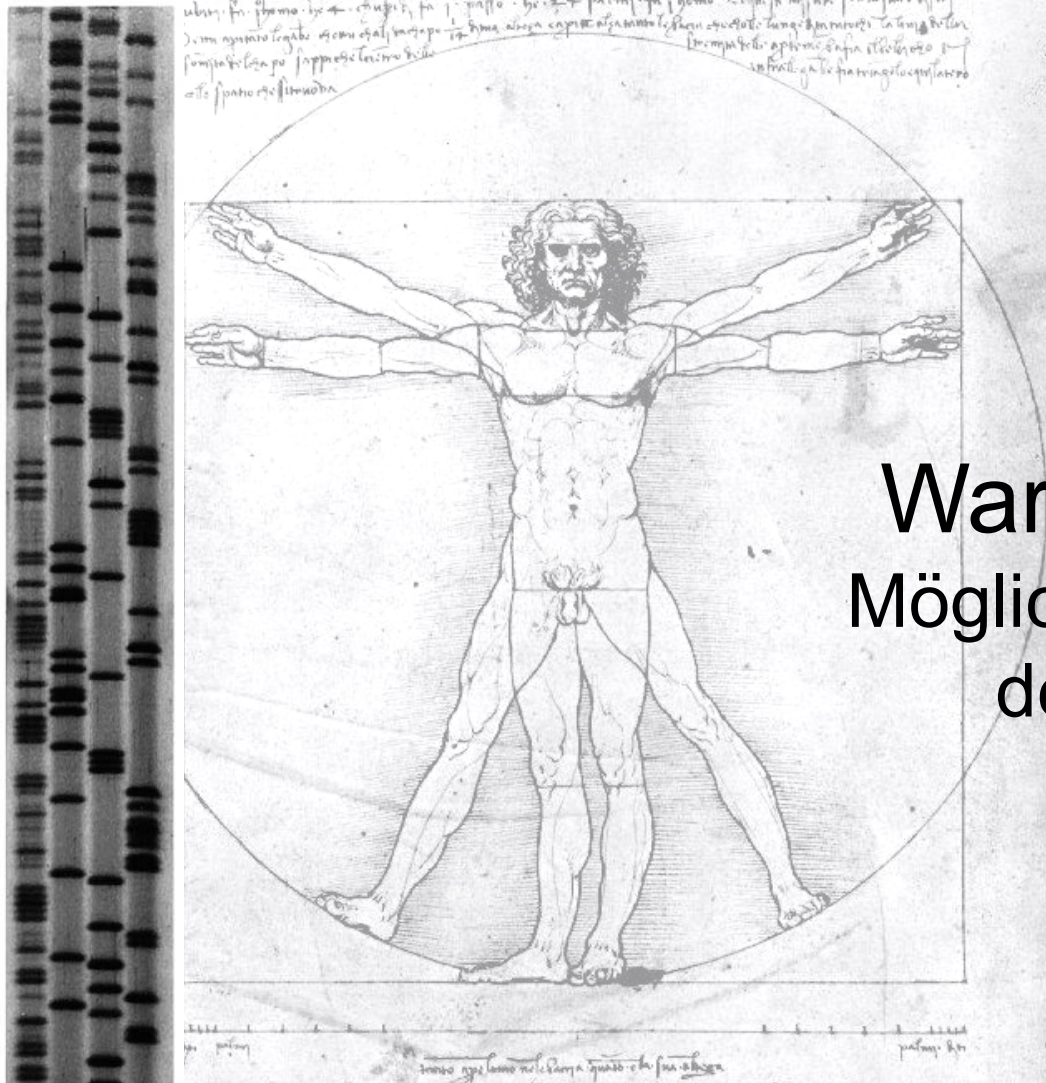




A C G T

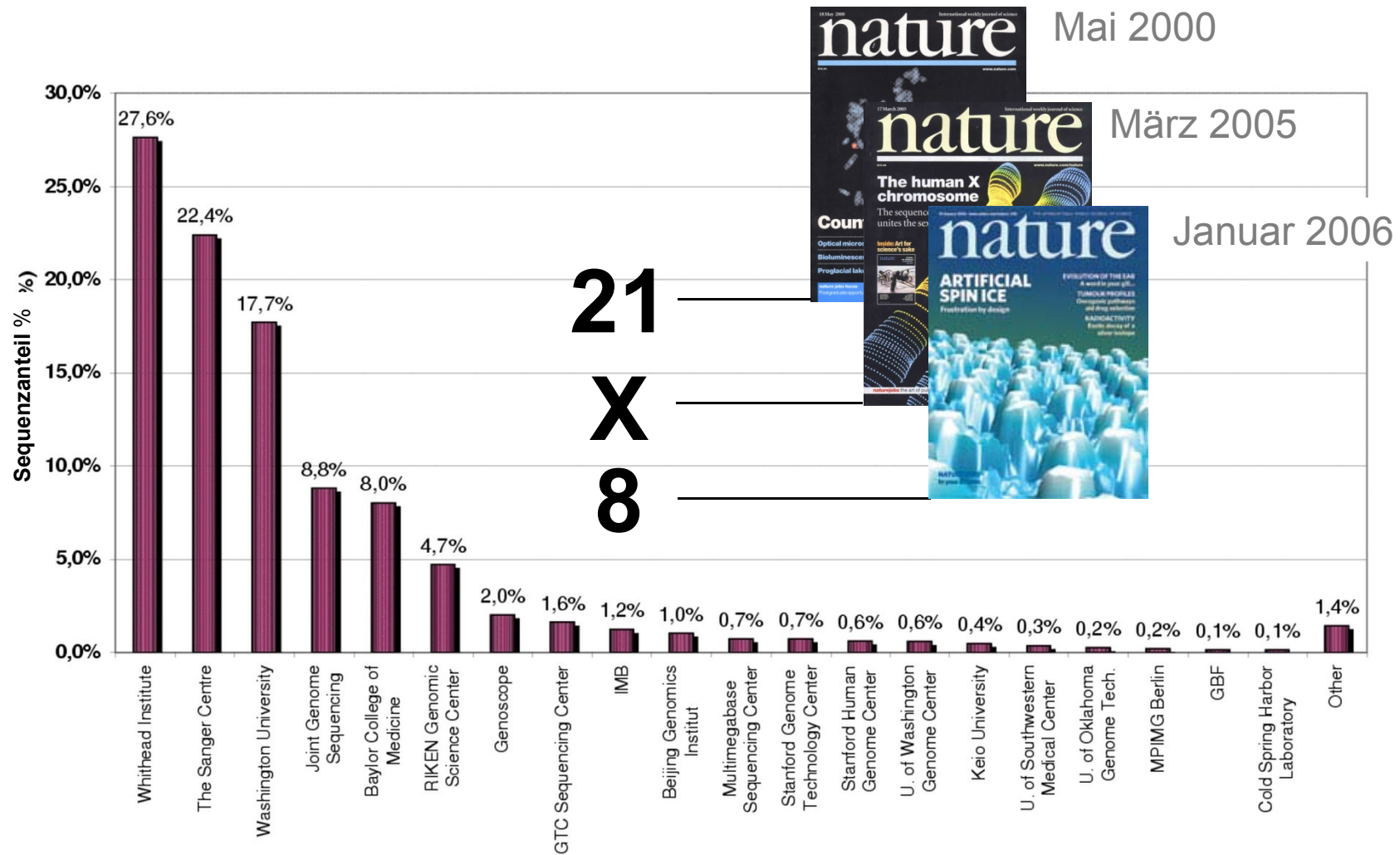
Warum altern wir ? Möglichkeiten & Grenzen der Altersforschung

Matthias Platzer

Genomanalyse
Leibniz Institut für Altersforschung
- Fritz-Lipmann-Institut (FLI), Jena

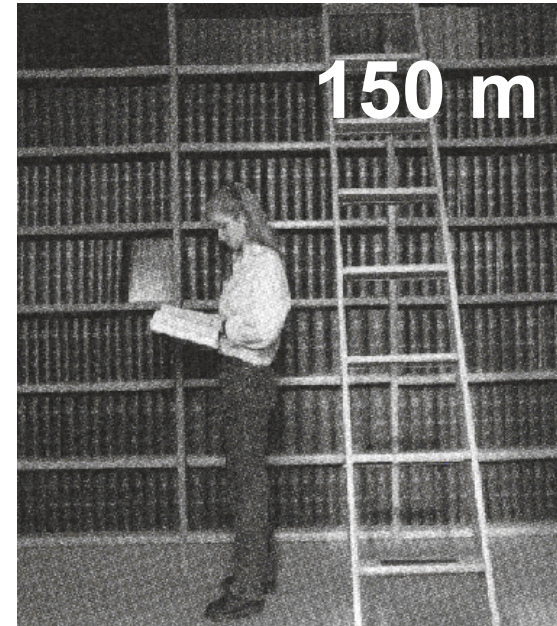
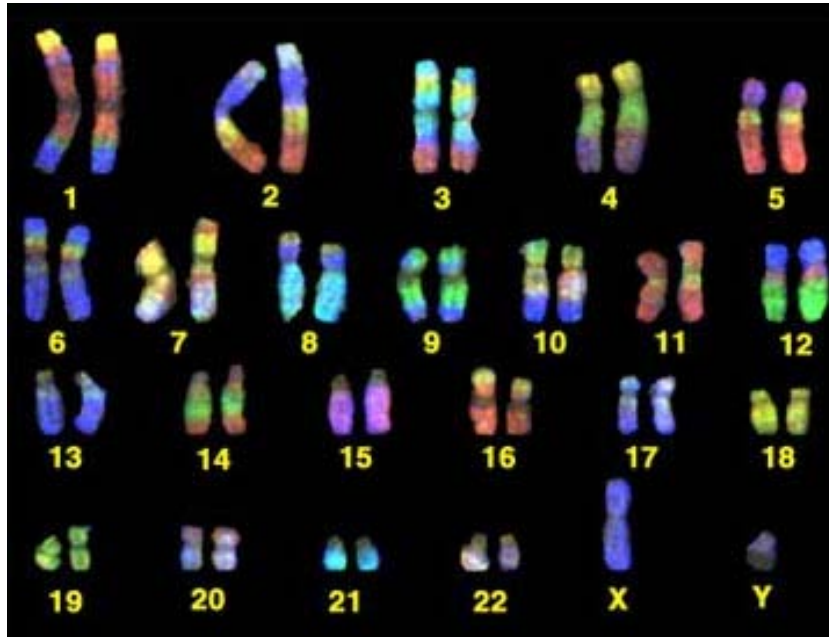
Internationales Human-Genome-Konsortium

Beiträge der Mitglieder



Humangenom

Größe



3.000.000.000 Nukleotide

3000 x 1000 x 1000

Bücher Seiten Buchstaben

Lebensspanne des Menschen

Bibel

Da sprach der Herr: Mein Geist soll nicht immerdar im Menschen walten, denn auch der Mensch ist Fleisch. Ich will ihm als Lebenszeit geben **120** Jahre.

Genesis Kap 6, Vers 3

Lebensspanne des Menschen

Beobachtung



122 Jahre

Jeanne-Louise Calment
(21.2.1875 - 4.8.1997)

Altern

= nicht reversible Funktionsverluste von Zellen, die zwangsläufig zum Tod des Organismus führen.

Es ist wirklich verwunderlich, dass - nachdem das Wunderwerk der Embryogenese vollbracht ist - ein komplexes Metazoon (*vielzelliges Tier*) an der viel simpler erscheinenden Aufgabe scheitert, einfach das zu erhalten, was schon geschaffen ist.

G.W. Williams, 1956

Nichts in der Biologie macht Sinn,
außer im Lichte der Evolution.

T. G. Dobzhansky, 1973

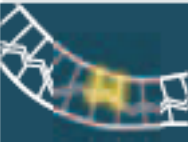
... einfach das zu **erhalten**, was schon geschaffen ist.

G.W. Williams, 1956

... außer im Lichte der **Evolution**.

T. G. Dobzhansky, 1973

Warum altern wir?

	Zellverlust in Herz, Gehirn, Muskeln Folgen: Funktionsverlust, Gewebeschwund
	Vermehrung unerwünschter Zellen z. B. Fettzellen, Alterszellen in den Gelenken, bestimmte Immunzellen Folge: z. B. Diabetes
	Erbgut-Veränderung im Zellkern Gefährlichste Folge: Krebs
	Erbgut-Veränderung in den Mitochondrien Folge: Energieversorgung der Zelle fällt aus
	Ablagerungen in der Zelle Funktionsverlust betroffener Zellen Folgen: z. B. Arteriosklerose, Blindheit
	Ablagerungen außerhalb der Zelle Folge: Ansammlung von Plaques im Gehirn wie bei Alzheimer
	unerwünschte Proteinverbindungen Flexible Gewebe wie Sehnen oder Gefäßwände erstarren; Folge: z. B. Bluthochdruck

Theorien des Alterns

Geschichte

1889: August Weismann	Programmiertes Altern
1952: Sir Peter Medawar	Akkumulation von Mutationen
1956: D. Harman	Freie-Radikale Oxidativer Stress
1957: George Williams	Antagonistische Pleiotropie
1972: D. Harman	Mitochondrien-getrieben
1977: Thomas Kirkwood	Disponabler Soma Wegwerfkörper

Theorien des Alterns

Stand

1990: mehr als 300 Theorien des Alterns

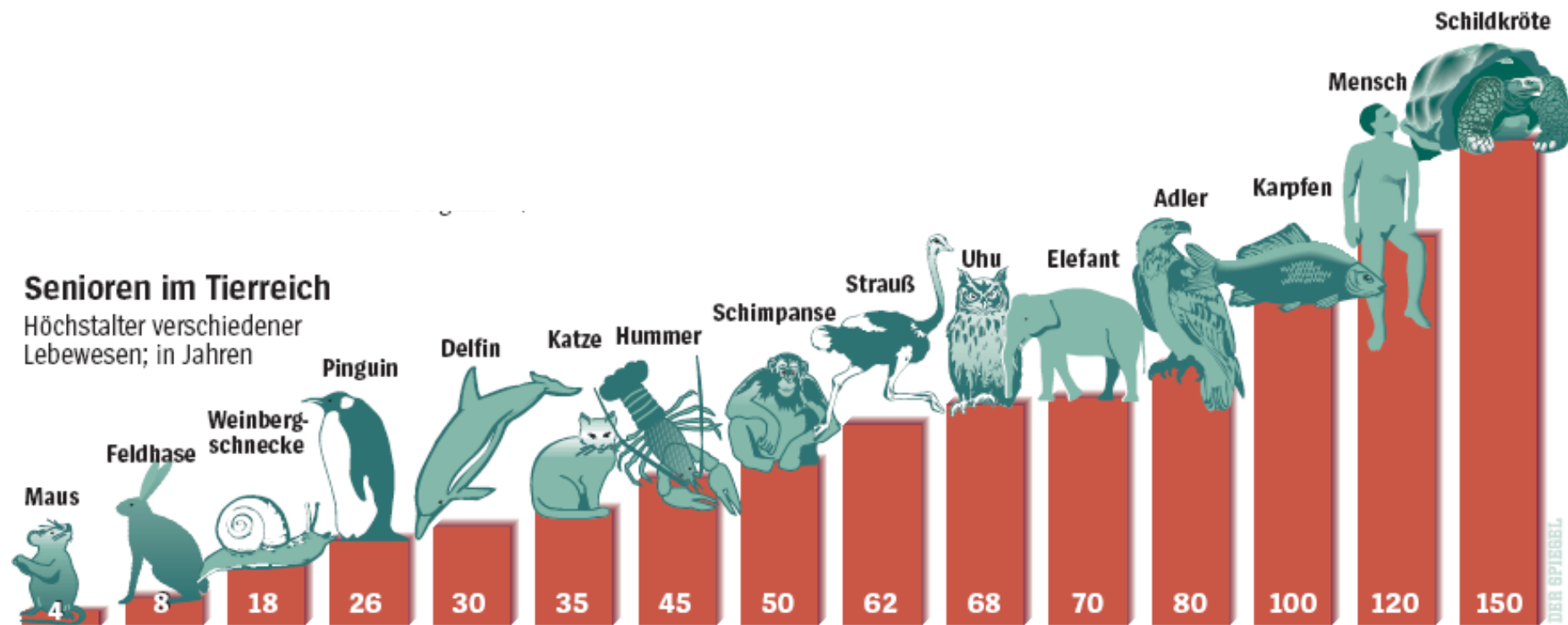
Lebenserwartung

Variabilität zwischen Arten

Lebewesen	individuell nachgewiesenes Alter	Lebenserwartun g	Puls	vermutliche Altersgrenze
Eintagsfliege	Min. bis Tage	Min. bis Tage		Min. bis Tage
Maus	4 Jahre (Labor)	2 Jahre	650	4 Jahre
Elefant	86 Jahre	Ca. 60 Jahre		90 Jahre
Mensch	122 Jahre	76,6–82,1 Jahre	60-80	120 Jahre
Galapagos- Riesenschildkröte	176 Jahre	unbestimmt		unbestimmt
Grönlandwal	211 Jahre		15-20	unbestimmt
Riesenmammut- baum	2560 Jahre	umweltabhängig		3900 Jahre

Lebenserwartung

Variabilität zwischen Arten



Lebenserwartung

Langlebigstes Tier



Islandmuschel
Arctica islandica

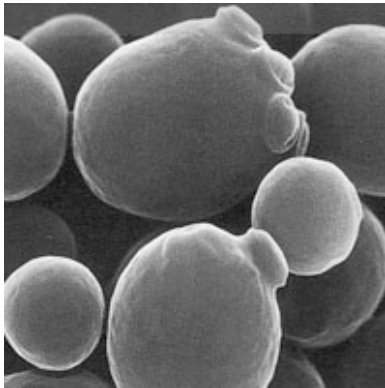
405-410 Jahre

Altersforschung

Modellorganismen

Hefe

Saccharomyces cerevisiae



ca. 1 -2 Wochen

Fadenwurm

Caenorhabditis elegans



14 - 21 Tage

Taufliege

Drosophila melanogaster



1 - 3 Monate

Maus

Mus musculus



2 - 3 Jahre

Theorien des Alterns

Abnutzung/Verschleiß

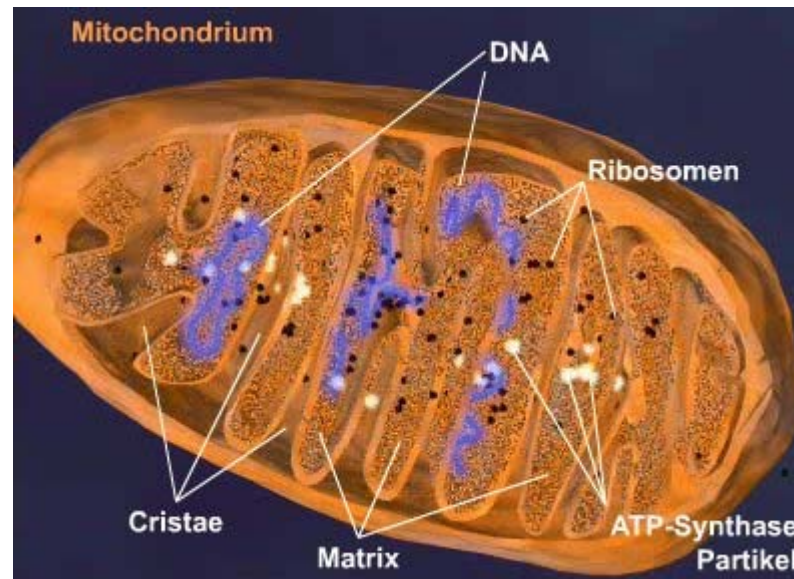
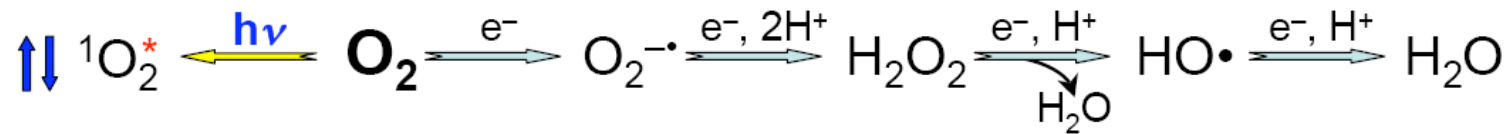
1. passives Altern durch oxidativen Stress, freie Radikale - somatische Mutationen – Reparaturmechanismen (Krebs)
2. Altern als Folge von Glykosylierungsprozessen an Proteinen
3. Chronische niederschwellige Entzündungsprozesse



Degenerative Veränderungen, Verlust von Elastizität – z.B. der Gefäßwände

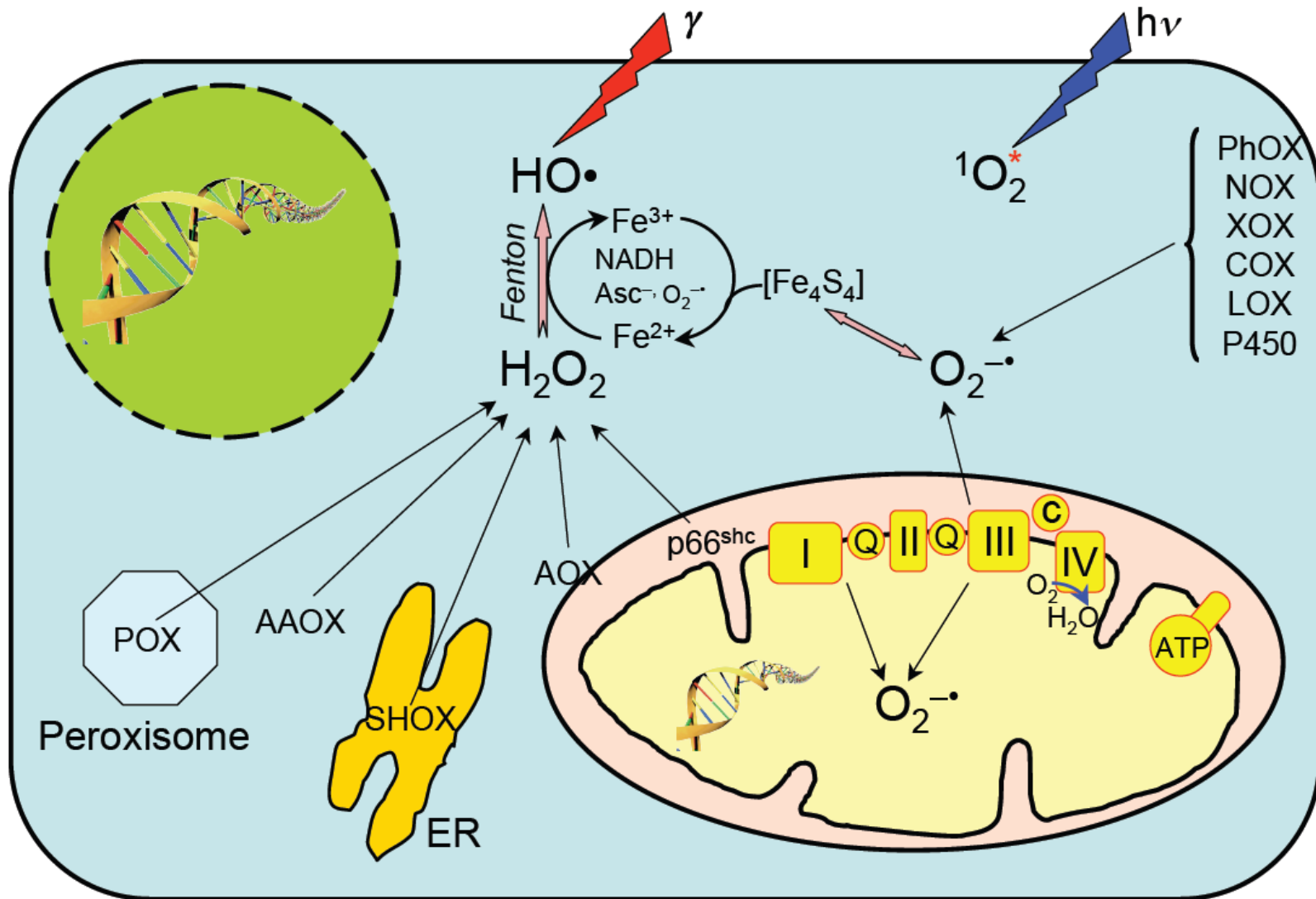
Theorien des Alterns

Reaktive Sauerstoffspezies / Reactive Oxygen Species, ROS



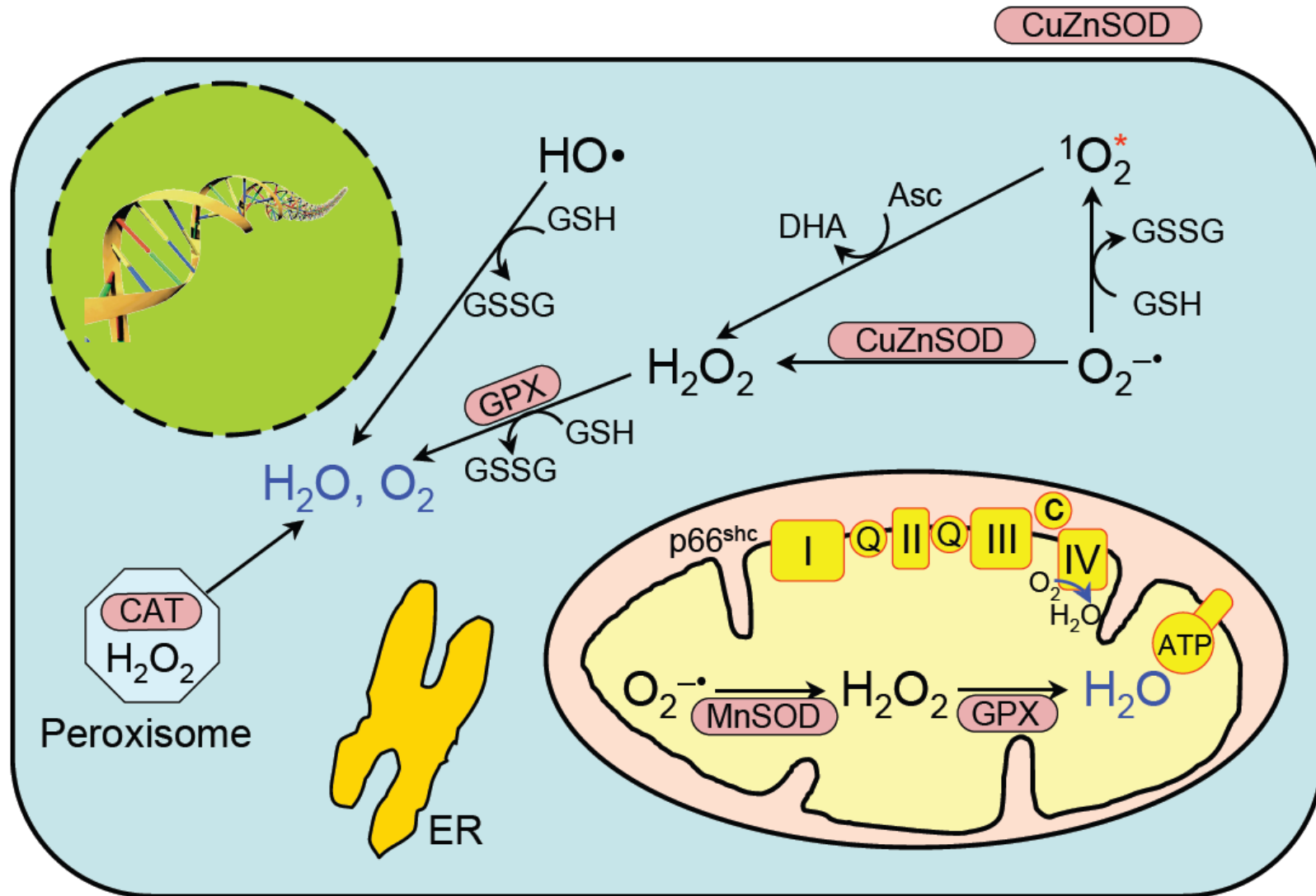
Theorien des Alterns

ROS Quellen



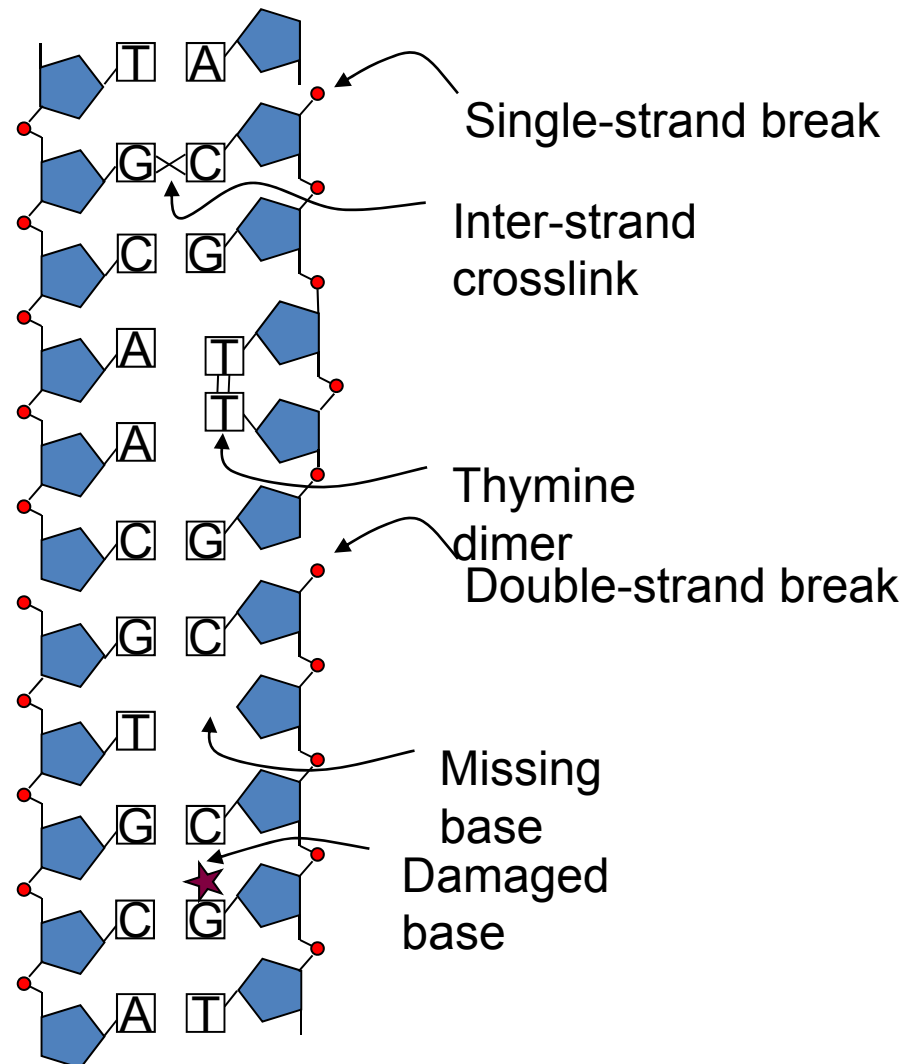
Theorien des Alterns

ROS Verteidigung



Theorien des Alterns

Akkumulation von Mutationen



Theorien des Alterns

Akkumulation von Mutationen

Source	Lesion	Estimated number of lesions induced per cell/day
Spontaneous hydrolysis	SSBs	20,000 - 40,000
	AP sites	1,000
	Deamination	100-300
Oxidation	8-OxoG	27,000
	Thymine glycol	270
Methylation	N ⁷ -Methylguanine	4,000
	N ³ -Methyladenine	600
	O ⁶ -Methylguanine	10 - 30
Glucose	Glucose adducts	3
Sun exposure	Pyrimidine dimer/ 6-4 photoproduct	60,000-80,000
Smoking	PAHs	100 - 2,000
	BaP diol epoxide	70,00 - 70,000
Radon	SSBs	2

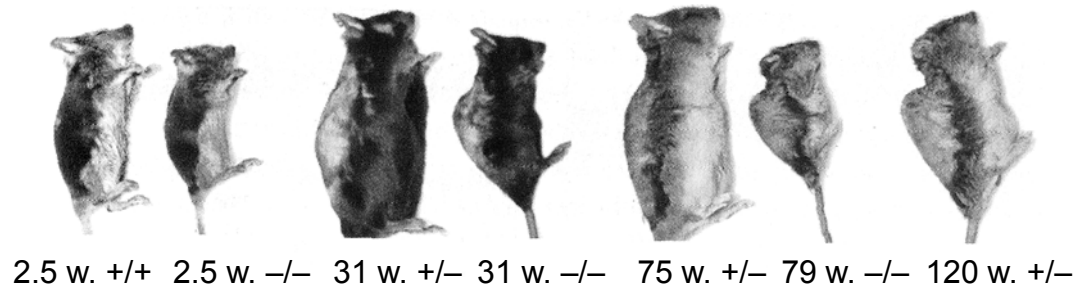
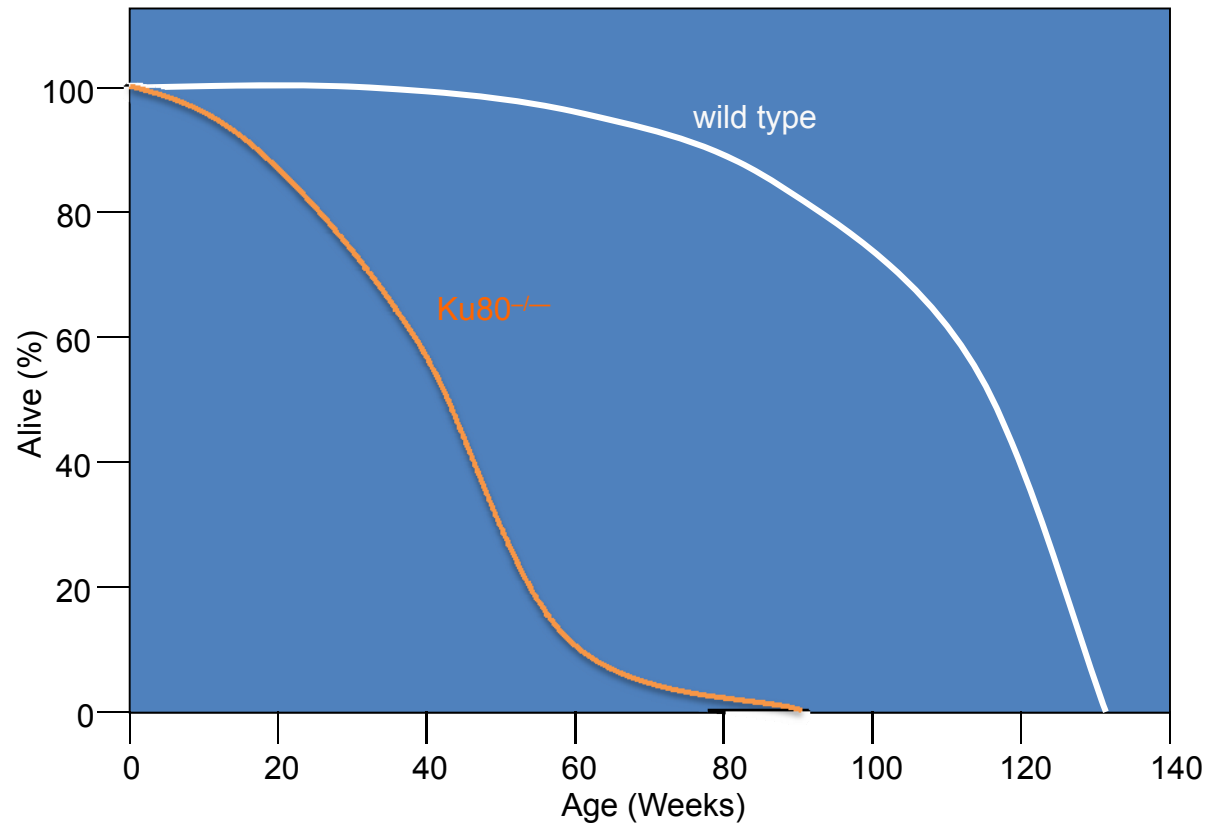
Geschätzte Zahl von DNA-Schäden in einer humanen Zelle pro Tag

Theorien des Alterns

Akkumulation von Mutationen

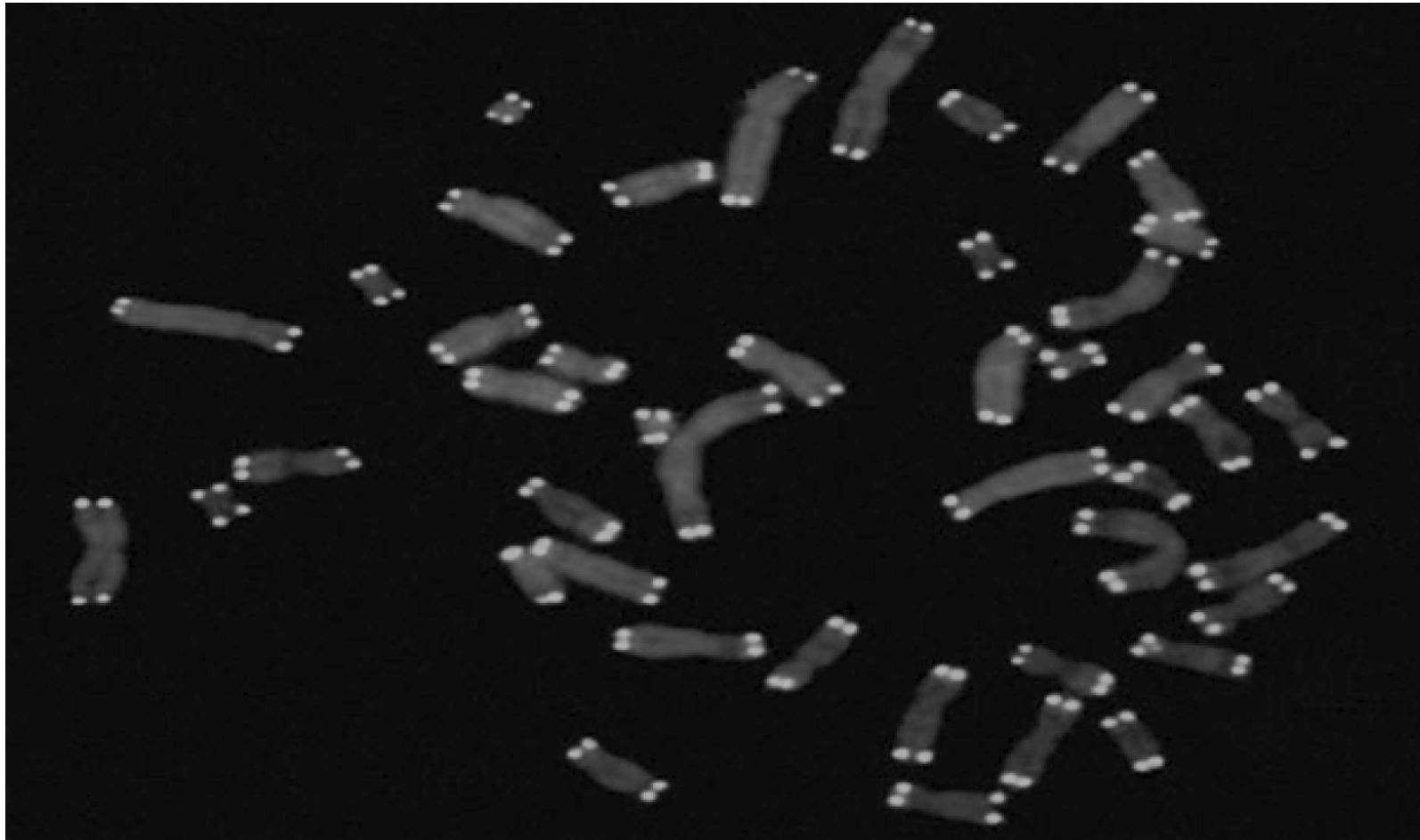


Maus



Theorien des Alterns

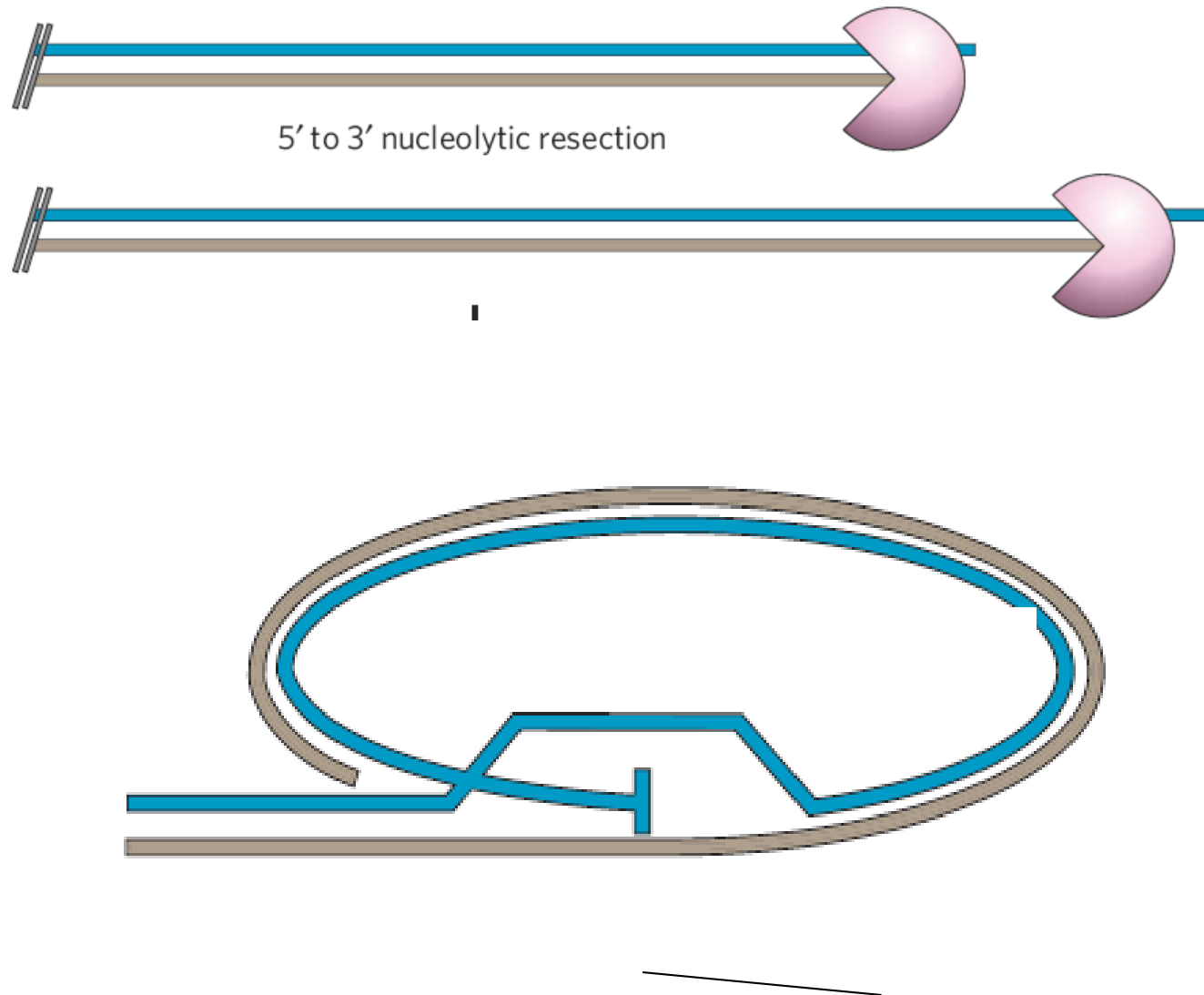
Telomere



Markierung der telomeren DNA-Sequenz $(TTAGGG)_n$

Theorien des Alterns

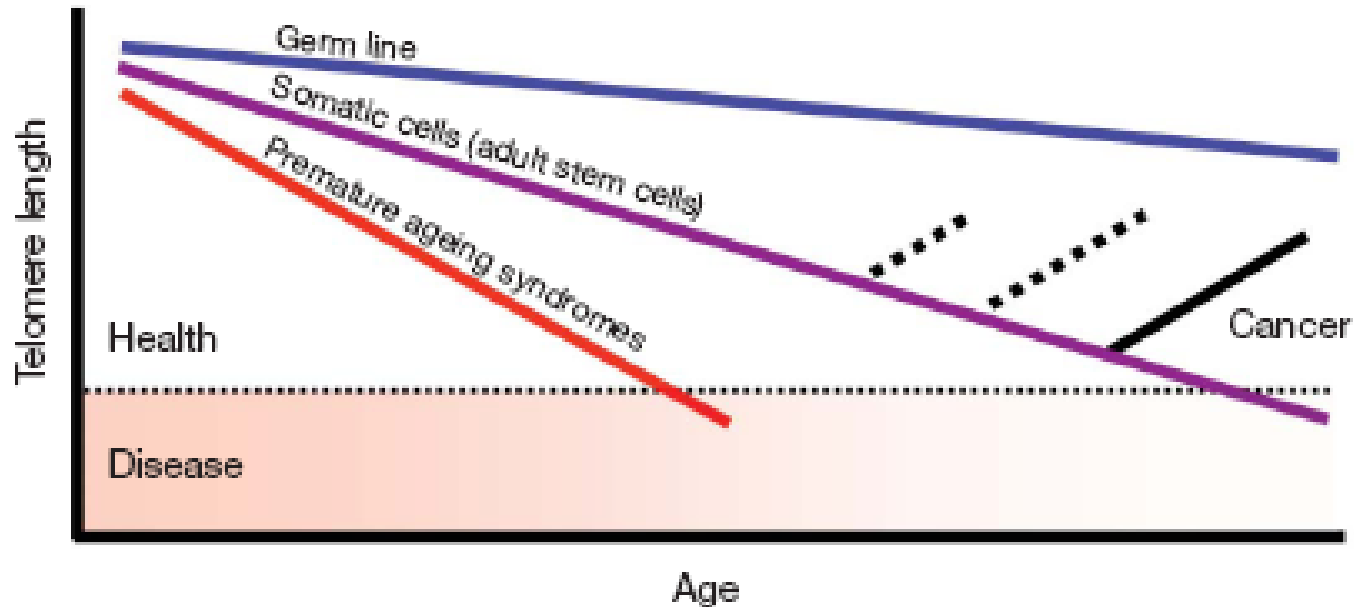
Telomere



Theorien des Alterns

Telomere

Verlust der Telomere führt zu programmiertem Zelltod

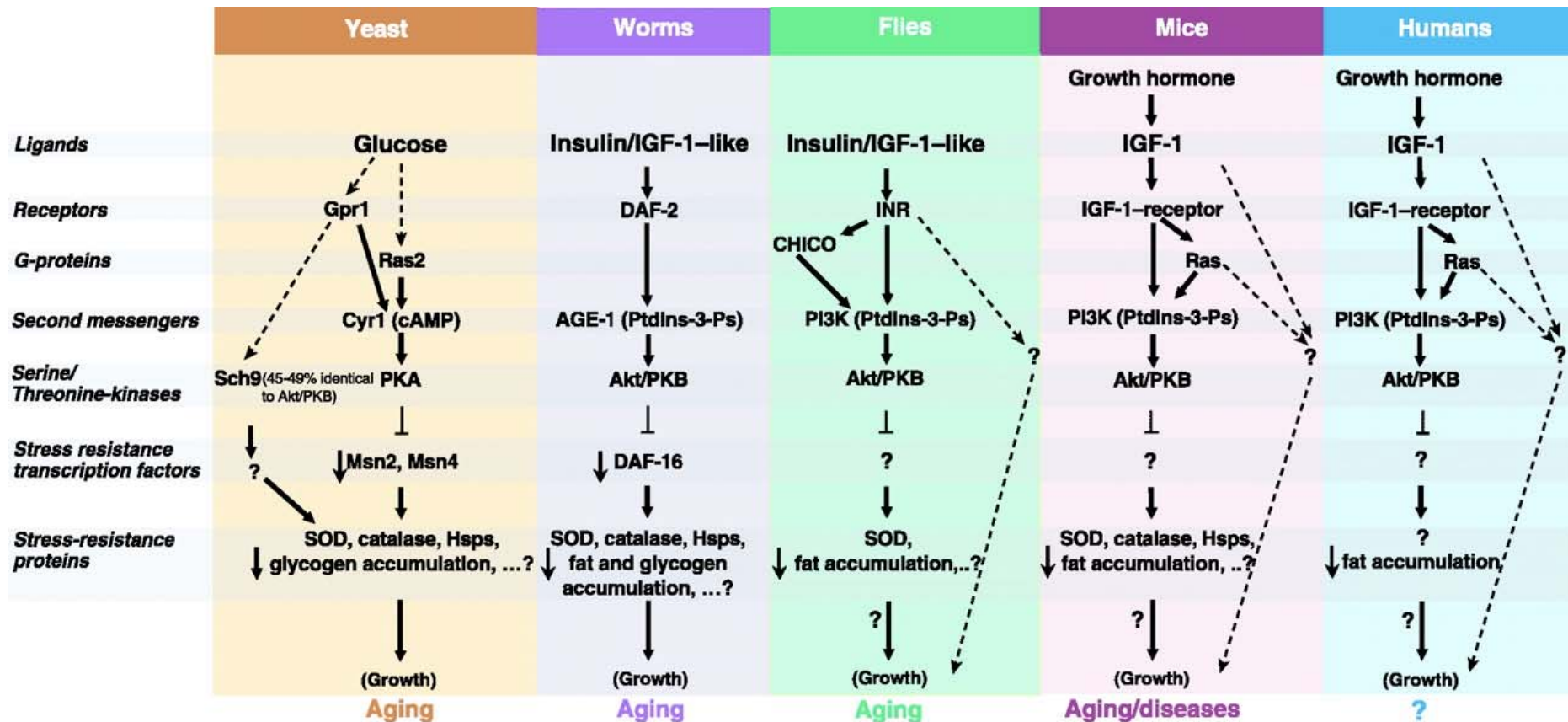


Factors that accelerate telomere loss:
Perceived stress
Smoking
Obesity

Premature ageing syndromes:
Ataxia telangiectasia (*ATM*)
Werner syndrome (*WRN*)
Bloom syndrome (*BLM*)
Dyskeratosis congenita (*DKC1*, *TERC*)
Aplastic anaemia (*TERC*, *TERT*)
Fanconi anaemia (Fanc genes)
Nijmegen breakage syndrome (*NBN*)

Theorien des Alterns

Stoffwechsel & Wachstum



“Somatotrophe Achse” ist sehr ähnlich in vielen Lebewesen

Theorien des Alterns

Stoffwechsel & Wachstum



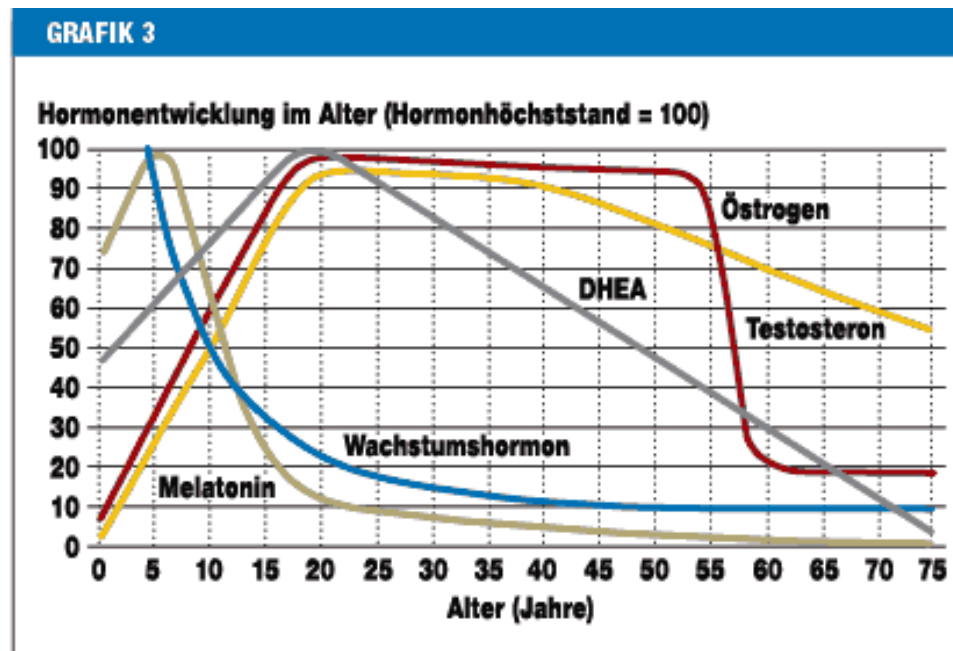
Zwergwuchs aufgrund von Mutationen im Insulin/IGF-1 Signalweg:
50 % verlängerte Lebenspanne

Theorien des Alterns

Seneszenz

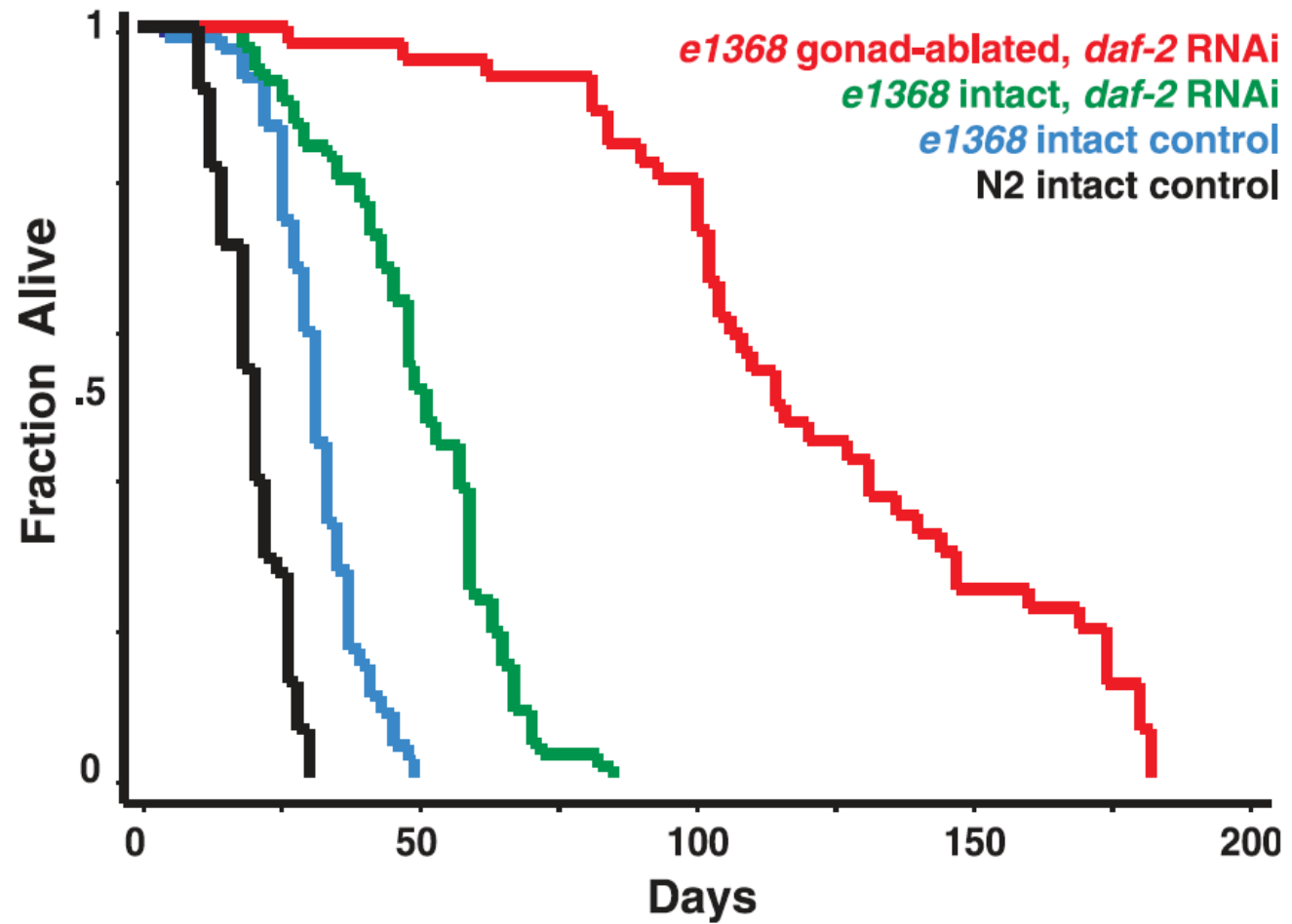
Zunehmender Niedergang und Verlust von Zellen führt zu kontinuierlichem Funktionsverlust von Geweben, Organen

1. Eingeschränkte Funktion des Immunsystems (z.B. Rückbildung des Thymus ab dem 20. Lebensjahr)
2. Altern als Folge eines hormonellen Mangels



Lebensverlängerung

Genmanipulation

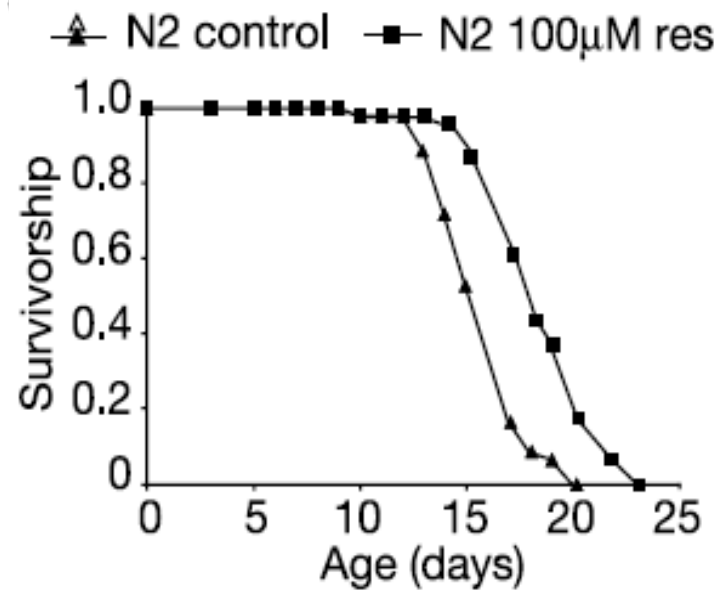


Lebensverlängerung

Resveratrol



C. elegans

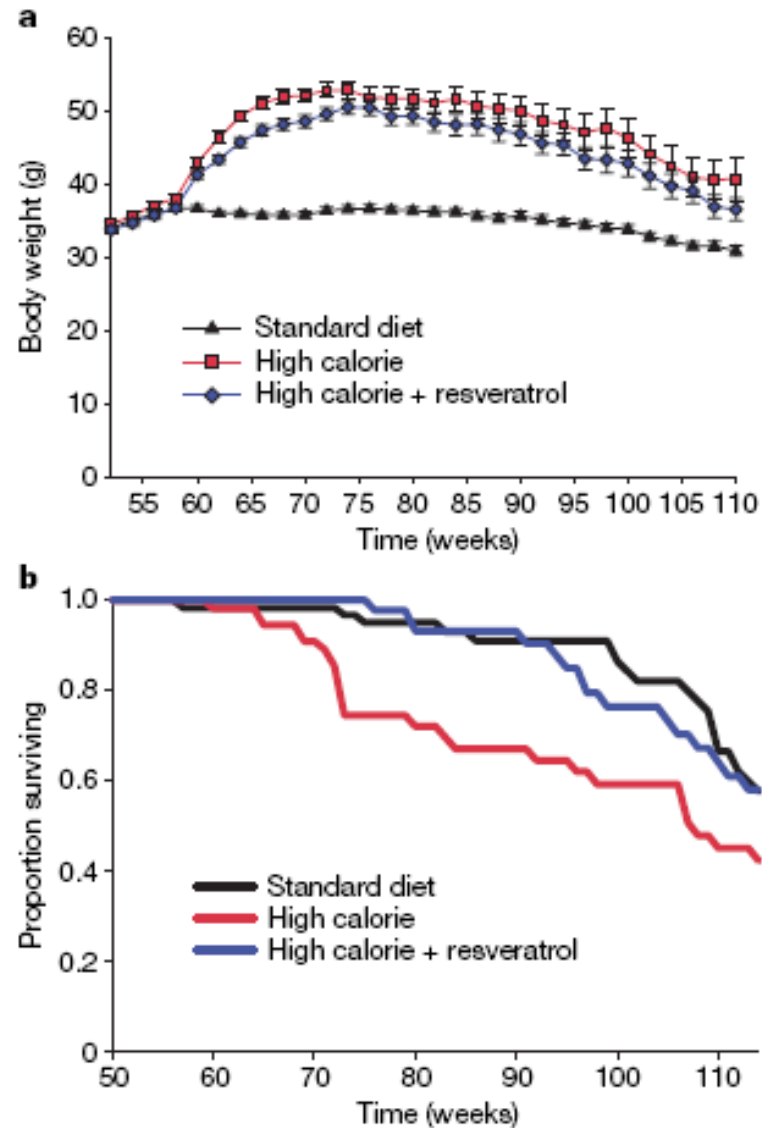


Lebensverlängerung

Resveratrol



Maus

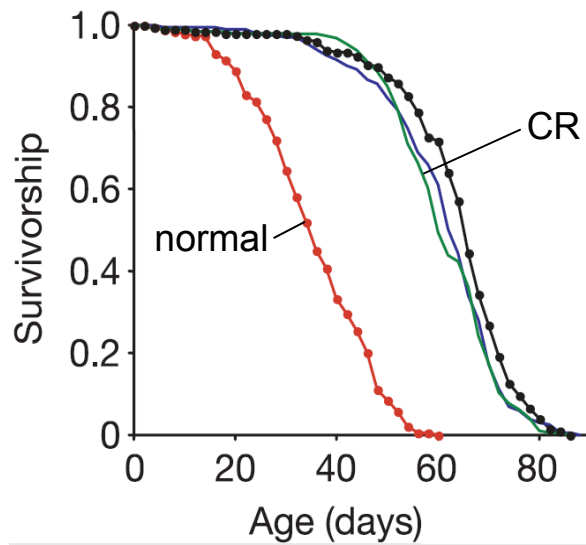


Lebensverlängerung

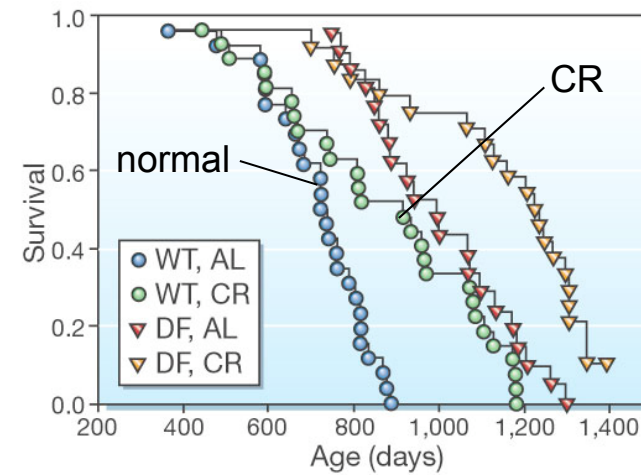
kalorische Restriktion



Drosophila



Maus

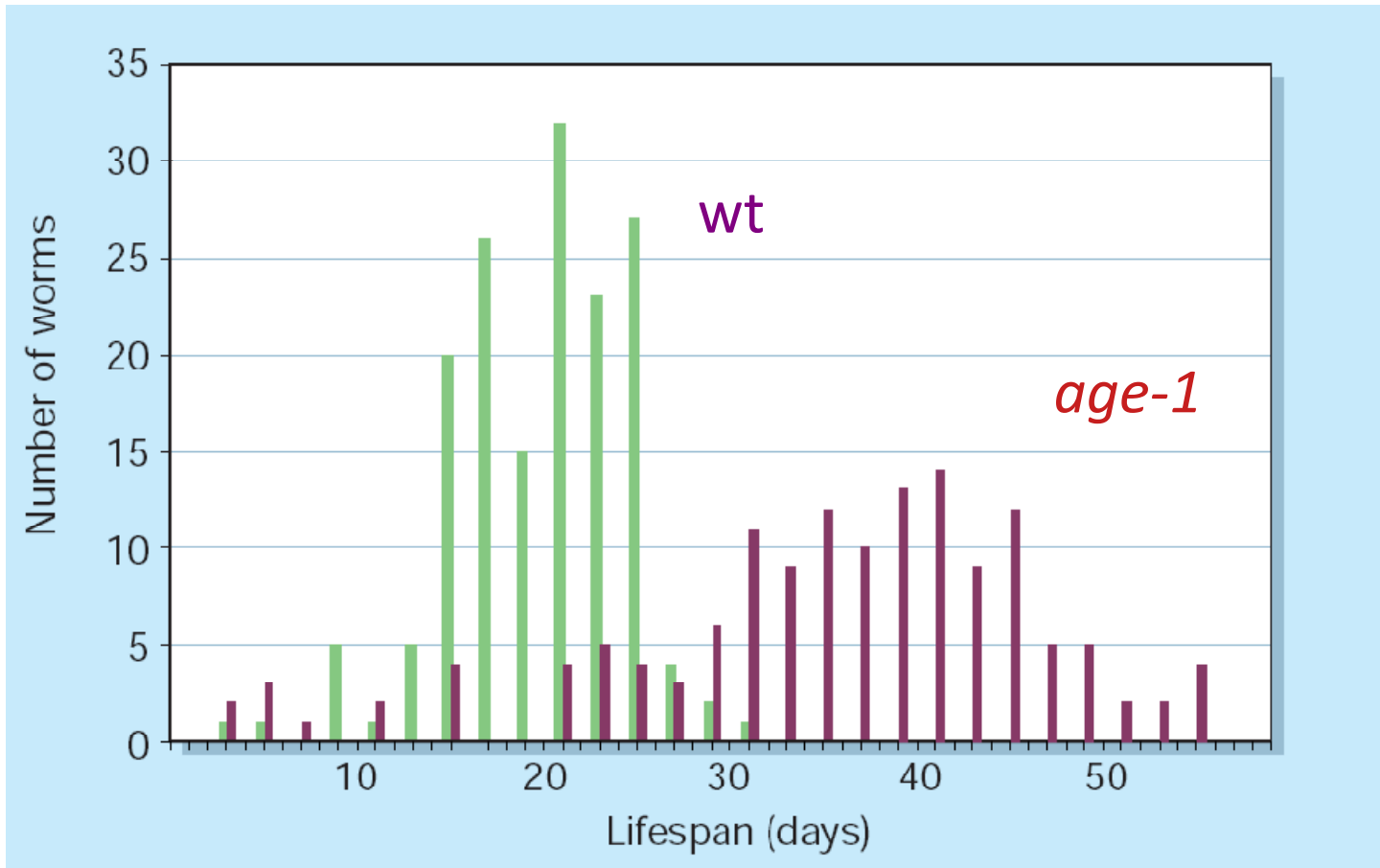


Lebensverlängerung

Genetisch identische Individuen



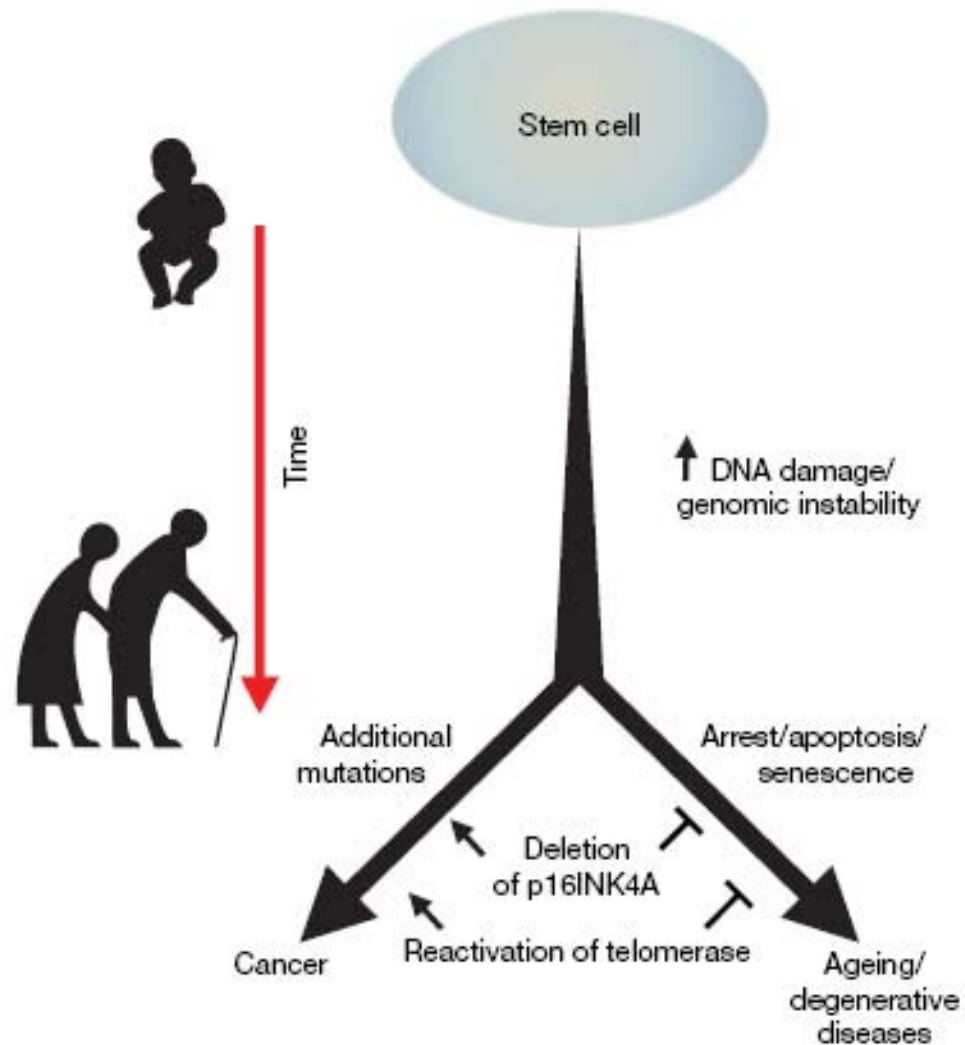
C. elegans



Gene *age-1* **1x** Umwelt **3x** Stochastik **20x**

Theorien des Alterns

Altern vs. Krebs



Altern beim Menschen

Gendefekte

Progerie – „frühes Altern“



15 Jahre



48 Jahre

Werner-Syndrom

Altern beim Menschen

Gendefekte

Progerie – „frühes Altern“



Hutchinson-Gilford-Syndrom

Altern beim Menschen

Gendefekte

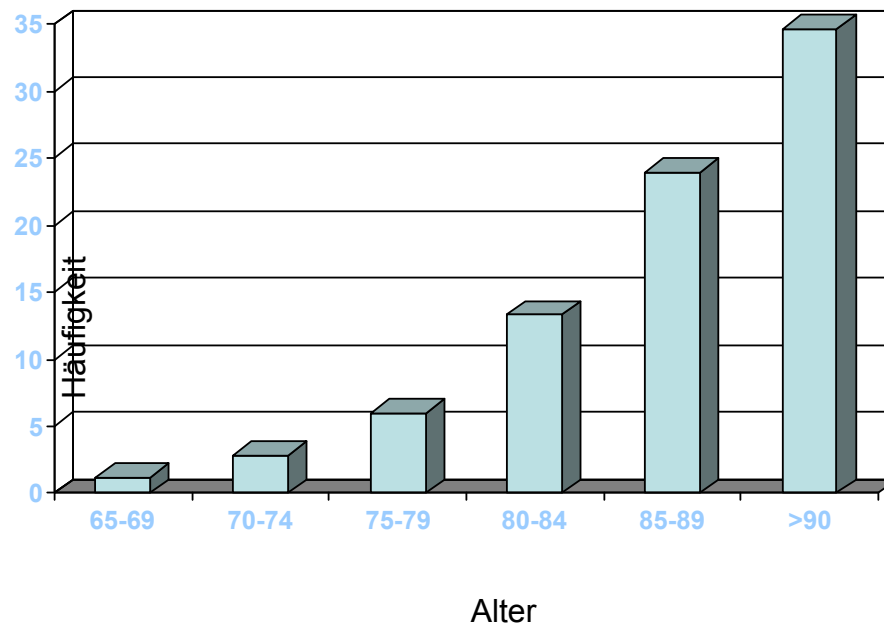
Table 1. Most commonly described human segmental progeroid syndromes.

Syndrom	Incidence (per live birth)	Inheritance	Mean life-span (years)	Progeroid features	Genome maintenance defect
Hutchinson–Gilford	<1/1,000,000	Unknown	~13	Alopecia, sclerosis, wrinkling, soft tissue, cachexia, arteriosclerosis, diminished fat	Lamin A Zellkernmembr.
Werner	<1/100,000	Autosomal recessive	~50	Alopecia, osteoporosis, malignancies, arteriosclerosis, diabetes, cataracts, telangiectasia, skin atrophy, graying of hair	DNA helicase (RecQ-like), exonuclease
Rothmund–Thomson	<1/100,000	Autosomal recessive	Normal?	Alopecia, malignancies, poikiloderma, cataracts, osteoporosis, graying of hair	DNA helicase (RecQ-like)
Cockayne	~1/100,000	Autosomal recessive	~20	Thin hair, cachexia, retinal degeneration, hearing loss, neurodegeneration (cerebellar ataxia), cataracts	Transcription-coupled DNA repair
Trichothiodystrophy	<1/100,000	Autosomal recessive	~10	Cachexia, osteoporosis, cataracts, fragile hair, neurodegeneration (cerebellar ataxia)	DNA repair, basal transcription
Ataxia telangiectasia	~1/60,000	Autosomal recessive	~20	Skin atrophy/sclerosis, telangiectasia, immunodeficiencies, malignancies, graying of hair, poikiloderma, neurodegeneration (cerebellar ataxia)	DNA damage signaling protein kinase
Down	~1/1,000	De novo	~60	Cataracts, graying of hair, alopecia, diminished subcutaneous fat, vision loss, neurodegeneration (Alzheimer-like), thyroid dysfunction	Unknown

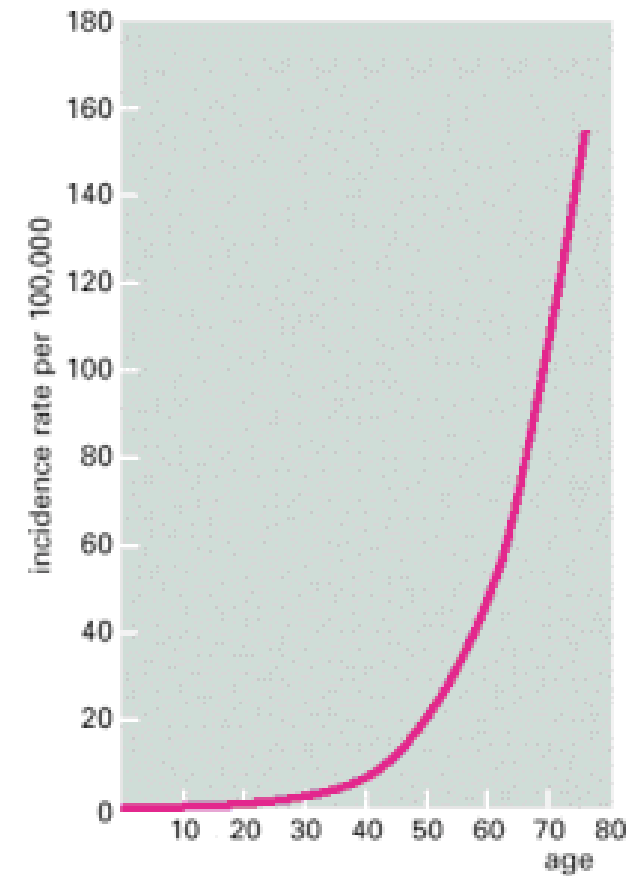
Altern beim Menschen

Altersassoziierte Krankheiten

Alzheimer



Dickdarmkrebs

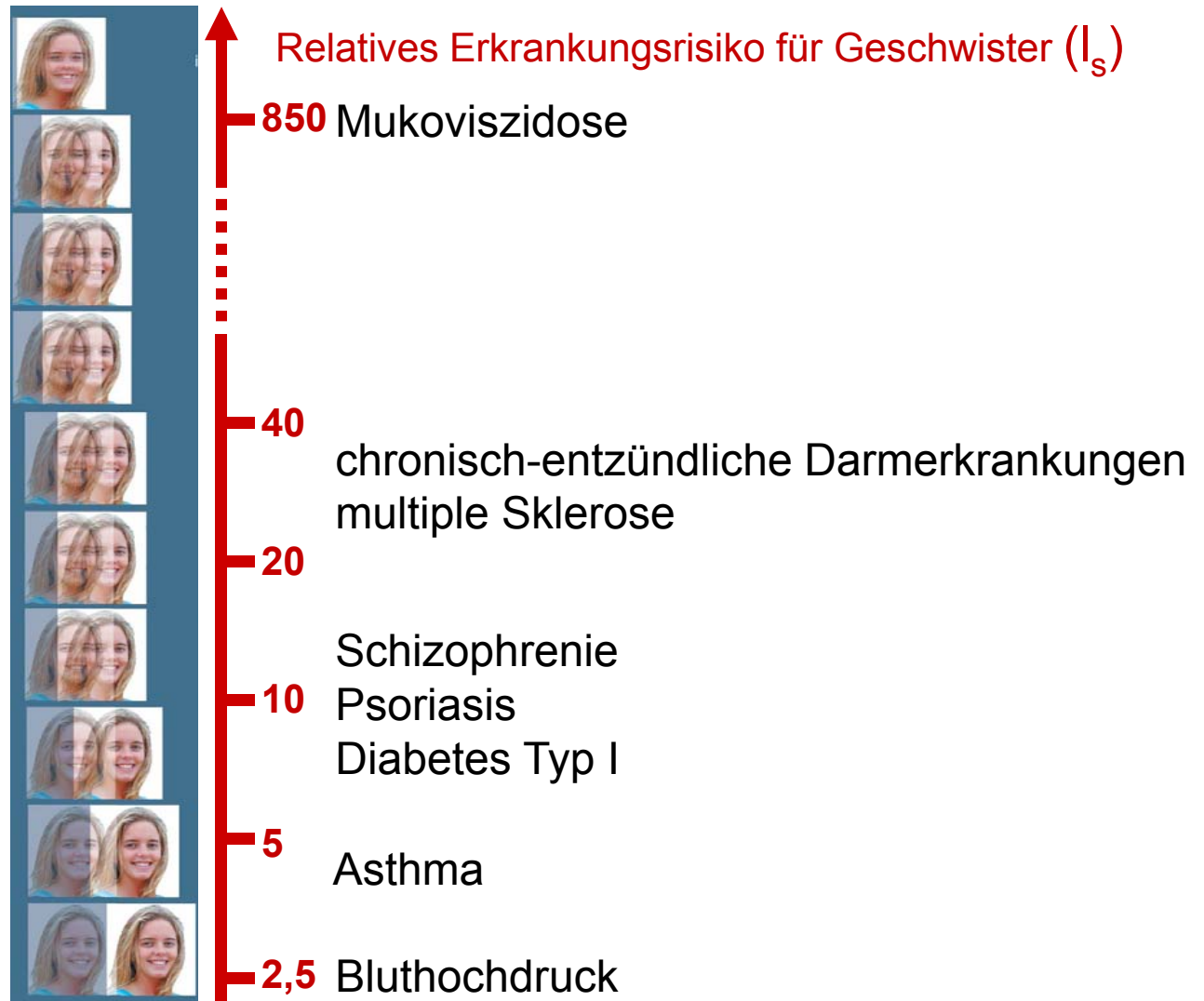


Genetisches Risiko

Geschwister

We used to think our fate
was in our stars.
Now we know,
in large measure,
our fate is in our genes

James Watson, 1989



Lebenserwartung

Genetische Komponente

Zwillingsstudien

McGue et al. 1993	0.22
Herskind et al 1996	0.25

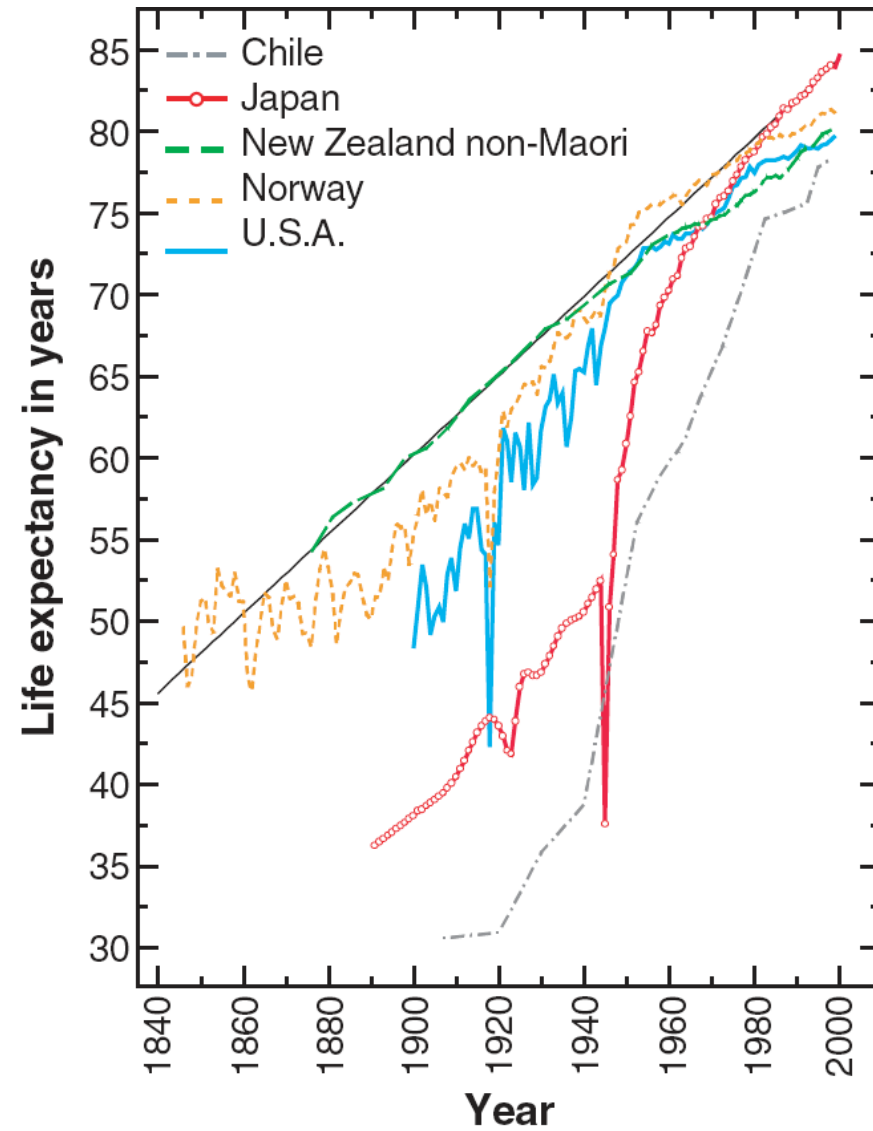
Familien-Analysen

Bocquet-Appel & Jacobi 1990	0.10-0.30
Gavrilova et al. 1998	0.18-0.58
Cournil et al. 2000	0.27

Leiden Longevity Study	
Danish Study, Odense	0.25

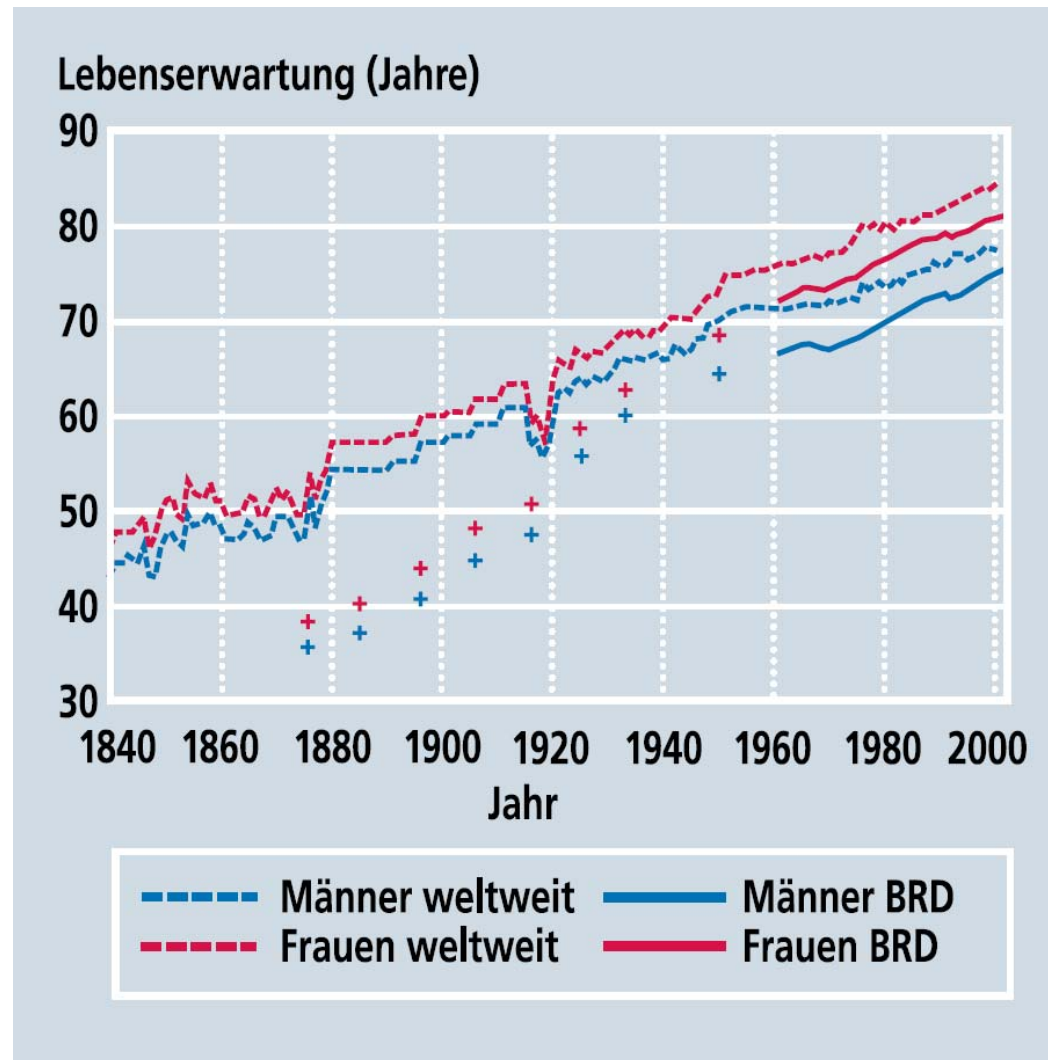
Lebenserwartung

Umweltbedingt



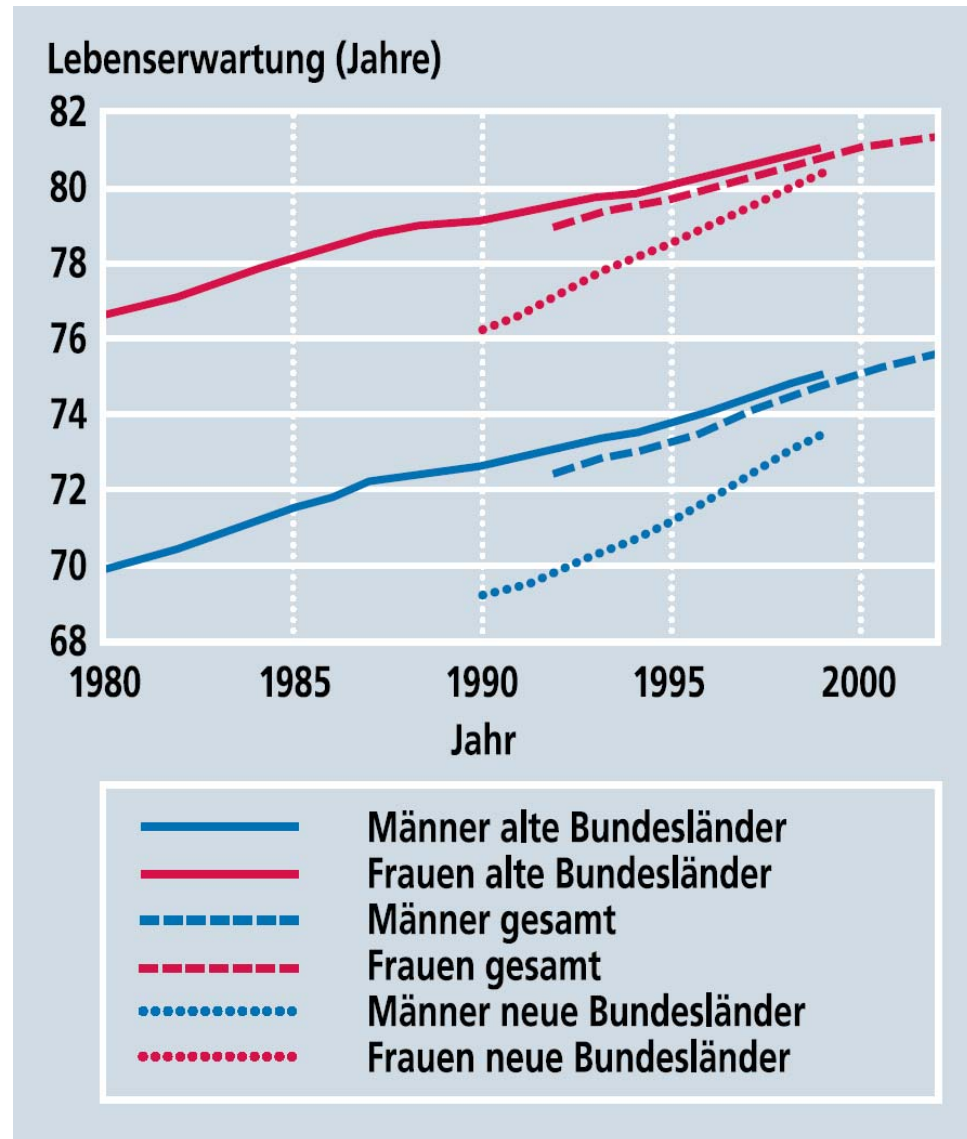
Lebenserwartung

Weltweit (max) & Deutschland: 1840–2002



Lebenserwartung

Männern und Frauen in Deutschland: 1980–2002



Lebenserwartung

Europa Jahrgang 2002

Land	Männer	Land	Frauen
Island	78,4	Frankreich	83,5
Schweden	78,0	Spanien	83,0
Italien	76,8	Schweden	82,6
Österreich	76,4	Italien	82,5
Spanien	76,1	Österreich	82,2
Frankreich	75,9	Island	81,8
Großbritannien	75,8	Deutschland	81,6
Deutschland	75,6	Großbritannien	80,5
Tschechische Republik	72,4	Tschechische Republik	79,0
Polen	70,6	Polen	78,7

Lebenserwartung

Regionen mit vielen Langlebigen

Sardinien



Okinawa

- Intakte Umwelt
- Körperliche Aktivität
- Ernährung vorwiegend vegetarisch und mit viel Fisch
- Geringere Körpergröße bzw. Körpergewicht als der Durchschnitt
- Traditionelle Familienstrukturen
- Genetische Faktoren, die den Insulinstoffwechsel beeinflussen

Altersforschung

Untersuchungen an Langlebigen - GEHA-Studie



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA DI BOLOGNA

GEHA

GENetics of Healthy Aging





EUROPEAN
UNION

Site Navigation

- Home
- GEHA Project
- Site Map
- Boards
- Consortium
- Downloads
- Forum
- Login

Welcome Guest

Name:

Pass:

☒ Auto Login

Welcome to GEHA

Welcome to the website of the GEHA project

This project is supported through Priority 1 (Life Sciences, Genomics and Biotechnology for Health) of European Union's FP6, Project Number LSHM-CT-2004-503270, and is the largest project ever financed in Europe to study the genetic determinants of human longevity.

The GEHA consortium clusters 25 partners coming from 11 European countries, and China.

GEHA will collect 5300 old siblings and 2650 younger controls, thus realising the largest study ever made on longevity in humans.

In the next pages you will find more information on the Consortium's aims, partner composition and on the results of the Study.



GEHA

Calendar

April, 2008

Su	Mo	Tu	We	Th	Fr	Sa
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Calendar Events

Events for Next 30 Day(s)

No Calendar Events have been posted

www.geha.unibo.it

Altersforschung

Untersuchungen an Langlebigen - GEHA-Studie

- 40% sind „Überlebenskünstler“ - im Alter von 60 bis 70 Jahren brachen chronische Krankheiten aus, denen sie dann ganze Dekaden trotzen
- 40% sind „Hinhaltetaktiker“ – sie zögern das Ausbrechen chronischer Leiden hinaus, bis sie Mitte achtzig sind
- 20%Prozent sind „Flüchtlinge“ – sie vermeiden alle schweren Krankheiten, bis sie über hundert sind - Abwesenheit von Krankheitsgenen /-dispositionen Langlebigkeitsgene (DNA-Reparatur)

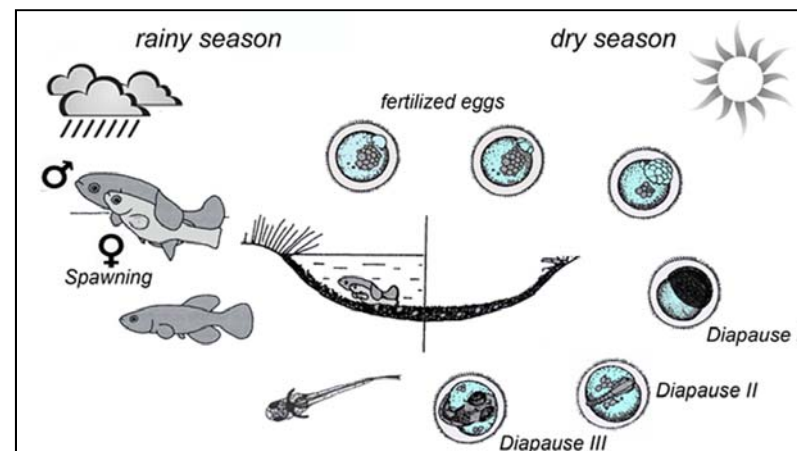
Neues Modell für die Altersforschung:

Prachtgrundkärpfling - *Nothobranchius furzeri*



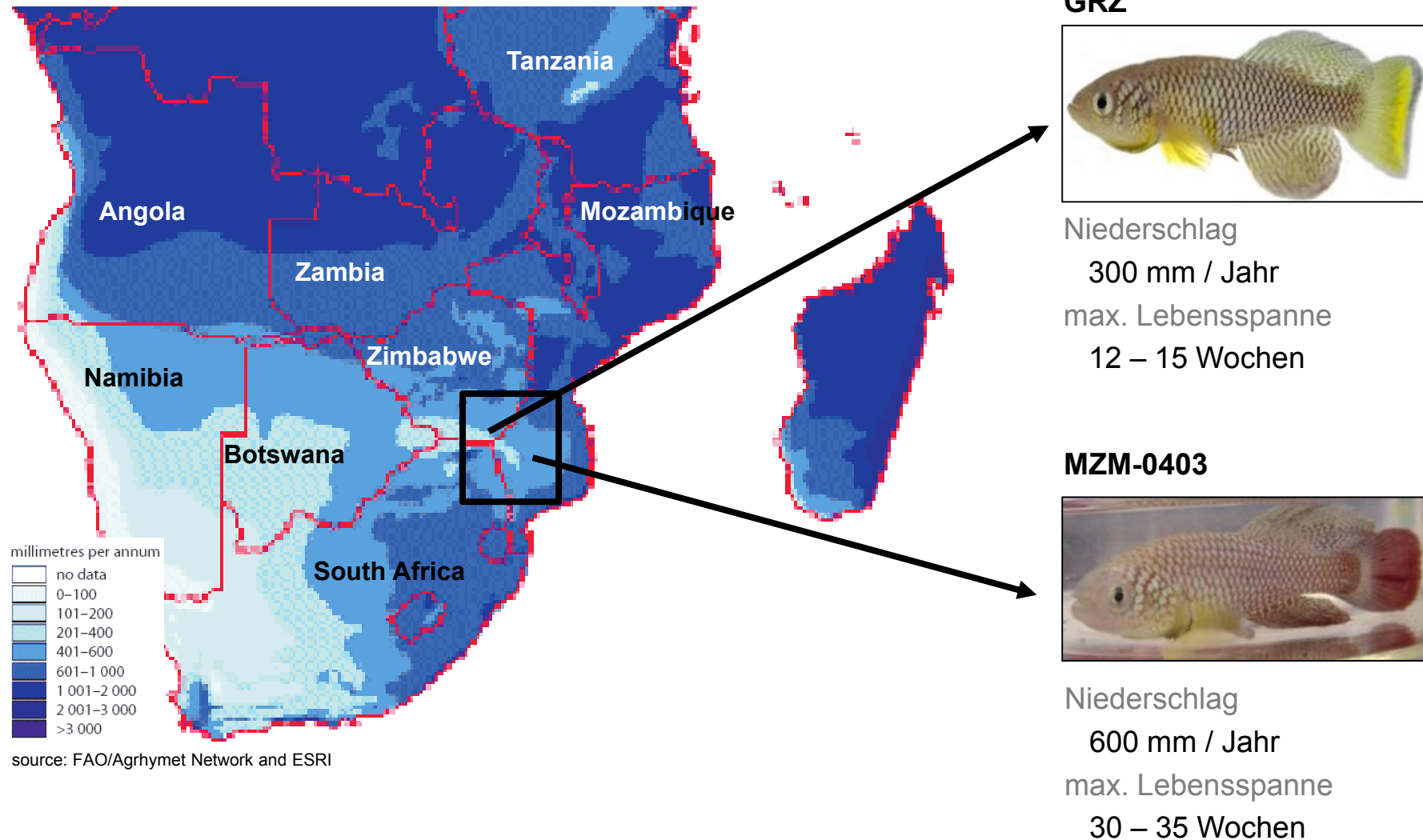
„Einjährige“ Fische

Lebensraum



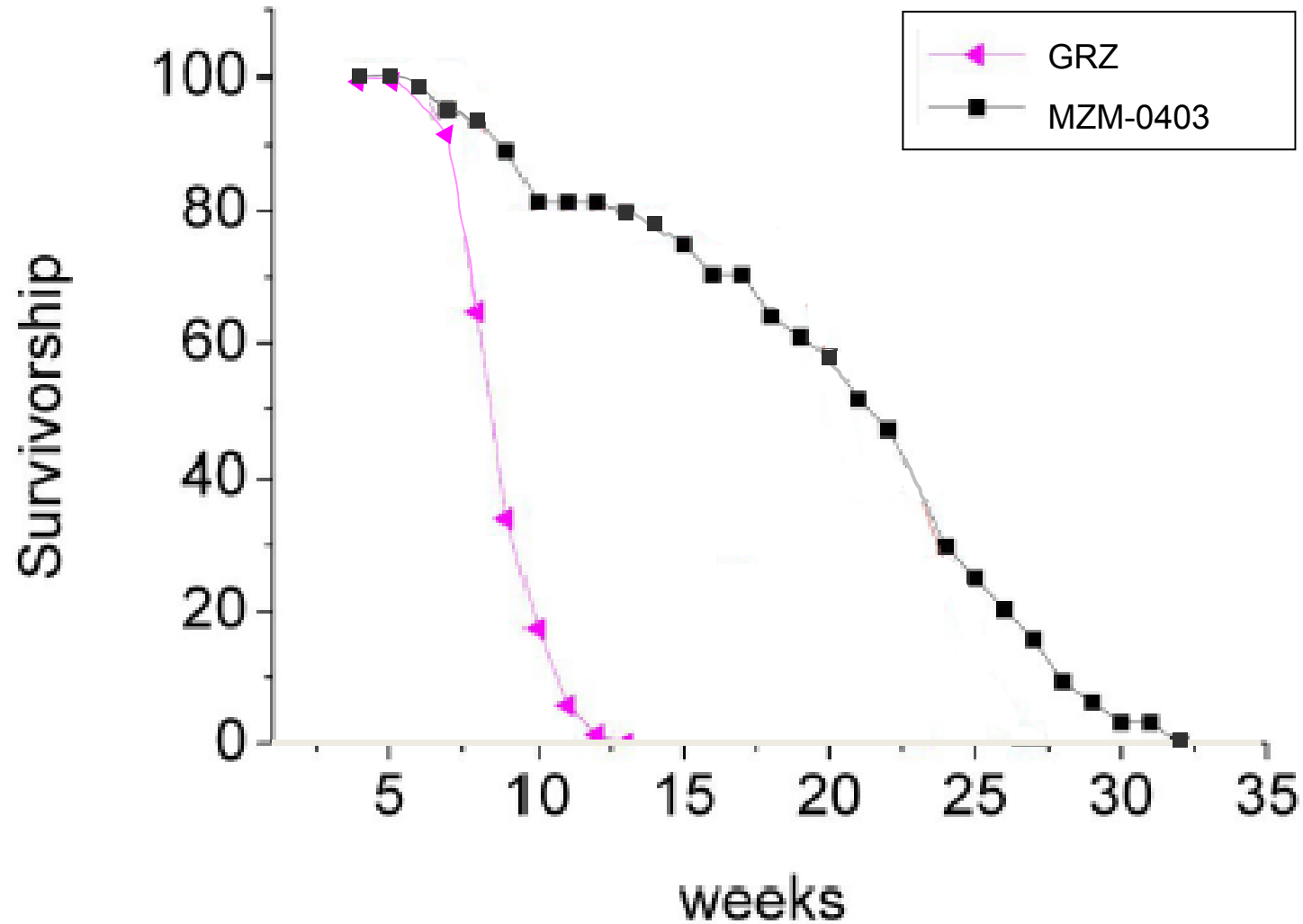
Natürliche Variabilität der Lebensspanne

Populationsspezifische Unterschiede



Variabilität der Lebensspanne

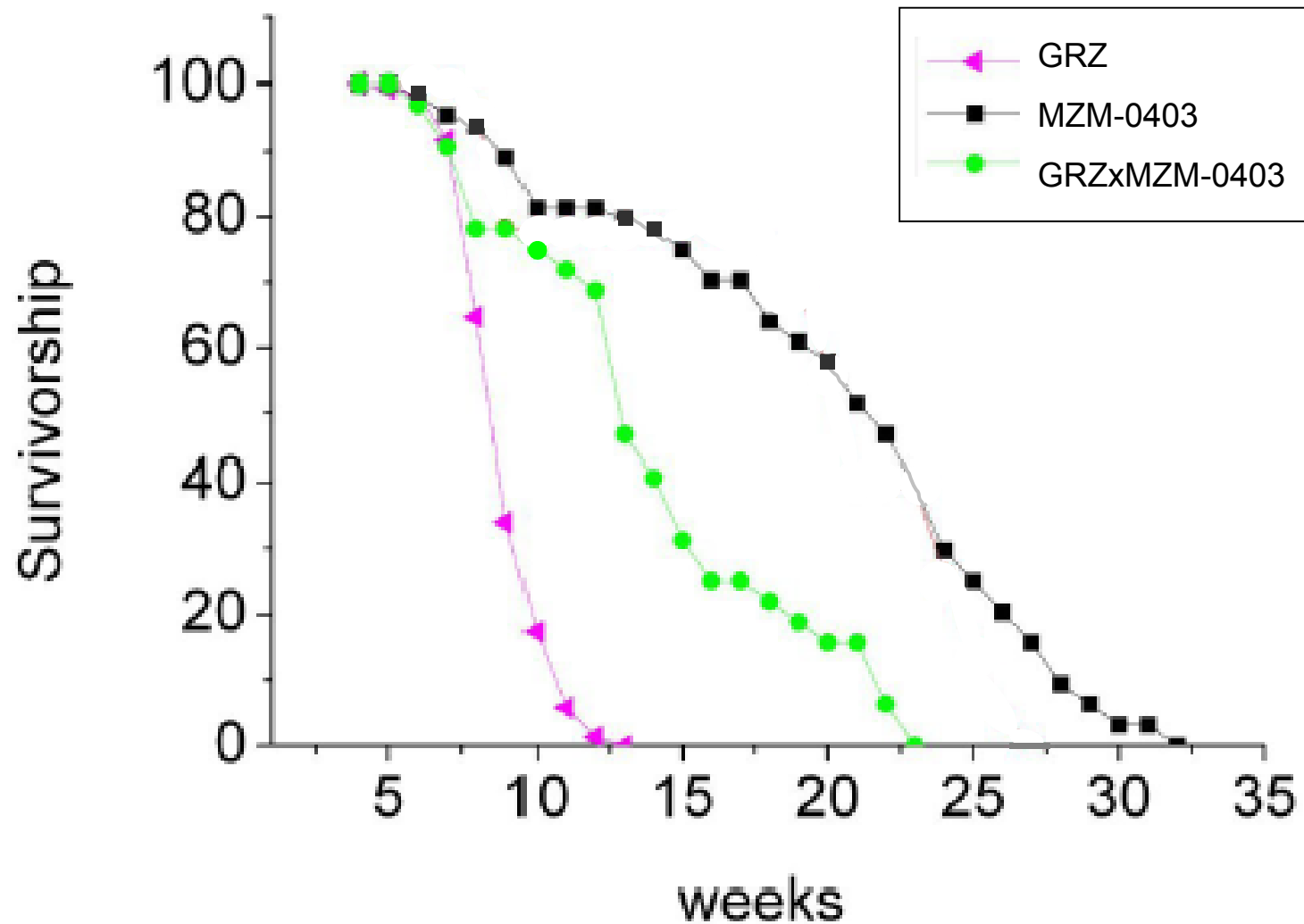
Laborstämme



adapted from D.R. Valenzano, PhD thesis, 2006

Variabilität der Lebensspanne

Laborstämme

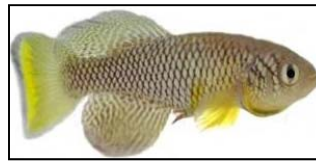


adapted from D.R. Valenzano, PhD thesis, 2006

Genetische Determinanten der Lebensspanne

Kreuzungsexperiment

F0:



♀

X



♂



F1:



F1

♀

x

F1

♂



F2:



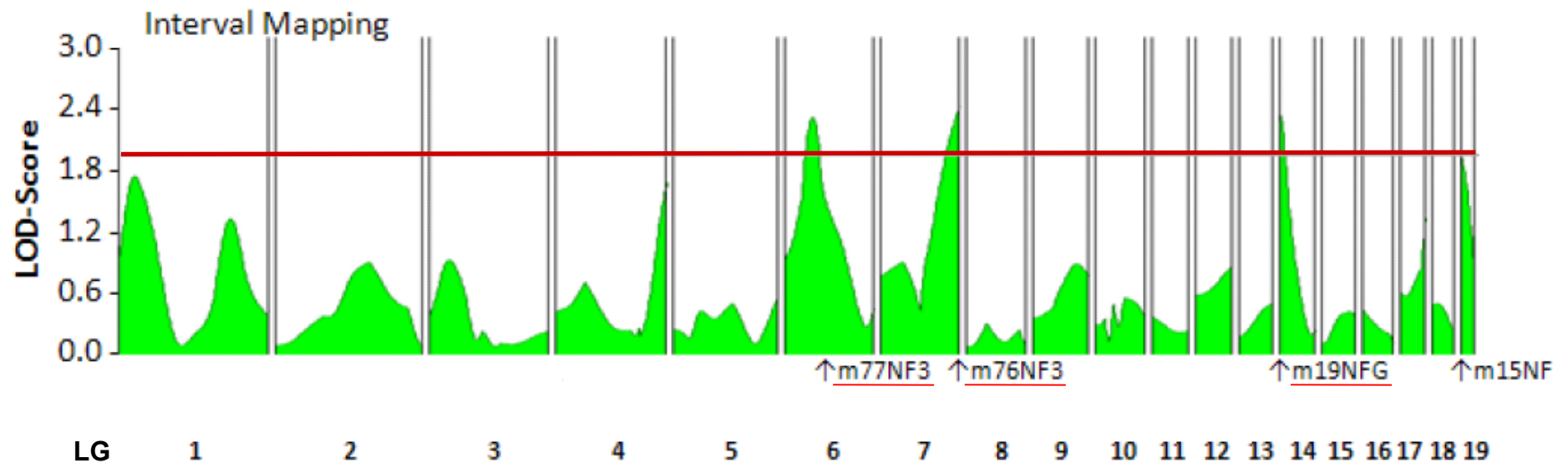
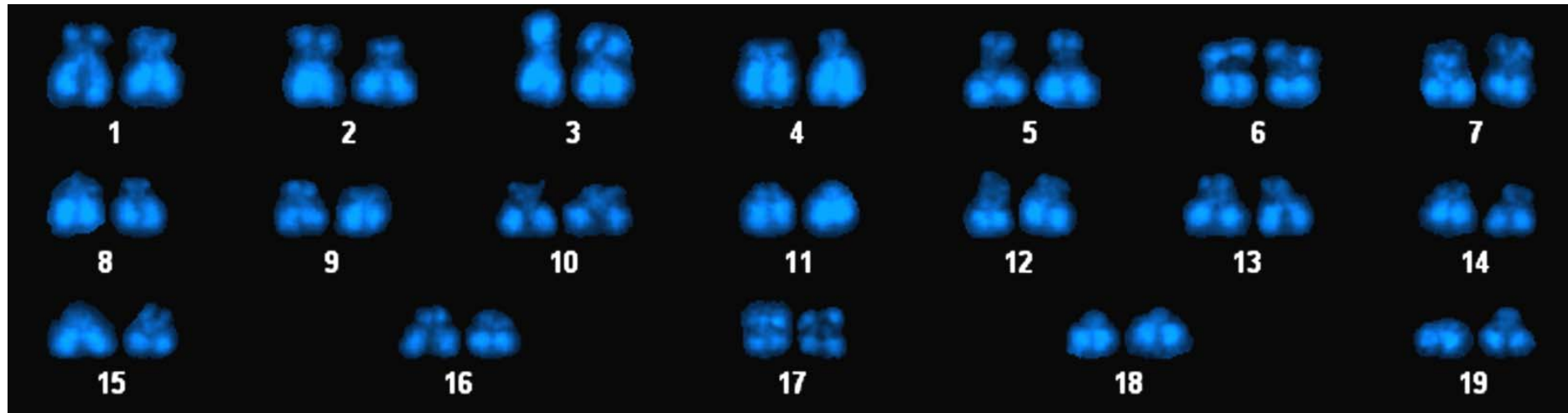
Genetische Determinanten der Lebensspanne

Kreuzungsexperiment



Genetische Determinanten der Lebensspanne

Kopplungsanalysen



Zusammenfassung

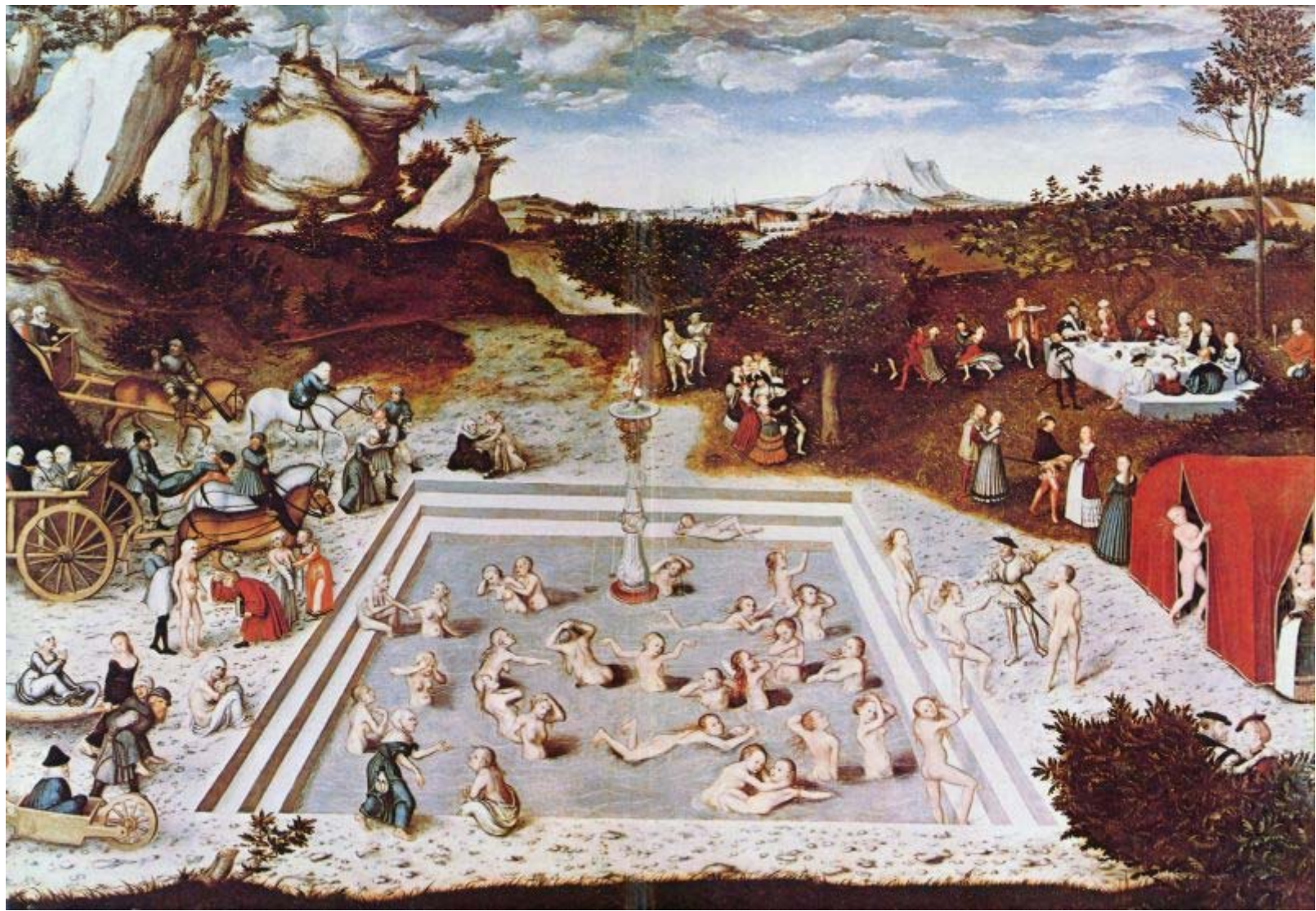
Thesen

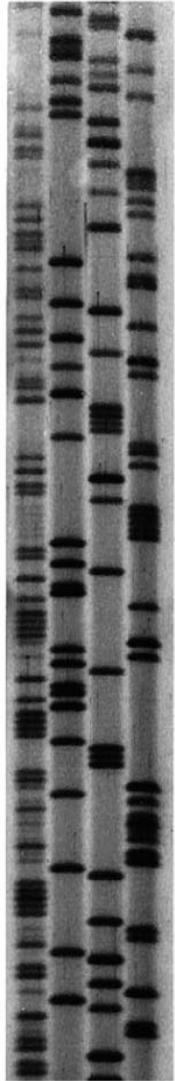
- Altern beginnt mit der Befruchtung
- jede Spezies hat eine maximale Lebensspanne
- Altern ist genetisch bedingt
- Altern ist umweltbedingt
- Altern ist ein stochastischer Prozess
- Die Lebensspanne ist verlängerbar

Gesundes Altern

Kann jeder auf seine Weise befördern







A C G T

ENDE