

Therapie gegen das Altern? Lebensalter entscheidend für positive o. negative Effekte des Diabetesmedikaments Metformin

Metformin ist ein gängiges Medikament gegen Typ-2-Diabetes (Zuckerkrankheit). Jüngst wurde festgestellt, dass es auch die Lebensspanne nicht zuckerkranker Tiere verlängern kann, wenn es jungen Tieren gegeben wird. Forscher des Jenaer Leibniz-Instituts für Alternsforschung (FLI) und der FSU Jena fanden nun heraus, dass die mitochondriale [Dysfunktion](#) den Nutzen von Metformin in gealterten Fadenwürmern und menschlichen Zellen aufhebt. Die gleiche Metformin-Behandlung, die bei jungen Würmern die Lebensdauer verlängerte, war bei alten Tieren toxisch. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Lebensalter eine Grenze für die gesundheitlichen Vorteile von Metformin außerhalb von Diabetes setzt.

Jena. Die Menschen werden heutzutage immer älter. Gleichzeitig nehmen altersbedingte Krankheiten, wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Demenz und Diabetes, zu. Das Erreichen eines hohen Lebensalters bei guter Gesundheit hat daher höchste Priorität. Das Medikament Metformin, das seit Jahrzehnten zur Behandlung von Typ-2-Diabetes eingesetzt wird, wurde jüngst mit einem verringerten Risiko zur Entstehung von Krebs in Verbindung gebracht und hat Potenzial, Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Menschen zu lindern. Bei gesunden Mäusen, Fliegen und Würmern (Nematoden) wurde darüber hinaus eine lebensverlängernde Wirkung von Metformin nachgewiesen. Ist Metformin also das neue Wundermittel, um das Leben zu verlängern und die Entstehung altersassoziierter Krankheiten gar hinauszuzögern?

Die erste [klinische Studie](#), die die potenziell lebensverlängernde Wirkung von Metformin bei älteren Menschen ohne Diabetes untersucht, wurde von der American Federation for Aging Research (AFAR) initiiert. Die Langzeitwirkungen einer Metformin-Behandlung in einer nicht-diabetischen Kohorte, bei [Applikation](#) in verschiedenen Altersstufen, wurde bisher noch nicht untersucht. Forscher des Leibniz-Instituts für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena und ihre Kollegen von der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) haben sich nun mit dieser Frage befasst und am Fadenwurm *C. elegans*, wie auch an menschlichen Primärzellen, die Stoffwechselreaktion junger und alter nicht-diabetischer Organismen auf eine Metformin-Behandlung im Detail genauer untersucht. Die aktuelle Studie ist jetzt im Fachjournal „Nature Metabolism“ erschienen.

Metformin - Therapie gegen das Altern?

Metformin wirkt auf den Glukosespiegel im Blut, indem es die Wirkung des körpereigenen Insulins verstärkt und ist das am Häufigsten verschriebene Medikament gegen Diabetes (Diabetes Typ 2); eine altersbedingte Erkrankung. Entsprechend werden die Patienten erst im höheren Lebensalter mit Metformin behandelt. Auf der Grundlage der Überlebensdaten und der Häufigkeit von altersassozierten Krankheiten bei Diabetes-Patienten unter Metformin-Behandlung wurde vorgeschlagen, den Vorteil der Langlebigkeit durch Metformin auch auf stoffwechselgesunde ältere Menschen auszudehnen.

„Mit der Entdeckung der lebensverlängernden Wirkung von Metformin bei stoffwechsel-gesunden

Würmern und Mäusen, entstand ein wahrer Hype um dieses Diabetes-Medikament als mögliches „Wundermittel“ gegen das Altern. Klingt es doch sehr verlockend, durch Einwerfen einer Pille sein Leben verlängern zu können,“ kommentiert Dr. Maria Ermolaeva, Leiterin der Nachwuchsgruppe „Stresstoleranz und Homöostase“ am FLI. Ihre Gruppe nutzt den Fadenwurm *C. elegans*, sowie primäre menschliche Zellkulturen, von Säugetieren und den kurzlebigen Fisch *N. furzeri* als Modelle, um Veränderungen des Stoffwechsels und Stressreaktionen während des Alterns zu identifizieren.

Metformin-Behandlung verkürzt Lebensspanne alter Organismen

„Wir konnten in unserer aktuellen Studie wichtige Grenzen für den Einsatz von Metformin als lebensverlängerndes Medikament aufdecken“, sagt Dr. Ermolaeva. Im Gegensatz zu den positiven Langlebigkeitseffekten, wenn jüngere Organismen Metformin erhielten, verkürzte sich die Lebensspanne, wenn Metformin erst im höheren Lebensalter verabreicht wurde. Bisherige Studien, die Hinweise auf eine verlängerte Lebensdauer durch Metformin lieferten, untersuchten in der Regel Tiere, die ab dem jungen Erwachsenen- oder mittleren Alter mit Metformin behandelt wurden. Im Gegensatz dazu haben wir Behandlungsfenster betrachtet, die die gesamte Lebensspanne abdeckten oder auf das frühe oder späte Leben beschränkt waren“. Die Studie verwendete auch ein an den menschlichen Organismus angelehntes Zellkulturmodell des Alterns, um auf zellulärer Ebene Reaktionen auf Metformin beim Menschen mit den organismischen Reaktionen der Würmer vergleichen und bewerten zu können.

Langlebigkeitseffekte von Metformin schwinden mit zunehmendem Alter

Das Forscherteam um Dr. Ermolaeva stellte fest, dass genau dieselbe Behandlung, die bei [Applikation](#) an junge *C. elegans*-Würmer deren Lebensdauer verlängerte, bei Applikation an alte Tiere hochgiftig war und bis zu 80% der [Population](#) innerhalb der ersten 24h nach Behandlung tötete. Die menschlichen Zellen zeigten im Zellkulturmodell durchgängig eine fortschreitende Abnahme der Metformin-Toleranz, wenn sie sich zum Zeitpunkt der Applikation bereits der Seneszenz genähert hatten. Zelluläre Seneszenz bezeichnet einen besonderen Zustand von Zellen in der Zellkultur, bei dem die Fähigkeit zur Zellteilung verloren gegangen ist. Die Forscher brachten den schädlichen Effekt der Metformin-Gabe mit der verminderten Fähigkeit alter Zellen und Nematoden in Verbindung, sich an metabolische Stressoren (wie Metformin) anpassen zu können. Unter diesen Umständen war genau dieselbe Dosis des Medikaments, die bei Applikation an junge Organismen die Langlebigkeit erhöhte, indem sie adaptive Stressreaktionen auslöste, bei Applikation an alte Tieren schädlich, da derartige Schutzsignale nicht mehr aktiviert werden.

Rapamycin vermindert toxische Wirkung von Metformin

Mittels Proteom- und Lipidstoffwechseluntersuchungen zeigte das Forscherteam, dass eine im fortgeschrittenen Alter begonnene Metformin-Behandlung eine Kaskade von Stoffwechseldefekten induziert, die zum tödlichen Verfall der Mitochondrien, zur Erschöpfung von ATP und schließlich zum Zelltod führt. Interessanterweise konnte die toxische Wirkung von Metformin bei alten Tieren durch die gleichzeitige Verabreichung von Rapamycin, einem Immunsuppressivum, reduziert werden. Die Autoren der Studie konnten nachweisen, dass Rapamycin wiederum die ATP-Levels in den Zellen aufrechterhält, die mit Metformin behandelt wurden – eine Möglichkeit, die [Toxizität](#) von Metformin in älteren Organismen zu mildern und damit die Idee von Metformin als Anti-Aging-Medikament weiter voranzubringen.

„Unsere an *C. elegans* und humanen primären Fibroblasten durchgeführte Studie zeigt, dass es eine altersbedingte Abnahme der Metformin-Toleranz gibt, die im späteren Leben zu einer [Toxizität](#) aller getesteten Metformin-Dosen führt. Dies zeigt mögliche Sicherheitsrisiken bei einer späten

Verabreichung von Metformin an Personen ohne Diabetes“, erklärt Dr. Ermolaeva die Ergebnisse, „und wirft Fragen über die Eignung von Metformin als Anti-Aging-Medikament für ältere Menschen ohne Diabetes auf“.

Die vorliegende Arbeit stellt die Umkehrung des positiven Nutzens von Metformin in späten Lebensjahren mit einem Rückgang der wichtigsten Stoffwechselaktivitäten (Mitochondrien, Glykolyse, Lipidumsatz) bei alten Tieren in Verbindung und zeigt darüber hinaus den einzigartigen molekularen und genetischen Mechanismus auf, der den altersspezifischen Nebenwirkungen von Metformin zu Grunde liegt. Die Studie unterstreicht die wachsende Bedeutung personalisierter Ansätze für Langlebigkeitsbehandlungen und hebt hervor, dass mehr Forschung und weitere detaillierte Studien an Säugetieren erforderlich sind, um die Eignung von Metformin als Mittel zur Förderung eines gesunden Alterns bei nicht-diabetischen Menschen zu prüfen.

Publikation

Lilia Espada, Alexander Dakhovnik, Prerana Chaudhari, Asya Martirosyan, Laura Miek, Tetiana Poliezhaieva, Yvonne Schaub, Ashish Nair, Nadia Döring, Norman Rahnis, Oliver Werz, Andreas Koeberle, Joanna Kirkpatrick, Alessandro Ori & Maria A. Ermolaeva. Loss of metabolic plasticity underlies metformin toxicity in aged *Caenorhabditis elegans*. *Nature Metabolism* (2020). DOI: 10.1038/s42255-020-00307-1.

Hintergrundinformation

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena widmet sich seit 2004 der biomedizinischen Alternsforschung. Rund 350 Mitarbeiter aus ca. 40 Nationen forschen zu molekularen Mechanismen von Alternsprozessen und alternsbedingten Krankheiten. Näheres unter <http://www.leibniz-fl.de>.

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 96 selbständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit. Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen – in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Sie unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 20.000 Personen, darunter 10.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 2,1 Milliarden Euro (<http://www.leibniz-gemeinschaft.de>).

Originalpublikation:

Lilia Espada, Alexander Dakhovnik, Prerana Chaudhari, Asya Martirosyan, Laura Miek, Tetiana Poliezhaieva, Yvonne Schaub, Ashish Nair, Nadia Döring, Norman Rahnis, Oliver Werz, Andreas Koeberle, Joanna Kirkpatrick, Alessandro Ori & Maria A. Ermolaeva. Loss of metabolic plasticity underlies metformin toxicity in aged *Caenorhabditis elegans*. *Nature Metabolism* (2020). DOI: 10.1038/s42255-020-00307-1.