

Ersatz von Rotwein als Lebenselixier?

Reto Krapf



Dem Konsum von Rotwein wird – vor allem auch im Vergleich mit anderen Genussalkoholika – ein gesundheitsfördernder, wenn nicht gar lebensverlängernder Effekt zugeschrieben. Als verantwortliche Substanz wurde vor einigen Jahren das in der Traubenhaut vorkommende Resveratrol identifiziert. Leider müssten wir aber, unter der Annahme einer Äquivalenzdosis zum Tierversuch, viele Liter Rotwein pro Tag konsumieren, um die entsprechende Dosis einzunehmen. Auch unabhängig davon ist die Empfehlung des Rotweinkonsums unter der Annahme der Gesundheitsförderung sehr zweifelhaft, da sie viele Alkoholranke oder die noch viel grössere Zahl von Risikotrinkern in falsche Sicherheit oder gar in eine selbsttäuschende Verführung leiten dürfte. Also Resveratrol mit weniger oder ohne Rotwein? Man hat erfolgreich versucht, Rotweitrauben genetisch zu mutieren, um eine Weinsorte mit höherer Resveratrol-Konzentration zu züchten, wobei mir allerdings die geschmacklichen Qualitäten dieses Rebensaftes nicht bekannt sind [1]. Im Internet kann man zudem die «reine» (?) Substanz kaufen.¹

Wie wirkt denn Resveratrol? Im Zentrum der Diskussion steht seit langer Zeit die Beobachtung, dass Resveratrol die positiven Effekte der Kalorienrestriktion auf die Lebenszeit von Einzellern (Hefen) und auf die Verzögerung der Alterung und Verbesserung metabolischer Parameter bei Säugetieren (Mäusen) zu imitieren scheint. Die Kalorienrestriktion aktiviert (unter anderem!) das SIRT-1 (das menschliche Homolog der Sirtuine). Sirtuine modulieren durch De-Azetylierung eine Reihe von Genprodukten und beeinflussen dadurch die replikative Seneszenz, Entzündungsaktivität, Stressresistenz und eine Reihe von metabolischen Schaltstellen im Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel. Sirtuine werden bereits in grossem Stil von der kosmetischen Industrie in Produkte zur Verzögerung der Hautalterung eingebracht. Zusätzlich ist eine kompetitive Forschung in Gang gekommen, welche nach einfach zu verabreichenden, kleinen Molekülen sucht, die SIRT-1 aktivieren können [2].

Dass eine direkte Aktivierung von SIRT-1 durch solche Substanzen schwierig sein könnte, zeigt aber eine eben erschienene Studie zum Wirkungsmechanismus von Resveratrol, dem «red wine chemical» [3]. Resveratrol aktiviert in der Tat das SIRT-1, aber eben auf komplexerem und indirektem Weg. Interessanterweise geht der Weg über eine Hemmung von Phosphodiesterasen und konsekutiv Veränderungen des intrazellulären cAMP. Von den Phosphodiesterasen gibt es eine Reihe von Isoenzymen, für fast alle von diesen gibt es auch Hemmstoffe. Nicht-selektive Hemmer sind die seit langem bekannten und verwendeten Methylxanthine (Theo-

phyllin, Koffein). In den letzten 20 Jahren sind selektive Hemmer wie Sildenafil und verwandte Substanzen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (Phosphodiesterase-5-Inhibitoren) und Rolipram und weitere Substanzen (Phosphodiesterase-4-Inhibitoren) dazugekommen. Letztere stehen in der klinischen Evaluation zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Im inkriminierten Wirkmechanismus von Resveratrol scheint vorab die Phosphodiesterase-4 eine wichtige Rolle zu spielen.

Somit sind wir am Anfang eines interessanten Weges, wie die Resveratrol-Wirkung ohne die alkoholische Nebenwirkung imitiert werden könnte. Die bereits vorhandene Erfahrung mit den Phosphodiesterase-Inhibitoren dürfte dabei helfen. Bleibt nur noch, wie immer bei «research in progress», vor übertriebenen Hoffnungen auf eine Wunderdroge zu warnen. Altersvorgänge und die Lebens-



erwartung sind mit Sicherheit nicht nur durch die Aktivitäten in einem einzigen, nämlich im SIRT-1-Weg determiniert. Etwas so Wichtiges wie das Überleben und die Regeneration (Verhinderung der Alterung) überlässt die Natur in der Regel nicht nur einem Mechanismus. Wie wichtig der SIRT-1-Weg ist, könnte aber gerade durch die genannten Hemmstoffe für den Menschen näher geklärt werden [4].

Literatur

- 1 Chaohong Fan. Agrobacterium-mediated genetic transformation of grapevine (*Vitis vinifera* L.) with a novel stilbene synthase gene from Chinese wild *Vitis pseudoreticulata*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*. 2008;92:197–206.
- 2 Dai H. SIRT-1 activation by small molecules. *J Biol Chem*. 2019; 285:32695–703.
- 3 Park SJ. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*. 2012;148:421–33.
- 4 Glenn PF, Baur JA, Mai A. Relevance into resveratrol's mechanism. *Nature Med*. 2012;18:500–1.

1 Es gibt viele Anbieter, die via Google Search gefunden werden können. Dies ist aber keine Einnahme-Empfehlung!