Wie tickt die
UHR DES

DER UHRMACHER
Steve Horvath (50) erforscht an der University of California in Los Angeles die Mechanismen des Alterns. Der Humangenetiker und Biostatistiker stieß auf die epigenetische Uhr, als er einen Weg finden wollte, das Leben der Menschen zu verlängern.

LEBENS?

353 Gene verraten, wie alt wir wirklich sind – und wann wir sterben. Gelingt es der Forschung bald schon, unser Erbgut künstlich zu verjüngen?

INTERVIEW: JENS LUBBADEH

FOTO: BORIS SCHMALENBERGER

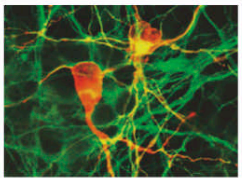
Steve Horvath hat nicht nur eine Methode entwickelt, mit der er das Alter eines Menschen anhand einer Gewebeprobe sehr genau bestimmen kann. Der deutschstämmige Forscher kann damit noch viel mehr tun: der Lebensuhr eines Menschen beim Ticken zusehen. Und vorhersagen, wann sie stillstehen wird.

Herr Horvath, wie alt sind Sie?
Ich bin 50.
Sie sehen jünger aus.
Das ist nett, aber meine Körperzellen sind sogar noch älter: 53.
Wieso das?
Jede Zelle, jedes Organ altert unterschiedlich schnell. Die Leber ist in der Regel älter als das Blut.
Und das können Sie messen?
Ja, ich habe dafür ein Instrument entwickelt: die epigenetische Uhr, die von anderen als Horvath-Uhr bezeichnet wird. Es ist eine Art Erbgutanalyse, mit der ich bestimmte Anhängsel an unserer DNA untersuche, die Methylgruppen. Mit ihnen steuert die Zelle die Aktivität von Genen. Das nennt man Epigenetik. Mit meiner Technik messe ich an genau 353 Stellen der DNA, ob dort eine Methylgruppe vorhanden ist oder nicht. Aus diesem Muster errechnet mein Algorithmus dann das epigenetische Alter.
Aber wieso zeigen die Methylgruppen das Alter eines Menschen an?
Eine mechanische Uhr misst die Bewegung von Zahnrädchen. Die Horvath-Uhr misst das Muster der Methylierung. Dieses Muster entsteht im Laufe unseres Lebens – Methylgruppen können angehängt, entfernt oder verschoben werden. Und aus diesem Muster kann man das Alter des Gewebes ablesen. Ein bisschen so, wie die Ringe eines Baumes sein Alter anzeigen. ▸

LANGE ZUKUNFT
Ein Baby, das heute geboren wird, hat statistisch gesehen etwa 80 Jahre zu leben.

Wie haben Sie das entdeckt?
Durch Zufall kam ich an Methylierungsdaten von einem Kollegen, der an einer ganz anderen Frage arbeitete: Er erforschte die biologischen Gründe der Homosexualität. Sein Projekt scheiterte, aber ich habe schnell erkannt, dass Methylierungsdaten ideal sind, um das Alter zu messen. Allerdings gibt es rund 28 Millionen Stellen im Erbgut, wo eine Methylgruppe auftauchen kann, und nicht alle sind relevant für das Alter. Also habe ich die Muster von 8000 Menschen analysiert und einen Algorithmus nach den Stellen suchen lassen, die am stärksten mit dem Lebensalter zusammenhingen. Am Ende hatte ich 353 Stellen.

Wie genau ist Ihre Lebensuhr?
Ich kann Ihnen aufgrund einer Gewebeprobe mit einer Abweichung von rund vier Jahren Ihr Alter nennen. Sie ist die mit Abstand genaueste Methode zur Bestimmung des biologischen Alters. Für die Analyse eigenen sich die meisten Zellen gut, Blut, Gehirn, Spucke, aber auch Urin funktioniert.



FÜR IMMER JUNG
Körperzellen lassen sich im Labor verjüngen, indem Forscher sie in Stammzellen umwandeln. Bei diesen verjüngten Körperzellen zeigt die Horvath-Uhr wieder null an.

Ein Traum für Kriminologen: etwas Haut vom Tatort – und schon wissen die Polizisten, wie alt der Täter ist.
Genau! Das ist allerdings aufwendig. Ich bin nicht sicher, ob das Verfahren von Polizisten schon angewendet wurde. Aber in Deutschland wird es schon genutzt, um das Alter von Flüchtlingen ohne Pass zu testen.

Sie sagten, Ihr Körper ist drei Jahre älter, als er sein sollte. Das heißt, Sie altern schneller?
Ja, meine Lebensuhr tickt schneller.

Können Sie errechnen, wie lange Sie noch leben werden?
Ja. Aber diese Frage ist für mich persönlich uninteressant.

Die Horvath-Uhr kann also den Todeszeitpunkt eines Menschen berechnen, nur anhand seines Urins?
Genau. Aber die Fehlerrate ist da im Augenblick noch recht hoch, etwa plus/minus acht Jahre. Es gibt bereits gute andere Parameter, um die Lebenserwartung zu bestimmen: Raucherstatus, Drogenmissbrauch, Geschlecht, Bluthochdruck, Übergewicht, Cholesterin, Sport. Im Internet gibt es sogar Rechner, die Ihnen so Ihre Lebenserwartung errechnen.

Aber für all das muss man den Menschen leibhaftig vor sich haben und untersuchen. Sie lesen aus meinem Urin ab, wann ich sterben werde!
Eine epigenetische Uhr ergänzt die klassischen medizinischen Faktoren entscheidend. Und je älter der Mensch ist, desto genauer wird die Vorhersage der Lebenserwartung. Weil unser Lebenswandel Einfluss auf das Methylierungsmuster hat. Stoffwechselabbauprodukte, Entzündungen, Rauchen – all das beeinflusst, ob Methylgruppen an unsere DNA angehängt, entfernt oder verschoben werden. Und im Methylierungsmuster eines 60-Jährigen spiegelt sich all das schon wider und macht die Berechnungen genauer als bei einem Baby, das das alles noch nicht erlebt hat.

Sagt Ihnen die Urinprobe also auch, ob jemand raucht, übergewichtig ist, Bluthochdruck hat und so weiter?
Ja, das manifestiert sich alles in dem Muster. Ich könnte damit recht genau berechnen, wie viele Zigaretten Sie in Ihrem Leben geraucht haben. Aber um Ihr Gewicht zu messen, würde ich natür-

»Die Superalten sind epigenetisch jünger als erwartet.«

lich besser einfach eine Waage nehmen. Und für den Blutdruck ein Blutdruckmessgerät.

Versicherungskonzerne müssen sich nach der Technik ja die Finger lecken.

Ein Versicherer hat meinen Algorithmus tatsächlich schon lizenziert. Ich verdiene daran nichts, das Patent hält meine Universität.

Birgt das nicht Gefahren?

Ich sehe das nicht so. Versicherer stellen ja auch heute schon sehr viele Gesundheitsfragen. Aber es könnte natürlich sein, dass irgendwann einmal Druck auf die Versicherungsnehmer entstehen könnte, einen Methylierungstest machen zu müssen, damit sie überhaupt eine Versicherung bekommen.

LANGE FIT
Manche Menschen laufen mit über 70 Jahren noch Marathon. Das kann das Leben verlängern: Forscher sind sich sicher, dass Sport und Bewegung die epigenetische Uhr langsamer laufen lassen.

Was kostet Ihr Test?

Eine Firma bietet ihn für etwa 300 Dollar an. Ich empfehle jedoch niemandem, diesen Test zu machen – derzeit hat das epigenetische Alter keinerlei klinischen Wert. Es gibt ja keine Pille, um das Altern aufzuhalten.

Was ist an den von Ihnen genutzten 353 Stellen im Erbgut so besonders? Sind das Altersgene?

Man weiß noch nicht so viel über sie. Manche sind an Entzündungsprozessen beteiligt.

Müssten Alternsforscher nicht einfach diese Gene untersuchen, um das Rätsel des Alterns zu lösen?

So einfach ist das nicht. Wir hätten auch 353 ganz andere Stellen nehmen können, an denen Methylgruppen anhaften können, und die Uhr würde ebenfalls funktionieren. Diese Stellen sind nur Repräsentanten eines großen Phänomens im Erbgut, das wir noch nicht verstehen.

Ist die Horvath-Uhr also nur das Zifferblatt der Lebensuhr und nicht ihr Räderwerk?

Sie ist auf jeden Fall das Zifferblatt. Ob sie auch zumindest teilweise das Räderwerk ist, müssen wir erforschen. Die Uhr hilft aber schon jetzt den Alternsforschern, denn sie zeigt an, welche Interventionen die Lebensuhr schneller oder langsamer ticken lassen.

Welche sind das?

Gemüsekonsum, Sport, sogar eine höhere Bildung lassen die Uhr langsamer ticken. Rauchen, Diabetes und Übergewicht hingegen lassen uns schneller altern – alles altbekannte Faktoren. Aber all das sind Assoziationen, wir wissen nicht, ob es hier einen kausalen Zusammenhang gibt.

Und manche Krankheiten lassen die Lebensuhr schneller gehen

Ja, Aids und das Downsyndrom beispielsweise.

Wie sieht's mit Stickoxiden aus? Die sind wegen des Dieselskandals in der Diskussion.

Es gibt Forscher, die die Auswirkungen von Luftverschmutzung aufs Altern untersucht haben. Ergebnis: Abgase lassen die Lebensuhr ein wenig schneller ticken, aber die Effekte sind gering.

Die Forschung glaubte schon einmal, die Lebensuhr entdeckt zu haben: die Telomerlänge.

Ja. Die Telomere sind die Enden der Chromosomen. Bei jeder Zellteilung werden sie etwas kürzer. Man dachte, dass man das Alter der Zellen anhand der Länge der Telomere ablesen könnte. Es zeigte sich aber, dass Telomere kein gutes Maß fürs Altern sind. Die Horvath-Uhr ist viel genauer. ▸

Ihre Uhr funktioniert außerdem in Schimpansen. Auch in anderen Affen?
Leider nein. Das Methylierungsmuster ist für die Arten unterschiedlich. Ich arbeite derzeit an einer Uhr, die in allen Säugetieren funktioniert. Wir wollen damit verstehen, warum etwa eine Maus nur drei Jahre lebt, eine gleich große Fledermaus jedoch 40 Jahre schafft.

Wie kann man die Lebensuhr zurückdrehen?
Man kann Körperzellen verjüngen, indem man sie in Stammzellen verwandelt, also in jene Zellen, die sich in jede Gewebeform verwandeln können – wie in einem frühen Embryo. Der Nobelpreisträger Shin'ya Yamanaka hat gezeigt, wie das geht: Man muss dazu vier spezielle Gene in eine Körperzelle einschleusen, dann verwandelt sie sich wieder in eine Stammzelle. Wenn Sie das mit der Hautzelle eines 50-Jährigen machen, zeigt die Horvath-Uhr für diese Zelle anschließend null an.

Also könnte man Menschen verjüngen?
Nein, denn Stammzellen bergen leider ein Krebsrisiko, man kann sie nicht einfach jemandem einschleusen. Forscher versuchen, das Yamanaka-Verfahren so zu verändern, dass es die Nebenwirkungen verliert. Ich halte das für die am meisten Erfolg versprechende Methode, uns zu verjüngen.

Ein Schweizer Forscher versuchte gerade, die Lebensuhr zurückzudrehen. Mit dem Blut junger Mäuse hat sein Team alte Mäuse verjüngt. Nun hat er diese »Dracula-Therapie« an 18 Alzheimer-Patienten ausprobiert – mit dem Blut junger Menschen. Haben Sie das Körperalter der Patienten gemessen?
Ich stehe mit der Gruppe im Austausch. Meiner Meinung nach ist die Probandenzahl noch zu niedrig, um gesicherte Ergebnisse zu bekommen. Aber ich arbeite gerade an der epigenetischen Maus-Uhr und bin gespannt darauf, die verjüngten Mäuse aus der Schweizer Studie zu messen.

Was sagt Ihnen Ihr Gefühl, was dabei herauskommen wird?
Ich glaube, dass die »Dracula-Therapie« die epigenetische Uhr zurückdrehen kann, aber der Effekt wird wohl eher schwach sein. Ein Doktorand hat gerade herausgefunden, dass das junge Blut ein Enzym beeinflusst, das wichtig für die Methylierung der DNA ist.

Das Diabetes-Medikament Metformin und das Immunsuppressivum Rapamycin werden als Anti-Aging-Mittel gehandelt. Drehen sie die Horvath-Uhr zurück?
Bei Rapamycin gibt es erste Hinweise auf einen verjüngenden Effekt in Hautzellen, aber wahrscheinlich nicht in allen Zellen. Der Stoff verursacht außerdem Nebenwirkungen und wäre für die meisten Menschen keine gute Substanz, um das Altern zu bremsen. Mit der Horvath-Uhr kann man übrigens generell die Effekte vieler Therapien analysieren, etwa die von Hormongaben. Derzeitige Methoden bergen noch viele Risiken. Vielleicht lässt sich die Horvath-Uhr anwenden, um sicherere zu entwickeln.

Die Französin Jeanne Calment hält den Altersrekord mit 122 Jahren. Was zeigt die Horvath-Uhr bei solchen Superalten an?
Ich habe 30 Gewebeproben einer verstorbenen 112-Jährigen ausgewertet: Alle Gewebe waren epigenetisch gesehen deutlich jünger, am jüngsten war das Kleinhirn. Bei lebenden 105-Jährigen verhielt es sich genauso, ebenso bei deren Kindern. Dies zeigt: Die Superalten sind epigenetisch jünger als erwartet.

Was glauben Sie, wie alt Menschen werden können?
Ich glaube, dass Menschen älter werden können als 122 Jahre. Wir werden bald 130-Jährige erleben, wenn auch nur sehr selten. 200 Jahre ginge wohl nicht ohne medikamentöse Behandlung. Aber auch die werden wir irgendwann haben. Und bei

5 %
der Menschen
haben eine geringere Lebenserwartung als andere. Der Grund dafür: Ihre Körperzellen altern schneller, und damit liegt ihr epigenetisches Alter über dem ihrer Lebensjahre.

LANGES LEBEN
Bisher wurde kein Mensch so alt wie Jeanne Calment. Sie war 122 Jahre alt, als sie 1997 starb. Calment wirkte noch im hohen Alter fitter als viele 85-Jährige.

»Ich setze alles daran, das Altern wissenschaftlich zu bekämpfen.«

Krebszellen habe ich mit meiner Uhr schon mal ein Alter von 250 Jahren gemessen.

In Deutschland war schon die Rente mit 67 ein heikles Thema. Was wäre wohl los bei der Rente mit 167?

Jeder Mensch sollte selbst entscheiden können, wann er in Rente gehen will. Ich möchte nicht, dass Krankheiten die Leute dazu zwingen. Unsere Sozialsysteme wären finanziell in einer viel besseren Lage, wenn weniger Menschen frühzeitig aufhören müssten.

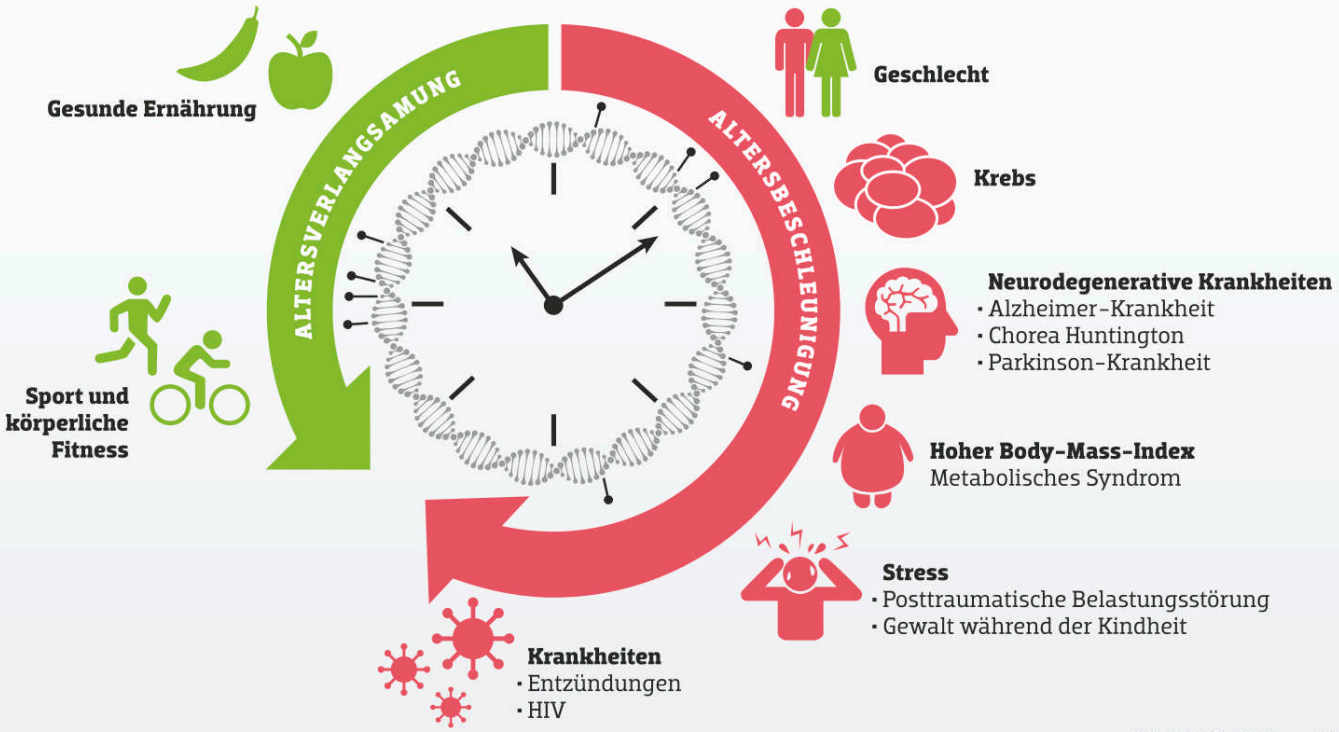
Wir haben immer mehr Burn-out-Fälle. Was ist gewonnen, wenn Leute 200 Jahre leben, aber schon mit 45 ausgelaugt sind?

Der frühe Tod ist keine akzeptable Therapie gegen Burn-out. Im Gegenteil. Ein langes und gesundes Leben bietet die beste Chance, interessante Berufe zu erlernen und sein volles Potenzial zu entfalten. Der 45-Jährige mit Burn-out könnte dann seinen ungeliebten Job verlassen und ein neues Leben beginnen. Eine längere Lebensdauer würde die Leute freier machen.

Macht Ihnen selbst das Altern zu schaffen?

Ich akzeptiere es stoisch. Es ist Teil unserer Existenz. Trotzdem setze ich alles daran, das Altern wissenschaftlich zu bekämpfen. Und zwar mit Methoden, bei denen man beweisen kann, dass sie wirklich helfen. ■

An der Uhr des Lebens drehen

MUSTER AUF DEN GENEN Ernährung, Rauchen, Infektionen – all das sind Faktoren, die beeinflussen, ob an unsere DNA Methylgruppen angehängt, verschoben oder entfernt werden. Diese chemischen Anhängsel steuern die Aktivität unserer Gene. An dem Methylierungsmuster lässt sich das **biologische Alter** einer Zelle ablesen, das Instrument dafür nennen Fachleute nach seinem Entdecker Horvath-Uhr. Ernährung und Sport lassen diese epigenetische Uhr langsamer ticken, wir leben länger. Durch Krankheiten oder Stress tickt sie schneller, und die Lebenserwartung ist kürzer.

WAS MACHT ÄLTER UND WAS HÄLT JUNG?