

Pressemitteilung

22. September 2022

Wie hängen Entzündung, Altern und Diät zusammen? Systemisches Regulationsnetzwerk erstmals beschrieben

Eine leichte, andauernde Entzündung im Gewebe gilt als eine der biologischen Merkmale des Alterungsprozesses beim Menschen – und zugleich als Risikofaktor für Krankheiten wie Alzheimer oder Krebs. Prof. Dr. Francesco Neri und Dr. Mahdi Rasa vom Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena ist es erstmals gelungen, das Regulationsnetzwerk, das die allgemeine, organübergreifende Entzündungsreaktion befeuert, auf molekularer Ebene zu beschreiben. Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass eine reduzierte Ernährung diesen Regulationskreislauf beeinflussen und die Entzündung dadurch dämpfen kann.

Jena. Eine Entzündung ist eine Immunreaktion des Körpers, die an sich nützlich ist: Unser Immunsystem bekämpft dadurch Krankheitserreger oder entfernt geschädigte Zellen aus dem Gewebe. Haben die Immunzellen ihre Arbeit getan, legt sich die Entzündung: Die Infektion ist ausgestanden, die Wunde geheilt. Anders als solche akuten Entzündungen ist die altersbedingte chronische Entzündung nicht lokal oder auf ein Organ begrenzt. Das angeborene Immunsystem fährt insgesamt seine Aktivität hoch, die Folge ist eine niedrigschwellige Dauerentzündung. Diese wird auch als Entzündungsaltern (oder inflammaging) bezeichnet.

Altersbedingte chronische Entzündung schadet der Gesundheit

Die unterschwellige Entzündung hat Folgen für die Gesundheit: „Wenn Immunzellen ununterbrochen aktiviert werden, kann das zu deren Erschöpfung führen, was bei einer Infektion für Probleme sorgt, weil die Immunantwort möglicherweise nicht ausreichend ist. Die altersbedingte Entzündung spielt auch bei der Krebsentstehung eine Rolle. In entzündetem Gewebe lässt sich nämlich eine verstärkte Zellvermehrung beobachten“, erläutert Prof. Dr. Francesco Neri, der bis Ende 2021 die Forschungsgruppe „Epigenetik des Alterns“ am Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena geleitet hat. Mittlerweile lehrt und forscht der Biologe an der Universität Turin, Italien.

Wie hängen Alterung, Entzündung und Ernährung miteinander zusammen?

Zusammen mit Dr. Mahdi Rasa und weiteren Kollegen am FLI hat er in einer Studie an Mäusen untersucht, wie die Entzündung, die den Alterungsprozess begleitet, durch Gene reguliert und aufrechterhalten wird – und ob eine reduzierte Ernährung dieses Regulationsnetzwerk beeinflusst und die Entzündung dämpfen kann. Tatsächlich haben Studien in den letzten beiden Jahrzehnten gezeigt, dass verschiedene Tiere – von Fliegen über Würmer und Nager bis hin zu Affen – länger leben, wenn sie eine Diät erhalten, bei der die Kalorienaufnahme reduziert ist. Wenn Mäuse beispielsweise 30 Prozent weniger Futter bekommen, sind sie fitter, aktiver und leben drei bis vier Monate länger. Das entspricht einer Verlängerung der Lebensspanne um 10 bis 15 Prozent. Auch bei Menschen wurde eine Verbesserung der Gesundheit beobachtet. Bekannt ist außerdem, dass Entzündungsreaktionen durch diese Ernährungsweise vermindert werden können. Wie aber Entzündung, Altern und Diätrestriktion auf molekularer Ebene im Einzelnen reguliert werden und miteinander in Zusammenhang stehen, ist bisher nicht verstanden.

Rückkopplungs-Kreislauf hält Entzündung am Laufen

Für ihre aktuelle Studie, die kürzlich in der Fachzeitschrift *Cell Reports* erschienen ist, haben die FLI-Forscher zunächst vier Monate alte Mäuse mit älteren Mäusen (22 Monate) verglichen. Anders als bei vorangegangenen Studien wurde dabei die Aktivität der Gene nicht nur für ein Organ, sondern für viele verschiedene Gewebe parallel gemessen: Blut, Gehirn, Herz, Niere, Leber, Lunge, Muskel, Haut. „Es war unsere Priorität genau jene Signalwege zu untersuchen, die in allen Geweben an der Entzündungsreaktion beteiligt sind. Wir wollten das Entzündungsaltern auf einer systemischen Ebene verstehen“, erläutert Neri. „Herausgefunden haben wir, dass der Entzündungszustand bei gealterten Mäusen dadurch charakterisiert ist, dass Gene hochreguliert sind, die für Rezeptoren des angeborenen Immunsystems kodieren. Diese Hochregulierung führt wiederum zur Aktivierung einer Reihe von Genen, die die Interferon-Produktion regulieren. Und diese Gene aktivieren wiederum weitere, die entzündungsfördernde Zytokine produzieren. Außerdem aktivieren sie Stat1, eine Art Hauptschalter für die Regulation von Genen, die mit Entzündungsprozessen assoziiert sind – man kann also von einer positiven Rückkopplung sprechen, die den Entzündungszustand aufrechterhält.“ Damit sind die Jenaer Forscher die Ersten, die das organübergreifende und somit systemische Regulationsnetzwerk beschreiben (siehe Abbildung unten). Aber kann dieser Kreislauf durch eine reduzierte Kalorienzufuhr unterbrochen werden?

Ob kurz oder lang – kalorienreduzierte Diät hat positive Wirkung auf die meisten Organe

Um diese Frage zu beantworten, haben Neri und Rasa die Genexpression in den Organen von zwei weiteren Gruppen von Nagern untersucht: Mäuse, die fast ihr ganzes Leben lang 30 Prozent weniger Nahrung erhielten (4 bis 22 Monate alt) und solche, die nur am Ende ihres Lebens für zwei Monate unter diesen Bedingungen gehalten wurden. Ob kurz- oder langfristige Diät, insgesamt hatte sie einen positiven Effekt auf alle untersuchten Organe – mit Ausnahme des Herzens.

Systemisches Regulationsnetzwerk bietet Ansatzpunkte für Therapien

Mit ihrer Arbeit liefern die beiden Alternsforscher auch Ansatzpunkte für zukünftige medikamentöse Therapien für die altersbedingte chronische Entzündung. „Das Gen TLR4 ist beispielsweise eine wichtige und gut erforschte Komponente des von uns beschriebenen Regulationsnetzwerks. Das Gen kodiert für einen bestimmten Rezeptor des angeborenen Immunsystems“, erklärt Mohammad Mahdi Rasa, der die Genaktivität im Rahmen seiner Doktorarbeit analysiert hat. „Dieser Rezeptor funktioniert wie ein SOS-Signal. Darauf können wir verzichten, denn eigentlich sind ja gar keine Krankheitserreger zu bekämpfen. Das heißt, wenn es die Möglichkeit gäbe, das Gen herunterzuregulieren, könnten wir die altersbedingte chronische Entzündungsreaktion abmildern.“

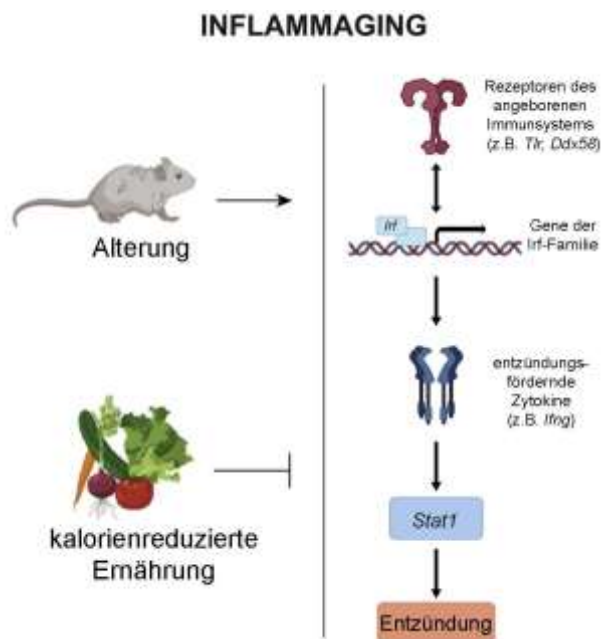
Eine weitere, viel diskutierte Möglichkeit der Intervention ist die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln wie Vitaminen oder Probiotika mit dem Ziel, die Zusammensetzung der Mikroorganismen im Verdauungstrakt zu beeinflussen. „Die kalorienreduzierte Diät scheint das Mikrobiom zu verändern, was die Entzündungsreaktion dämpft. Wenn auch Nahrungsergänzungsmittel die Mikroorganismen beeinflussen, dann könnten wir dieselben positiven Effekte möglicherweise auch ohne kalorienreduzierte Diät

erzielen.“ Dies sei im Moment aber noch Spekulation, weiß Francesco Neri. „Die daran beteiligten Prozesse müssen wir erst besser verstehen.“

Publikation

Inflammaging is driven by upregulation of innate immune receptors and systemic interferon signaling and is ameliorated by dietary restriction. Seyed Mohammad Mahdi Rasa, Francesco Annunziata, Anna Krepelova, Suneetha Nunna, Omid Omrani, Nadja Gebert, Lisa Adam, Sandra Käppel, Sven Höhn, Giacomo Donati, Tomasz Piotr Jurkowski, Karl Lenhard Rudolph, Alessandro Ori, Francesco Neri. Cell Reports 2022, 39 (13)
doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111017

Bildmaterial



Eine kalorienreduzierte Ernährung kann bei Mäusen den Rückkopplungs-Kreislauf, der die altersbedingte Entzündung (Inflammaging) am Laufen hält, unterbrechen. (Quelle: FLI / F. Neri & M. Rasa)

Kontakt

Kristina Vaillant
Managerin Kommunikation
Tel.: 03641-65-6373
E-Mail: presse@leibniz-fli.de

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 altersbedingten Krankheiten. Näheres unter www.leibniz-fli.de.

Die **Leibniz-Gemeinschaft** verbindet 97 eigenständige 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. Die Leibniz-Institute 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 20.500 Personen, darunter 11.500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Das Finanzvolumen liegt bei 2 Milliarden Euro. (www.leibniz-gemeinschaft.de).