

Langlebigkeit durch Insulinresistenz – die ketzerische Lektion des Rundwurms

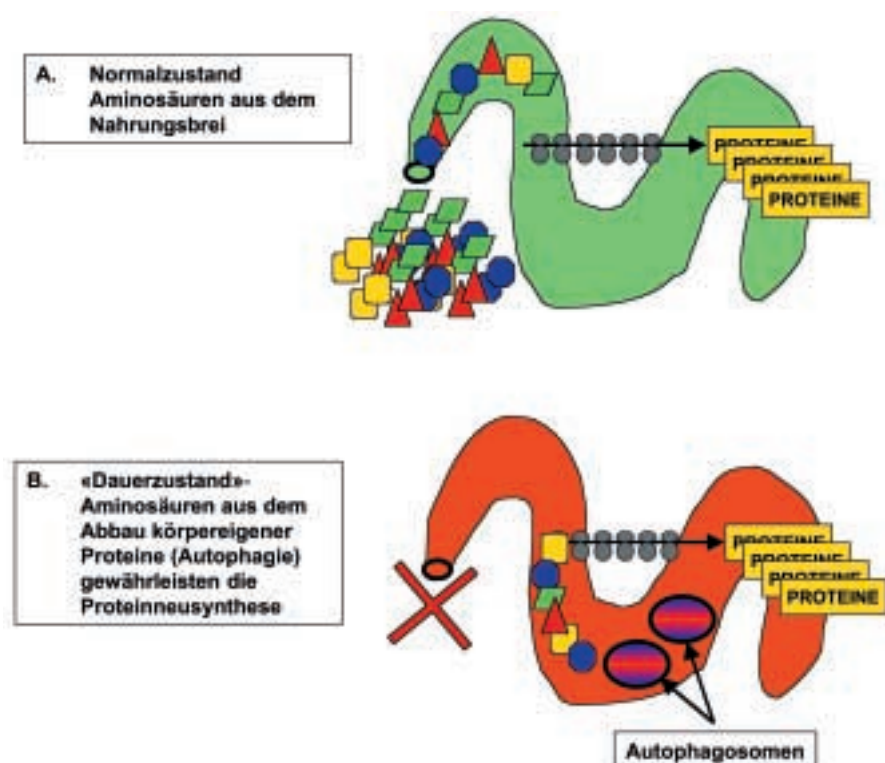
Der Rundwurm *Caenorhabditis elegans* hat im Zusammenhang mit dem tragischen Absturz der Raumfähre *Columbia* erstmals die Aufmerksamkeit der Weltöffentlichkeit erregt: In einer Kiste, in der diese Würmer zu Versuchszwecken ins All transportiert wurden, haben sie den Absturz überlebt! Eine Untersuchung über die molekularen Mechanismen der Langlebigkeit von *C. elegans* sollte jetzt Mediziner aufhorchen lassen. *C. elegans* kann unter widrigen Umweltbedingungen in einen so genannten «Dauerzustand» (englisch: *dauer diapause*) übergehen. Der bemerkenswerte Wurm überlebt in diesem Dauerzustand nicht nur Nährstoffknappheit, Temperaturstress, UV-Strahlung etc., sondern er lebt dabei auch noch wesentlich länger als unter Normalbedingungen. Entscheidend für die Erlangung dieses Dauerzustands ist unter anderem die Fähigkeit, auf Autophagie umzustellen. Die Autophagie ermöglicht es dem Organismus, zur Neusynthese von Proteinen Aminosäuren aus dem Abbau zelleigener Proteine zu verwenden (Abb. 1). Autophagie scheint eine allgemeine Überlebensstrategie von Eukaryonten zu sein, denn Autophagie-Gene (z.B. Beclin-1) sind u.a. sowohl im Hefepilz und als auch beim Menschen vorhanden. Einer mutierten Variante von *C. elegans* – von der Fachwelt daf-2(e1370)

genannt – fehlt der Insulinrezeptor. Diese, sozusagen insulinresistente, Mutante lebt in einem konstitutiven «Dauerzustand». Wenn man diesen insulinresistenten Wurmmutanten nun das Autophagie-Gen Beclin-1 mit Hilfe von Interferenz-RNA ausschaltet, entwickeln sie nur einen verkrüppelten Dauerzustand, wie mit Hilfe morphologischer Kriterien ermittelt wurde. Insbesondere die Fähigkeit zur Autophagie ging bei den insulinresistenten Mutanten durch diese Manipulation verloren. Die konstitutiv insulinresistenten Würmer, die im Vergleich mit ihren Wildtypverwandten doppelt so lange leben, hatten ohne Beclin-1, d.h. ohne die Möglichkeit der Autophagie, eine eingeschränkte Lebenserwartung. Man ist versucht, hier einige verwegene Analogieschlüsse zu ziehen: Adipositas (und die oft – Arzt und Patient gleichermaßen – zermürbende Diätresistenz) als Ausdruck der besonders reibungslosen Fähigkeit zur Autophagie? Insulinresistenz als Grundvoraussetzung für Langlebigkeit?

Barbara Biedermann

Literatur

- 1 Melendez A, Taloczy Z, Seaman M, Eskelinen EL, Hall DH, Levine B. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *c. elegans*. *Science* 2003; 301:1387–91.



Korrespondenz:
 PD Dr. med. Barbara Biedermann
 Oberärztin
 Kantonsspital
 CH-4101 Bruderholz

barbara.biedermann@ksbh.ch