

Eine Revolution des Alterns: Die neue Biogerontologie und ihre Implikationen

David Gems

Contribution to: "Länger leben? Philosophische und biowissenschaftliche Perspektiven" (Longer Life: Biological, Medical and Philosophical Perspectives). Eds: Sebastian Knell, Marcel Weber. Surhkamp Verlag, 2009.

Zusammenfassung

Bis vor kurzem war die Biologie des Alterns, ähnlich wie das Bewusstsein, ein uneinnehmbares Problem. Altern war für die Biologie ein verwirrendes Labyrinth verschiedener Zerfallsprozesse innerhalb derer es nicht möglich war, Primärursachen zu lokalisieren. Doch etwa vor 15 Jahren entstand mit einigen Entdeckungen über die Genetik des Alterns eine erstaunliche Vorwärtsbewegung in der Biogerontologie (der Erforschung der Biologie des Alterns). Besonders Untersuchungen an langlebigen Mutanten einiger einfacher Organismen, darunter der winzige Nematode (Fadenwurm) *Caenorhabditis elegans*, führten zur Beschreibung einiger Gene und biochemischer Signalwege, die das Tempo des Alterns kontrollieren. Neuere Arbeiten zeigen, dass einige dieser Alterungs-Kontrollmechanismen auch in höheren Tieren vorkommen, vermutlich auch beim Menschen. Wenn wir weiterhin solche Fortschritte in der Altersforschung machen, werden wir schon bald endlich über ein echtes Verständnis der Biologie dieser wichtigen Determinanten der *Conditio humana* verfügen. Wie leicht dieses Wissen in Behandlungen gegen das Altern umsetzbar sein wird ist momentan noch unklar. Jedoch haben Wissenschaftler bei Tiermodellen erstaunliche Erfolge mit verlängerten Lebensspannen sowie auch mit dem Aufschub der Altersgebrechlichkeit und Alterskrankheiten erzielt. Diesem letzteren Befund kommt eine kritische Bedeutung zu, denn er zeigt, dass biologisches Altern ein effektiver Angriffspunkt zur Prophylaxe altersbedingter Krankheiten darstellt. Beim Menschen sind dies einige der am meisten gefürchteten Krankheiten der industrialisierten Welt, etwa Herz-Kreislauf Krankheiten, Typ II Diabetes, neurodegenerative Krankheiten wie die Alzheimersche und die Parkinsonsche Krankheit, und Krebs. Dies sind aufregende Perspektiven, doch manche sagen, wir sollen mit unseren innigsten Wünschen sorgsam umgehen. Seit dem Beginn der Kultur haben wir nach Mitteln gegen das Altern gesucht, doch wäre ihre Entdeckung eine gute Sache? Aufgrund der Aussichten auf den mir der Behandlung des Alterns verbundenen Nutzen beim Schutz vor Krankheiten und der Vermeidung menschlichen Leidens sollten wir diese Ziele sicherlich weiter verfolgen. Dennoch weisen neuere Studien darauf hin, dass Behandlungen des Alterns zwar die Häufigkeit von altersbedingten Krankheiten in jedem Alter herabsetzen, aber das auf das ganze Leben bezogene Krankheitsrisiko unverändert lassen würden. Diese Befunde deuten auf eine zunehmend drängende Frage hin: Welches sollten die Ziele der Biogerontologie sein?

Die neue Biologie des Alterns

Biogerontologie oder die Biologie des Alterns ist eine noch junge, aber sehr vitale Disziplin.¹ Sie war bisher eher ein lockerer Verbund von Fragmenten eines Forschungsgebiets als eine vereinheitlichte Disziplin, aber in ihren Ansätzen beginnen sie sich allmählich zu einer solchen zusammenzuraffen. Manche Bereiche der Biogerontologie sind schon älter, darunter einige todgeweihte Theorien wie die Theorie der Lebensgeschwindigkeit². Dagegen sind andere Bereiche wie etwa die Genetik des Alterns im Aufschwung begriffen. Ein Grund

¹ Für umfassende Darstellungen des Gebiets siehe z.B. Austad (1999), Finch (1990).

² *Anm. d. Übers.:* Diese Theorie besagt, dass die Lebensdauer eines Lebewesens durch eine bei der Geburt festgelegte Quantität von »Lebensenergie« sowie die Geschwindigkeit der Lebensvorgänge bestimmt wird.

dafür, warum die Erforschung des Alterns so fragmentiert ist liegt darin, dass jede existierende Disziplin innerhalb der Biologie ihre eigen Subdisziplin hat, die sich mit dem Altern beschäftigt. Evolutionsbiologen fragen: Warum hat die Evolution Lebewesen hervorgebracht, die altern? Genetiker fragen: Wie bestimmen Gene das Altern? Biochemiker fragen: Welche biochemischen Vorgänge kontrollieren den Alterungsprozess? Um die Leserin oder den Leser an die Biogerontologie heranzuführen, werde ich im Folgenden einige Beispiel zentraler Forschungsfragen geben, die in verschiedenen Teilen des Gebiets bearbeitet werden.

Vergleichende Biologie: Wie unterscheiden sich verschiedene Arten in Bezug auf das Altern?
Obwohl die Anatomie und der Lebenszyklus zahlloser Arten von Tieren, Pflanzen, Pilzen und Mikroben sehr detailliert beschrieben worden sind, ist die verfügbare Information über das Altern in den meisten Fällen relativ spärlich. Dies ist sehr bedauerlich, denn die großen Unterschiede, die es zwischen verschiedenen Arten bezüglich des Alterns gibt, bilden einen der bemerkenswertesten Aspekte der vergleichenden Biologie. Beispielsweise altern verschiedene Säugetiere mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit. Dies bedeutet, dass verschiedene Tiere die Altersschwäche sowie verschiedene altersbedingte Krankheiten mit sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit ausbilden und entsprechend auch sehr unterschiedliche Lebensdauer aufweisen. Diese Unterschiede machen sich sogar unter Bedingungen bemerkbar, die für das Überleben ideal sind, das heißt wenn alle anderen Todesursachen wie Räuber, Unterernährung und Verletzungen ausgeschlossen sind. Beispielsweise beträgt die maximale Lebensdauer der Standard-Labormaus nur 4 Jahre, während Menschen bis zu 122 Jahre alt werden können. In gewisser Weise ist das erstaunlich, denn beide sind aus ähnlichen Zellen und Organen aufgebaut und besitzen eine ähnliche Anatomie und Physiologie; Beide bestehen aus Haut, Blut, Knochen und haben ein Herz, eine Leber, Nieren usw. die auf eine ähnliche Weise funktionieren. Warum also altern sie so unterschiedlich schnell? Sogar unser nächster Verwandter im Tierreich, der gemeine Schimpanse, zeigt mit nur 74 Jahren eine sehr verschiedene Lebensdauer. Dies zeigt, dass sich die Lebensdauer auch in sehr stark verwandten Arten unterscheiden kann. Es gibt Säugetiere, die noch wesentlich länger leben als der Mensch. Der Grönlandwal kann beispielsweise mehr als zwei Jahrhunderte leben (George et al. 1999). Dies zeigt auf, dass die menschliche Lebensdauer nicht irgendeine Obergrenze für Säugetiere markiert, und das ist gut zu wissen. Aus einer erweiterten Perspektive zeigt die auffällige Variation in der Lebensdauer zwischen verschiedenen Arten, dass das Altern wie andere Merkmale auch der Evolution unterliegt und sich evolutionär relativ schnell ändern kann. Es zeigt auch, dass Altern genau wie andere Merkmale durch Gene kontrolliert wird.

Bei den niederen Tieren vermitteln unübliche Alterungsabläufe weitere Einsichten in die Natur des Alterns. So lassen sich zum Beispiel manchmal auffällige Unterschiede zwischen Individuen derselben Art beobachten. Betrachten wir einmal den Nematoden (Fadenwurm) *Strongyloides ratti*, über den ich etwas geforscht habe. Diese ungewöhnliche Kreatur weist zwei verschiedene Adultformen auf, von denen eine frei in Böden lebt, während die andere im Inneren von Ratten zu Hause ist. Die freilebende Form altert und stirbt innerhalb von nur fünf Tagen, während die parasitäre Form mehr als ein Jahr alt werden kann. Dies entspricht einem 80-fachen Unterschied in der Lebensdauer (Gardner et al. 2006). Verblüffenderweise sind die beiden Formen genetisch identisch, was eindrucklich die hohe phänotypische Plastizität im Altern illustriert. Diese Art von Plastizität kann auch beim Menschen beobachtet werden, wo Frauen im Durchschnitt 4-6 Jahre länger leben als Männer (vermutlich wegen der Wirkung männlicher Geschlechtshormone). Was noch viel erstaunlicher ist: Manche einfachen Tieren zeigen überhaupt keine Alterserscheinungen; sie sind potenziell unsterblich. Dies scheint bei den meisten Hohltieren der Fall zu sein, etwa bei der winzigen tentakelbewehrten Süßwasser-Hydra. Sorgfältige Langzeit-Beobachtungen konnten bei diesen Tieren keinerlei Anzeichen von Altern feststellen (Martínez 1998). Dies lässt den Schluss zu, dass Altern keine

unvermeidbare Eigenschaft von Organismen darstellt. Doch weshalb tritt diese Eigenschaft in manchen Arten auf und in anderen nicht?

Evolutionbiologie: Wofür ist altern gut?

Die meisten Tierarten altern, besonders die höheren Tiere, und die Variation in der Geschwindigkeit des Alterns zeigt, dass diese Geschwindigkeit der Evolution unterliegt. Dadurch stellt sich die folgende Frage: Trägt das Altern in irgendeiner Weise zur organismischen Fitness bei? Schließlich tragen die meisten Merkmale eines Organismus etwas zur Fitness bei: Wir wissen zum Beispiel wofür Augen, ein Fell oder Zähne gut sind, aber wie steht es mit dem Altern? Wofür ist es gut? Folgt aus seiner Existenz nicht, dass es einen Zweck im Sinne eines Beitrags zur biologischen Fitness haben muss? Eine frühere Theorie hat dies behauptet. Alfred Russel Wallace, ein Zeitgenosse Charles Darwins, machte den Vorschlag, dass Altern dem Überleben der Art dient, indem es alte und verbrauchte Individuen ausmerzt und sie davon abhält, mit ihren eigenen Nachkommen um begrenzte Ressourcen zu konkurrieren. Diese Idee hält jedoch keiner kritischen Überprüfung stand. Die natürliche Selektion wird unter den meisten Bedingungen solche Individuen bevorzugen, die sich weigern, sich großzügig aus dem Rennen zu nehmen und es vorziehen, weiter zu leben und sich zu reproduzieren. Wofür also ist altern gut? Die richtige Antwort muss traurigerweise lauten: Für nichts.

Eine Schlüsselidee der modernen Evolutionstheorie des Alterns geht auf den Genetiker J.B.S. Haldane und das Jahr 1941 zurück, als Haldane über die neurodegenerative Erbkrankheit Chorea Huntington nachdachte. Das Ungewöhnliche an dieser Krankheit liegt darin, dass sie relativ häufig ist, obwohl sie durch eine dominante Mutation (Genveränderung) verursacht wird. Das heißt, dass eine mutierte Kopie des Gens ausreicht, um die Krankheit auszulösen. (Die meisten Gene sind in doppelter Ausfertigung vorhanden, und die meisten Mutationen sind rezessiv, so dass eine normale Kopie des Gens ausreicht, um die Funktion zu gewährleisten). Die Krankheit bricht außerdem relativ spät erst aus; sie macht sich bei den meisten Leuten erst in den Dreißigern bemerkbar. Haldane zog den Schluss, dass der Grund, warum sich die Mutation in der Population halten kann darin zu suchen ist, dass ihre Träger zum Zeitpunkt, wenn die Krankheit ausbricht, bereits Kinder haben, denen sie die Huntington-Mutation in 50% der Fälle weitervererben. Doch Haldane machte noch eine weitere, einfallsreiche Feststellung. Er erkannte, dass der hartnäckige Fortbestand der Huntington-Mutation ein neues evolutionäres Prinzip enthüllt: Die Kraft, mit der die natürliche Selektion Mutationen mit schädlichen Wirkungen aus der Population entfernt nimmt mit zunehmendem Alter ab. Je später die Wirkung einer Mutation eintritt, umso schwächer wird die natürliche Selektion dagegen sein. Daraus folgt, dass alle Arten spät wirkende schädliche Mutationen anhäufen werden. Theoretisch kann dieser Effekt den Alterungsprozess erklären: Er ist die Summe aller schädlichen Wirkungen dieser akkumulierten schädlichen Mutationen, die spät wirken.

Seit Haldane hat sich die Evolutionstheorie des Alterns weiter entwickelt. Viele Gene haben nicht nur einen sondern viele phänotypische Effekte, die sich zu verschiedenen Zeiten im Lebenszyklus manifestieren können. Mutationen in solchen Gene können vielfältige Auswirkungen haben – ein Phänomen, das Genetiker als "Pleiotropie" bezeichnen. Eine Möglichkeit ist, dass manche pleiotropische Mutationen sowohl nützliche als auch schädliche Auswirkungen haben können. Peter Medawar bemerkte, dass Mutationen, die sich in den frühen Lebensabschnitten positiv und in den späten Abschnitten negativ auf die Fitness auswirken, insgesamt vorteilhaft sein können. Es könnte also von den frühen guten und späten schlechten Folgen ein Nettovorteil übrig bleiben.³ Diese Theorie, die manchmal als "antagonistische Pleiotropie" bezeichnet wird (Williams 1957), hat einige Labortests gut bestanden (Partridge und Gems 2002).

³ *Anm. d. Übers.* Der englische Originaltext spricht hier von einem "trade-off" – ein Ausdruck, der notorisch schwierig zu übersetzen ist.

Die Evolutionstheorie des Alterns hat tiefgehende Implikationen für den Sinn des menschlichen Alterns, darunter auch düstere. Das Altern und die Krankheiten (und Tod), die es mit sich bringt, werden für viele von uns das schlimmste sein, was wir erleben werden; das und was es unseren Liebsten antut. Die Evolutionstheorie streut noch Salz in diese Wunden indem sie uns lehrt, dass der Alterungsprozess überhaupt keinen guten Zweck im Zyklus des Lebens erfüllt. Dazu kommt noch, dass es im Wesentlichen eine Erbkrankheit ist die jeden betrifft und auch in jedem Fall tödlich verläuft. Wenn dieser Gedanke für manche schwer nachvollziehbar ist, so mag dies daran liegen, dass das Wort "altern" mehrere Bedeutungen annehmen kann. Das Altern eines Menschen kann einmal als die Summe aller guten und neutralen Reifungsvorgänge angesehen werden (zum Beispiel weiser zu werden), und einmal als die schädlichen Zerfallserscheinungen, die zu Behinderung, Krankheit und zum Tod führen (Seneszenz). Aufgrund einer Konvention wird Altern im letzteren Sinn von Ärzten nicht als Krankheit anerkannt, doch aus einer biogerontologischen Perspektive (einschließlich der evolutionstheoretischen) kann man es kaum anders sehen (Caplan 2005).⁴

Auf der anderen Seite macht die Evolutionstheorie aber auch klar, dass die Existenz von Altern keinesfalls auf die Unmöglichkeit, ein biologisches System zeitlich unbegrenzt aufrecht zu erhalten, zurückzuführen ist; Altern ist vielmehr das Ergebnis verhältnismäßig trivialer Umstände des Evolutionsprozesses. Die deutlichen Unterschiede in der Lebensdauer auch zwischen nahe verwandten Arten implizieren, dass es relativ wenige Einschränkungen der Evolution von Altern und Lebensdauer gibt: diese evolvieren leicht und schnell, wenn sich die Selektionsbedingungen ändern. Diese evolutionäre Plastizität legt es nahe, dass wenn wir erst einmal verstehen, wie Gene das Altern kontrollieren, wir auch herausfinden werden, wie es sich relativ leicht manipulieren lässt.

Genetik: Kontrollieren Gene das Altern, und wenn ja: Welche?

Was würde es heißen, zu verstehen wie Gene das Altern kontrollieren? Um das Leben zu verstehen muss man die Zelle verstehen, die das wichtigste Bauelement lebender Organismen bildet. Der menschliche Körper besteht zum Beispiel aus etwa 50 Billionen (oder 50 Millionen Millionen) Zellen. Eine typische tierische Zelle, die etwa einen Durchmesser von 0,01 mm aufweist, ist eine immens komplexe, sich selbst replizierende molekulare Maschine. Ein großer Teil der zellulären Maschinerie besteht aus Tausenden von verschiedenen Proteinbestandteilen, von denen jeder eine spezifische Funktion im Lebensprozess ausübt, zum Beispiel in der Bereitstellung von Energie, chemischer Synthese, oder Wartung der Zelle. Die Information zur Herstellung jedes Proteinmoleküls ist in einem Gen enthalten, das aus DNA (Deoxyribonukleinsäure) besteht.

Eines der Ziele der Genetik besteht darin, zu verstehen, wie Merkmale durch Gene und die Proteine, für die sie kodieren, kontrolliert werden. Beispielsweise ist unsere Augenfarbe ein genetisch bestimmtes Merkmal. Variation in der Augenfarbe wird durch unterschiedliche Mengen von Pigment (darunter das Melanin) in der Iris hervorgerufen. Gene, die die Augenfarbe kontrollieren, kodieren für Proteine (genauer gesagt: Enzyme), die an der Synthese der Iris-Pigmente mitwirken. Im Prinzip könnte man die Biologie der Augenfarbe verstehen, indem man die Gene identifiziert, die dieses Merkmal kontrollieren. Indem wir den genetischen Code solcher Augenfarbe-Gene lesen, können wir die Identität der Enzyme feststellen, für die sie kodieren, und ihre Funktion ermitteln (d.h., wie sie die Menge der Augenpigmente kontrollieren). Zu verstehen, wie Gene Merkmale kontrollieren heißt also, die molekulare Maschinerie des Lebens zu kennen. Dieses Wissen kann dazu verwendet werden, die Maschinerie zu manipulieren; wir könnten zum Beispiel Wirkstoffe entwickeln, die die Eigenschaften der Augenpigment-Enzyme modifizieren. Dies könnte im Prinzip verwendet werden, um Augenfarben zu ändern (was durchaus seinen Nutzen haben könnte, z.B. bei der Behandlung von Albinismus). Die meisten pharmazeutischen Wirkstoffe arbeiten auf diese Weise: Sie ändern die Funktionsweise von Proteinen.

⁴ Vgl. den Beitrag von Thomas Schramme in diesem Band.

Genetiker benutzen häufig solche Organismen, mit denen es sich im Labor leicht arbeiten lässt, so genannte Modellorganismen, um herauszufinden, wie Gene Merkmale kontrollieren. Zu diesen Modellorganismen zählen etwa das Bakterium *Escherichia coli*, der Nematode *Caenorhabditis elegans*, die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, und die Maus *Mus musculus*. Ein Ausgangspunkt für viele genetische Studien ist die Isolation von Mutanten oder Stämmen mit Veränderungen in den Genen, die die fraglichen Merkmale betreffen. Dieser genetische Ansatz wird schon seit mehr als einem Jahrhundert verwendet, um zu untersuchen, wie Gene viele Aspekte lebender Wesen beeinflussen, darunter Entwicklung, Morphologie und Verhalten.

Dieser Standardansatz in der Genetik wurde erst spät zur Erforschung des Alterns angewendet. Den Anfang machte *C. elegans*, ein ziemlich langweiliger bodenbewohnender Fadenwurm, der mit bloßem Auge kaum zu sehen ist (Adulte wachsen zu einer Länge von etwa 1,2 mm heran). Aber dieser Wurm ist ein billiges und vielseitig einsetzbares Labortier. Zur Erforschung von Alterungsprozessen eignet es sich hervorragend, weil es innerhalb von 2-3 Wochen altert und stirbt, was für Biogerontologen sehr praktisch ist.

Die ersten langlebigen *C. elegans*-Mutanten wurden von Michael Klass im Jahre 1983 isoliert (Klass 1983), jedoch wurde die volle Bedeutung dieser Arbeit erst etwa eine Dekade später erkannt. Seither wurde eine ganze Reihe von Genen identifiziert, die die Geschwindigkeit des Alterns beeinflussen. Es stellte sich heraus, dass ähnliche Gene wie diejenigen, die das Altern in *C. elegans* kontrollieren, auch in anderen Organismen wie Fruchtfliegen und Mäusen existieren und dort auch die gleiche Rolle spielen (Kenyon 2005). Die Effekte mancher Mutationen sind eindrucklich; beispielsweise erhöhen Mutationen im Gen *age-1* die Lebensdauer von *C. elegans* fast um das Zehnfache (Ayyadevara et al. 2008), und Mutationen im *Prop-1* Gen der Maus erhöhen die Lebensdauer der Maus um bis zu 80% (Brown-Borg et al. 1996).

In den letzten 15 Jahren haben wir einen wahren Goldrausch in der Genetik des Alterns erlebt, der viel zur Aufklärung der Biologie des Alterns beigetragen hat. Eine Anzahl von Kontrollsystemen, die die Geschwindigkeit des Alterns regulieren, wurden identifiziert, zum Beispiel der Insulin/IGF-1 Signalweg (Partridge und Gems 2002). Trotzdem stehen wir noch am Anfang dieser Forschung. Wichtige Ziele im Moment sind die Aufklärung der Gene und Signalwege, die das Altern nicht nur in Nematoden und Fruchtfliegen kontrollieren, sondern auch in Säugetieren, allen voran bei der Maus (ein teures und zeitaufwändiges Unterfangen) sowie die Entwicklung von Wirkstoffen, die die entscheidenden Genprodukte beeinflussen, um die Altersgeschwindigkeit zu modifizieren. Vielleicht die wichtigste Frage lautet: Welche Proteine kontrollieren den Altersprozess direkt? Hierin liegt der Schlüssel zu einem wirklichen Verständnis der Mechanismen des Alterns.

Biochemie: Welche Arten von biochemischen Prozessen tragen zum Altern und zur Langlebigkeit bei?

Es gibt viele verschiedene Theorien darüber, was sich genau während des Alterns abspielt und was letztlich die Ursachen davon sind – Schätzungen belaufen sich auf über 300 solche Theorien (Medvedev 1990). Trotzdem gibt es eine gemeinsame Prämisse, die besagt, dass Altern auf die Anhäufung von Schäden an Proteinen, Lipiden und DNA eines Organismus zurückzuführen ist. Es scheint wie wenn die molekulare Maschinerie des Lebens sich abnutzen würde. Eine Zunahme von solchen Schäden mit zunehmendem Alter ist gut dokumentiert und wurde in einer Reihe von Organismen von Hefezellen bis hin zum Menschen beobachtet.

Noch weitgehend ungeklärt ist die Frage, wie es zu dieser Akkumulation von Schäden kommt, und warum sie in verschiedenen Arten so unterschiedlich schnell (und in manchen Fällen überhaupt nicht) erfolgt. Einer plausiblen Theorie zu Folge ist die Altersgeschwindigkeit durch die Balance zwischen der Entstehung molekularer Schäden und deren Beseitigung durch entsprechende Reparatursysteme bedingt. Es gibt drei hauptsächliche zelluläre Wartungsmechanismen, die Schutz vor der Anhäufung molekularer Schäden bieten.

Erstens können die verursachenden Moleküle reduziert werden; beispielsweise können antioxidative Enzyme die Konzentration von Pro-Oxidantien durch deren Abbau verringern. Zweitens können gewisse Schäden repariert werden. Beispielsweise können DNA-Reparaturmechanismen der Anhäufung von Schäden an der Erbsubstanz entgegen wirken. Drittens können beschädigte Moleküle, Organellen oder Zellen einfach durch den Stoffwechsel, d.h. Abbau und Neusynthese ersetzt werden. Ein möglicher Grund, warum die Hydra nicht altert liegt darin, dass sie alle Zellen in ihrem Körper ersetzen und dadurch die Anhäufung von Schäden verhindern kann.

Diese Sicht des Alterns und der Lebensspanne als die resultierende Wirkung von Schäden und Wartung ist so etwas wie eine Standardtheorie der Biogerontologie geworden. Obwohl sie plausibel und, wie ich vermute, auch wahr ist, wurde sie bislang noch nicht klar bestätigt. Die Theorie sagt voraus, dass eine Verstärkung der somatischen Wartungsmechanismen die Lebensspanne verlängern sollte. Viele Studien haben dies zu zeigen versucht, doch die Resultate waren oft nicht eindeutig. Zum Beispiel trägt die Schädigung durch reaktive Arten von Sauerstoff (reactive oxygen species, ROS) klar zu altersbedingten oxidativen Schäden an Proteinen, Lipiden und DNA bei, wie es Denham Harman's freie Radikaltheorie des Alterns vorhersagt (Harman 1956). Wenn sauerstoffbedingte Schäden einen gewichtigen Beitrag zum Altern leisten, so würden wir erwarten, dass eine Verstärkung der antioxidativen Abwehr das Altern verlangsamt. Entsprechende Tests dazu haben aber zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt (Muller et al. 2007). Ebenso unklar bleibt, ob langlebige Mutanten ihre Langlebigkeit verbesserten zellulären Wartungsmechanismen verdanken oder anderen anti-aging Mechanismen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass eine Zunahme molekularer Schäden für viele Pathologien charakteristisch ist. Zum Beispiel werden Schlaganfälle durch gerissene Blutgefäße im Gehirn verursacht, und ihre pathologischen Konsequenzen umfassen verheerende molekulare Schäden im Gehirngewebe. Dabei ist klar, dass molekulare Schäden nicht die primäre Ursache von Schlaganfällen sind, sondern eine Folge davon. Aus ähnlichen Gründen erwarten wir eine Zunahme molekularer Schäden, was immer die Primärursachen des Alterns sind. Es besteht deshalb die Möglichkeit, dass die mit zunehmendem Alter gehäuft auftretenden molekularen Schäden nicht dessen Primärursachen sondern eine Folge von anderen, bisher unbekanntem Ursachen sind.

Medizin: Wie verursacht Altern Alterskrankheiten?

Liebe Leserin, lieber Leser, sie und ich können nicht wissen, wie wir sterben werden, aber wir können es einigermaßen abschätzen: wahrscheinlich an Herz-Kreislauf Erkrankungen (Herzkrankheit, Schlaganfall), Krebs, der Alzheimerschen Krankheit, Typ II Diabetes, oder eine Infektion wie Influenza, die für jüngere Personen zwar nicht tödlich ist, aber die uns umbringen kann, wenn unser alterndes Immunsystem überfordert wird. Alle diese Krankheiten haben etwas mit Altern zu tun: Die Wahrscheinlichkeit, an ihnen zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter dramatisch an. Es spricht sogar vieles dafür, dass der Alterungsprozess diese Krankheiten *verursacht*. Dies bedeutet, dass alle diese schrecklichen und in vielen Fällen tödlichen Krankheiten eigentlich nur verschiedene Symptome desselben Befundes sind – genau so, wie Halsschmerzen, Schnupfen, und Niesanfälle verschiedene Symptome einer gewöhnlichen Erkältung sind. Dies schließt auch Krebs mit ein: Die meisten Krebspatienten sind alt, und Altern wird manchmal als »das wirksamste aller Karzinogene« beschrieben (DePinho 2000),

Dass Altern Alterskrankheiten verursacht kann man am besten aus Studien an langlebigen Tiermodellen ersehen. Ein gebräuchlicher Ansatz, um die Lebensdauer in Nagetieren (Mäusen und Ratten) zu erhöhen besteht darin, die Nahrungsaufnahme auf etwa 70% der Menge zu reduzieren, die die Tiere von sich aus fressen würden. Diese einfache Prozedur, die als »kalorische Restriktion« bezeichnet wird, kann sowohl die durchschnittliche als auch die maximale Lebensdauer um bis zu etwa 50% erhöhen (Masoro 2000). Kürzlich wurde auch eine Reihe von langlebigen Mausmutanten identifiziert (Bartke 2005). Außer dass sie die Lebensdauer erhöhen führen beide Typen von Interventionen auch dazu, dass die Tiere länger

jung bleiben: sie sind aktiver im späteren Leben, ihr Fell behält seinen Glanz und ergraut kaum, und ihre Augen sind nicht durch Katarakte getrübt. Sie bleiben auch länger frei von Krankheiten.

Alternde Nagetiere leiden auch unter manchen, wenn auch nicht unter allen Gebrechen, die ältere Menschen befallen; zum Beispiel leiden gealterte Ratten unter Hypertension (Bluthochdruck), Typ II Diabetes, Nephropathien (Nierenleiden), Autoimmunkrankheiten, Katarakte und besonders auch Krebs: sie erkranken an Brust-, Prostata-, Magen- und Darmkrebs sowie an Leukämie. Bemerkenswerterweise schützt die kalorische Restriktion vor allen diesen Krankheiten. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in den langlebigen Mausmutanten gemacht. Zum Beispiel haben wir kürzlich hier am University College London entdeckt, dass eine Maus mit einer Mutation in einem Gen des Insulin/IGF-1 Signalwegs (*Irs1*) nicht nur eine 30%-ige Verlängerung der Lebensdauer, sondern auch eine Resistenz gegen alle altersbedingten Veränderungen zeigt, die wir untersucht haben, darunter Osteoporose, Typ II Diabetes, Verlust der motorischen Koordination und Alterserscheinungen des Immunsystems (Selman et al. 2008). Gealterte normallebige Kontrollmäuse entwickelten auch eine Hautkrankheit, die zu Haarausfall und unansehnlichen kahlen Stellen im Fell führte. Mutationen im *Irs1*-Gen verhinderten auch dies.

Durch welche Mechanismen ist die wundersame Wirksamkeit dieser Interventionen bedingt? Diese Frage führt zu einer anderen, vielleicht zur kritischsten der ganzen Biogerontologie: Wie führt Altern zu Alterskrankheiten? Die Antwort liegt wohl in der Biochemie von Schädigung und Wartung. Zum Beispiel liegt die Primärursache von Krebs in Schäden an der DNA. Dies kann zu Mutationen führen, die die Kontrolle des Zellzyklus betreffen, was zu Zellen führt, die sich ungehemmt vermehren und Tumore bilden. Prozesse, die Schäden an der DNA verhindern schützen damit vor Krebs, aber auch vor Altern, denn molekulare Schäden sind die Ursache von beidem. Gene, die für Proteine kodieren, die auf diese Weise wirken, sind als Hausmeister-Tumorsuppressor-Gene bekannt; von solchen Genen erwarten wir, dass sie auch vor Altern schützen. Es ist deshalb davon auszugehen, dass sowohl kalorische Restriktion als auch lebensverlängernde Mutationen vor der Anhäufung molekularer Schäden schützen, die Altern und seine Begleitkrankheiten verursachen.

Solche Studien an langlebigen Tieren zeigen, dass Altern als ein Angriffspunkt verwendet werden kann, um Schutz vor einer einem ganzen Spektrum von Alterskrankheiten zu bieten. Dies begründet ein wichtiges Prinzip, und noch dazu eines, das im Vergleich mit der Weise, wie die medizinische Forschung gegenwärtig Alterskrankheiten angeht, revolutionär ist. Der gegenwärtige Ansatz untersucht solche Krankheiten unabhängig voneinander: die Gemeinschaften von Forschenden, die beispielsweise, Herz-Kreislauf Erkrankungen, Typ II Diabetes und die Alzheimersche Krankheit untersuchen sind im Großen und Ganzen voneinander getrennt. Dies hat zur Folge, dass die Behandlungen, die entwickelt werden, weitgehend krankheitsspezifisch sind; zum Beispiel wird eine Behandlung für Bluthochdruck ziemlich nutzlos zur der Behandlung von Krebs sein. Polemisch könnte man dies so kommentieren: Es ist, wie wenn eine Forschungsdisziplin Halsschmerzen untersucht, eine andere Schnupfen, und eine dritte sich auf Niesen spezialisiert, während sie natürlich alle zusammen die gewöhnliche Erkältung und deren Hauptursache untersuchen sollten, das Rhinovirus.

Die Möglichkeit, prophylaktische Behandlungen für ein weites Spektrum von altersbedingten Krankheiten zu entwickeln ist eines der aussichtsreichsten Gebiete innerhalb der neuen Biogerontologie. Indessen erfordert dies radikale Änderungen in der Art, wie über Alterskrankheiten geforscht wird. Es wird eine enge Zusammenarbeit zwischen Biogerontologen und medizinischen Forschern erfordern, die eine Reihe von altersbedingten Krankheiten erforschen und so ein neues Gebiet schaffen: translationale Biogerontologie. Meine eigene Forschungsumgebung, das Institute of Healthy Ageing, das Teil des University College London ist, wurde kürzlich für diese Art von Forschung eingerichtet, aber es braucht mehr Institute von dieser Art.

Was kann die Biogerontologie erreichen?

Ich werde manchmal gefragt, wann die Biogerontologie Behandlungen gegen das Altern liefern wird, und wie wirksam diese sein werden. Aufgrund der gegenwärtig relativ großen Unwissenheit über die Biologie des Alterns ist dies unmöglich zu beantworten. Obwohl große Fortschritte erzielt wurden, auf einer grundlegenden Ebene verstehen wir die Mechanismen des Alterns und der Langlebigkeit noch nicht wirklich. Trotzdem bestehen gute Aussichten, dass die grundlegende Biologie des Alterns relativ bald schon besser verstanden sein wird, vielleicht innerhalb der nächsten ein oder zwei Dekaden. Wenn wir diesen Punkt einmal erreicht haben, so werden wir die Möglichkeiten für Behandlungen des Alterns viel besser einschätzen können.

Das Verstehen einer Krankheit kann direkt zu einer Methode zu ihrer Bekämpfung führen, doch ist dies nicht immer der Fall. Die Erkenntnis der Natur bakterieller Krankheitserreger, die im späten 19. Jahrhundert entdeckt wurden, ermöglichte die Entwicklung von Breitband-Antibiotika in den 1930er Jahren. Auf der anderen Seite hat die Tumorbilogie, die mit der Identifikation von Tumorsuppressorgenen und Proto-Onkogenen in den 1970er Jahren große Schritte vorwärts gemacht hat, bisher noch nicht zu Krebsbehandlungen geführt, die so einfach und wirksam wie Antibiotika sind. Es wurden keine »magic bullets« entwickelt. Vermutlich widerspiegelt sich darin die extreme Komplexität von Krebs, der in rund 200 Grundtypen vorkommt.

Wir können noch nicht behaupten, dass wir Altern so gut verstehen wie bakterielle Infektionen oder Krebs. Die komplexe Natur des Alterns und die vielfältigen Mechanismen der Akkumulation und Reparatur molekularer Schäden legen den Schluss nahe, dass Altern noch schwieriger zu behandeln sein wird als Krebs. Dennoch wäre es genau so ungerechtfertigt, die Möglichkeit von Behandlungen gegen das Altern von vornherein auszuschließen, wie eine »magic bullet«-Behandlung gegen Krebs. Schließlich ist die Plastizität des Alterns gut belegt, sowohl durch Studien an Modellorganismen als auch durch die Geschwindigkeit, mit der es sich evolutionär verändern kann. Wenn diese Plastizität verfügbar gemacht werden könnte, so könnte dies zu wirksamen Behandlungen gegen altersbedingte Krankheiten führen.

Was sollten die Ziele der Biogerontologie sein?

So unsicher die Aussichten für Behandlungen gegen das menschliche Altern sind, neuere Entwicklungen in der Biogerontologie machen gerade dies zu einer dringlichen Frage. Die Meinungen darüber, was die Biogerontologie zu erreichen versuchen sollte variieren stark. Drei Arten von Zielen wurden identifiziert: komprimierte Morbidität, angehaltenes Altern, und verlangsamtes Altern (Juengst et al. 2003). Die komprimierte Morbidität sieht vor, dass die Altersforschung nach Behandlungen für altersbedingte Krankheiten suchen sollte, die den zu Grunde liegenden Alterungsprozess unverändert lassen. Dies würde zu gesundheitlichen Verbesserungen bei älteren Menschen führen, ohne ihre Lebensspanne wesentlich zu verlängern, während die Periode der Beeinträchtigung, die viele ältere Menschen erleben, verkürzt würde (deshalb »komprimierte Morbidität«).

Dies wäre sowohl in Bezug auf die Lebensqualität als auch mit Blick auf die Gesundheitskosten ein Gewinn. Diese Ziele sind zwar attraktiv, doch eine Schwäche der Idee der komprimierten Morbidität liegt darin, dass sie etwas unrealistisch ist. Sie würde nur dann Sinn machen, wenn Altern und altersbedingte Krankheiten klar verschieden wären, was sie aus biogerontologischer Perspektive nicht sind. Es ist daher nicht überraschend, dass Studien mit Modellorganismen verlangsamtes Altern und die Verschiebung altersbedingter Krankheiten erzielen konnten, aber nicht komprimierte Morbidität ohne Verlängerung der Lebensspanne.

Ein Anhalten des Alterns läuft auf die Suche nach dem Jungbrunnen hinaus. Seine Ziele sind das vollständige Versiegen oder sogar eine Umkehr des Alterns, und ewige Jugend. Da ein Anhalten des Alterns bestenfalls eine sehr entfernte Möglichkeit darstellt, sind seine

praktischen und philosophischen Implikationen kein dringendes Problem für die Biogerontologie.

Verlangsamtes Altern ist nicht so sehr ein Anspruch an die Forschung als eine Meinung darüber, was sie wahrscheinlich erreichen kann. Es scheint mir die unter Biogerontologen vorherrschende Meinung zu sein. Untersuchungen an Modellorganismen haben uns gezeigt, dass es möglich ist, das Altern zu verlangsamen und das Einsetzen von Alterskrankheiten zu verzögern. Auf der Grundlage von den Nagetierstudien könnte man (allerdings ohne Gewähr) zum Menschen extrapolieren; ein Biogerontologe hat vorgeschlagen, dass die Ansätze, die gegenwärtig bei Nagetieren verfolgt werden, auf den Menschen übertragen »90-jährige produzieren könnte, die so gesund und aktiv sind wie die heutigen 50-jährigen« und außerdem »die mittlere und maximale Lebensdauer um etwa 40% erhöhen könnte, was einem Todesalter von 112 Jahren und einem maximalen Alter von 140 Jahren entsprechen würde« (Miller 2002). Eine Tugend der Idee mit dem verlangsamten Altern liegt darin, dass sie realistisch ist: Sie beruht auf tatsächlichen wissenschaftlichen Erfolgen, und sie verlangt keine Unterscheidung zwischen Altern und Alterskrankheiten. Auf der anderen Seite könnte verlangsamtes Altern sehr wohl nicht zu einer Kompression der Morbidität führen, dafür aber zu einer verlängerten Lebensdauer, was nicht universell als Gewinn angesehen wird.

Obwohl die Ziele des verlangsamten Alterns es Wert scheinen, verfolgt zu werden, so habe ich sie während der 15 Jahre, während denen ich als Biogerontologe gearbeitet habe, immer wieder hinterfragt. In ethischer Hinsicht ist verlangsamtes Altern komplex. In einem früheren Aufsatz (Gems 2003) habe ich argumentiert, dass das Erreichen dieses Ziels zweierlei Auswirkungen haben würde. Erstens würde es die Häufigkeit altersbedingter Krankheiten in jedem Alter reduzieren. Die Folge wäre eine Verringerung menschlichen Leidens in immensen Ausmaßen, in der Größenordnung etwa vergleichbar mit der Entwicklung der Antibiotika. Zweitens würde es zu einer verlängerten Lebensspanne führen, möglicherweise in einem größeren Ausmaß. Natürlich hat die Lebenserwartung im Laufe des letzten Jahrhunderts stark zugenommen, aufgrund besserer Hygiene und Ernährung, sowie Fortschritten in Medizin und Gesundheitsvorsorge. Zweifellos würde eine Intervention, die zu einer radikalen Lebensverlängerung führen würde, eine Enhancement-Technologie darstellen und damit zur gleichen Kategorie gehören wie kosmetische Chirurgie, kognitives Enhancement und Wahrnehmungsverstärkung (Parens 1998). Im Gegensatz zu medizinisch indizierten Behandlungen reagiert der Wert, der Enhancement-Technologien beigemessen wird, sehr empfindlich auf kulturelle Unterschiede und kann zu schwierigen Fragen über menschliche Identität führen. Lebensverlängerung hat diesen Anstrich (Gems 2003).

Von den zwei Anliegen Schutz vor Krankheit und Lebensverlängerung ist das erste ethisch erstrangig; die Aussicht, Leiden in einem solchen Ausmaß zu verhindern muss einfach verfolgt werden, wie immer wir uns zum zweiten Anliegen stellen. Manche Kommentatoren, so genannte Lebenszyklus-Traditionalisten, haben argumentiert, dass Altern eine gute Sache ist, so dass eine Verringerung davon in jedem Fall falsch wäre (Callahan 1994, Fukuyama 2002, Kass 1983). Aber gegeben den Nutzen des verlangsamten Alterns für die Gesundheit, selbst wenn wir die damit verbundene Lebensverlängerung nicht wollen, so müssen wir sie vielleicht einfach in Kauf nehmen.

Weitere Probleme mit dem verlangsamten Altern

Ich finde das verlangsamte Altern immer noch eine Aussicht, mit der man sich nur schwer anfreunden kann. Wenn ich Biogerontologie und ihre Ziele unterrichtete, so haben die Studierenden manchmal eingeworfen, dass verlangsamtes Altern einen begrenzten therapeutischen Nutzen hätte, weil nicht zu erwarten ist, dass es das Krankheitsrisiko auf die ganze Lebensdauer bezogen verringern würde. Dieser interessante Einwand ist in Abb. 1 dargestellt. Sie zeigt den Effekt einer Behandlung, die das Altern verlangsamt. Diese verlängert das Leben und reduziert die Häufigkeit von altersbedingten Krankheiten (z.B. Krebs) in jedem beliebigen Alter, zum Beispiel Alter A. Nichtsdestotrotz, zum späteren Alter

B könnte man eine ähnliche Häufigkeit von Krebs erwarten; insgesamt verändert sich die auf das ganze Leben bezogene Wahrscheinlichkeit altersbedingter Krankheiten also kaum.

Ist dies ein stichhaltiges Argument gegen den Nutzen des verlangsamten Alterns? Ich glaube es nicht, und zwar aus folgendem Grund. Betrachten wir eine Krankheit, die nichts mit Altern zu tun hat: etwa die Pocken, verursacht durch das Variola-Virus. Diese Seuche wurde 1977 definitiv ausgerottet – einer der größten Erfolge der medizinischen Wissenschaften überhaupt, der jedoch zugleich auch die Häufigkeit der Alzheimerschen Krankheit erhöhte. Das muss so sein, denn dies erhöhte die Zahl der Individuen, die ein hohes Alter erreichen, wo dieser Befund häufiger auftritt. Dies illustriert das Prinzip, dass die erfolgreiche Bekämpfung einer beliebigen Krankheit immer auf einen Abtausch mit einer Reihe von späteren Pathologien hinausläuft. Es gibt keinen lebenslangen Schutz vor Krankheit, nur ein Verschieben der Pathologie. Ein solches Verschieben ist genau, was das verlangsamte Alter uns bringen würde. Der Unterschied bestünde lediglich darin, dass anstelle eines Abtauschs von Pocken jetzt mit Alzheimer später ein Abtausch von Alzheimer jetzt mit Alzheimer später stattfinden würde. Das ist im Endeffekt so gut wie den Pocken jetzt den Garaus zu machen.

Letzte Zweifel bleiben jedoch bestehen. Gewiss wiegt es schwerer, wenn ein Kind an den Pocken stirbt als wenn eine alte Frau am Ende ihres Lebens die Alzheimersche Krankheit bekommt und schließlich daran stirbt? Das mag ja sein, doch es bleibt ein jungendlicher Irrtum, zu glauben, dass mit dem Alter auch eine Bereitschaft zu sterben und krank und gebrechlich zu werden kommt. Die Toleranz altersbedingter Krankheit hat ihre Wurzeln in einer althergebrachten Einstellung, dass Altern ein notwendiger Teil des Zyklus des Lebens sei. Diese Tradition, die der Historiker Gerald Grunman als »Apologismus« bezeichnet hat, ist in Europa besonders stark und geht auf die stoische Philosophie der römischen Antike zurück (Grunman 1966).

Das Beispiel der Pocken kann zur Illustration einer weiteren Merkwürdigkeit des verlangsamten Alterns verwendet werden. Man könnte fragen: Was sollen die Ziele der Pockenforschung sein? Hier ist die Antwort klar: Die Ausrottung der Pocken. Doch jetzt betrachte man, was geschieht, wenn dem verlangsamten Altern Erfolg beschieden sein sollte, sagen wir in den Umrissen von R.A. Millers Projektionen: erheblich tiefere Häufigkeit von altersbedingten Krankheiten, eine durchschnittliche Lebensdauer von 112 Jahren und eine maximale Lebensdauer von 140 Jahren. Unter der Voraussetzung, dass das auf das ganze Leben bezogene Krankheitsrisiko sich nicht ändert, würden die Menschen immer noch an altersbedingten Krankheiten sterben, nur später. Also wäre der eigentliche Auftrag an diese Forschung – das Leiden an altersbedingten Krankheiten zu lindern – nicht erfüllt; die Dringlichkeit weiterer Forschung um das Altern noch weiter zu verlangsamen wäre unvermindert. Es scheint, dass wir moralisch verpflichtet wären, dieses Spiel immer weiter zu treiben; einer immer größeren Verlangsamung des Alterns, einer immer weiteren Verschiebung von Krankheit, und einer immer weiteren Verlängerung der Lebensspanne nachzujagen. Im Gegensatz zur Pockenforschung gibt es keinen Endpunkt. Das ist etwas verstörend und erinnert an Leon Kass' ängstliche Charakterisierung der biomedizinischen Forschung als ein »Endloszug unterwegs in eine posthumane Zukunft« (Kass 2001). Doch am Ende bleibt die Zukunft so ungewiss und reich an Möglichkeiten für weitere Entdeckungen in diesem Gebiet, und deren potenzieller Nutzen ist so groß, dass keines dieser Argumente auch nur annähernd ausreichend starke Gründe dafür liefert, die Forschung zu stoppen, die zu einer Verlangsamung des menschlichen Alterns führen könnte.

Danksagung

Einige der Argumente im letzten Teil dieses Aufsatzes sind neu, und einige wurden als Antworten auf Fragen von Studierenden am University College London anlässlich von Tutoriaten entwickelt. Ich möchte ihnen dafür meinen Dank aussprechen. Weiter danke ich dem Wellcome Trust für die fortwährende Unterstützung der Forschung in meinem Labor.

Literatur

- Austad, S.N. (1999) *Why We Age: What Science is Discovering About the Body's Journey Through Life*. John Wiley and Sons, New York.
- Ayyadevara, S., Alla, R., Thaden, J.J. and Shmookler Reis, R.J. (2008) Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants. *Aging Cell* 7, 13-22.
- Bartke, A. (2005) Minireview: role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology* 146, 3718-23.
- Brown-Borg, H.M., Borg, K.E., Meliska, C.J. and Bartke, A. (1996) Dwarf mice and the ageing process. *Nature* 384, 33.
- Callahan, D. (1994) Aging and the goals of medicine. *Hastings Cent Rep* 24, 39-41.
- Caplan, A.L. (2005) Death as an unnatural process. Why is it wrong to seek a cure for aging? *EMBO Rep* 6 Spec No, S72-5.
- DePinho, R.A. (2000) The age of cancer. *Nature* 408, 248-254.
- Finch, C.E. (1990) *Longevity, Senescence and the Genome*. University of Chicago Press, Chicago and London, pp. 0.
- Fukuyama, F. (2002) *Our Posthuman Future: The Consequences of the Biotechnology Revolution*. Profile Books, London.
- Gardner, M.P., Gems, D. and Viney, M.E. (2006) Extraordinary plasticity in aging in *Strongyloides ratti* implies a gene-regulatory mechanism of lifespan evolution. *Aging Cell* 5, 315-23.
- Gems, D. (2003) Is more life always better? Problems arising from the new biology of aging. *Hastings Center Report* 33, 31-39.
- George, J., Bada, J., Zeh, J., Scott, L., Brown, S., O'Hara, T. and Suydam, R. (1999) Age and growth estimates of bowhead whales (*Balaena mysticetus*) via aspartic acid racemization. *Can. J. Zool.* 77, 571-580.
- Gruman, G.J. (1966) A history of ideas about the prolongation of life. *Transactions of the American Philosophical Society* 56, 1-97.
- Harman, D. (1956) Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11, 298-300.
- Juengst, E.T., Binstock, R.H., Mehlman, M., Post, S.G. and Whitehouse, P. (2003) Biogerontology, "anti-aging medicine," and the challenges of human enhancement. *Hastings Cent Rep* 33, 21-30.
- Kass, L. (1983) The case for mortality. *The American Scholar* 52, 193-191.
- Kass, L. (2001) Preventing a brave new world: Why we must ban human cloning now. In, *The New Republic*.
- Kenyon, C. (2005) The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 120, 449-60.
- Klass, M.R. (1983) A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mechanisms of Ageing and Development* 22, 279-286.
- Martínez, D.E. (1998) Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra. *Experimental Gerontology* 33, 217-225.
- Masoro, E.J. (2000) Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol* 35, 299-305.
- Medvedev, Z.A. (1990) An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biological Reviews* 65, 375-398.
- Miller, R.A. (2002) Extending life: scientific prospects and political obstacles. *Milbank Q* 80, 155-74.
- Muller, F.L., Lustgarten, M.S., Jang, Y., Richardson, A. and Van Remmen, H. (2007) Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 43, 477-503.
- Parens, E. (1998) *Enhancing human traits: Ethical and social implications*. Georgetown University Press, Washington, D.C.
- Partridge, L. and Gems, D. (2002) Mechanisms of ageing: Public or private? *Nature Reviews Genetics* 3, 165-175.

- Selman, C., Lingard, S., Choudhury, A.I., Batterham, R.L., Claret, M., Clements, M., Ramadani, F., Okkenhaug, K., Schuster, E., Blanc, E., Piper, M.D., Al-Qassab, H., Speakman, J.R., Carmignac, D., Robinson, I.C., Thornton, J.M., Gems, D., Partridge, L. and Withers, D.J. (2008) Evidence for lifespan extension and delayed age-related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice. *Faseb J* 22, 807-18.
- Williams, G.C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 11, 398-411.