

Zellkern

Telomer

Chromosom

DNA

MEDIZIN | TELOMERE

Spuren, die das Leben schrieb

Mit dem Medizin-Nobelpreis 2009 würdigte die Schwedische Akademie der Wissenschaften die Entdeckung der Telomere – jener Endstücke der Chromosomen, die für die Teilungsfähigkeit der Zellen entscheidend sind. Der Biologe **Alexander Kotrschal** von der Universität Bern erklärt, warum diese DNA-Abschnitte etwas darüber verraten, wie viel Stress ein Mensch in seinem Leben erlitt.

VON ALEXANDER KOTRSCHAL

AUF EINEN BLICK

Ein neuer Psychobiomarker?

1 Telomere sind die Endstücke der Chromosomen, die sich nach jeder Zellteilung – also mit zunehmendem Lebensalter – verkürzen.

2 Die Länge der Telomere hängt dabei auch von zahlreichen äußeren Faktoren wie Stress oder Infektionskrankheiten ab.

3 Telomerlängen könnten sich somit als Psychobiomarker für das Ausmaß individuell erlebten Stresses eignen.

Sind Sie oft gestresst? Dann ist Ihr biologisches Alter womöglich um einiges höher als Ihr chronologisches. Was das heißt? Nun, das chronologische Alter eines Menschen meint einfach die Zahl seiner Lebensjahre. Das biologische dagegen beschreibt dessen körperliche und geistige Verfassung.

Biologisches und chronologisches Alter müssen nicht unbedingt übereinstimmen. Das erkennt man etwa daran, dass eine gesunde Lebensweise mit bewusster Ernährung und regelmäßiger Bewegung den Organismus zu einem gewissen Grad vor altersbedingtem Abbau schützen kann. Umgekehrt beschleunigen andere Faktoren die Talfahrt – allen voran psychische Dauerbelastung.

Gibt es messbare, biologische Anzeichen für den im Lauf des Lebens erlittenen Stress eines Menschen? Ein vermeintlicher Kandidat ist das von der Nebennierenrinde produzierte Hormon Cortisol. Es lässt sich zwar mit einem Bluttest leicht bestimmen, allerdings unterliegt seine Konzentration großen individuellen Schwankungen und kann binnen weniger Minuten um ein Vielfaches ansteigen oder sinken. Cortisol

macht in brenzligen Situationen rasch Energie für den Organismus verfügbar. Entsprechend treten typische Stressreaktionen auf. Blutdruck und Herzfrequenz steigen, wir werden unruhig und beginnen zu schwitzen (siehe auch G&G 1-2/2010, S. 24). Ein bestimmtes Profil der Cortisolwerte kennzeichnet also eine kurzzeitige Belastung, über länger andauernden oder chronischen Stress kann es jedoch nichts aussagen.

In unserem Erbgut gibt es allerdings sehr wohl Marker, die etwas über das biologische Alter sowie über erlebten Stress verraten: die Telomere. Es handelt sich um die Endstückchen der Chromosomen (griechisch *telos* = Ende; *meros* = Teil), die eine wichtige Funktion erfüllen: Vor jeder Zellteilung muss die Erbsubstanz DNA verdoppelt werden, damit beiden Tochterzellen das Erbgut vollständig zur Verfügung steht. Hierfür wandert das Enzym DNA-Polymerase über den Strang und kopiert ihn – aber nur bis kurz vor dem Ende. Das letzte Stückchen DNA bleibt jeweils unbeachtet (siehe Grafik rechts). Damit den Tochterzellen dadurch keine wertvolle Information verloren geht, enthalten die Endstücke der Chromosomen – eben die Telomere –

SCHÜTZENDES ENDE

Die Endkappen der Chromosomen, Telomere genannt, bestehen aus aneinandergereihten bedeutungslosen DNA-Bausteinen. Im Zellkern können sie durch einen Fluoreszenzfarbstoff sichtbar gemacht werden.

keine Gene, sondern bestehen aus DNA-Bausteinen ohne Bedeutung.

Zusätzlich unterstützen Telomere die Stabilität der Chromosomen und verhindern, dass sich die Enden mit anderen DNA-Stücken verbinden, was Krebs auslösen kann. Elizabeth Blackburn, die für die Aufdeckung der Telomerstruktur zusammen mit Carol Greider und Jack Szostak den Medizin-Nobelpreis 2009 erhielt, verglich sie mit den Enden von Schnürsenkeln, deren mit Folie umwickeltes Schlussteck die Auftrennung des Stofffadens verhindert.

Kampf gegen das Altern

Da jede Zellteilung die Telomere etwas verkürzt, sollte sich theoretisch an der Telomerlänge das Zellalter abschätzen lassen. Sobald die Zelle ihren Vorrat an Telomeren gänzlich verbraucht hat, kann sie sich nicht mehr teilen – oft stirbt sie sogar. Für Keim- oder Stammzellen, die sich dauerhaft vermehren müssen, wäre dieses vorprogrammierte Ende fatal. Daher baut das Enzym Telomerase immer wieder neue Stückchen an das Chromosomenende an und verzögert so je nach Zelltyp und Zustand der Zelle den Alterungsprozess (siehe Kasten S. 66).

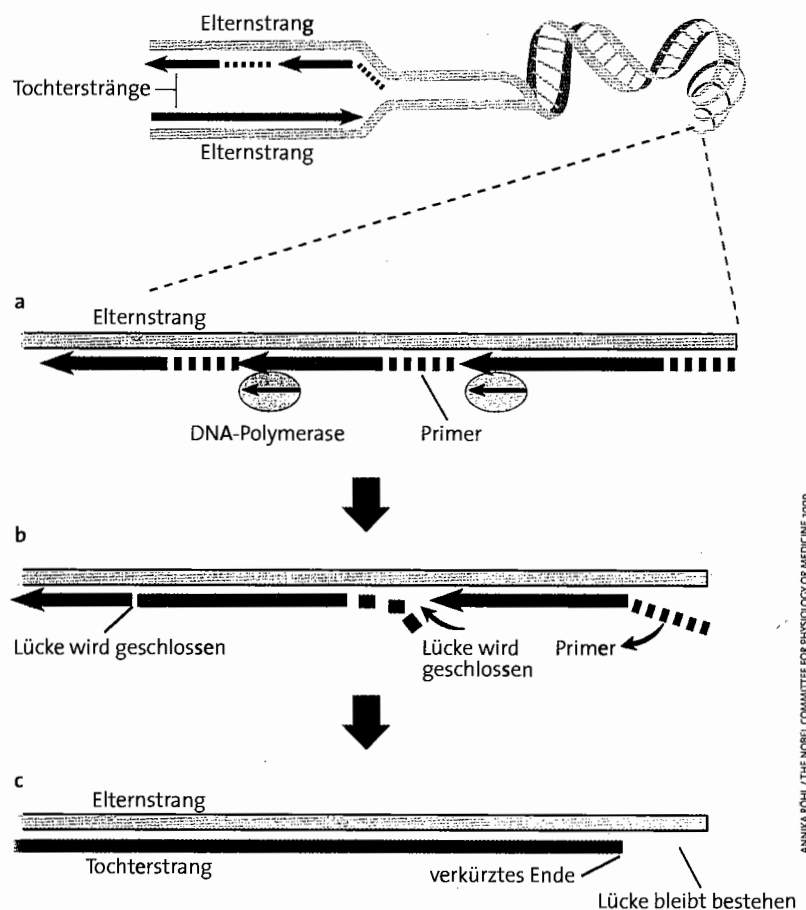
Viele Wissenschaftler betrachten die Endstücke und deren Verkürzung als integralen Bestandteil des Alterns (siehe G&G 7-8/2007, S. 38). Misst man die Länge der Telomere im Blut von Menschen, dann zeigt sich, dass sie bei älteren im Allgemeinen kürzer sind als bei jüngeren. Die Telomerlängen nehmen jedoch keineswegs linear ab. So entdeckte 1999 eine Forschergruppe um Steve Zeichner vom National Cancer Institute in Bethesda (US-Bundesstaat Maryland), dass die Telomere von Kindern sich schneller verkürzen als die von Erwachsenen. Das erscheint naheliegend, da ein im Wachstum begriffener Organismus häufiger Zellteilungen durchläuft als ein ausgewachsener. Allerdings variiert dieser Zusammenhang zwischen Telomerlänge und Alter von Mensch zu Mensch. Ein Grund dafür dürfte in der Erblichkeit liegen: Denn zu einem gewissen Grad werden die Telomerlängen eines Kindes von denen seiner Mutter und möglicherweise auch seines Vaters beeinflusst.

Telomere können durch verschiedene Faktoren aber auch stärker verkürzt werden, als das durch normale Zellteilung der Fall sein sollte – beispielsweise durch Stress, wie Elissa Epel von der University of California in San Francisco 2004 zeigen konnte. Gemeinsam mit einem Team von Molekularbiologen und Genetikern vermaß die Stressforscherin Telomere von Müttern, die über Jahre hinweg chronisch kranke Kinder gepflegt hatten. Die Fürsorge geht allgemein mit einer hohen Belastung einher. Tatsächlich waren im Vergleich zu Frauen mit gesunden Kindern die Telomere der gestressten Mütter im Durchschnitt kürzer. Mehr noch: Je länger die Betreuung des kranken Nachwuchses gedauert hatte, desto knapper fielen die Telomere aus (siehe G&G 3/2005, S. 8).

Epels Studie gilt als wegweisend, allerdings sind bei solchen Untersuchungen am Menschen

NATÜRLICHE SCHRUMPUNG

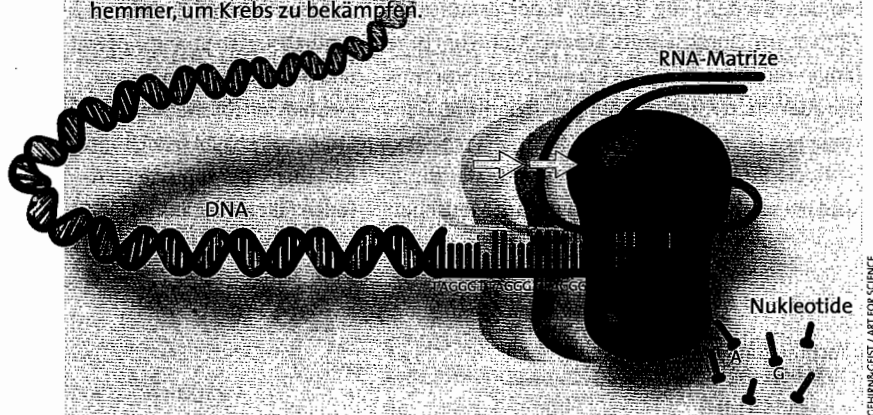
Bei jeder Zellteilung trennen sich die beiden Stränge des Erbmoleküls, so dass sie durch die DNA-Polymerase kopiert werden können. Dieses Enzym benötigt jedoch so genannte Primer als Startpunkte und kann nur in eine Richtung arbeiten (a). Anschließend werden die Primer im neu synthetisierten Strang entfernt und die bestehenden Lücken geschlossen (b). Die Lücke am Strangende bleibt jedoch bestehen – der kopierte DNA-Faden fällt kürzer aus (c).



Auf der Suche nach dem zellulären Jungbrunnen

Am 10. Dezember 2009 durften Elizabeth Blackburn, Carol Greider und Jack Szostak den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie entgegennehmen. Die drei Wissenschaftler hatten entdeckt, wie Telomere und das Enzym Telomerase die genetische Information bewahren: Die Endstücke der Chromosomen, die sich bei jeder Verdopplung der DNA aus »technischen Gründen« verkürzen, bestehen aus bedeutungslosen Folgen von DNA-Bausteinen, so dass nach der Zellteilung nichts Wichtiges verloren geht. Außerdem können die Enden von der Telomerase wieder verlängert werden (siehe Bild unten). Da das Enzym so die Teilungsfähigkeit einer Zelle erhält, schien ein biochemischer Schlüssel gefunden zu sein, der Alterungsprozesse aufhalten oder zumindest verlangsamen könnte.

Die Prozesse der Zellalterung sind jedoch noch weit komplexer und hängen nicht nur von einem einzigen Enzym ab. Die sich verkürzenden Telomere haben auch ihr Gutes: Indem der Körper Zellen altern und absterben lässt, schützt er sich vor aggressiven Tumoren, die sich ihrerseits mit einer aktiven Telomerase am Leben erhalten. Heute setzen Mediziner auf Telomerasehemmer, um Krebs zu bekämpfen.



WIEDERAUFBAUHILFE

Das Enzym Telomerase (hellbraun) besitzt einen kurzen RNA-Strang als Matrize, an dem sich neue DNA-Bausteine, so genannte Nukleotide, anlagern. Diese hängt die Telomerase dann an das Chromosomende und verlängert es so.

experimentelle Manipulationen natürlich ausgeschlossen. Die Forscher müssen deshalb möglichst identische Gruppen von Probanden zusammenstellen, die sich nur in einem Merkmal – in diesem Fall dem Stresslevel – unterscheiden. Dennoch unterliegen solche Studien immer noch vielen unkontrollierbaren Einflüssen. Wäre es beispielsweise auch möglich, dass Mütter mit kürzeren Telomeren eher dazu neigen, chronisch kranke Kinder zu bekommen? Dann würde man den gleichen Zusammenhang finden – Ursache und Wirkung wären jedoch vertauscht.

Im Tierversuch kann man für vergleichbare Bedingungen sorgen und gezielt nur den Faktor manipulieren, den man erforschen will. Gemeinsam mit meinen Kollegen Dustin Penn und Petteri Ilmonen vom Konrad-Lorenz-Institut für vergleichende Verhaltensforschung in Wien wollte ich auf diesem Weg das Ergebnis der Studie von Epel an Mäusen nachvollziehen.

Die üblicherweise eingesetzten Labormäuse stammen allerdings aus generationenlangen Inzuchten und zeigen daher kein »echtes« Mäuseverhalten mehr. Außerdem sind ihre Telomere bis zu zehnmal so lang wie bei wilden Artgenossen. Wir entschlossen uns daher, wilde Hausmäuse zu verwenden – was zur Folge hatte, dass ich im Jahr 2005 die Hinterhöfe und Schuppen in und um Wien sehr gut kennen lernte.

Stress mit Folgen

Um genetisch bedingte Telomerlängenvariationen möglichst gering zu halten, züchteten wir die gefangenen Nager weiter und bildeten aus den Würfen mit mindestens vier Weibchen drei Gruppen: In der ersten Gruppe, unseren Kontrolltieren, setzten wir jeweils zwei Schwestern zusammen, die in einem großen, abwechslungsreichen Käfig leben durften. Gruppe 2 und 3 bestanden aus je einer weiteren Schwester desselben Wurfs, zu denen wir jeweils ein Männchen hinzugesellten. Den erzeugten Nachwuchs entfernten wir regelmäßig bei der Gruppe 2, so dass die Weibchen meist durchgehend trächtig waren. Der dadurch bedingte hohe Stoffwechsel setzte die Tiere unter Stress.

Der Gruppe 3 nahmen wir nur die männlichen Jungtiere weg. Die weiblichen Nachkommen blieben im Käfig – die Individuendichte nahm entsprechend mit der Zeit immer mehr zu. Diese Nager waren folglich sowohl durch einen hohen Stoffwechsel als auch sozial gestresst.

Aus Blutproben isolierten wir die DNA und bestimmten die Telomerlängen zu Beginn und am Ende des Experiments. Resultat: Die Telomere der Mäuseweibchen aus beiden Stressgruppen hatten sich über die Zeit verkürzt. Bei den ungestressten Kontrollweibchen und den weniger gestressten Männchen aus Gruppe 2 zeigte sich dagegen sogar eine Telomerverlängerung. Hier hatte die Telomerase offensichtlich so effektiv gearbeitet, dass die normale, altersbedingte Verkürzung nicht zum Tragen kam.

Demnach scheint Stress tatsächlich die Telomere zu verkürzen. Wie das genau geschieht, ist allerdings noch nicht geklärt. Aus Versuchen mit Zellkulturen wissen wir, dass so genannte freie Radikale als Zellgift wirken, Telomere schädigen und zu deren beschleunigter Verkürzung beitragen. Diese hochreaktiven Sauerstoffverbindungen beeinträchtigen außerdem auch die Wirksamkeit der Telomerase und verhindern so eine Verlängerung der Chromosomenenden. Jede Steigerung des Stoffwechsels erhöht wiederum den Anteil freier Radikale.

Es liegt also nahe, dass die dauernde Trächtigkeit und die Milchproduktion unserer Mäuse den Spiegel an freien Radikalen erhöhten und damit die Telomere angriffen. Möglich wäre ebenfalls, dass das Stresshormon Cortisol, das Zellen ähnlich schädigt, wenn es längere Zeit in zu hoher Konzentration im Blut zirkuliert, zur Telomerverkürzung beitrug.

Dass die Telomerlänge mit sinkendem sozio-ökonomischen Status von Menschen abnimmt, stellte 2006 die Arbeitsgruppe von Tim Spector vom St Thomas' Hospital in London fest. Die Forscher maßen die Telomerlängen in den weißen Blutkörperchen von 1552 Frauen. Auch nachdem bekannte gesundheitsschädliche Einflüsse wie Rauchen, Bewegungsmangel und hohes Körpergewicht herausgerechnet waren, zeigten sich auffallend kurze Telomere bei den Probandinnen, die einen weniger prestigeträchtigen Beruf ausübten.

Diese Studie lässt vermuten, dass sich andere soziale Faktoren wie Wohnungssituation oder Kindheitserfahrungen ebenfalls auf die Telomerlänge auswirken. In den USA wird derzeit untersucht, ob stressbedingte Telomerverkürzung gesundheitliche Unterschiede zwischen Weißen und Afroamerikanern erklären könnte.

Mit der individuellen Stressgeschichte einer Person lässt sich somit vermutlich erklären, dass die Telomere in Zellen desselben Typs bei gleich alten Menschen unterschiedlich lang sind. Telomere scheinen als Psychobiomarker zu taugen, an denen sich die Belastung des Betroffenen ablesen lässt. So hat 2007 die Arbeitsgruppe von Nan-Ping Weng vom National Institute on Aging in Bethesda bei Personen, die Alzheimerkrankte pflegten, ähnlich beschleunigte Telomerverkürzungen nachgewiesen. Außerdem war bei diesen Menschen das Immunsystem beeinträchtigt: Die T-Zellen, die eingedrungene Krankheitserreger abwehren, erneuerten sich nur stark eingeschränkt. Die Telomerlängen werden vorzugsweise in den weißen Blutkörperchen gemessen, den zum Immunsystem zählenden Leukozyten. Wenn deren Telomere so stark verkürzt sind, dass sie funktionsunfähig werden oder gar absterben, sollte darunter die gesamte Immunabwehr leiden.

Weitere Studien konnten diesen Verdacht bestätigen. So wiesen Patienten, die unter chronischen Leberentzündungen leiden, verkürzte Telomere auf, stellten japanische Forscher um Satoru Sekoguchi von der Universität Kioto 2006 fest. Auch scheinen Personen über 60 Jahre mit kurzen Telomeren häufiger Infektions-

krankheiten zu erliegen, wie Richard Cawthon und seine Kollegen von der University of Utah in Salt Lake City 2003 berichteten.

Werden die Telomere von Immunzellen womöglich durch Infektionen verkürzt? Um dies herauszufinden, haben 2008 Petteri Ilmonen, Dustin Penn und ich wilde Hausmäuse mit dem Bakterium *Salmonella enterica* angesteckt. Salmonelleninfektionen bewirken bei Mäusen eine verstärkte Immunantwort, führen aber selten zu schweren Krankheitsverläufen. Tatsächlich verkürzten sich die Telomere der infizierten Tiere. Und noch mehr: Die Mäuse, die vor der Infektion über besonders lange Chromosomenendstücke verfügten, konnten später problemlos alle Erreger aus dem Körper wieder ausscheiden. Die Nager mit den kürzesten Telomeren schafften dies jedoch nicht; sie litten bis zum Schluss an einer chronischen Salmonelleninfektion.

Je fitter, je länger

Bemerkenswerterweise hatten sich die Telomere der Kontrolltiere wie bei unserem vorherigen Experiment leicht verlängert. Findet so etwas auch beim Menschen statt? Sollte gar unser Lebenswandel die Telomerverkürzung nicht nur verzögern, sondern sogar umkehren können? Dass dies durchaus denkbar wäre, zeigte eine Pilotstudie von 2008. Dean Ornish von der University of California in San Francisco hatte zusammen mit Elissa Epel, Elizabeth Blackburn und anderen Wissenschaftlern 24 Männer, die unter Prostatakrebs litten, davon überzeugt, auf Zigaretten und ungesunde Ernährung zu verzichten sowie mehr Sport zu treiben. Bereits nach drei Monaten erhöhte diese gesündere Lebensweise die Aktivität der Telomerase.

Zurzeit erforschen etliche Arbeitsgruppen die genaue Wirkungsweise des Enzyms. Erst wenn wir mehr darüber wissen, können wir abschätzen, warum die Telomerlängen individuell so stark schwanken. Eine Umkehrung des Alterungsprozesses sollten wir davon aber nicht erwarten. Denn selbst wenn wir die Telomere beeinflussen können – sie stellen nur einen Baustein des Alterns dar. Als Indikatoren für den erlebten Stress eines Menschen könnten sie aber durchaus taugen. ~

Alexander Kotrschal ist Biologe und hat seine Diplomarbeit über oxidativen Stress bei Mäusen bei Dustin Penn am österreichischen Konrad-Lorenz-Institut für vergleichende Verhaltensforschung in Wien angefertigt. Zurzeit promoviert er an der Universität Bern (Schweiz).



AUSGEZEICHNET

Die Australierin Elizabeth Blackburn von der University of California in San Francisco erhielt für ihre Arbeiten über die Struktur der Telomere den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2009.

QUELLEN

Epel, E.S. et al.: Accelerated Telomere Shortening in Response to Life Stress. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 101(49), S. 17312-17315, 2004.

Epel, E.S.: Telomeres in a Life-Span Perspective: A New »Psychobiomarker«? In: Current Directions in Psychological Science 18(1), S. 6-10, 2009.

Ilmonen, P. et al.: Telomere Attrition Due to Infection. In: Public Library of Science One 3(5), e2143, 2008.

Kotrschal, A. et al.: Stress Impacts Telomere Dynamics. In: Biology Letters 3(2), S. 128-130, 2007.

Weitere Originalquellen finden Sie unter:
www.gehirn-und-geist.de/artikel/1018310



Carsten Könneker
Chefredakteur
koenneker@gehirn-und-geist.de

DAS GEHEIMNIS DER STEHAUF-MENSCHEN

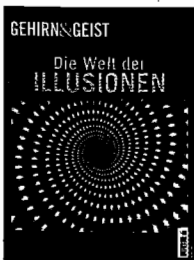
Eines der größten Probleme der Menschheits- wie der Geistesgeschichte ist das Leid. Schon antike Philosophen fragten etwa, wie es einen allmächtigen, gütigen Gott geben könne, wenn seine Schöpfung so viel Elend hervorbringt – Krankheiten, Kriege, Naturkatastrophen. Gottfried Wilhelm Leibniz prägte dafür 1710 den Begriff der Theodizee, der »Rechtfertigung Gottes«. Doch so leidenschaftlich sich bis heute über diese Frage streiten lässt – sie entzieht sich einer empirischen Antwort.

Was nicht bedeutet, dass die moderne Forschung das Leid ausblendet. Allerdings vollzieht sie einen fundamentalen Perspektivwechsel: weg von der Begründung des Leids hin zum Umgang mit ihm. So fragen Psychologen, warum manche Menschen herbe Schicksalsschläge gut bewältigen, während andere an vergleichbaren Ereignissen zerbrechen. Experten bezeichnen einen robusten seelischen Schutzpanzer mit dem Begriff »Resilienz« (von lateinisch *resiliere* = »abprallen«).

Seit ihren Anfängen vor gut einem halben Jahrhundert hat sich die Resilienz-forschung zu einem eigenständigen Zweig der Psychologie entwickelt. Heute deutet sich an, dass es vermutlich keine per se resilienten Personen gibt, sondern lediglich resilientes Verhalten in bestimmten Situationen: Wenn jemand den Verlust seines Jobs gut wegsteckt, bedeutet das nicht automatisch, dass er auch mit dem Tod eines Freundes klarkommt. Dennoch erscheint es sinnvoll, von Resilienz als einer übergreifenden Widerstandsfähigkeit zu sprechen, wie der Entwicklungspsychologe Wassilios Fthenakis von der Freien Universität Bozen im Interview erläutert (ab S. 46). Und auch Hirnforscher steuern wichtige Befunde zur Erforschung des Stehaufmännchen-Effekts bei. Sie bringen Licht in das Beziehungsdickicht aus Hormonen, Neurotransmittern, Genaktivität und den neuronalen Korrelaten belastender Empfindungen. Unsere Autorin Susanne Rytina trug die wichtigsten Forschungen der letzten Jahre für ihren Übersichtsartikel ab S. 51 zusammen.

Eine gute Lektüre wünscht Ihr

Carsten Könneker



NEU AM KIOSK!

Soeben erschien unser **Dossier »Die Welt der Illusionen«** mit den besten G&G-Artikeln über die geheimnisvolle Welt der Sinnestäuschungen. Darin: die Fallstricke der visuellen Wahrnehmung, Zaubertricks, Tarnung im Tierreich, köstliche Geschmacksillusionen, das Rätsel der eingebildeten Hand, paradoxe Bilder – und vieles mehr ...

AUTOREN IN DIESEM HEFT



Menschen mit Impostor-Syndrom glauben, dass sie erzielte Erfolge gar nicht verdient haben. Vor allem Frauen sind betroffen. Die Psychologin **Birgit Spinath** von der Universität Heidelberg stellt das Störungsbild ab S. 24 vor.



Nanopartikel, wie man sie zum Beispiel im Feinstaub fürchtet, können durch Mund oder Nase bis in das Gehirn gelangen. Was sie dort womöglich anrichten, diskutiert die Biologin **Anna von Mikecz** von der Universität Düsseldorf ab S. 58.



Bestimmte DNA-Abschnitte – die so genannten Telomere – verraten Forschern, wie viele belastende Erfahrungen ein Mensch in seinem Leben gemacht hat. Die Zusammenhänge erklärt der Biologe **Alexander Kotrschal** von der Universität Bern ab S. 64.