr fünfzigmal am Tag nach Nahrungsergänzungsmitteln gefragt. Aber er möchte, bevor er antwortet, sagen, dass er „nie Nahrungsergänzungsmittel empfehle, teste, untersuche oder zu ihrer Anwendung rate“ (David A. Sinclair S. 401 f.). Auch seine Frau hat angefangen, NMN zu nehmen. „Ob die Einnahme wirkt, lässt sich unmöglich feststellen. Ich bin jetzt fünfzig und fühle mich wie dreißig. Auch mein Herz sieht ... wie das eines Dreißigjährigen aus. Ich habe kein einziges graues Haar und kaum Falten – bis jetzt jedenfalls“ (David A. Sinclair S. 403 f.). Sinclair und seine nächsten Angehörigen setzen auf den in der Evolution entwickelten Sirtuin-Langlebigkeitsmechanismus und der Genetiker rechnet damit, „dass jeder, der heute vernünftig lebt und gesund ist, auch seinen 100. Geburtstag bei guter Gesundheit erreichen kann, und zwar aktiv und engagiert in einem Umfang, den wir heute bei gesunden Fünfzigjährigen erwarten. Unser Potential liegt, soweit wir bis heute wissen, bei 120 Jahren, aber es besteht kein Grund zu der Annahme, dass dies ein ungeheurer Sonderfall ist. Und ... : Wir könnten heute mit dem ersten Menschen leben, der die anderthalb Hundert erreicht“ (David A. Sinclair S. 294 f.).

Dass er es nach all dem Gesagten für einen Fortschritt hält, dass die Weltgesundheitsorganisation in ihrer am 18. Juli 2018 veröffentlichten 11. Auflage der *International Classification of Disease* die Gesundheitsstörung „Hohes Alter“ aufgenommen hat, verwundert nicht. Unter dem Code MG2A ist auf der Website der WHO seither der Eintrag „MG2 Hohes Alter / . Hohes Alter ohne Anzeichen einer Psychose / Vergreisung mit Anzeichen einer Psychose / . Senile Debilität“ zu finden. Sinclair fragt zu Recht, ob dieser Eintrag auch zur Bereitstellung der notwendigen Milliarden für die Entwicklung von Medikamenten führen wird, die das Altern rückgängig machen könnten. Nach seiner Beteuerung, dass er keine Nahrungsergänzungsmittel empfiehlt, testet, untersucht und zu ihrer Anwendung rät, wundert es dann aber doch, an welchen Unternehmensgründungen er beteiligt war, in wie vielen Aufsichtsräten er gegenwärtig tätig ist und wie viele Patente er auf sich vereinigt (vergleiche dazu <https://genetics.med.harvard.edu/sinclair/people/sinclair.php>). Nach Wade Roush hat er seine Firma Sirtris Pharmaceuticals 2008 für 720 Millionen US-Dollar an den britischen Pharmakonzern GlaxoSmithKline verkauft (vergleiche dazu <https://de.wikipedia.org/wiki/>

David A. Sinclair#cite_ref-11 und Wade Roush: GlaxoSmithKline Scoops Up Sirtris, xconomy, 22. August 2008). Dass der mögliche Interessenkonflikt des Autors in der Publikation auf Seite 475 offengelegt und eigens auf die aktuelle Liste von Sinclairs Tätigkeiten hingewiesen wird, ist alles andere als selbstverständlich.

ham, 9. November 2020