



Healthy Aging

Privatpraxis für ganzheitliche Frauenheilkunde,
Prävention und Stressmedizin

ipos

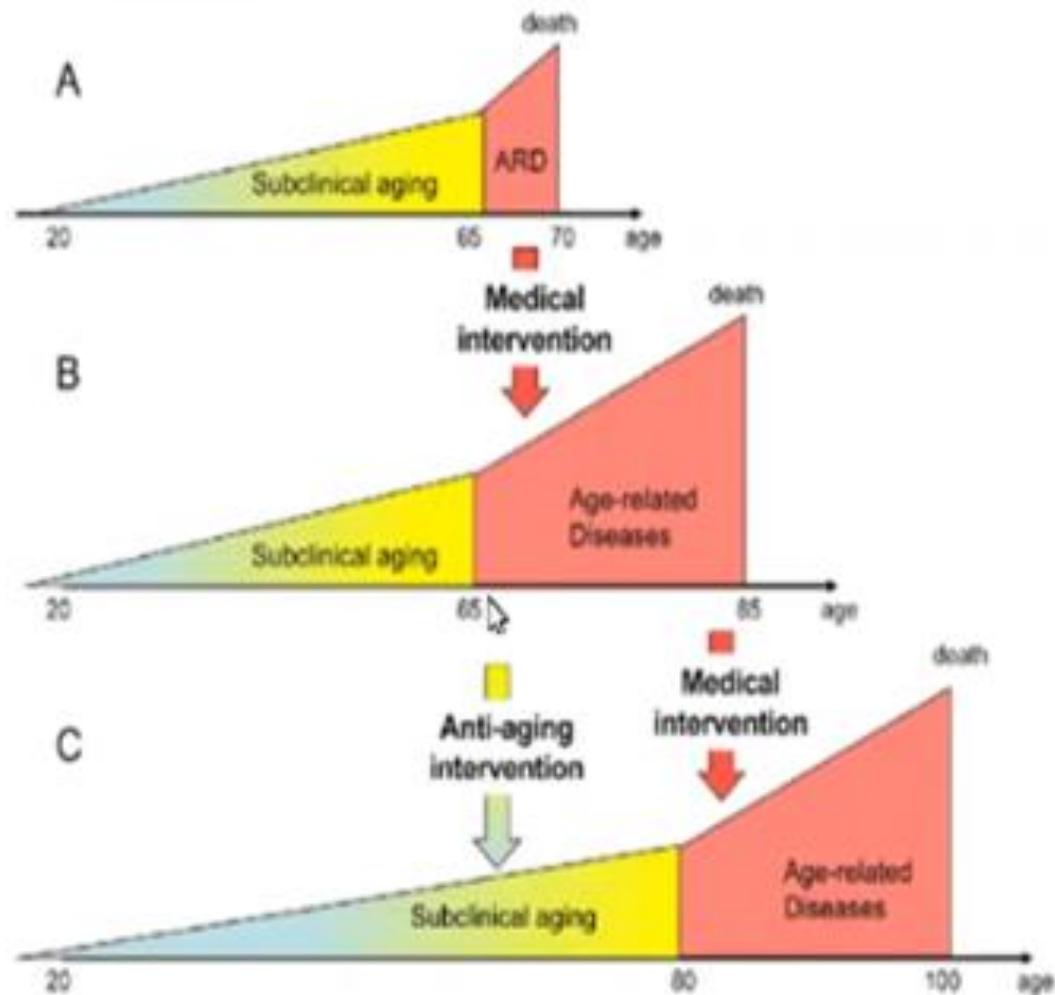
1. Was wollen wir?



Unser Ziel: Zeitloses Altern



Das heißt: Zeitfenster der altersbedingten Krankheiten verschieben



„Brand „-Aktuell



Das waren Programmpunkte 2022

Chris Rinsch, CEO and Co-founder of Amazentis – **improving the activity of mitochondria** to optimize muscle function

Matthias Breugelmans, CEO of Elastrin - leveraging a platform to develop therapeutics that render calcified tissue and organs supple again

James McCully, Co-founder, and Alex Schueller, CEO of cellvie - pioneering Therapeutic Mitochondria Transplantation

Yuri Deigin, CEO of Youth Bio - developing gene therapies aimed at restoring more youthful epigenetic profiles with the help of Partial Reprogramming

Mark Allen, CEO of Elevian - restoring youthful regenerative capacity with the potential to treat and prevent many age-related diseases

Mike Kope, CEO of Cyclarity - **prevents age-related conditions such as atherosclerosis, heart attack, and stroke by addressing the root cause**

Aaron Cravens, CEO of REVEL - opens up an entirely new field in the treatment of age-related molecular damage by breaking cross-linked collagen fibers

Robin Mansukhani, CEO of Deciduous Therapeutics - **developing multiple activation approaches to clearing senescent cells via novel immunotherapies**



Chris Rinsch, CEO and Co-founder of Amazentis – **improving the activity of mitochondria** to optimize muscle function

Matthias Breugelmans, CEO of Elastrin - leveraging a platform to develop therapeutics that render calcified tissue and organs supple again

James McCully, Co-founder, and Alex Schueller, CEO of cellvie - pioneering Therapeutic Mitochondria Transplantation

Yuri Deigin, CEO of Youth Bio - developing gene therapies aimed at restoring more youthful epigenetic profiles with the help of Partial Reprogramming

Mark Allen, CEO of Elevian - restoring youthful regenerative capacity with the potential to treat and prevent many age-related diseases

Mike Kope, CEO of Cyclarity - **prevents age-related conditions such as atherosclerosis, heart attack, and stroke by addressing the root cause**

Aaron Cravens, CEO of REVEL - opens up an entirely new field in the treatment of age-related molecular damage by breaking cross-linked collagen fibers

Robin Mansukhani, CEO of Deciduous Therapeutics - **developing multiple activation approaches to clearing senescent cells via novel immunotherapies**



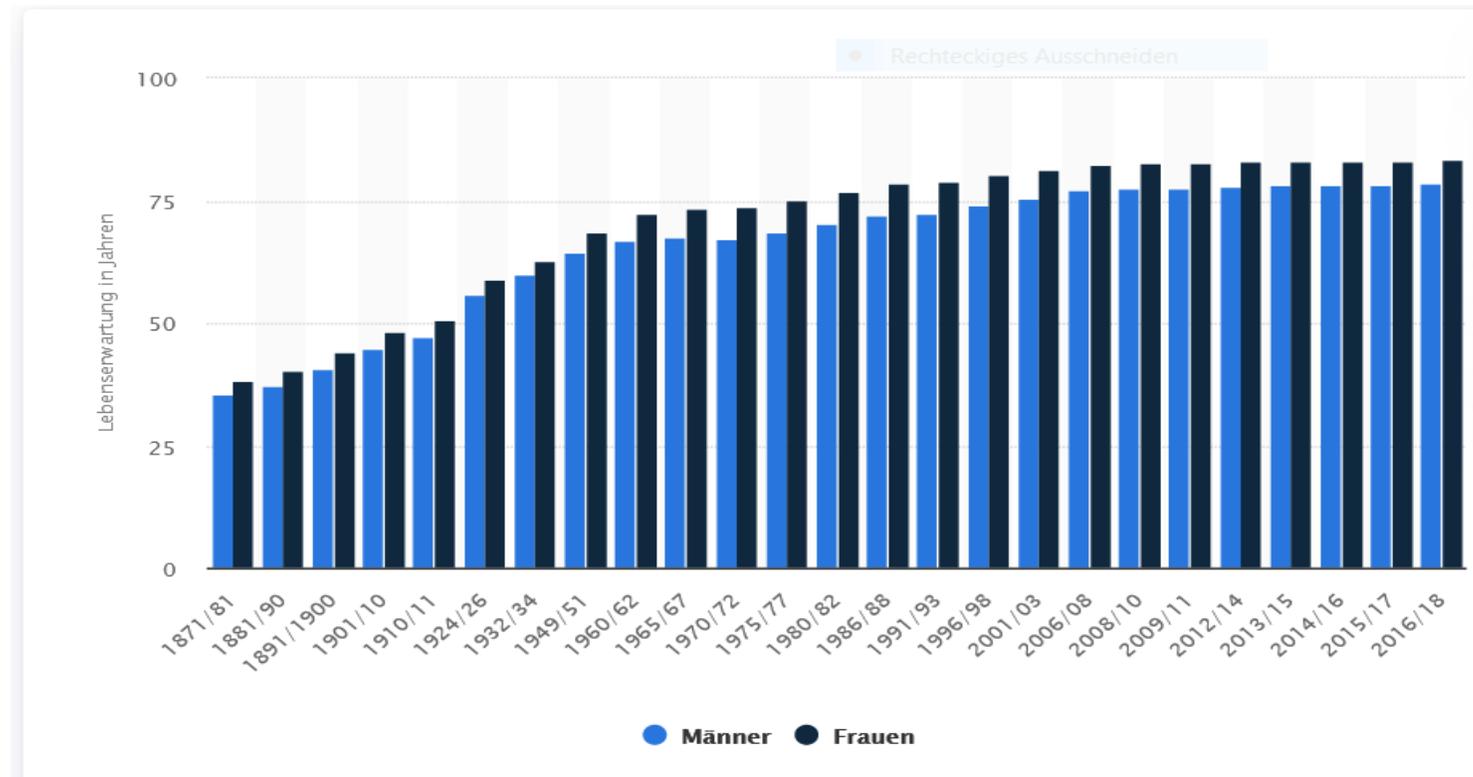
Rob Konrad Maciejewski, Co-founder and CEO of Biolytica - combining state-of-the-art health data analytics and personalized longevity programs

Chris Shepard, CEO of Thymofox - **regenerating the thymus to enhance human health-span**

Pankaj Kapahi, Founder and CEO of Juvify - **expanding lifespan by reducing advanced glycation end products (AGEs)**



- Seit 150 Jahren hat sich die Lebenserwartung verdoppelt
 - Jede Generation lebt 7,5 Jahre länger
 - In 50 Jahren könnten wir im Schnitt 120 Jahre leben



ABER

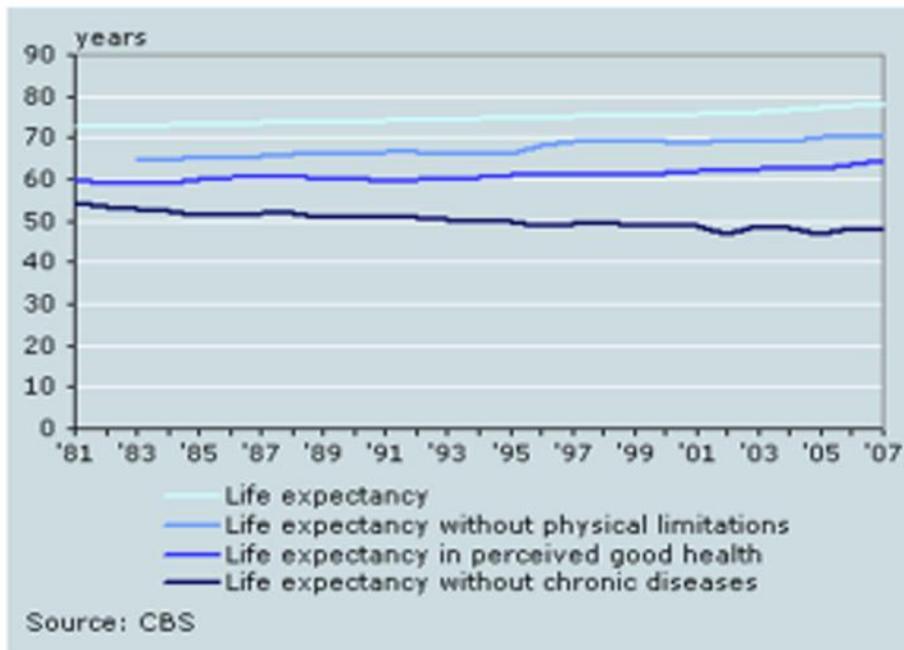
1988 Geborene haben ein doppelt so hohes Risiko für Kolonkarzinom und ein fünffach erhöhtes Risiko für Rektalkarzinom Im Vergleich zu 1943 Geborenen. *(Emerging cancer incidence trends in Canada: The growing burden of young adult cancers Emily V., 8.8.20)*

„Bei jungen Erwachsenen steigt die Inzidenz einiger Krebsarten im Zusammenhang mit Fettleibigkeit“.

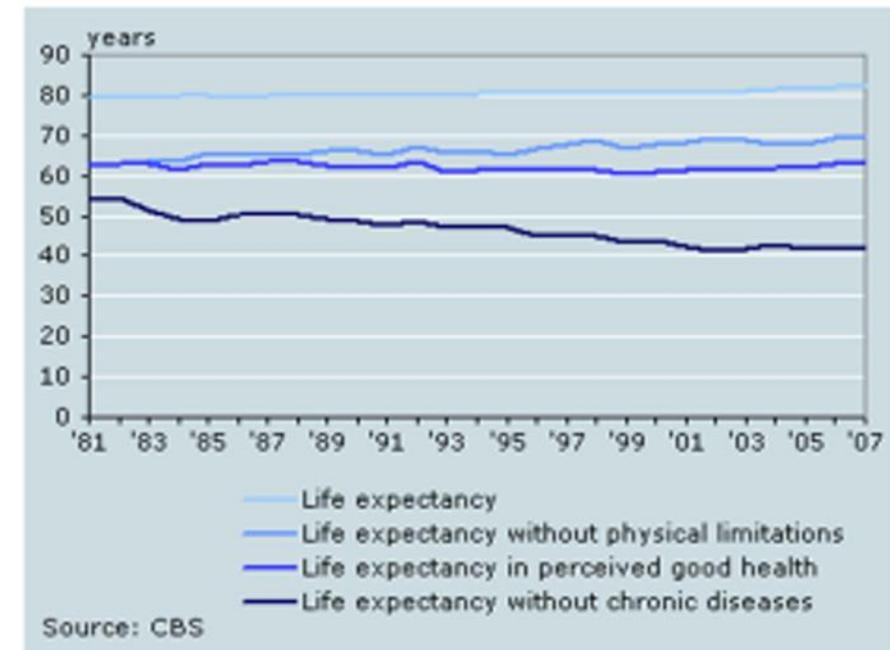


Funktionale und krankheitsfreie Lebenszeit (Healthspan) wurde nicht in gleichem Maß aufgebaut wie die Lebenserwartung

(Healthy) life expectancy at birth, men, 1981-2007



(Healthy) life expectancy at birth, women, 1981-2007



2.Theorien zum Altern

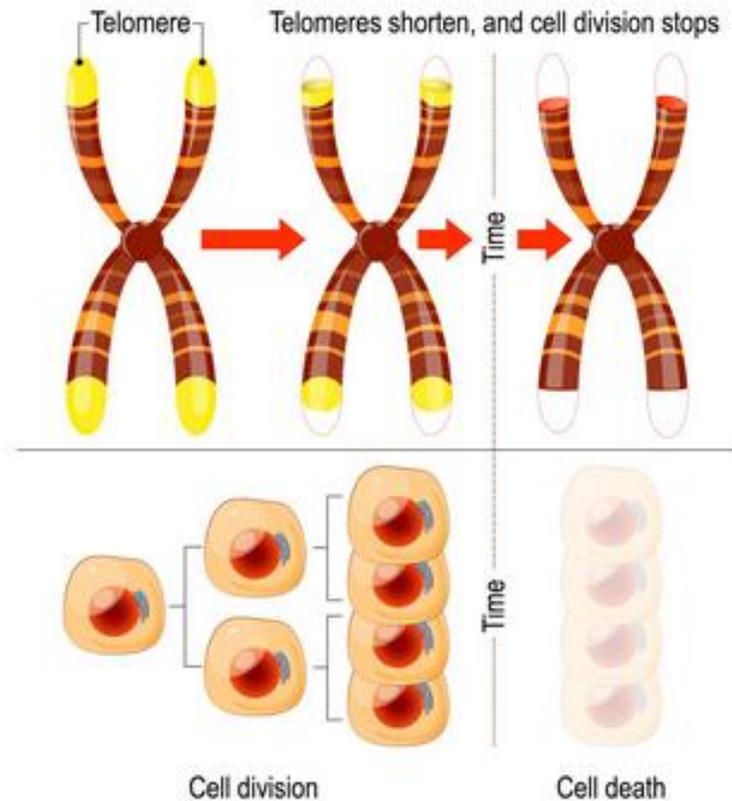


Evolutionstheorien-Schadenstheorien-Freie Radikale

- 1. Mutations-Akkumulationstheorie 1952 Peter Brian Medawar
- 2. Ronald D Lee Großmuttertheorie
- 3. Raymond Pearl Rate of Living Theorie: Je schneller der Stoffwechsel, desto schneller der Alterungsprozess
- 4. Denham Harman 1956 Die Theorie der freien Radikale
- Freie Radikale sind die Ursache des Alterungsprozesses . Freisetzung schädigt für die Funktion der Zelle wichtige Moleküle,(DNA, RNA Proteinen und Lipiden)-> wachsende Ansammlung von geschädigten Zellkomponenten, was wiederum den komplexen Alterungsprozess bewirkt.
- 5 Mitohormesis-Michael Rüstow Uni Zürich: Mehr Freie Radikale->oxidative Stressreaktion->Abwehrreaktionen des Körpers aktiviert

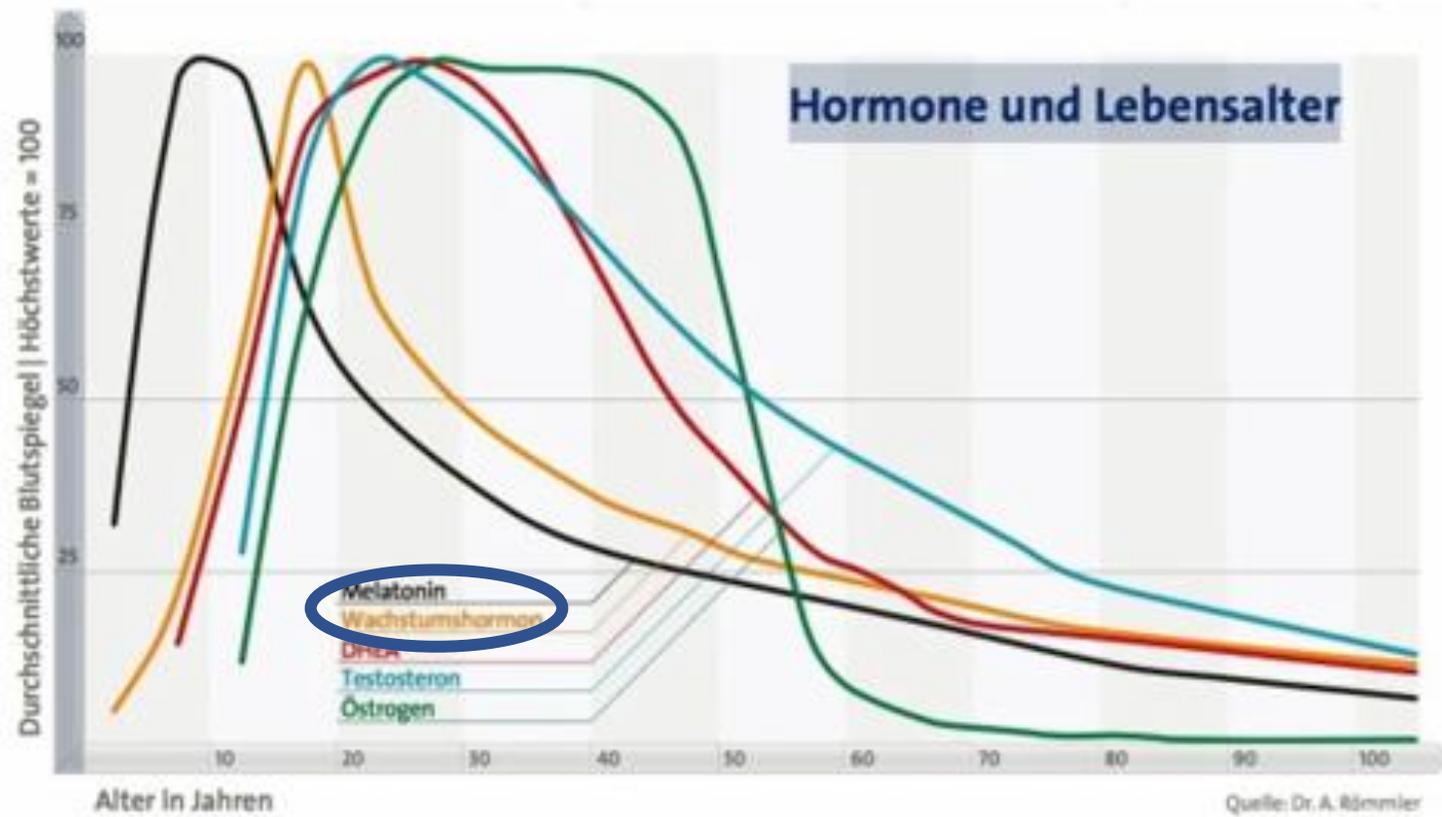


- 6. Telomertheorie



Erstbeschreiber Prof. Lenhard Hayflick 1961
Zellen teilen sich nur begrenzt:
Hayflick-Limit :Zellen, die dieses Limit erreichen, werden alt.
1984 entdeckten Carol Greider und **Elizabeth Blackburn** ein menschliches Enzym mit dem Namen Telomerase, welches die Telomere aufrechterhält und deren kurze Enden wieder zu originaler Länge wiederherzustellen vermag.

- 7. Hormontheorie



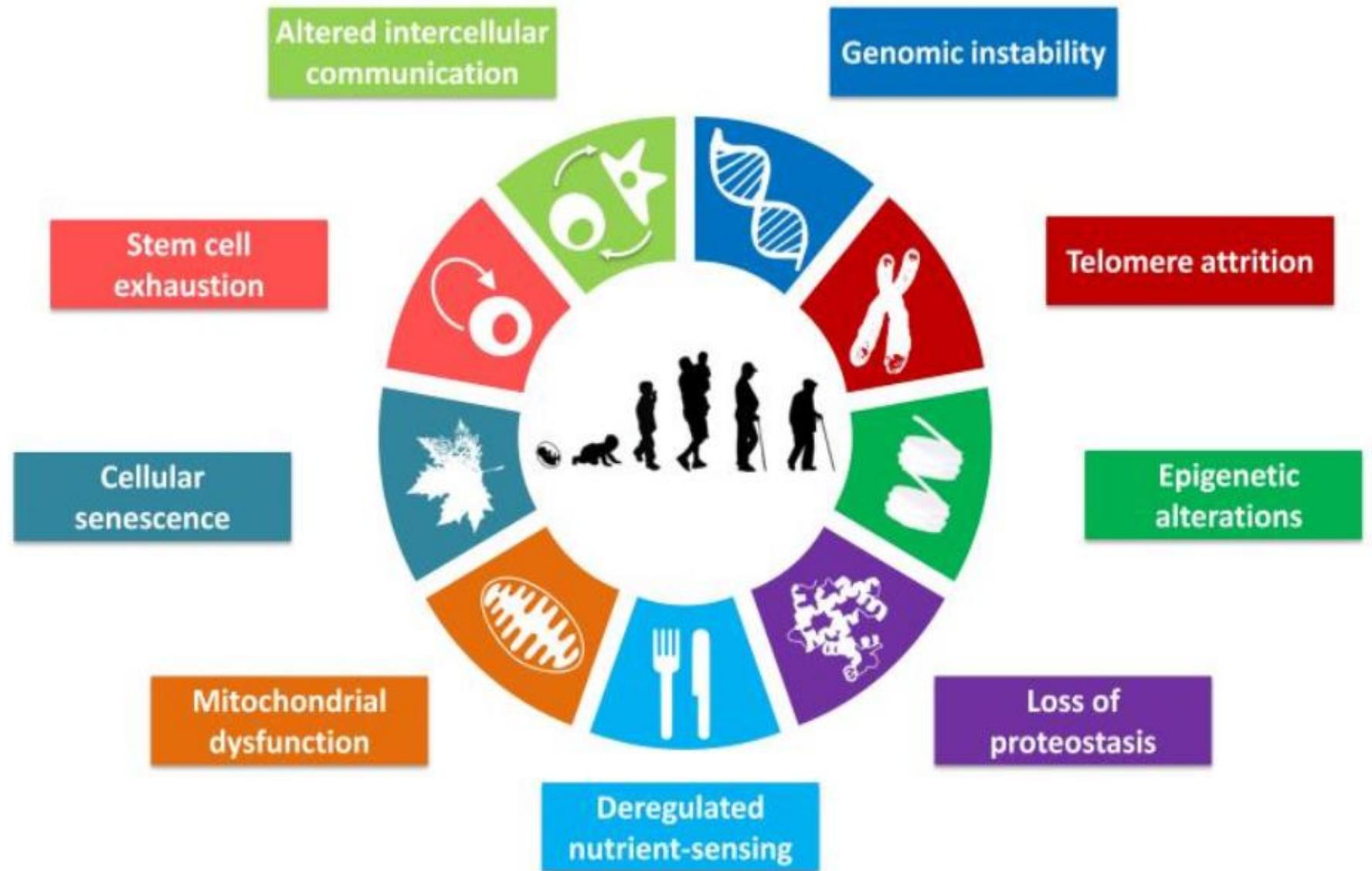
3. Mikroskopische Prozesse

Erneuerung-Energieproduktion-Entgiftung

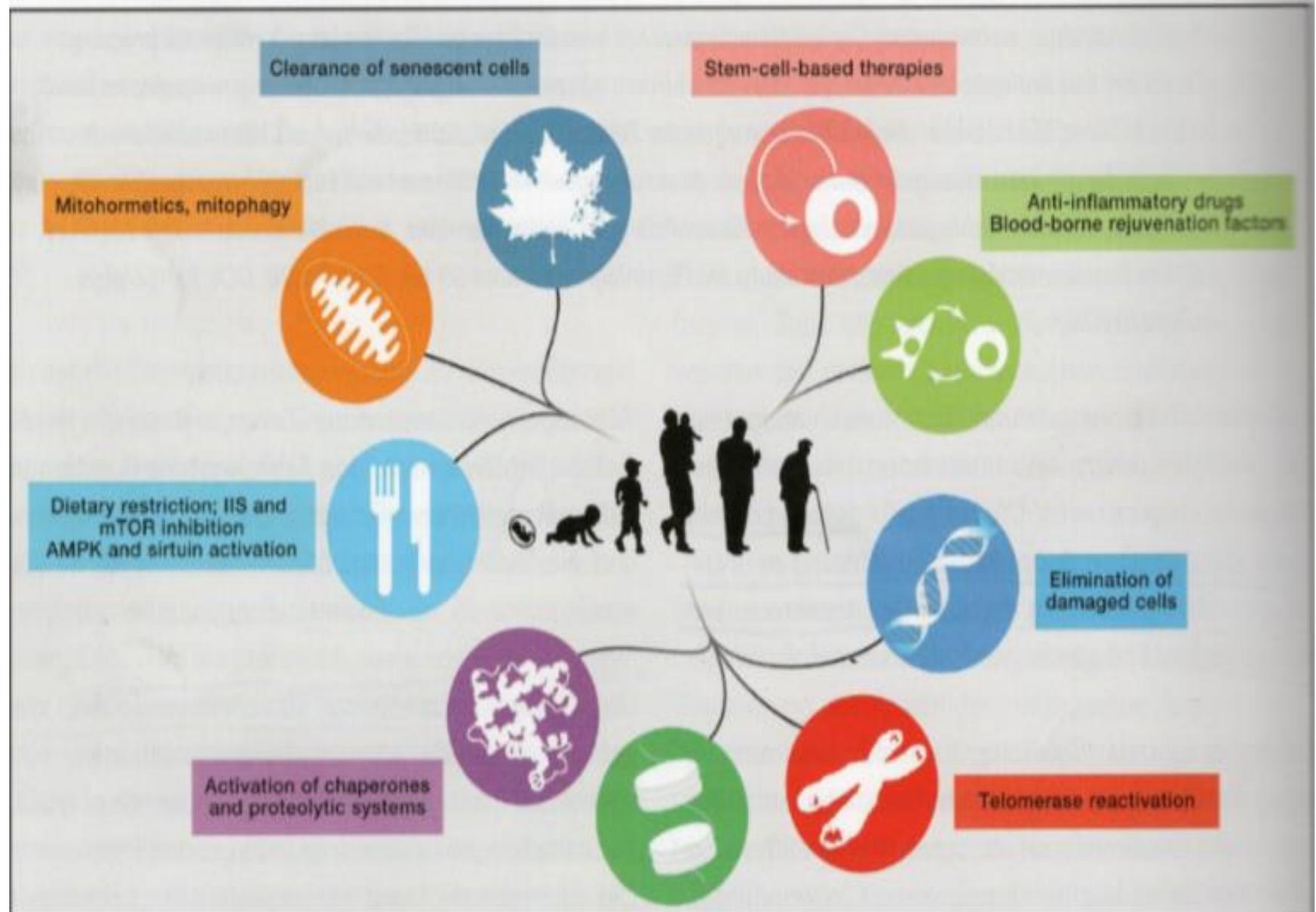


Faktoren der Alterung

The hallmarks of aging Carlos López-Otín *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217.
doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.



Intervention- möglichkeiten

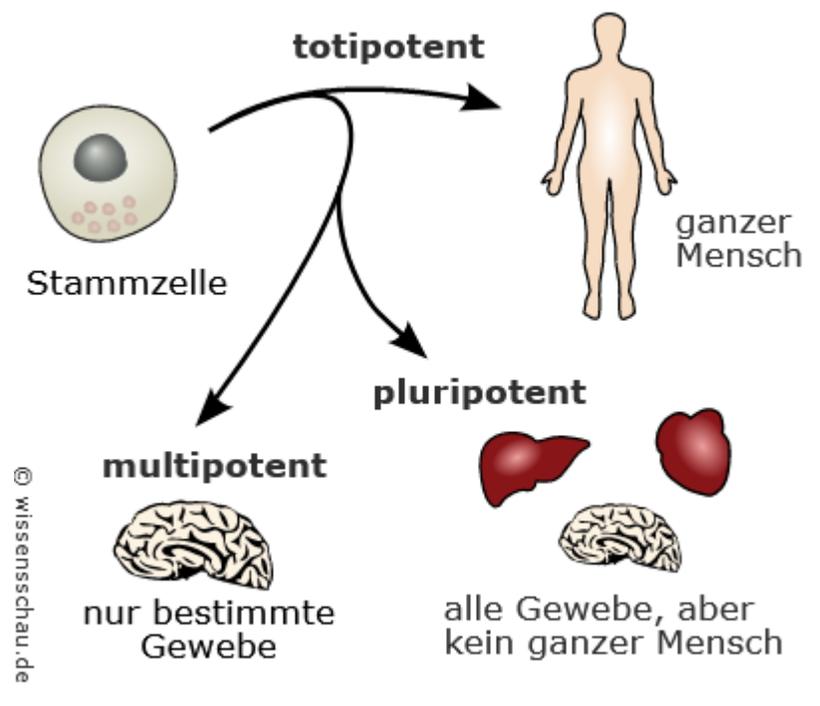


a. Zellkompetenz Erneuerung<->Stamm-Zell-Erschöpfung

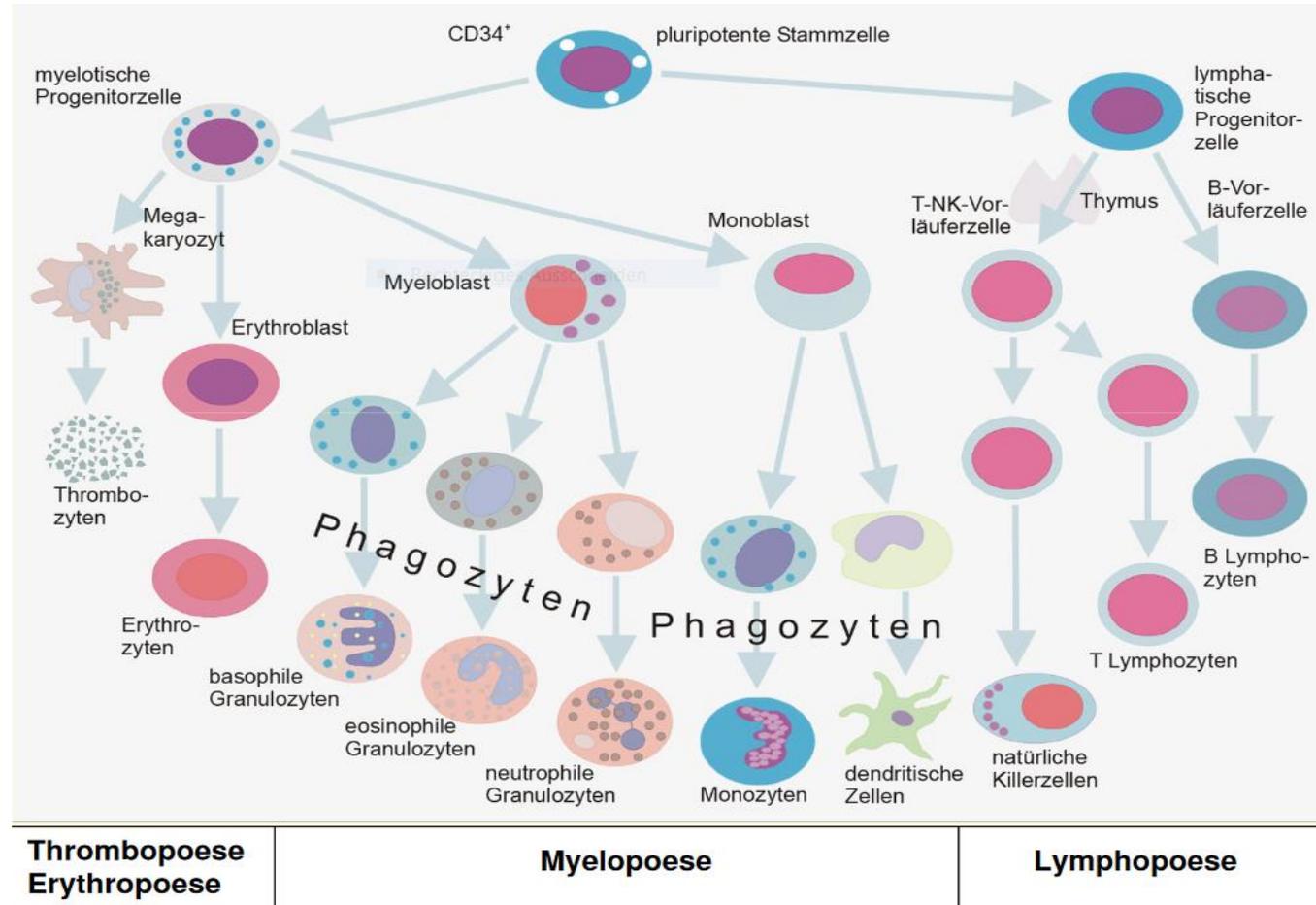


Stammzellen

- Embryonale Stammzelle **totipotent** in den ersten Stunden
- dann **multipotent**: Bildg v. Haut-, Knochen-, Blutzellen usw
- bei Geburt dann adulte Stammzellen-**pluripotent**, bilden also Zellen des Organs indem sie vorkommen



Hämatopoetische Stammzellen-HSC(300 Milliarden/Tag)

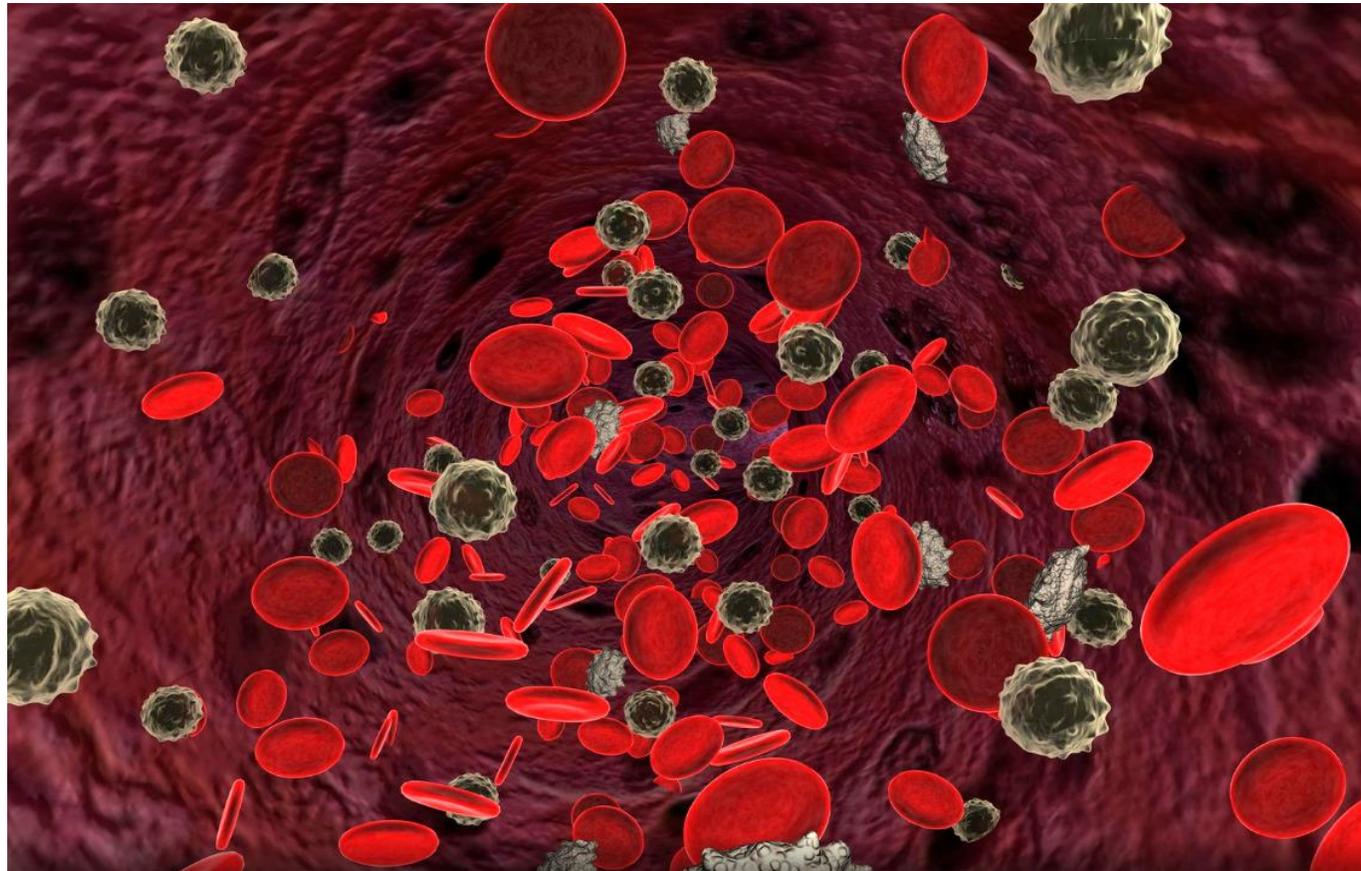


Mesenchymale Stammzellen MSC

- Bilden Knochen, Knorpel und Fettgewebe
- Sind multipotent, können mit richtigen Bedingungen Herz-, Leber-,Nerven-und Blutgefäßzellen bilden
- Therapeutische Möglichkeiten**
- Möglichkeit Stammzelltransplantation aus jungen Spendern:
Ausbeute aus Fettgewebe(Untergruppe gewebbildender Stammzellen adipogene Stammzellen ASC)hoch->Unterstützung der Wundheilung durch parakrine Faktoren

Was bedeuten gealterte Stammzellen

HSC: Mehr Infektionen, chronische Entzündungen, Mutationsrate 
Leukämie



MSC gealtert:

Hautwunden und Knochenbrüche heilen nicht mehr gut

Geweberegeneration nach Herzinfarkt oder Schlaganfall deutlich schlechter



Gefahr für Stammzellen: Leben länger-> Mitosen und Mutationen↑

Die Regulation, ob sich Stammzellen im Ruhestadium befinden oder in den Zellzyklus eintreten und sich teilen, ist abhängig von **Osteopontin, Adhäsionsmolekülen und hypoxischen Bedingungen**

Quieszenz :Spezielle Eigenschaft von Stammzellen: Stammzellen sind mitotisch nur wenig aktiv und bleiben überwiegend im Ruhestadium G0 des Zellzyklus.

Adhäsionsmoleküle halten Stammzellen in Schutznischen, hemmen damit Wachstum und Proliferation.

Unter hypoxischen Bedingungen wird der **hypoxie-induzierte Faktor (HIF-alpha)** vermindert abgebaut. **Er induziert die Transkription vieler Gene, die u. a. den Erhalt der Quieszenz fördern.**

Osteopontin aus Nischenzellen hält Stammzellen funktionsfähig

(**Vitamin D abhängig**)



Lösung Hypoxietraining



Hypoxietraining Mechanismus

Intervall Hypoxie- Hyperoxie-Therapie:
Im Liegen im Wechsel hypoxische
(sauerstoffreduzierte) und hyperoxische
(sauerstoffreiche) Luft über eine Maske zugeführt.

Der Sauerstoffgehalt in der hypoxischen Phase beträgt
9-15% und entspricht einem Höhenttraining,
wie wir es vom Bergsteigern oder Sportlern kennen.
In der hyperoxischen Phase beträgt der
Sauerstoffgehalt 30%.

-> Beschädigte alte Mitochondrien werden abgebaut
die Vermehrung neuer, gesunder Mitochondrien gefördert.



Hypoxie erzeugt Stress und Anpassung über HIF (Hypoxie induzierter Faktor)

- Als Transkriptionsfaktor aktiviert HIF Signalwege, die für eine Anpassung an die Hypoxie relevant sind. Dazu gehören die
- EPO Synthese (wichtig für die Synthese von Sauerstofftransportierenden Erythrozyten)
- Bildung neuer Gefäße über den „vascular endothelial growth factor“ VEGF
- Induktion von Enzymen der anaeroben Glykolyse für die ATP Synthese auch unter hypoxischen Bedingungen
- In Wunden bewirkt die Hypoxie eine Migration der Keratinozyten zur Wunde für die Bildung von neuem Epithel
- Aufrechterhaltung der Quieszenz (Verbleib im Ruhestadium G0) bei Stammzellen
- Durch Hypoxie werden beschädigte alte Mitochondrien abgebaut und gleichzeitig die Vermehrung neuer, gesunder Mitochondrien gefördert



b. Genomische Instabilität



Der Ausfall der Reparatursysteme

3,3 Milliarden Basenpaare müssen pro Zelle verdoppelt werden!
Jede Zelle erleidet pro Tag 100000 DNA Schäden!

„Wo aber Gefahr ist wächst das Rettende auch“
Friedrich Hölderlin



Lebensweise

- Ernährung
- Essen
- Trinken
- Bewegung
- Stress, Psychosomatik
- Infektion

Genetik

- DNA, RNA
- Replikationsfehler
- Mitochondriale mtDNA
- Epigenetik
- Reparaturmechanismen

Umweltbedingungen

- Strahlung
- Toxine, Schwermetalle
- Feinstaub
- Rauchen
- Karzinogene
- Viren (Hepatitis B)
- Benzol
- Mykotoxine

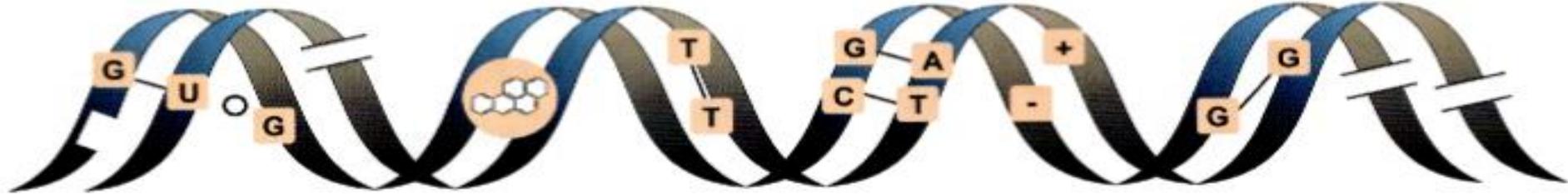
DNA-Beschädigungen

- Röntgenstrahlen
- Sauerstoffradikale
- Alkylierende Agenzien

- Spontane Reaktionen
- Replikationsfehler

- polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffe
- Röntgenstrahlen

- UV-Strahlen
- Zytostatika
- Methylierung

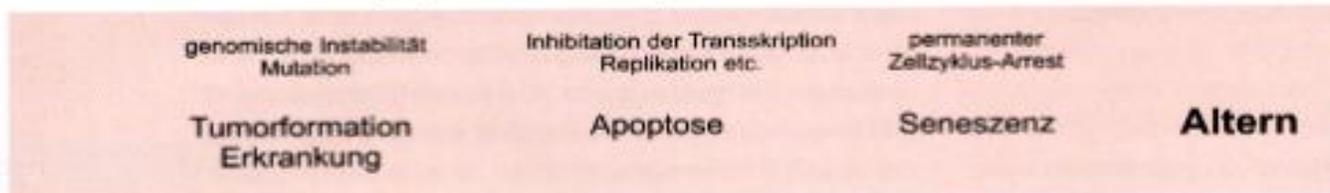


- AP-Stelle (Basenverlust)
- Uracil-Bildung
- 8-oxo-dG
- Einzelstrangbruch

- Mehrfach (bulky)-Läsionen
- Pyrimidin-Dimere

- Fehlpaarung
- Insertion
- Deletion

- Strangvernetzung
- Doppelstrangbruch (DSB)



Molekulare Genetik, Thieme Nordheim/Knip pers 10 Auflage

Lösung Sirtuine (Sir-silent information regulator)



Sirtuine

Stressabwehr und Lebensverlängerung:

- legen Histone still->Genaktivität vermindert->Reparatur kann laufen**
- erhalten die Telomerlänge aufrecht(Sirtuin 6)
- kontrollieren Entzündungsprozesse



Sirtuine

Sirtuine sind Enzyme (Histon Deacetylasen) und an einer ganzen Reihe von wichtigen Kontroll- und Regulationsprozessen beteiligt. Zu ihren Aufgaben gehören:

Stimulation des Wachstums von Axonen

Kontrolle der Mitose

Apoptose

Tumorsuppression

Regulation des Zellstoffwechsels

Regulation der Insulinsynthese

Reduktion von oxidativem Stress in der Zelle

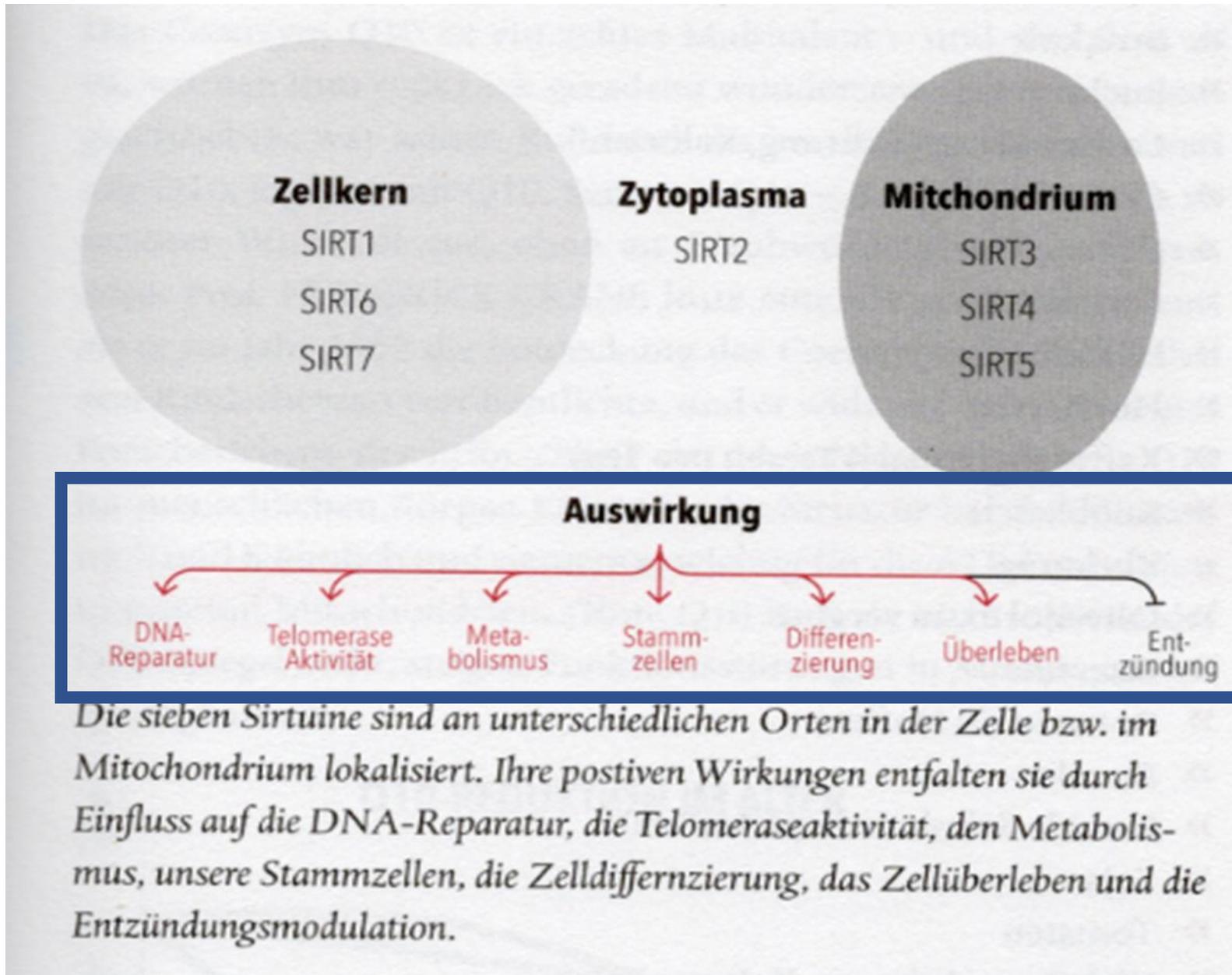
Alterungsprozesse

Regulation der Körpertemperatur

Schutz der Telomere

Schutz des Herzens vor Gewebeschäden durch freie Radikale





Duscher, Altern wird heilbar, GU 2020



Welche Enzyme sind betroffen?

Wirkung im Körper

Sirt1	AceCS1, Atg5, Atg7, Atg8, BCL6 , B-Catenin, FOXO1 , FOXO3a, FOXO4, HES-1, HEY-1, HIC-1, Histon H1 (K26), Histon H3 (K9, K14), Histon H4 (K16), H2A.z, HIV Tat Protein, Ku70, LXR, MEF MyoD, NF-κB , p300/CBP, p53 , p73, PCAF , PGC-1a, Rb, TAFi68	zellulärer Metabolismus , Erhöhung der Insulinantwort , Glukosehomöostase, Neuroprotektion, antiinflammatorisch, kardioprotektiv, Krebs fördernd/hemmend?, stimuliert HIV-Transkription , antioxidativ, Zellprotektion/-alterung
Sirt2	α-Tubulin, FOXO1, Foxo3a, Histon H3 (K14), Histon H4 (K16), p53	Mitosecheckpoint , Mitosestop im Zellzyklus , Tumorsuppressor (Gliome), Adipocytendifferenzierung , Regulierung von zellulärem Stress, Inhibition von Zelladhäsion, -migration, Axonwachstum
Sirt3	AceCS2, Glutamat-Dehydrogenase , Isocitratdehydrogenase 2 , Histon H4 (K16)	Mitochondriale NAD⁺-Verwertung , Thermogenese, zellulärer Metabolismus, Apoptose, Zellprotektion/-alterung
Sirt4	Glutamat-Dehydrogenase	Mitochondriale NAD ⁺ -Verwertung, Regulation der Insulinsekretion
Sirt5	Cytochrom c , CPS1 , UOX	Regulierung der Glykolyse
Sirt6	Histon H3 (K9, K18, K56), CtIP, NPM1, PKM2, GCN5, TNFα , PARP1 , KAP1, Sirt6	Zellulärer Metabolismus, Erhalt der Telomere , Zellprotektion/-alterung
Sirt7	p53 , NPM1, Histon H3, PAF53	Aktivierung RNA-Polymerase I , kardiale Stressresistenz, Zellprotektion/-alterung

Nahrungsmittel mit Sirtuin –stimulierenden Inhaltsstoffen

Tab. 10.1

Leicht modifizierte Tabelle der sirtuinwirksamen Substanzen im SIRT-Food (Top 20) (2)

SIRT-Food	Sirtuinaktivator
Bird Eye Chilies	Luteolin, Myricetin
Buchweizen	Rutin
Kapern	Kaempferol, Quercetin
Sellerie, inkl. Blätter	Apigenin, Luteolin
Kakao	Epicatechin
Kaffee	Kaffeensäure, Chlorogensäure
Olivenöl extra vergine	Oleuropein, Hydroxytyrosol
Grüntee, insbesondere Matcha-Grüntee	Epigallocatechingallat
Grünkohl	Kaempferol, Quercetin
Liebstockel	Hydroxytyrosol
Medjool Datteln	Gallussäure, Kaffeensäure
Petersilie	Apigenin, Myricetin
Roter Chicorée	Luteolin
Rote Zwiebeln	Quercetin
Rotwein	Resveratol, Piceatannol
Rucola	Kaempferol, Quercetin
Soja	Daidzein, Formononectin
Erdbeeren	Fisetin
Kurkuma	Curcumin
Walnüsse	Gallussäure

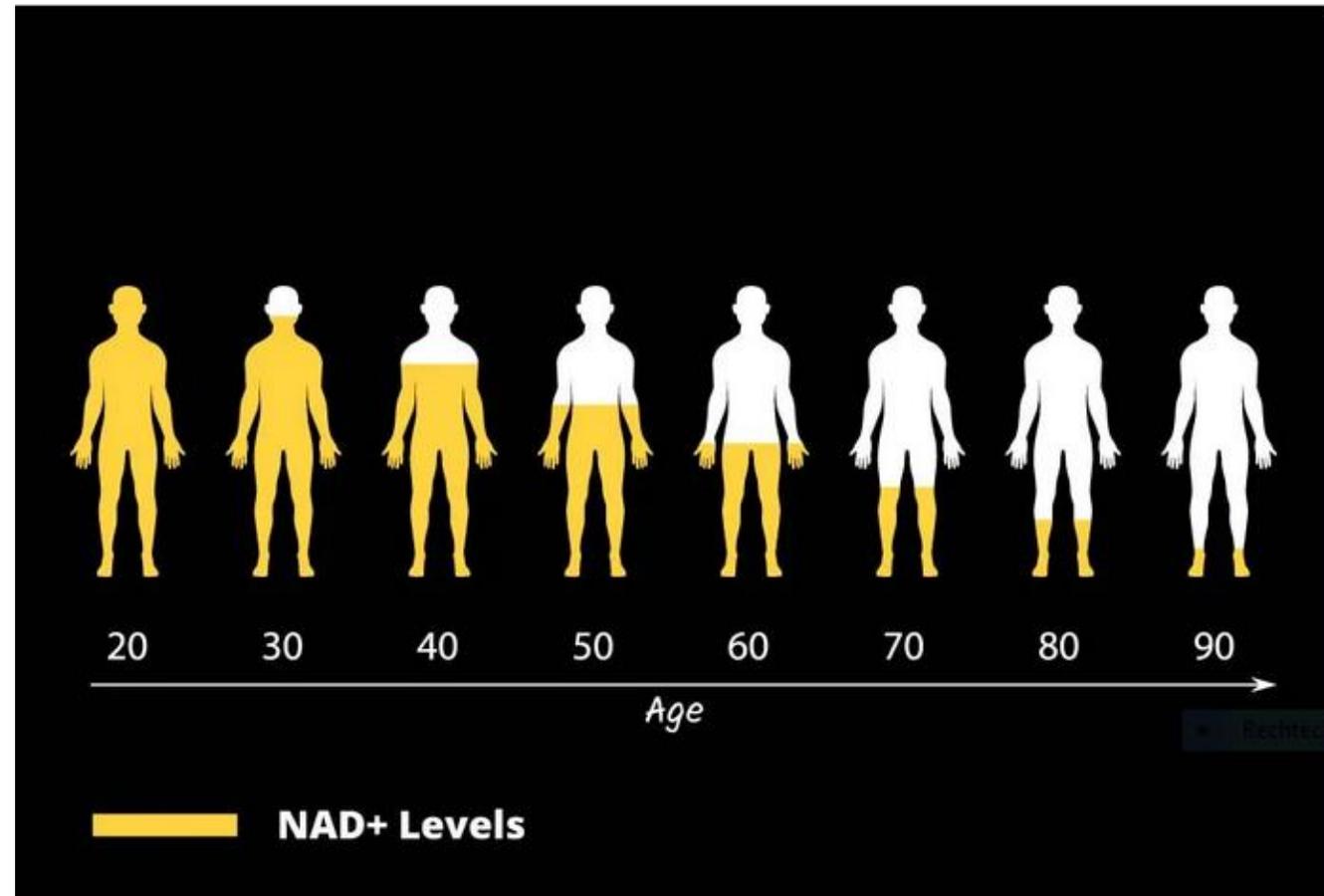


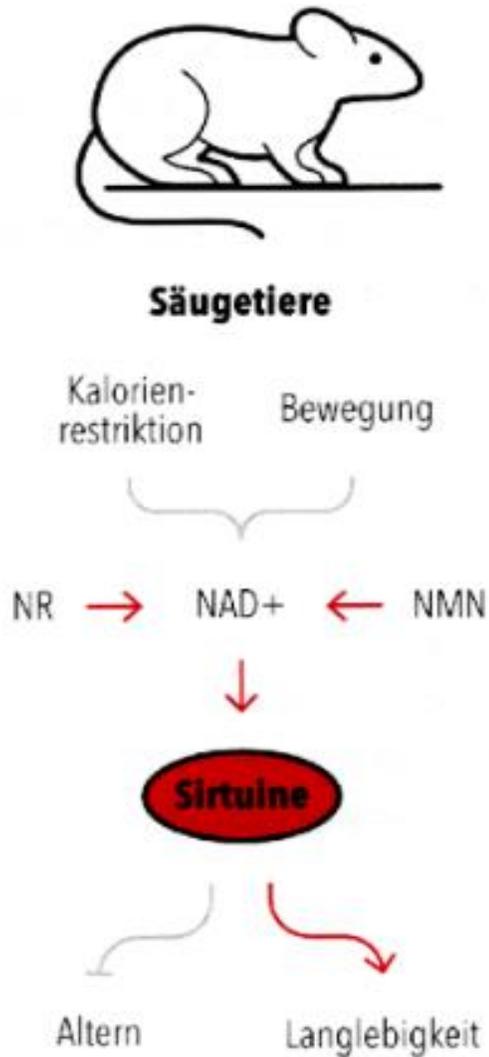
Und last but not least... Sirtuine brauchen NAD⁺

- Redoxenzym, kann Elektronen aufnehmen und abgeben
- wird aus Vitamin B3 und Abbauprodukten von Tryptophan gebildet
- **verringert sich mit dem Alter**
- ist Coenzym für die PARP1(Poly-ADP-Ribose-Polymerase-> DNA Reparatur)
- weitere Ausgangsstoffe für NAD:
NMN: **Nicotinamidmononucleotid**
NR: **Nicotinamidribosid**



Alter und NAD





Sport und Kalorienrestriktion erhöhen NAD+

NR und NMN als

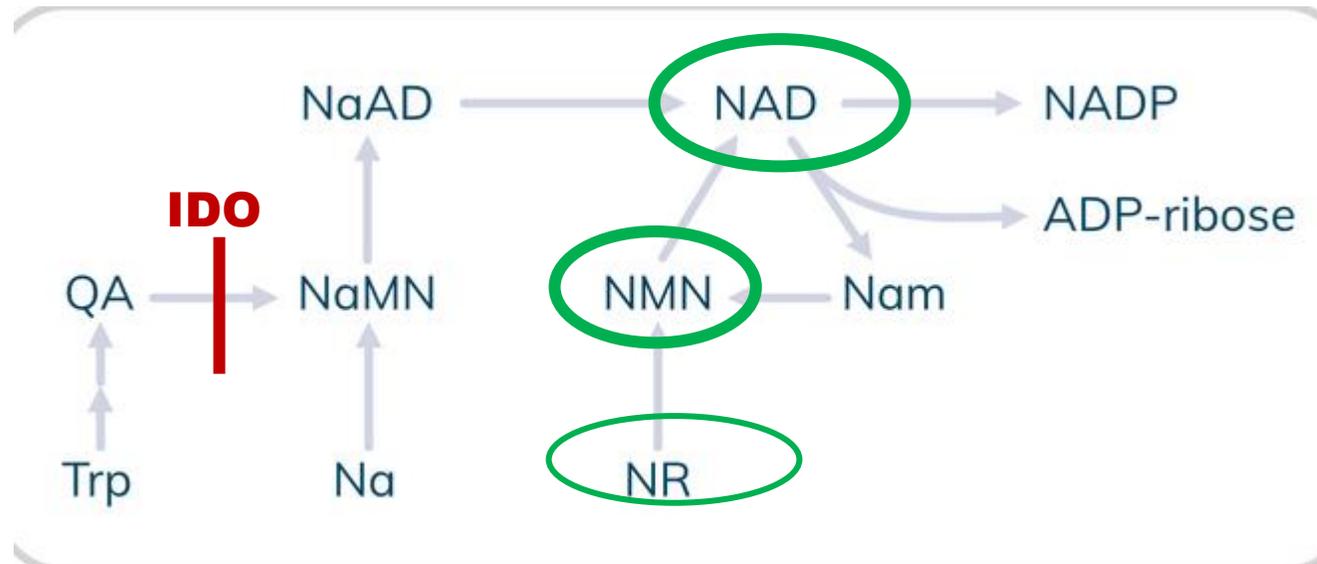
Nahrungsergänzung erhöhen NAD+

NAD+ führt über Sirtuine zur

Verminderung der Alterung und zur Langlebigkeit

B3 auch in Avocado, Bohnen, Eiern, Erdnüssen, Geflügel, Linsen, Rindfleisch, Sesamsamen, Sonnenblumenkernen und Vollkornprodukten

Zufuhrmöglichkeiten



d. Zelluläre Seneszenz

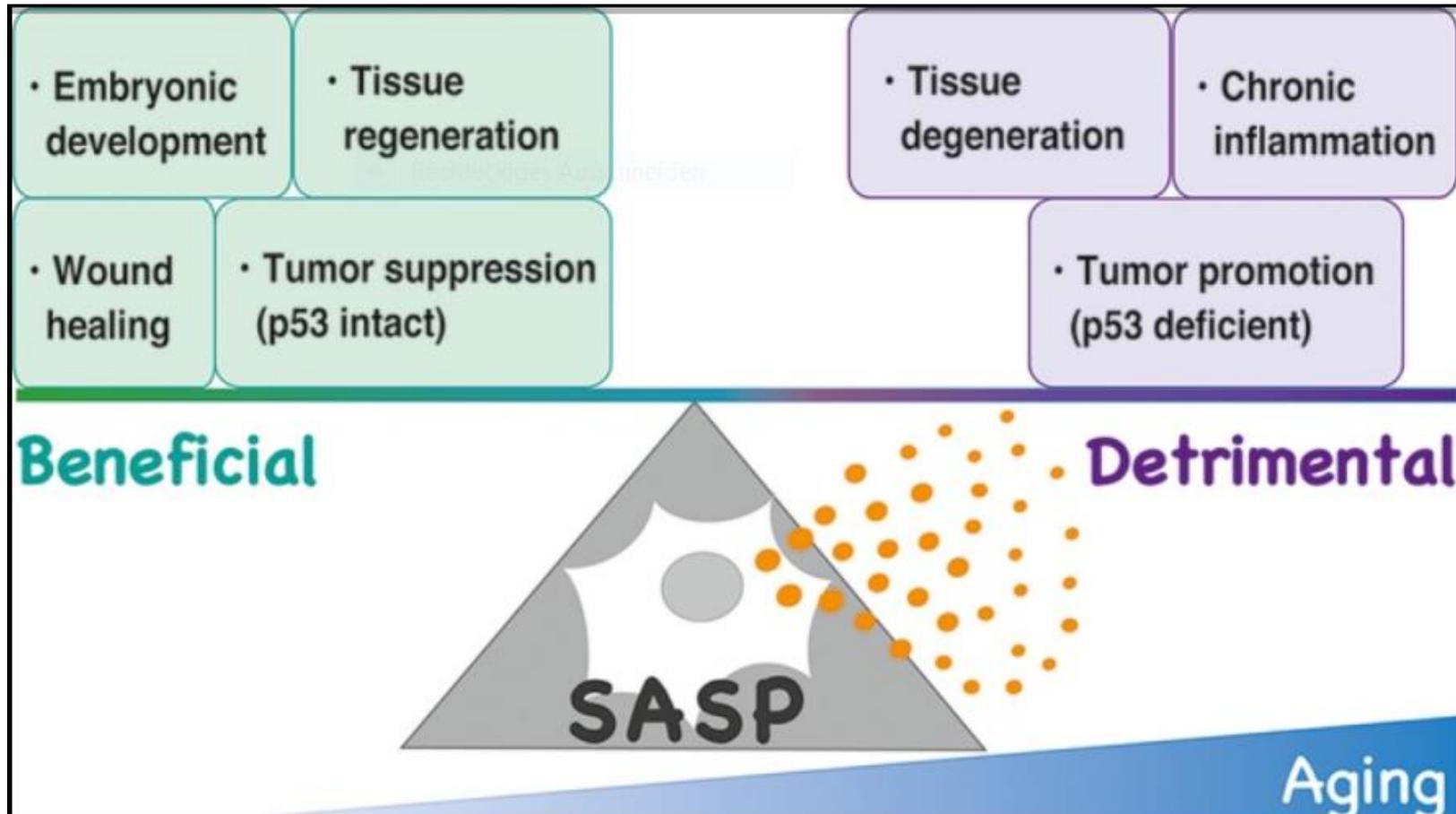


Seneszente Zellen: Die Zombies in uns

- Normal: Zellen teilen sich bis zu ihrem „Hayflick-Limit“
- **Jugend:** Mutierte Zellen stellen ihr Wachstum ein
Sezernierte Proteine regen Reparatursysteme an, helfen bei Wundheilung, Notsignal um Immunsystem zu aktivieren
- **Alter:** „Zombiezellen“ verwandeln sich in **Untote**, teilen sich nicht mehr, Stoffwechsel läuft auf Hochtouren (**Zellzyklus Arrest**)
- Produzieren Zytokine, Proteasen und Wachstumsfaktoren



Seneszenz assoziierter sekretorischer Phänotyp-SASP



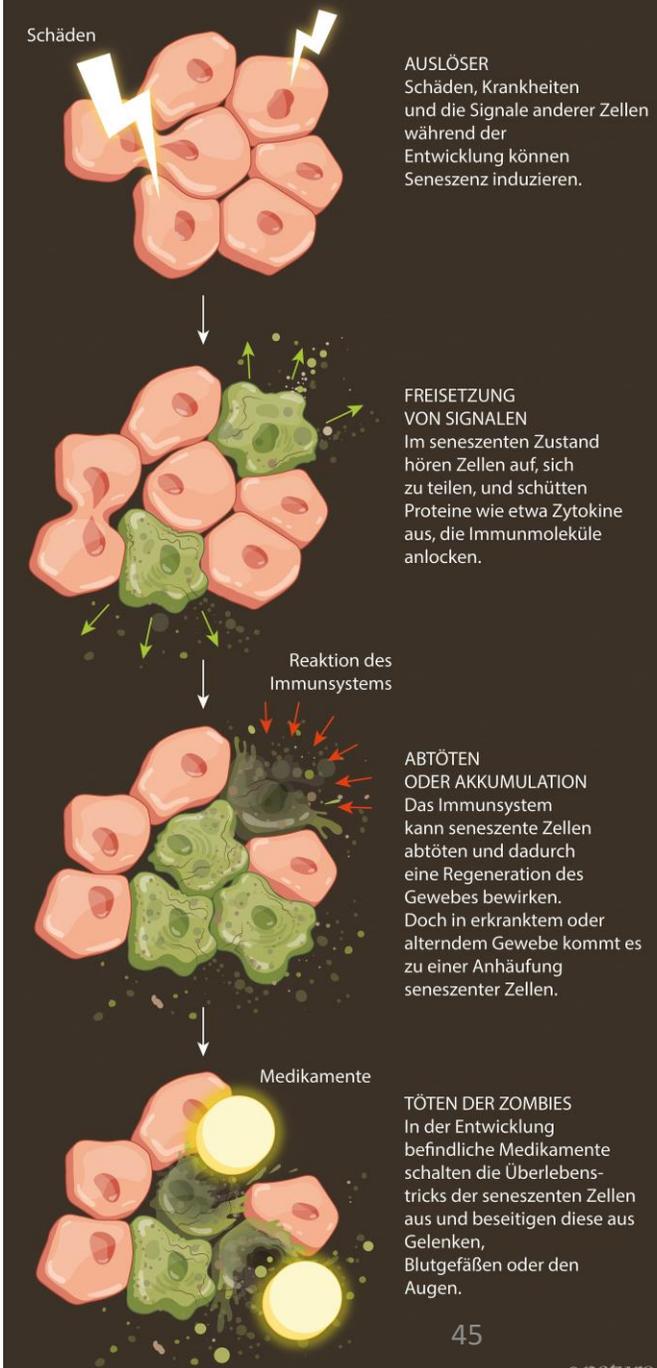
Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases, Sugiko Watanabe 2017 Cancer Science

Stress induzierte vorzeitige Seneszenz SIPS(Stress-induced Premature Senescence)

Extrinsische Stressoren:

- DNA schädigende Substanzen
- oxidativer Stress
- Störung der epigenetischen Regulation
- Pathogene Telomerverkürzung

Lösung: Senolytika??



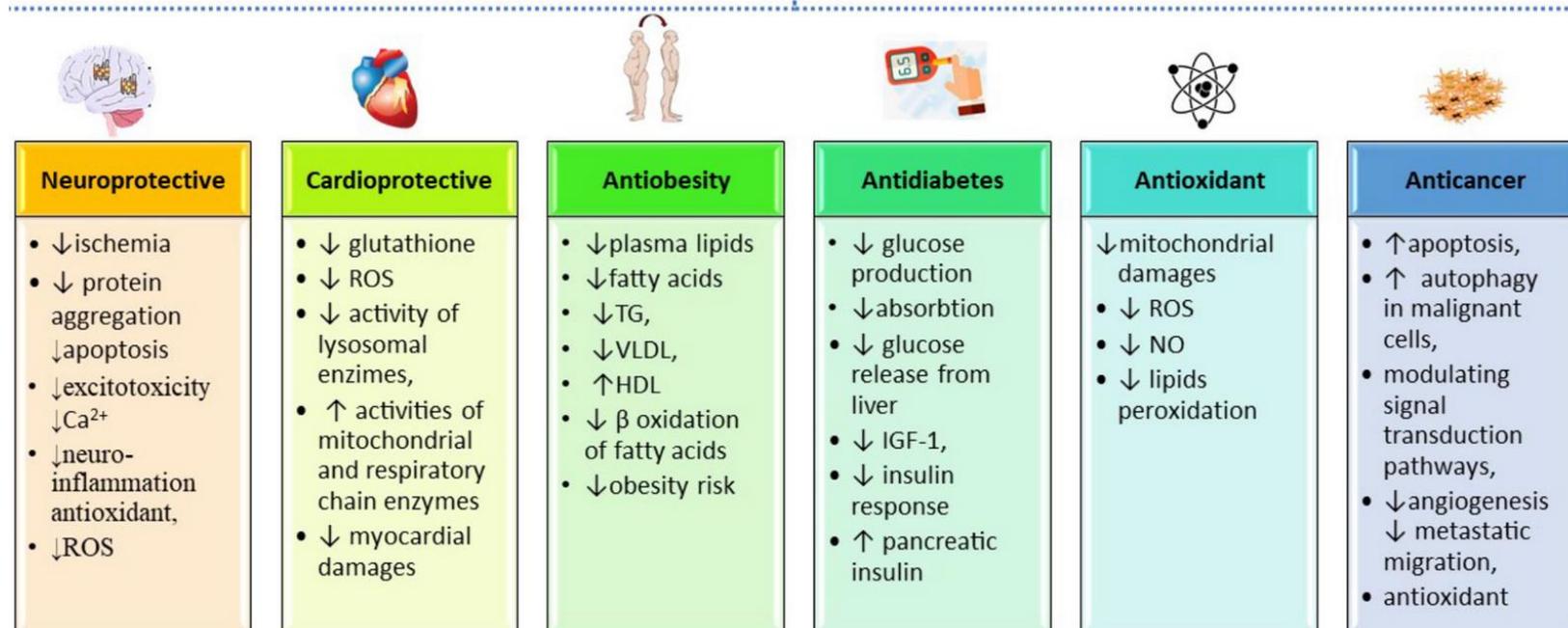
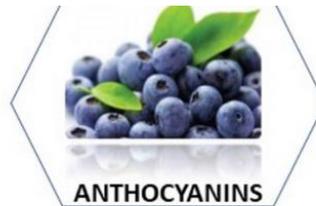
Senolytika

- Forschung läuft für Senolytika
- Grauer Star, Diabetes, Alzheimer, Osteoporose, Nieren- und Herzprobleme, Lebererkrankungen, Sarkopenie, Arteriosklerose
- Bereits feststehend:
- Quercetin: Grünkohl, Kapern, rote Zwiebeln, Rucola, Äpfel !!

Quercetin (Trauben, grüner Tee)

- Quercetin (von lateinisch quercus „Eiche“) ist ein gelber Naturfarbstoff aus der Gruppe der Polyphenole und Flavonoide.
- Das Flavonoid ist in der Lage, die Histaminproduktion- und freisetzung in Mastzellen zu hemmen.
- Wirksam bei der Vorbeugung von Schlaganfällen und koronaren Herzerkrankungen.
- Neuroprotektive Eigenschaften: Reduziert das Risiko von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson
- Kann Veränderungen am Leber- und Nervengewebe rückgängig machen

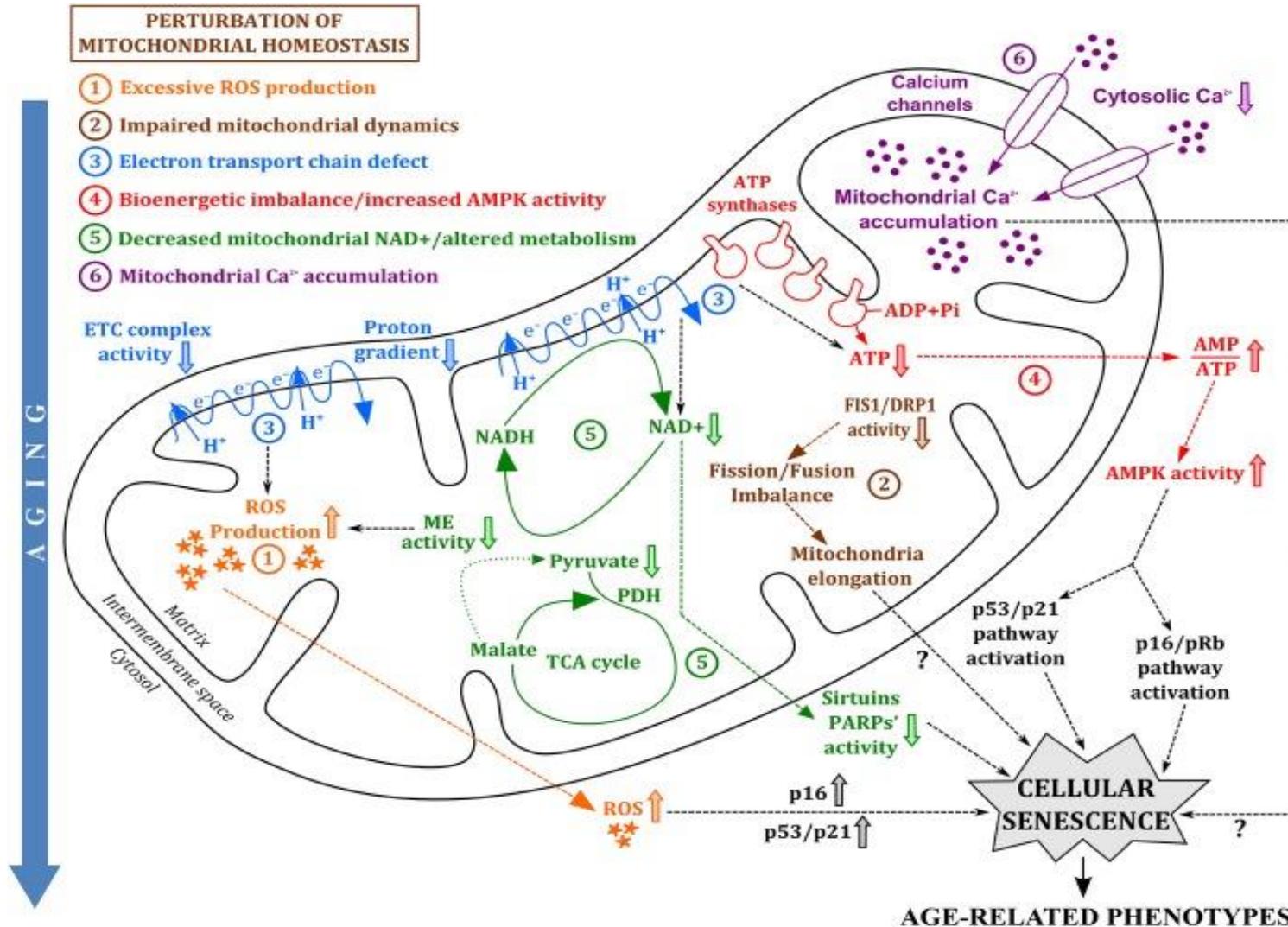
Anthocyanine (gr anthos=Blüte, kyaneos=dunkelblau) gehören zu den Flavonoiden



e. Mitochondriale Dysfunktion



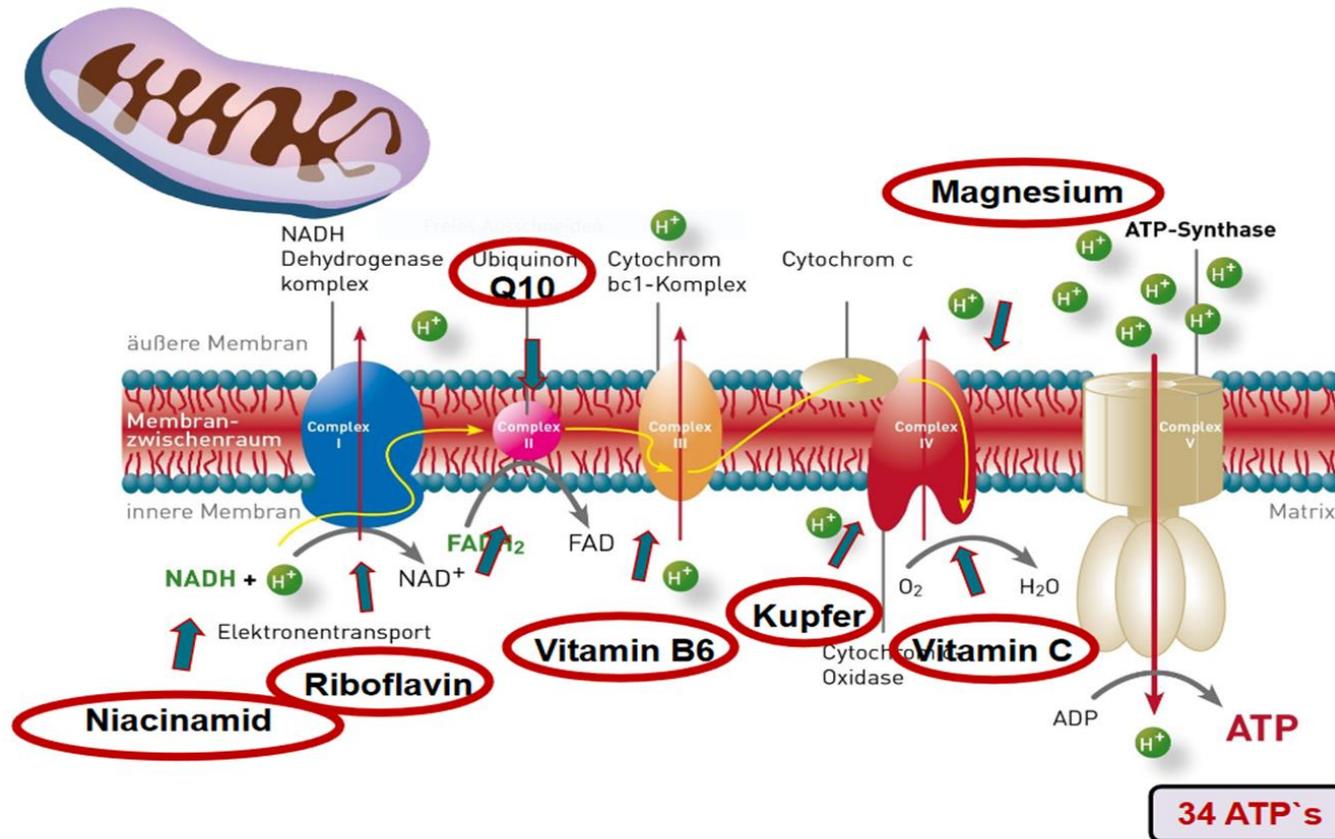
Störung der mitochondrialen Homöostase löst zelluläre Seneszenz aus



Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging
Dorian V et al

Aging Cell 2015

Mitochondrien



Innere Membran:

Viererkette Proteine :

Energiegewinnung

Transportproteine :

Schleusen KH, Fette

Proteine ein

Steuerungsproteine

zuständig für Fusion und

Spaltung

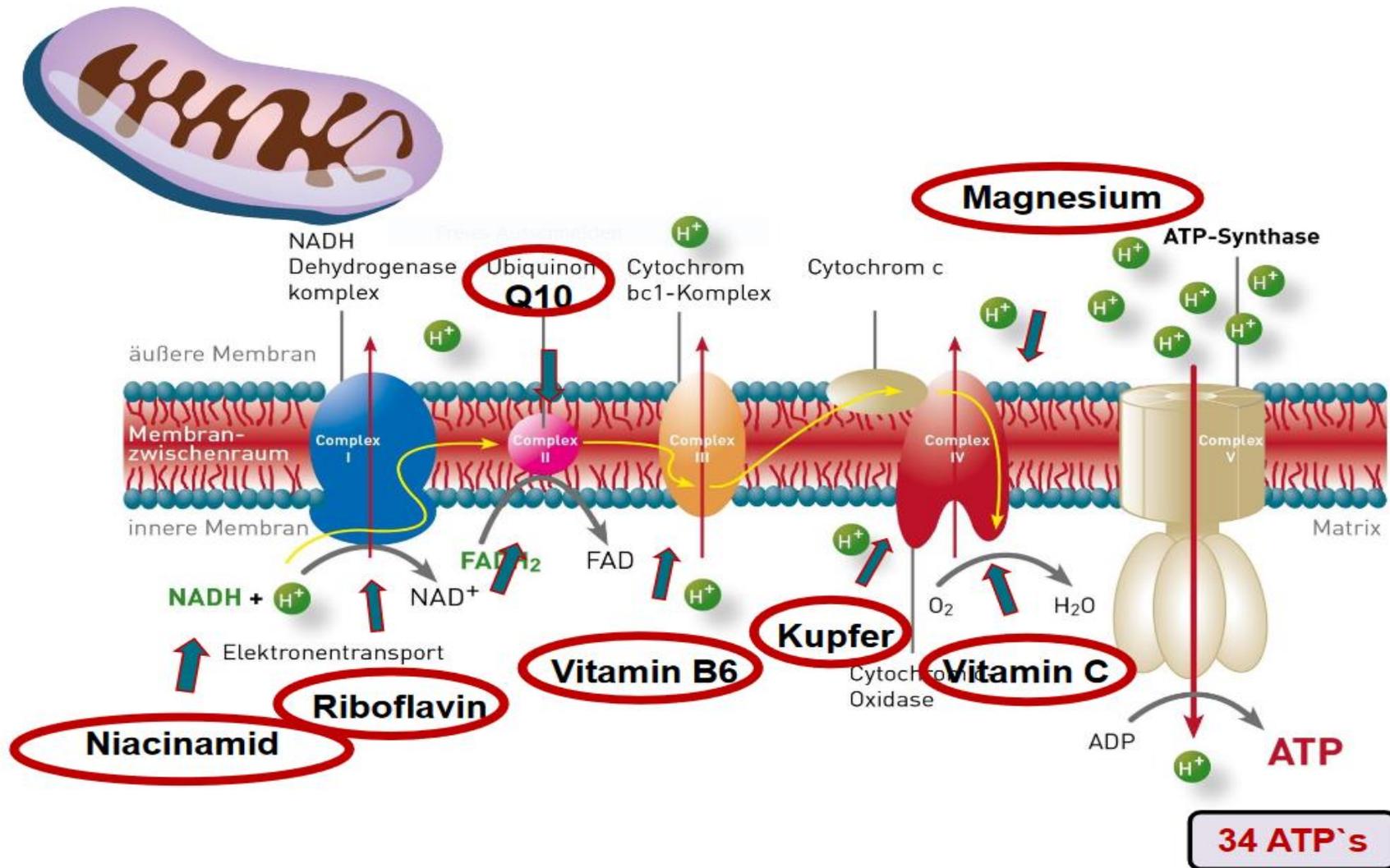
Matrix: mtDNA :Produktion

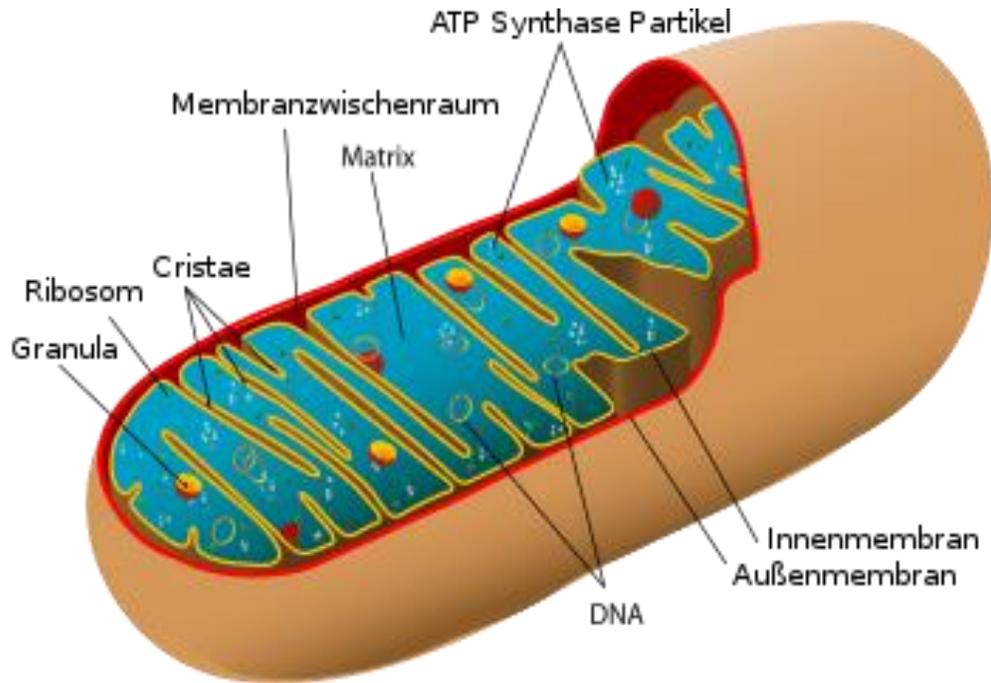
eigener Proteine

Regulation des

Kalziumspiegels

Produzenten der Energie: 40% ->ATP, 60% Wärme





Mitochondrien arbeiten zunehmend
insuffizient

ATP ↓ / verbrauchter
Sauerstoffeinheit

Verbrauchen jedoch genauso viel
Sauerstoff

Gründe: - Akkumulation von mitochondrialen Schäden

- Entstehung von Superoxid $O_2\cdot^-$ und Hydroxylradikalen HO \cdot an der inneren Mitochondrienmembran
- >Schäden an der mt DNA->Schäden an Genen für Proteine an der inneren Mitochondrienmembran->Elektronenleckage \uparrow ->ROS \uparrow
- Oxidativer Stress->Lipidperoxidation der reich an ungesättigten FS bestehenden mitochondrialen Innenmembran->Permeabilität \uparrow
- >Ca Einstrom->Apoptose, Nekrose
- Reparaturmechanismen der mtDNA nicht so gut wie im Zellkern



Lösung : Antioxidantien , ABER

Es sind nicht (nur) Freie Radikale ROS:

Freie Radikale wirken auch als Signalmoleküle die essentiell sind für unsere Zellen

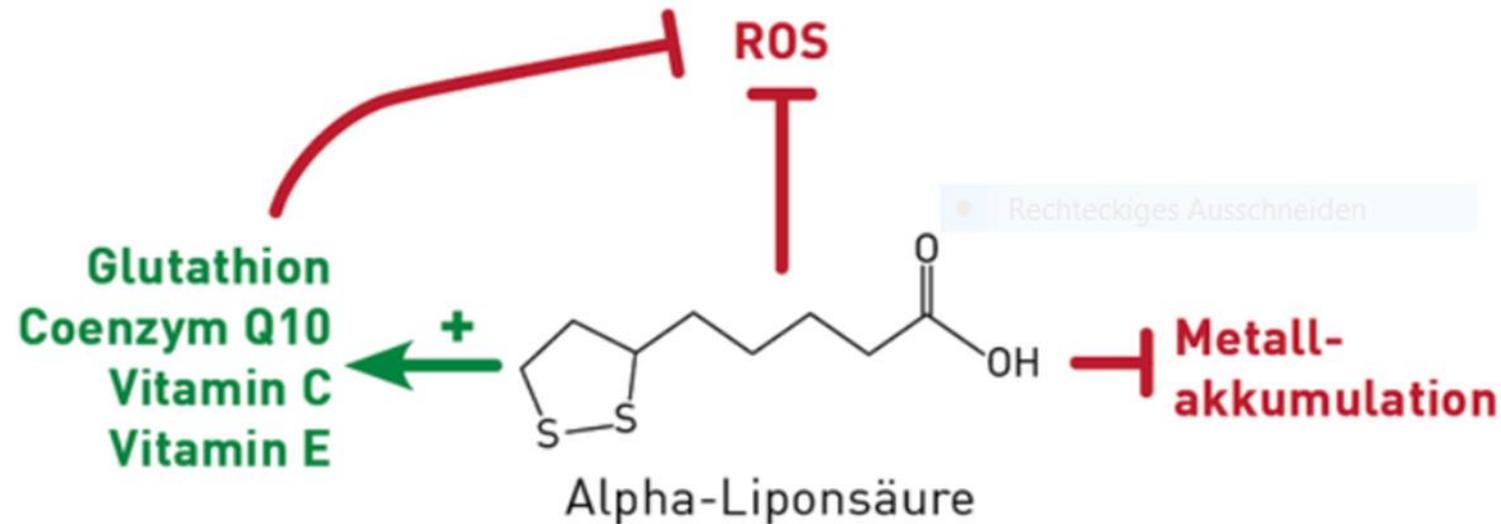
Es sind nicht nur Mutationen der mtDNA!

Ca 1% Mutationslast beim älteren Menschen, Beeinträchtigung der Atmungskette erst bei 60%!



Alpha Liponsäure

- Wasser und fettlösliches Antioxidans, kann Zellmembranen und BHS überwinden
- -erhöht die intra-und extrazelluläre Verfügbarkeit von Q10, Vitamin C, und Glutathion

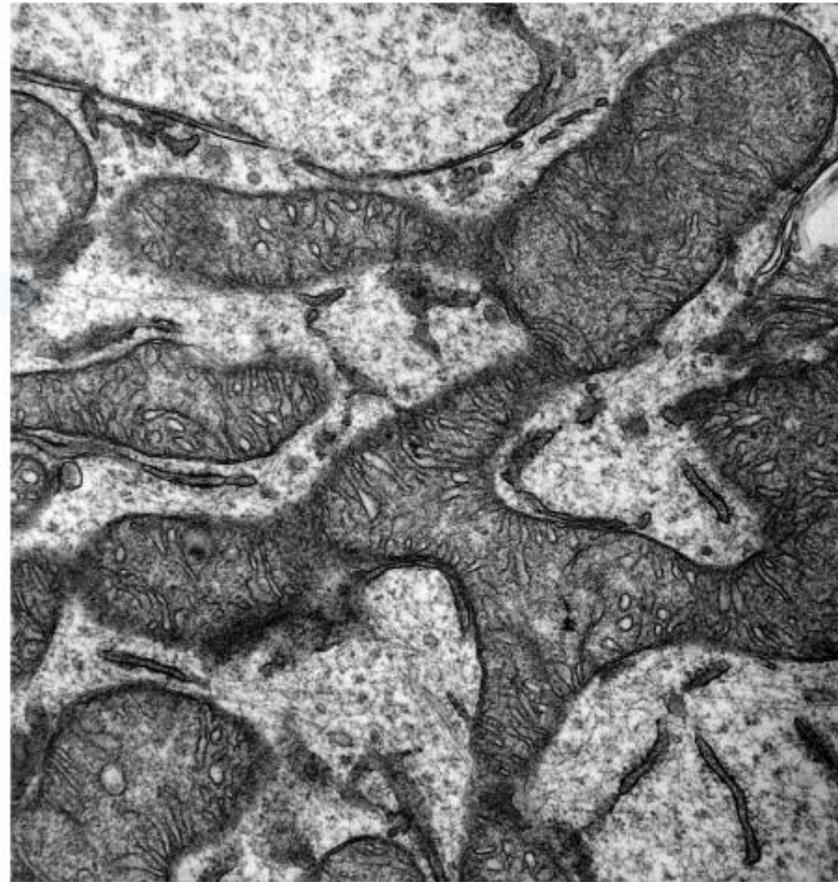
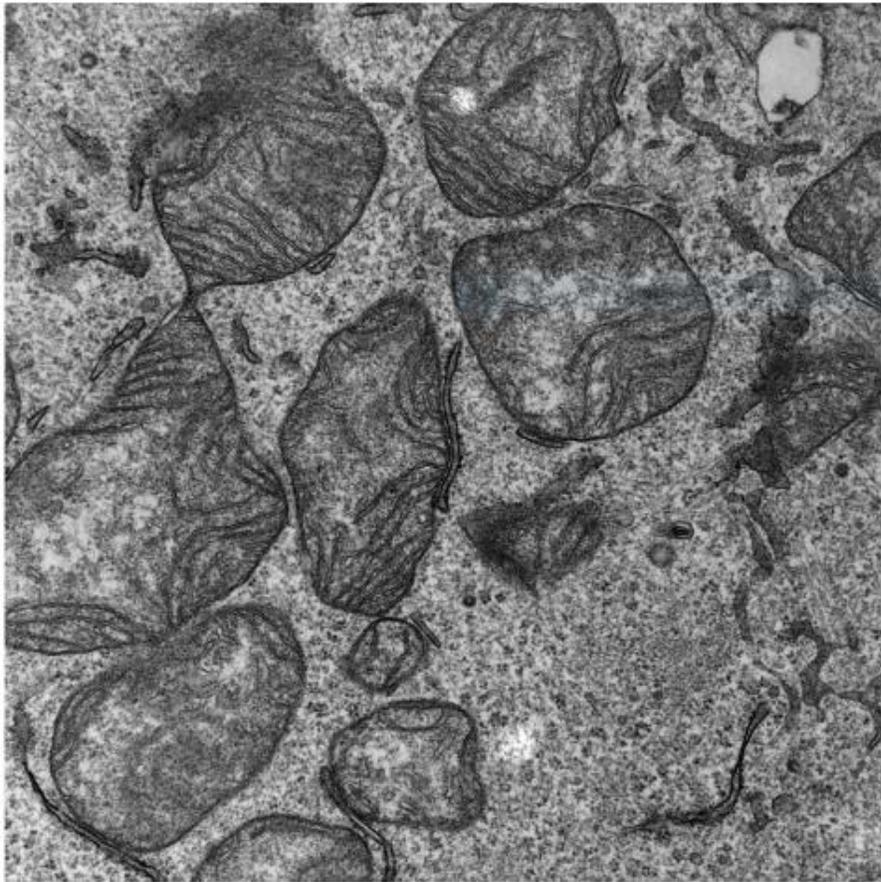


Glutathion

- Tripeptid aus Cystein, Glutaminsäure und Glycin, kann Körper selber bilden, Orale Aufnahme problematisch, besser **Glycin**(bestimmt Produktionstempo des Glutathion)
- Wichtiges Antioxidans: Bindet freie Radikale , eliminiert Schwermetalle
- Unterstützt so die DNA Reparatur
- Zu finden in Spargel, Kartoffeln, Paprika, Brokkoli, Rosenkohl Petersilie, Cofaktor Selen



Fusion und Fission von Mitochondrien funktioniert schlechter



Fusion: Energieeffizienz ↑
und Reparatur des
beschädigten Partners
Teilung: Beschädigte
Inhalte auf Tochter-
Mitochondrien über-
tragen oder Zerstörung
des beschädigten
Mitochondriums >
Autophagie-
> Grundbausteine recycelt-

Regulation der Mitochondrienfunktion

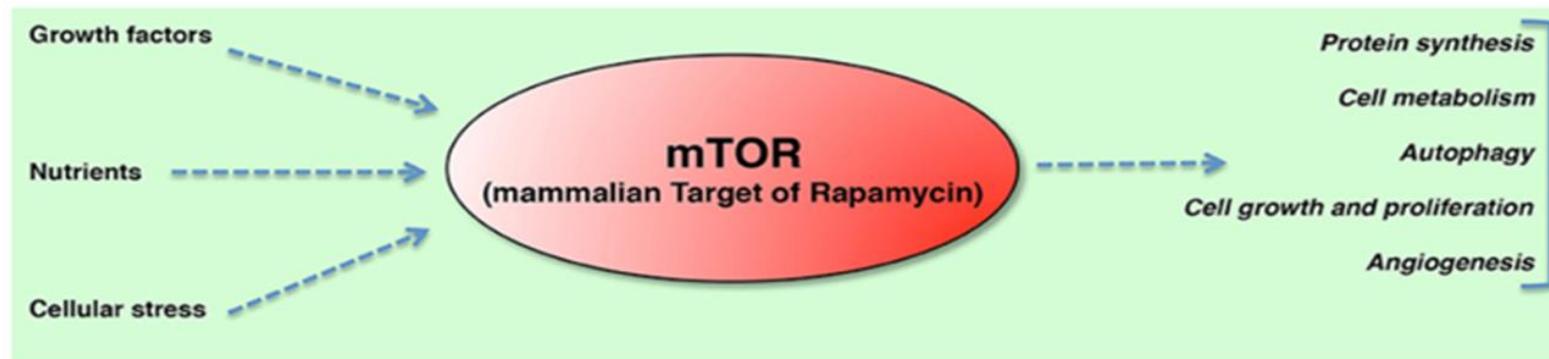
- >Läuft über Kommunikation mit Zellkern
- >Ist zunehmend gestört mit dem Alter
- >Zwei dieser Signalwege nährstoffsensibel,(**mTOR, IGF-1-Signalweg**) reagieren auf Diät, Hungern, Fasten
- >**Wenig Nährstoffe: Eingriff in Mitochondriendynamik um Lebensspanne der Mitos zu verlängern**



Was ist mTOR? (Mammalian Target of Rapamycin)

Zentrale Wirkung von mTOR ist die Phosphorylierung von anderen Makromolekülen, wodurch diese aktiviert werden

mTOR beeinflusst die Proliferation, Differenzierung und Vermehrung von Zellen. Unter anderem unterstützt mTOR auch die Signalkaskade einer Immunantwort.



► mTOR als metabolischer Modulator regelt

Wachstum/Proliferation

in Abhängigkeit von

Signalen der Umgebung

Nährstoffe, Energie, Stress/Gifte, Growth-Faktoren

© 2008 RA et al. 2017, Rowley et al. 2011

„Sola dosis facit Venenum“

- 
- Zellwachstum
 - Proteinaufbau:
Leistungssteigerung,
Muskelaufbau, Wundheilung
 - Glucose und essentielle AS
- > IGF1, Insulin und ATP steigen

**GEFAHR: Altersbedingte
Krankheiten und Krebs nehmen zu**

- Proteinsynthese und
Entzündungen verringert
- Regeneration der DNA
- Abbau defekter und inaktiver
Mitochondrien
- Bildung neuer Mitochondrien
wird angeregt

**Möglichkeit: Zelluläre
Selbstreinigung**

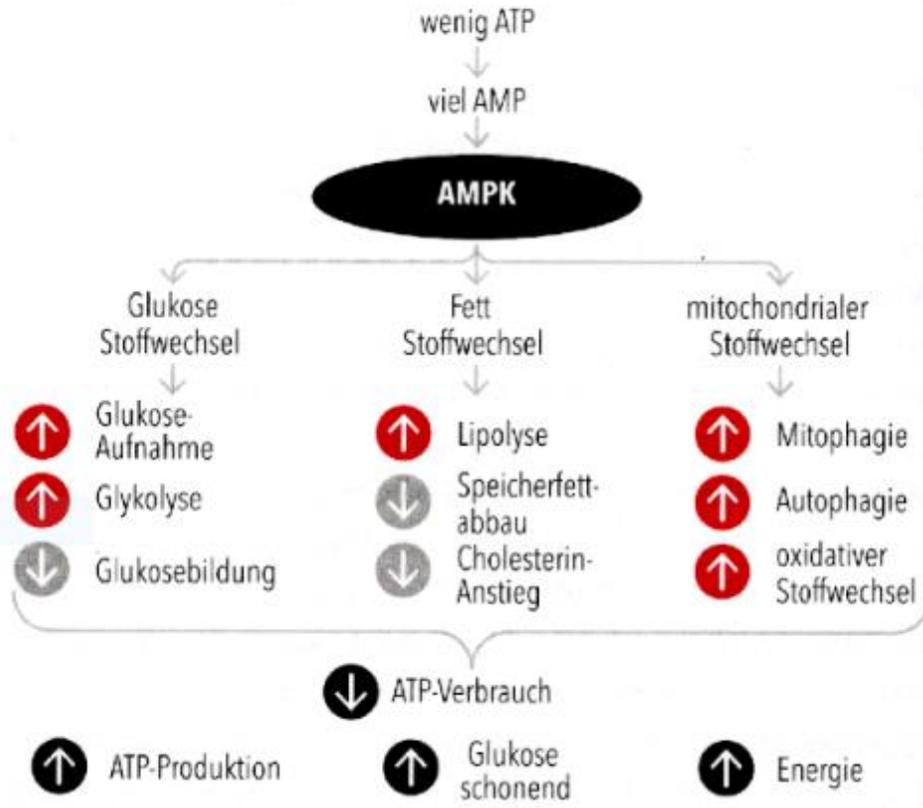


Lösung Fasten

Eingeschränkte Nährstoffzufuhr->keine Bildung von ATP-> mehr AMP->

AMPK ↑

ROLLE DES ATP BEI KALORIENREDUKTION



1. Alles was Energie braucht wird reduziert

- Proteinsynthese
- Cholesterinsynthese-
- Fettsäureproduktion

Energieproduktion aus Verbrennung von Zuckern und Fetten angekurbelt:
Gewichtsreduktion

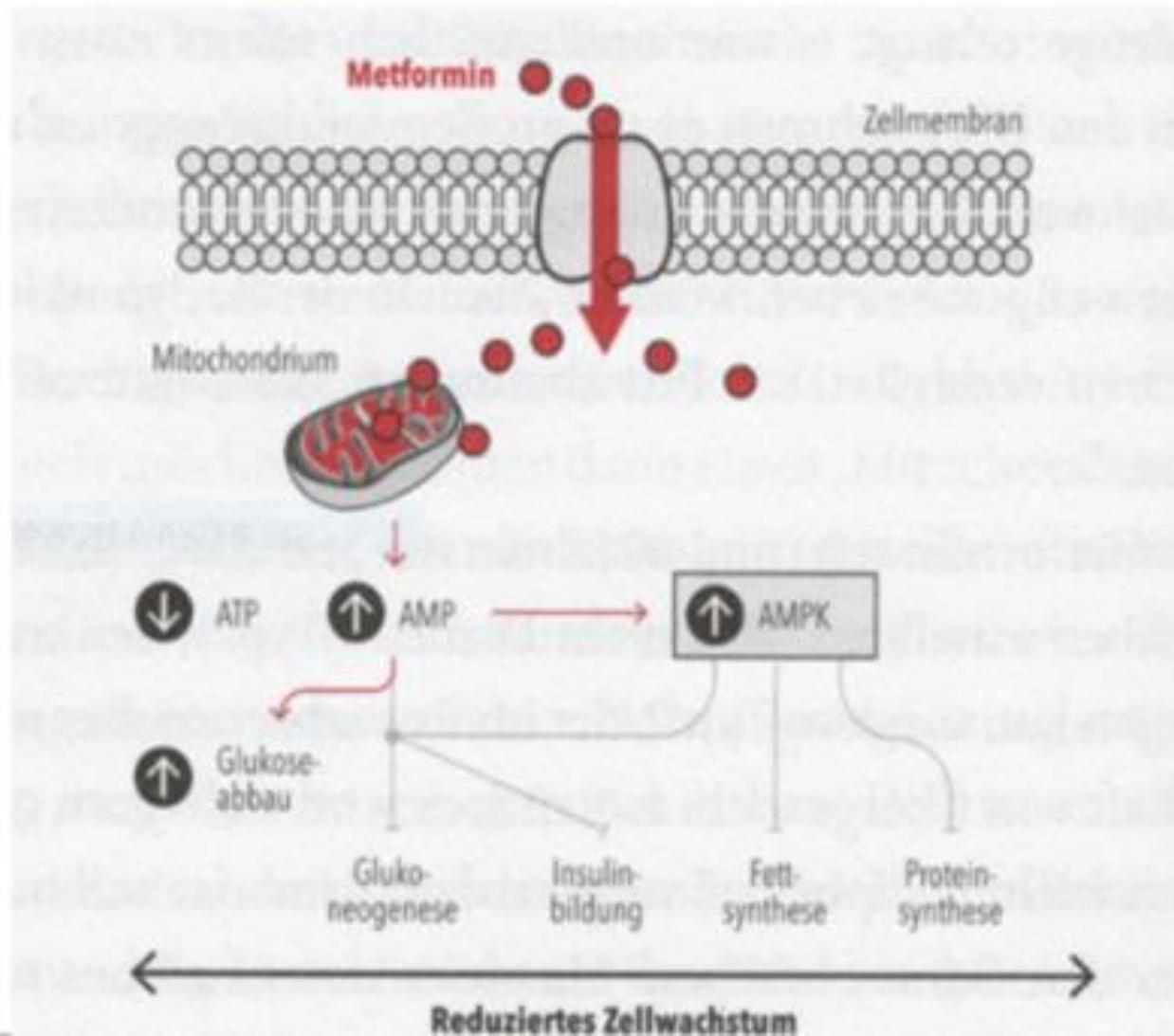
2. Stimuliert die Biogenese der Mitochondrien

3. Steigert die oxidative Abwehr in Mitochondrien

Lösung: Kalorienrestriktionsmimetika



Metformin-orales Antidiabetikum-hemmt die Atmungskette in den Mitochondrien



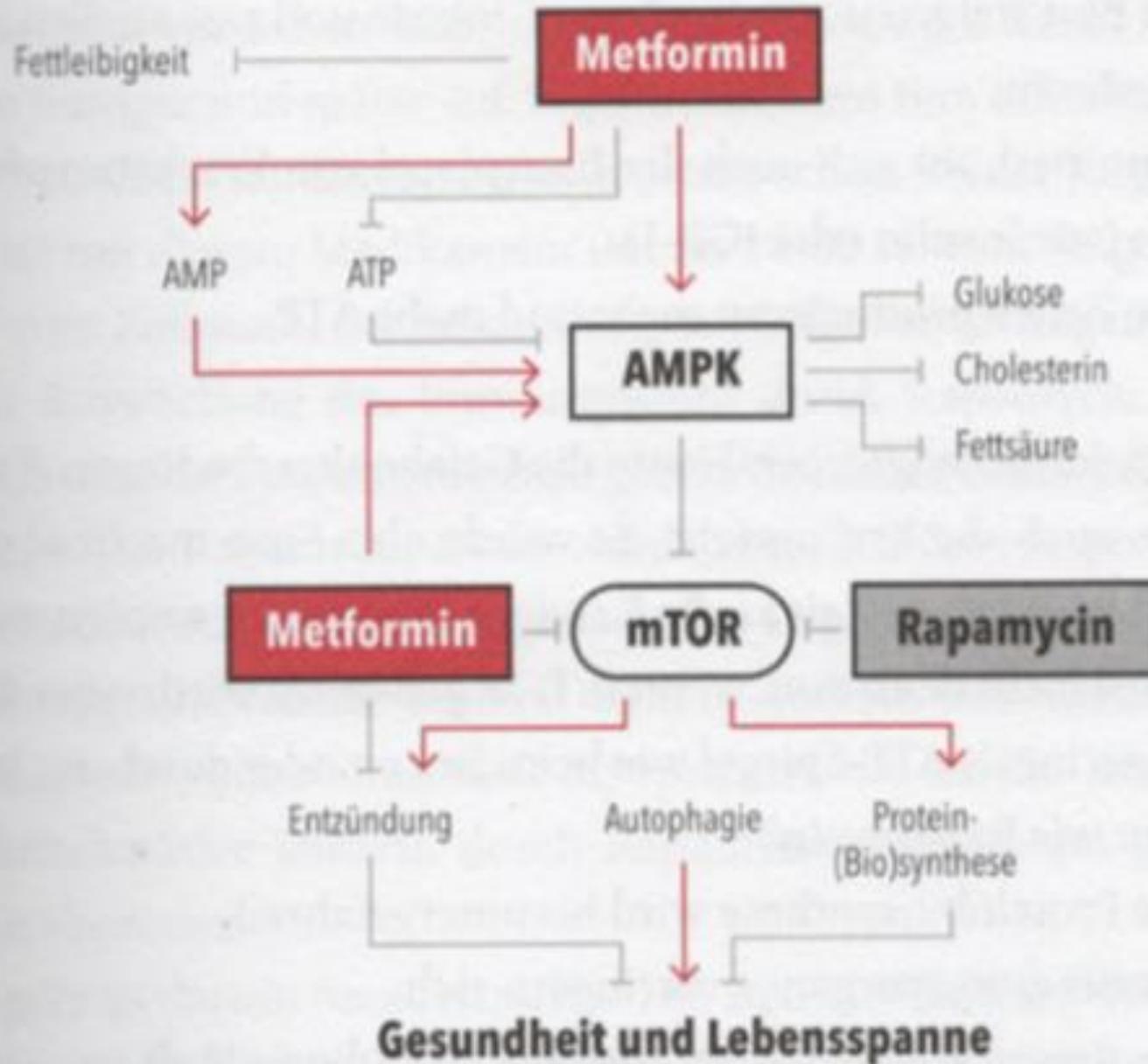
Nebenwirkungen: Blähungen, Krämpfe, Übelkeit, Durchfall Vitamin B12 Mangel,

ABER:

Herunterregulierung der zellulären Aktivität führt zu

- Reparatur der DNA
- Weniger Entzündung
- Zellalterung wird verlangsamt
- weniger Karzinome?

WIRKUNG METFORMIN/RAPAMYCIN



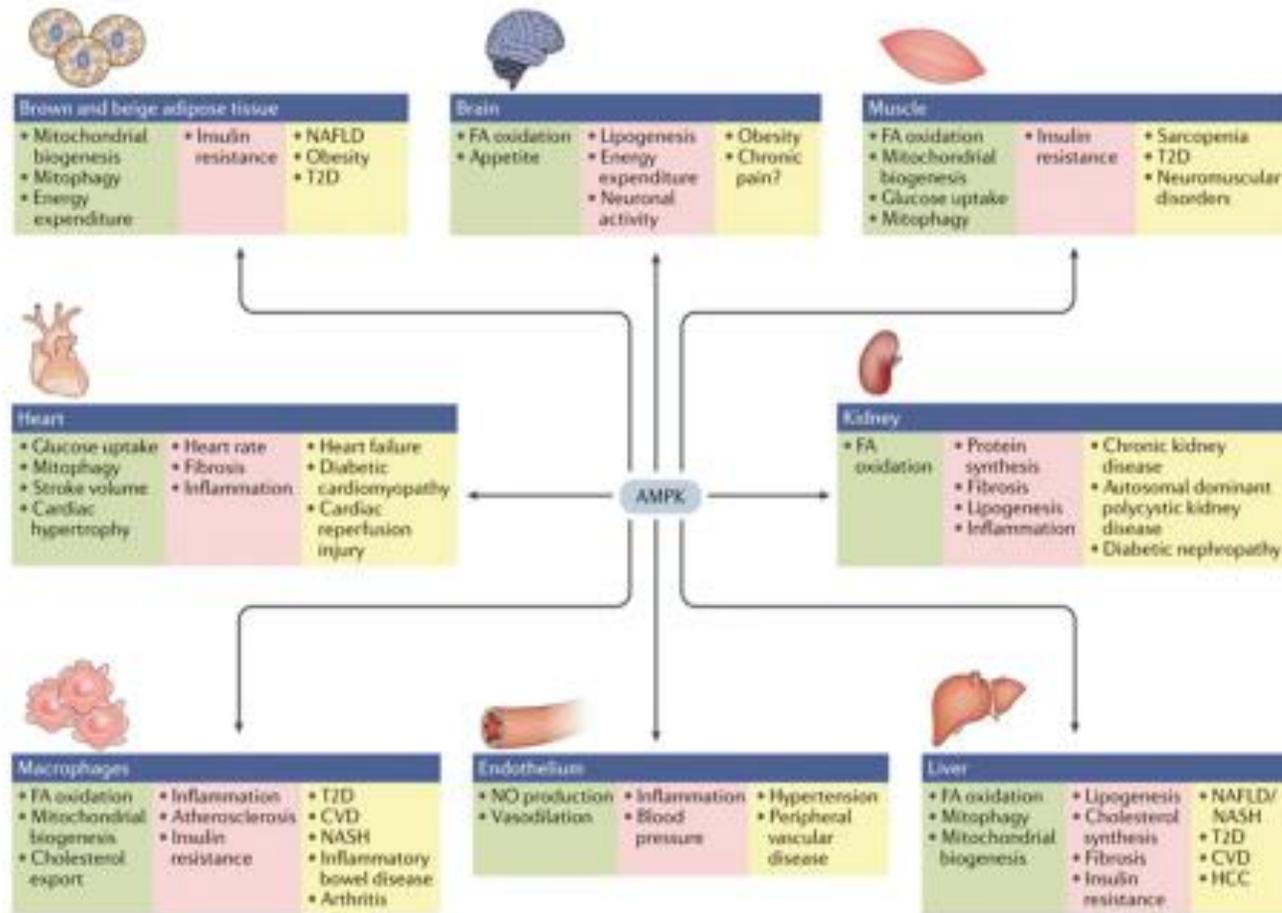
mTor hemmend:
-AMPK
-Metformin
-Melatonin
-Vitamin D
-Alpha Liponsäure
-Oleocanthal und
Oleuropein in Olivenöl

mTOR Hemmung

- Proteinbiosynthese wird heruntergefahren
- Entzündungsvorgänge verringern sich
- Abbau von geschädigten oder defekten Mitochondrien und anderen Zellbausteinen beginnt
Bildung neuer Mitochondrien beginnt



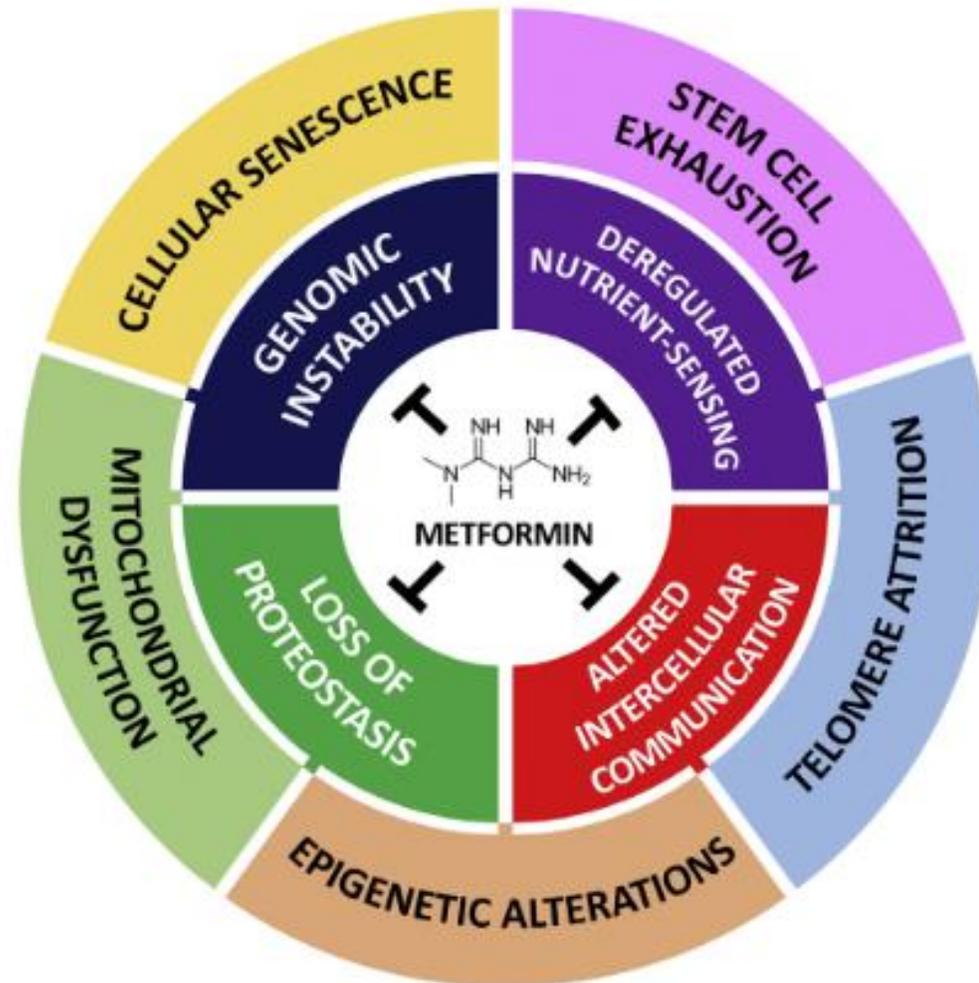
AMPK einnehmen



AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development Gregory R. Steinberg, März 2019

Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) reguliert eine Vielzahl von zellulären Prozessen, die mit menschlichen Krankheiten verbunden sind. Die wichtigsten Signalwege, von denen bekannt ist, dass sie durch AMPK in verschiedenen Geweben reguliert werden, sind für verschiedene Organe und Zelltypen im Körper hervorgehoben. Diejenigen, die durch AMPK positiv beeinflusst werden, sind in grünen Kästen dargestellt, während diejenigen, die durch AMPK gehemmt werden, in roten Kästen zu sehen sind. Krankheiten, die das Potenzial haben, durch AMPK-Modulation behandelt zu werden, sind in gelben Kästen dargestellt. CVD, Herz-Kreislauf-Erkrankung; FA, Fettsäure; HCC, hepatozelluläres Karzinom; NAFLD, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung; NASH, nicht-alkoholische Steatohepatitis; NO, Stickstoffmonoxid; T2D, Typ-2-Diabetes.

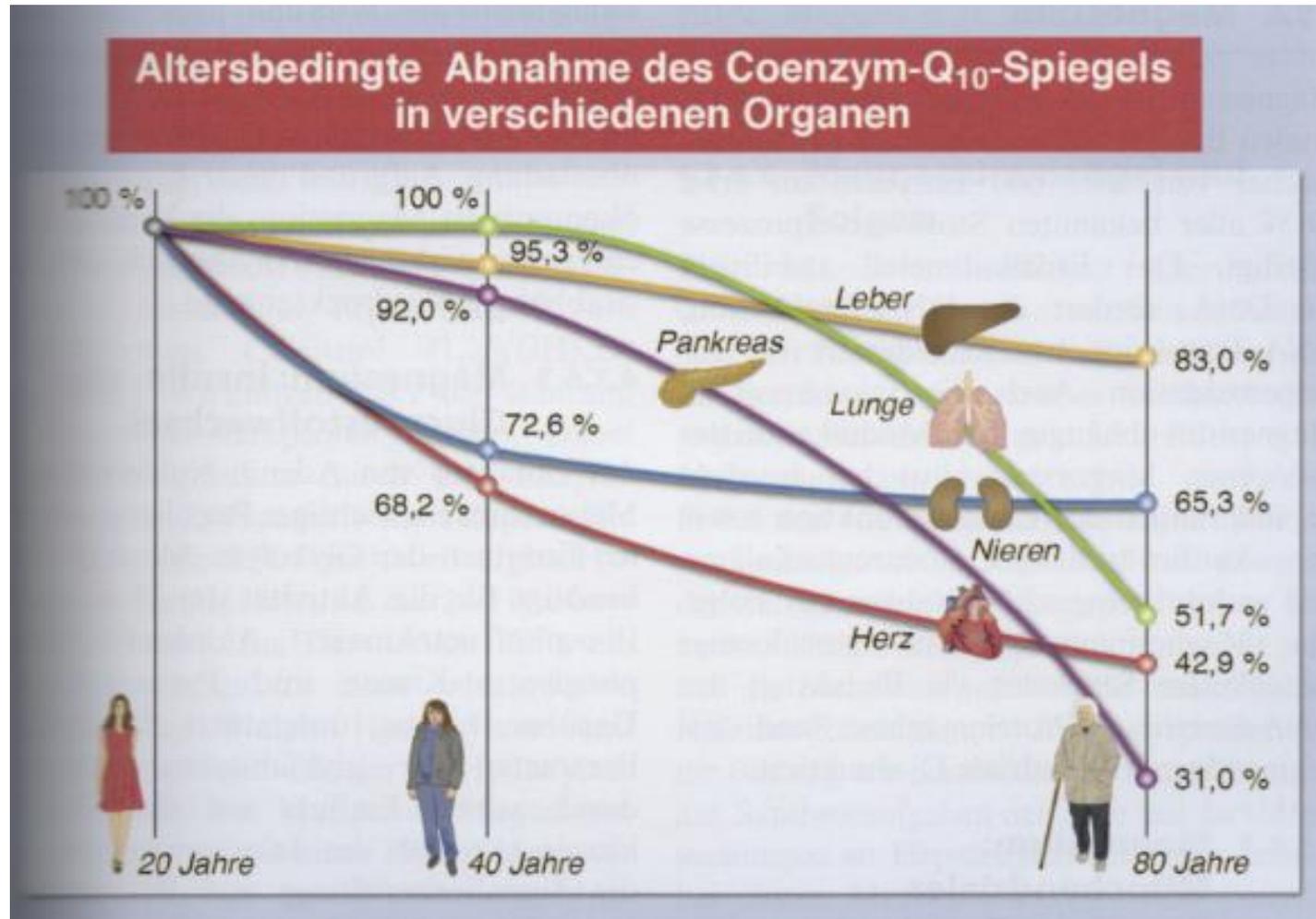
Positive Effekte von Metformin



Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging
Ameya S. Kulkarni, et al 2020



f. Fehlende Cofaktoren: Coenzym Q 10 nimmt im Alter ab



Coenzym Q10

Coenzym Q10 liegt im Körper in zwei verschiedenen Formen vor: Als oxidiertes Coenzym Q10= Ubiquinon (Ubichinon), und als reduziertes Coenzym Q10, dem so genannten Ubiquinol (Ubichinol).

Ubiquinol wird auch als aktives Q10 bezeichnet.

Bei der Q10-Form, aus der menschlichen Leber, handelt es sich um das oxidierte Ubiquinon. Mit der Nahrung nehmen wir ebenfalls oxidiertes Q10 Ubichinon auf.

Das im Lymphsystem oder im Blut oxidierte Q10 wird in aktives Q10 Ubichinol umgewandelt. Daher liegen 90–95% des Coenzym Q10 im Blut als aktives Q10 vor. **In den Mitochondrien, den Zellkraftwerken, wechselt das Coenzym Q10 ständig zwischen beiden Formen.**



Coenzym Q10

Coenzym Q10 liegt im Körper in zwei verschiedenen Formen vor: Als oxidiertes Coenzym Q10= Ubiquinon (Ubichinon), und als reduziertes Coenzym Q10, dem so genannten Ubiquinol (Ubichinol).

Ubiquinol wird auch als aktives Q10 bezeichnet.

Bei der Q10-Form, die in der menschlichen Leber gebildet wird, handelt es sich um das oxidierte Ubiquinon. Mit der Nahrung nehmen wir ebenfalls oxidiertes Q10 Ubichinon auf.

Das im Lymphsystem oder im Blut oxidierte Q10 wird in aktives Q10 Ubichinol umgewandelt. Daher liegen 90–95% des Coenzym Q10 im Blut als aktives Q10 vor. **In den Mitochondrien, den Zellkraftwerken, wechselt das Coenzym Q10 ständig zwischen beiden Formen.**



Funktionen von Q10

- Coenzym Q10 ist in allen Zelltypen als Coenzym an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt->Erzeugung von 90 % der gesamten Körperenergie (ATP) .
- Q10 überträgt Elektronen und Protonen zwischen dem Komplex I bzw. Komplex II und dem Komplex III der Atmungskette

- Vitamine C und E, Glutathion und Liponsäure und Coenzym Q10 : "5 große Antioxidantien". Q10 auch an der Regeneration von Vitamin E beteiligt

Rechteckiges Ausschneiden

Studien:Einsatz von Q10 in der Good Aging Medizin

Ältere Personen, vier Jahre Coenzym Q10 mit Selen verbesserten sich hinsichtlich ihrer Vitalität, körperlichen Leistungsfähigkeit und ihrer Lebensqualität

Gesundheitliche Vorteile in Bezug auf Herz- Kreislauf- und neurodegenerative Erkrankungen

(Tian, G., Sawashita, J., Kubo, H., Nishio, S. Y., Hashimoto, S., Suzuki, N., et al. (2014). Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 2606–2620)

Johansson, P., Dahlstrom, O., Dahlstrom, U. Alehagen, U. (2015). Improved health-related quality of life, and more days out of hospital with supplementation with selenium and coenzyme Q10 combined. Results from a double blind, placebo-controlled prospective study. *J. Nutr. Health Aging* 19, 870–877.

Tierversuche:Erhöhung der Lebenszeit durch Q10, Alterungsprozesse verlangsamt

Mizuno K., et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition.* 2008 Apr;24(4):293-9.

Mögliche Vorteile als Anti-Aging Produkt könnten geringere Muskelverluste und Hautschäden sowie verzögerter Abbau von Gedächtnisleistungen und von Knochenmasse

(A. Kalen, E.L. Appelkvist and G. Dallner: Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues; *Lipids*, 24 (1989), 79-584



Coenzym Q10 wirkt über Hemmung der NfkappaB abhängigen Genaktivierung der Produktion von Entzündungsfaktoren entgegen (Gröber 2022)

Umwandlung von Ubiquinon in Ubiquinol durch extramitochondriale Reduktion

Nötige Cofaktoren : Zink:Cofaktor der Liponamid Dehydrogenase
Selen: Cofaktor der Glutathion Peroxidase

Mitochondrienbooster PQQ Pyrrolchinolinon

- Natto, Kiwi, Papaja, grüner Paprika, Petersilie und Grüner Tee
- Kann Elektronen aufnehmen und abgeben->stark antioxidativ
- Steigerung der Energieproduktion in Mitochondrien
- Stärker antioxidativ als Vitamin C, neutralisiert Superoxid- und Hydroxylradikale
- Empfohlene Zufuhr: 20mg/Tag

Bitte lesen Sie



Mito PQQ-“mitochondria targeted ubiquinone

Adern plötzlich viel elastischer: Neuer Stoff verjüngt Gefäße um 15 bis 20 Jahre

Teilen 



Senioren, die ein neuartiges Antioxidans einnehmen, können ihre Blutgefäße um bis zu 20 Jahre verjüngen. Die Substanz wirkt speziell auf die Kraftwerke der Zellen. Das Ergebnis: Die Adern werden um über 40 Prozent elastischer.

Das ist das Ergebnis einer kleinen Studie der Universität Colorado in Boulder. Die Forscher hatten 20 Männern und Frauen im Alter zwischen 60 und 79 Jahren ein Antioxidans namens MitoQ gegeben, das speziell auf die Mitochondrien in ihren Zellen wirkt. Mitochondrien gelten als die Kraftwerke der Zellen.

Die Forscher fanden heraus, dass innerhalb von sechs Wochen altersbedingte Veränderungen der Gefäße rückgängig gemacht worden waren. Die Adern wurden um 42 Prozent elastischer. Das entspricht Werten von Personen, die 15 bis 20 Jahre jünger sind.

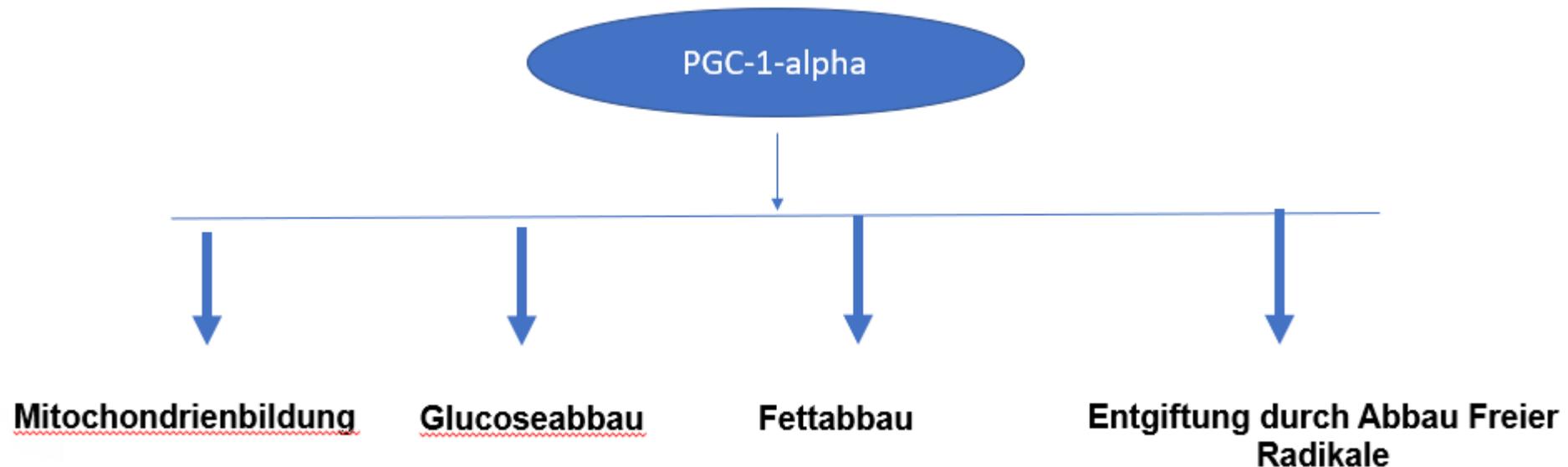
Andere Möglichkeiten der Mitochondrienstimulation

Erhöhung der Mitochondrienzahl durch Transcriptionfaktor

Peroxisom Proliferator-> **aktiviert Rezeptor PGC1 alpha-
Hauptregulator der mitochondrialen Biogenese**

->Durch **Sport** steigt Level von (altersbedingtem Abfall)des PGC1 alpha

(Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha)



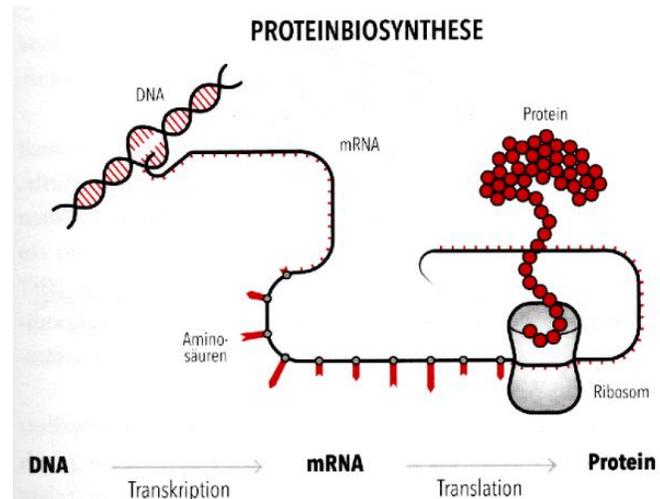
PGC1alpha im Labor messbar

Mayo Clinic Orthopedics and Sport Medicine:

Hochintensives Intervalltraining(10 Min mit 95% der max. Herzfrequenz)
größte Wirkung auf zellulärer Ebene:

RNA Kopien für Mitochondrien-und Muskelproteine 

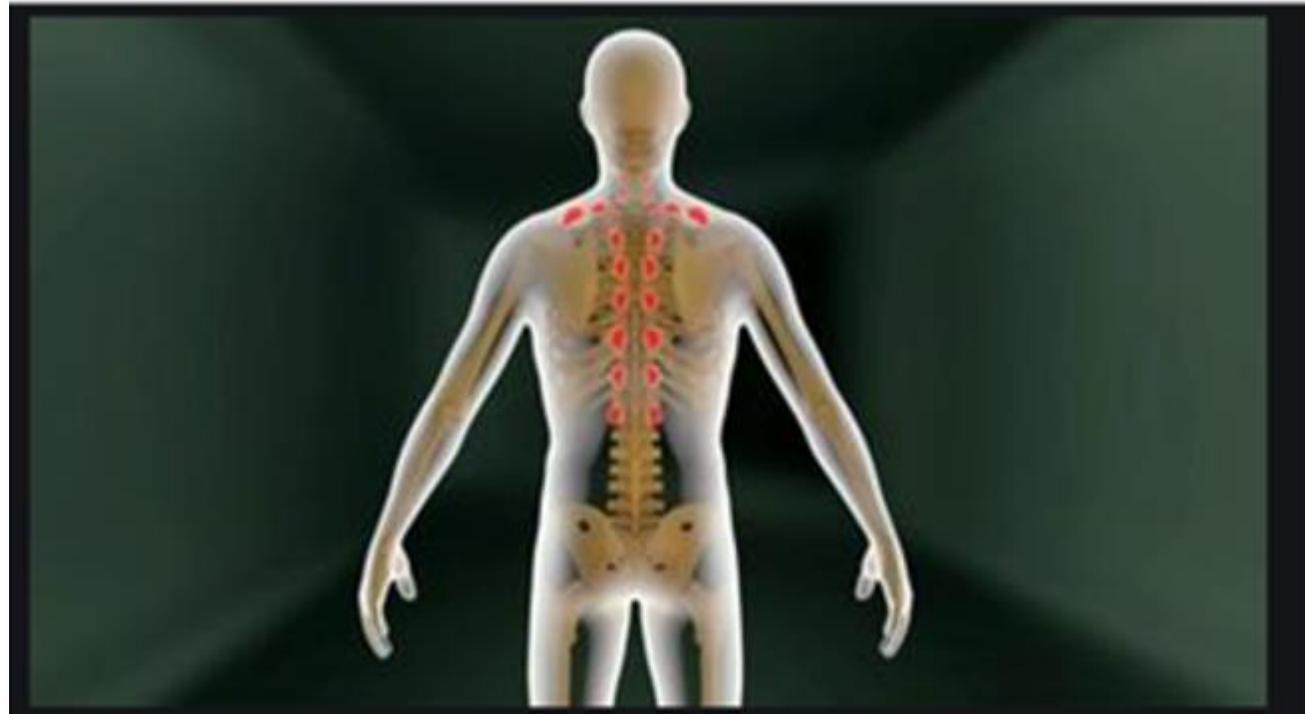
Effekt am stärksten bei Älteren!



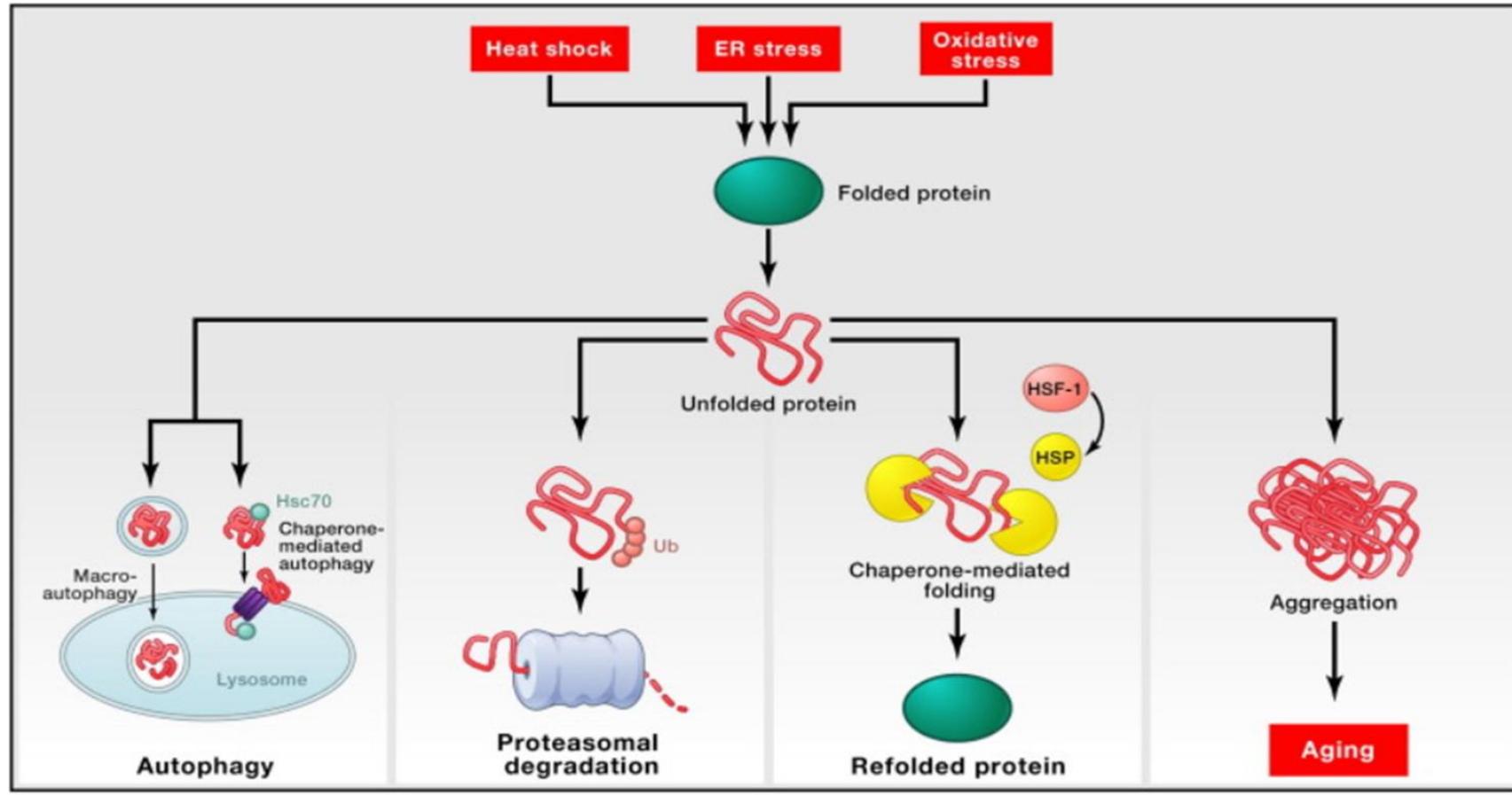
Kälte

Kälte erzeugt Umwandlung von weißem in braunes Fettgewebe, das mehr Mitochondrien enthält

Kälte erhöht PGC1 alpha->Neubildung von Mitochondrien



g. Das Altern der zellulären Müllabfuhr



Carlos Lopez Otin, *The Hallmarks of Aging*
Review | Volume 153, ISSUE 6, P1194-1217, June 06, 2013

Die Intelligenz der zellulären Müllentsorgung

- 1. Das Ubiquitin-Proteasom System:** Chaperone markieren mit Ubiquitinen(„Barcodes“), je nach Muster werden sie ihrer weiteren Bestimmung zugeführt: Abbau im Proteasom und Recycling der Aminosäuren
- 2. Das Autophagische Lysosomale System:**
 - Makroautophagie: Autophagosomen umhüllen das zB defekte Mitochondrium, verbinden sich mit Lysosom->Verdauung
 - Mikroautophagie: Lysosomenwand stülpt kleine Abfallstoffe ein und „verdaut „sie(pH4,5!)
- 3. Chaperon –vermittelte Autophagie:** Chaperone nutzen Rezeptoren auf Zelloberflächen von Lysosomen um fehlgefaltete Proteine dort hinein zu entsorgen, im Alter Probleme möglich!

Altern ist der Streik der zellulären Müllabfuhr

„Kommt Zeit, kommt Müll.“

Doch Müll kommt schneller“ (Manfred Hinrich)

Betroffen: Vor allen Dingen langlebige Zellen!

Herz-Leber,-Nieren-, Nervenzellen, Stammzellen

-> Alzheimer, Chorea Huntington, Parkinson, Multiple Sklerose

Wer macht schlapp?

Proteasomen?

Autophagie?

Giftmüll= Lipofuszin

Giftmüll(vor allem oxidativ beschädigte Mitochondrien) wird in Form kleiner bräunlich-gelben Granula, insbesondere in Haut, Herzmuskel, Gesicht, Leber, Nerven und Sehzellen eingelagert.

„Altgelb-braunes quervernetztes Aggregat, bestehend aus oxidierten Protein- (30 % bis 58 %) und Lipidclustern (19 % bis 51 %)

Menge des Lipofuszin gleich Maß für Zellerterung!



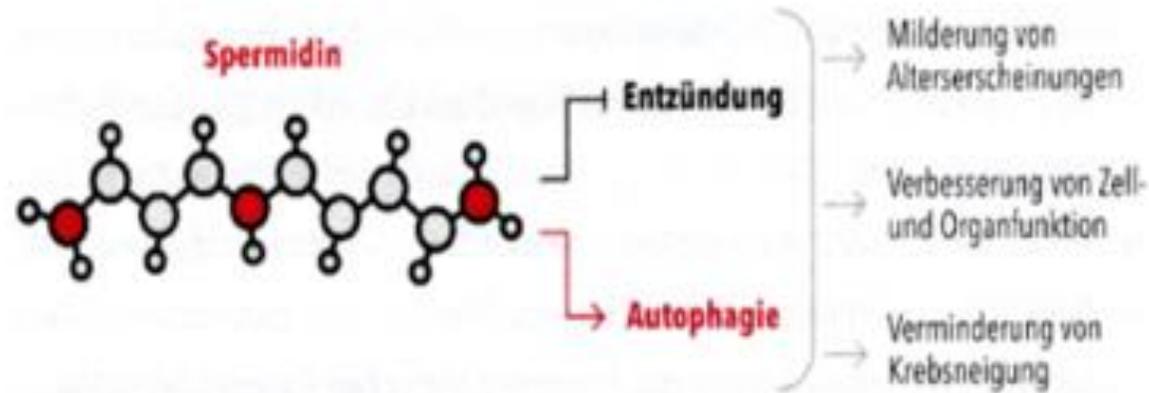
Autophagie ankurbeln mit Spermidin: Aktiviert Enzyme die die Autophagie ankurbeln



Spermidin: Jungbrunnen zum Essen?

09.06.2023 · ARD-Buffer · Das Erste

LEBENSVERLÄNGERUNG DURCH SPERMIDIN?

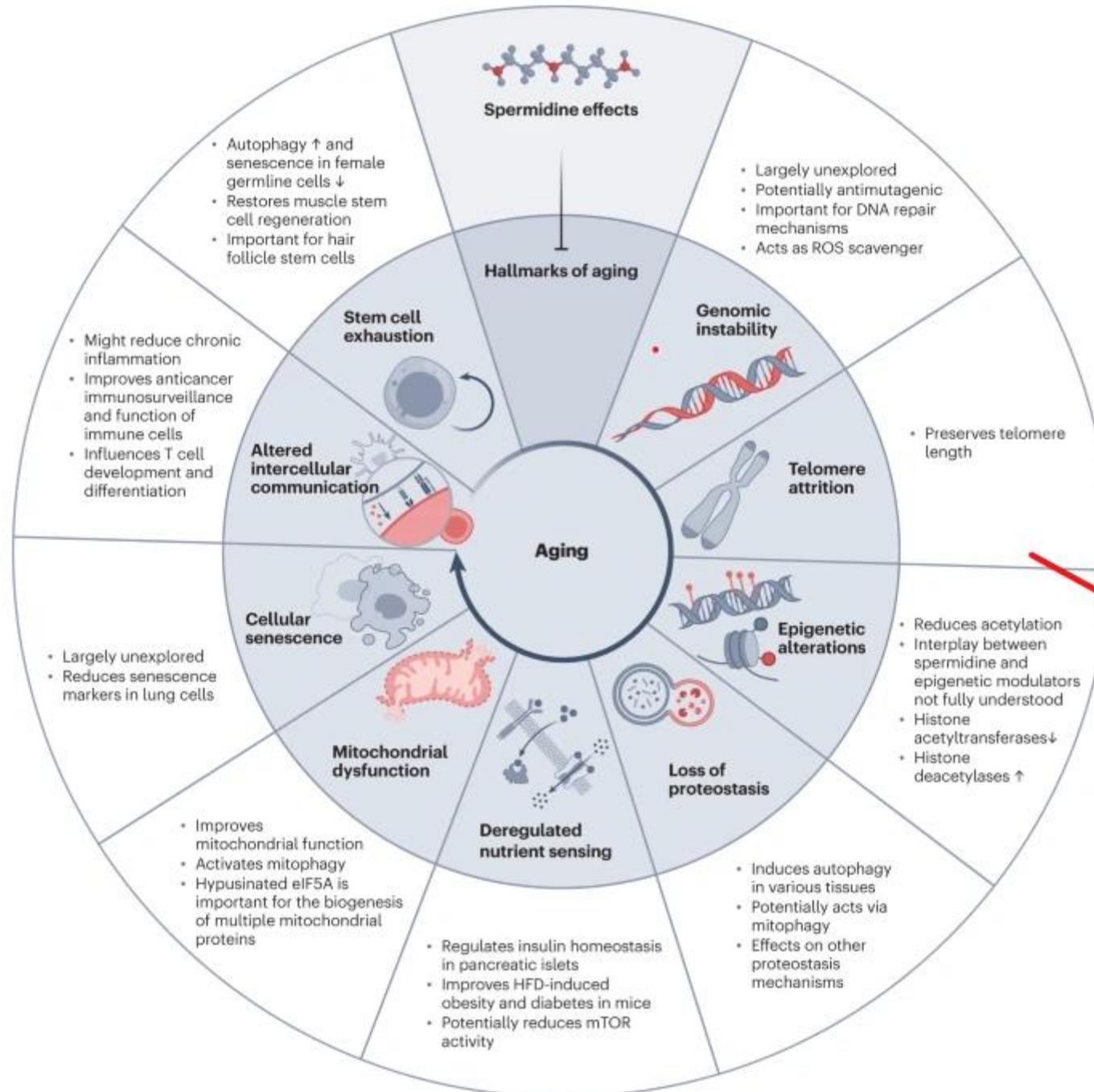


<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108985555> [Dietary spermidine improves cognitive function]

Studienteilnehmer mit mindestens 11,6 mg Spermidin/Tag lebten 5 Jahre länger als die die nur 8,7 mg eingenommen hatten

Höchster Gehalt in Weizenkeimen(243mg/kg), Sojabohnen und Cheddar

Spermidin



Spermidin als Monopräparat und DUO erhältlich, aber auch iv

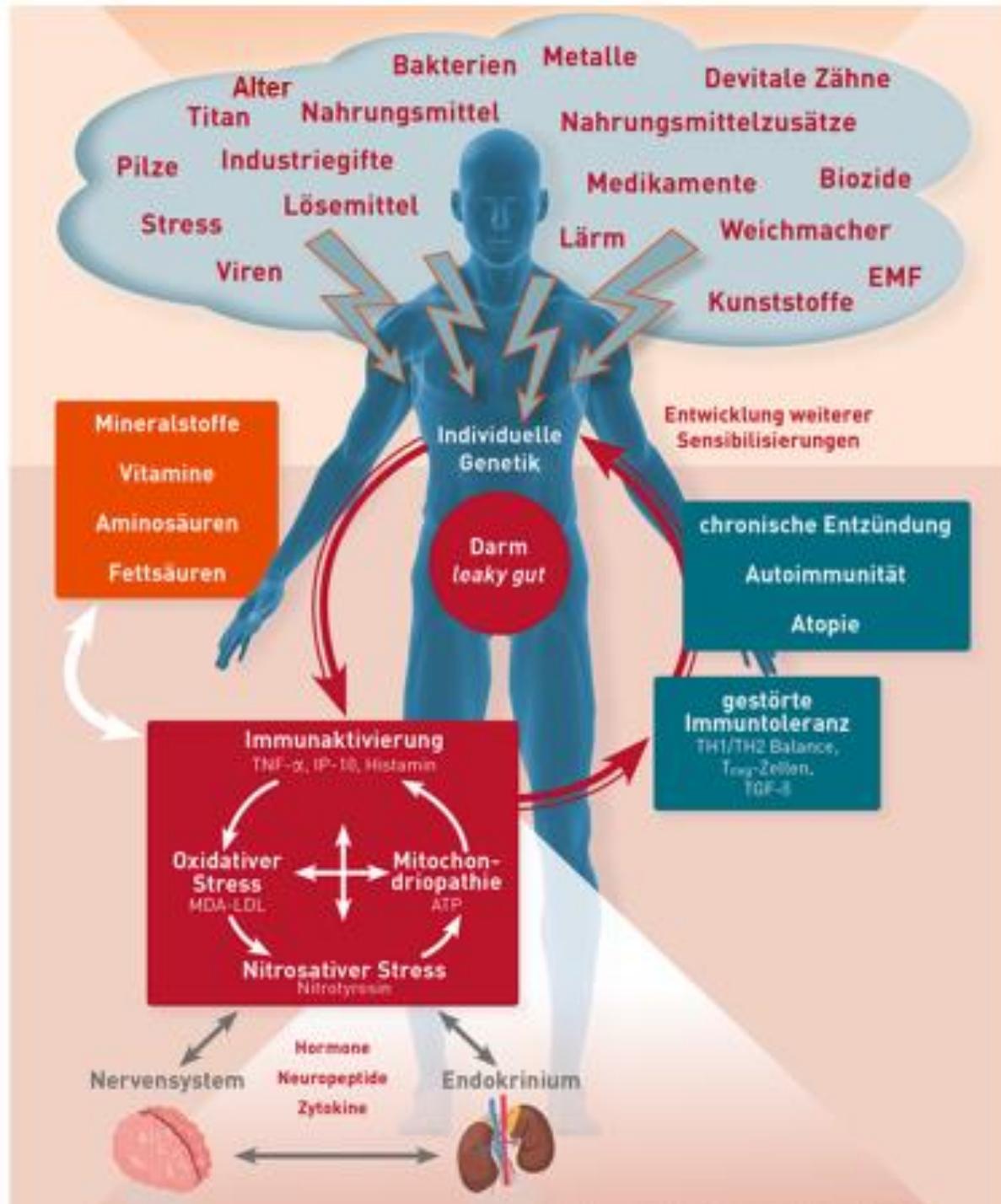
Mechanisms of spermidine-induced autophagy and geroprotection

Sebastian J. Hofer et al Nature (2022)



4. Makroskopische Prozesse





Die Silent Inflammation macht uns INFLAMM-AGING



Alle Immunzellen stammen von CD34+ Stammzellen im Knochenmark ab

Unspezifisches Immunsystem (angeboren)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten

- Neutrophile (PMN)
- Eosinophile
- Basophile

Mastzellen

Natürliche Killerzellen

Humorales Immunsystem

- Defensine
- Opsonine
- Komplementsystem

Spezifisches Immunsystem (erworben, lernfähig)

ab dem Entwicklungsstadium der Wirbeltiere

Lymphozyten

T-Lymphozyten

CD4 Lymphozyten
Helferzellen

- TH1 Helferzellen
- TH2 Helferzellen
- Treg Zellen
- TH17 Helferzellen

CD 8 Lymphozyten

- CD8+CD28+
zytotox. T Zellen
- CD8+CD28-
suppressorische T
Zellen

B-Lymphozyten

Welches sind die „Umwelt-Triggerfaktoren“, die sich in den letzten 100 Jahren verändert haben?

Endoprothetik
Flammschutzmittel
Fremdmaterialien im Organismus (Zahnmedizin, Orthopädie)
Haustierhaltung (in der Wohnung)
Hormontherapien
Hygiene, „sterile“ Wohnbedingungen
Individual- und Flugverkehr
Immunmodulierende Therapien
Impfungen
Konservierung von Lebensmitteln (Behandlung, Blechbüchsen, PET-Flaschen)
Kosmetika
Lärmbelastung
Lösemittel
Mobilfunk, elektromagnetische Felder
Nahrungsergänzungsmittel
Nahrungsmittelzusätze
Medikamentenverschreibung, Wirkstoffvielfalt
Ozonbelastung
Pestizide, Herbizide
Stress (Arbeitswelt, Ausbildung, Familie)
Weichmacher
Weltweiter Nahrungsmitteltransfer (Antigenvielfalt)
Wohnungsbau (luftdicht!, Materialvielfalt) u.v.a.m.
Zahnmedizin: Implantationen, Versiegelung, Fluoridierung, KFO, Endodontie

Folgen des Klimawandels und der veränderten
Ernährungsweise



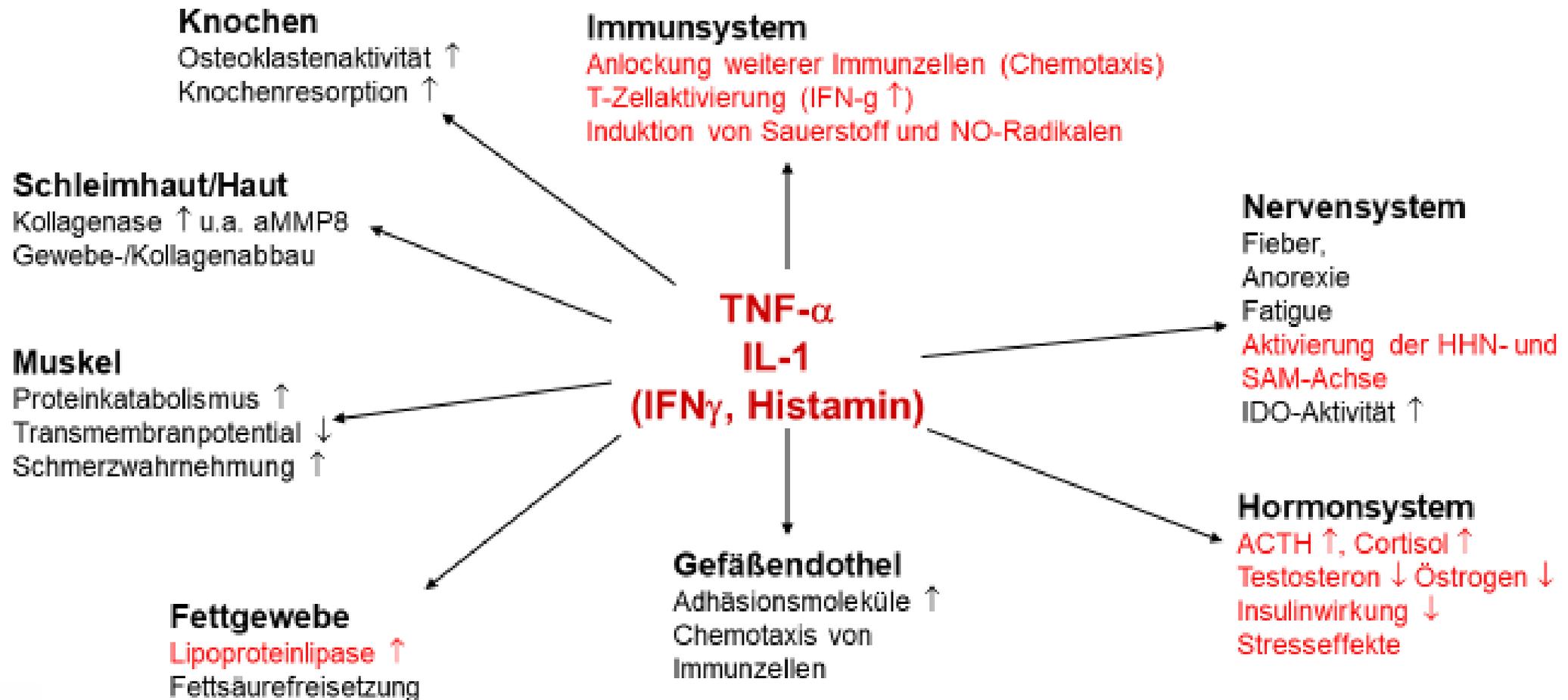
Folge

- „Nicht übertragbare Krankheiten-Non communicable diseases
- Bei nicht übertragbaren Krankheiten handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, zu der beispielsweise **Diabetes, Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs, chronische Atemwegserkrankungen und psychische Störungen** gehören
- Diese Erkrankungen sind für 86 % aller Todesfälle und 77% der Krankheitslast in der Europäischen Union verantwortlich.
- „Die zu den genannten Krankheiten führenden Gesundheitsprobleme sind weitgehend vermeidbar und weisen gemeinsame Risikofaktoren...aber auch gemeinsame Handlungsmöglichkeiten auf“

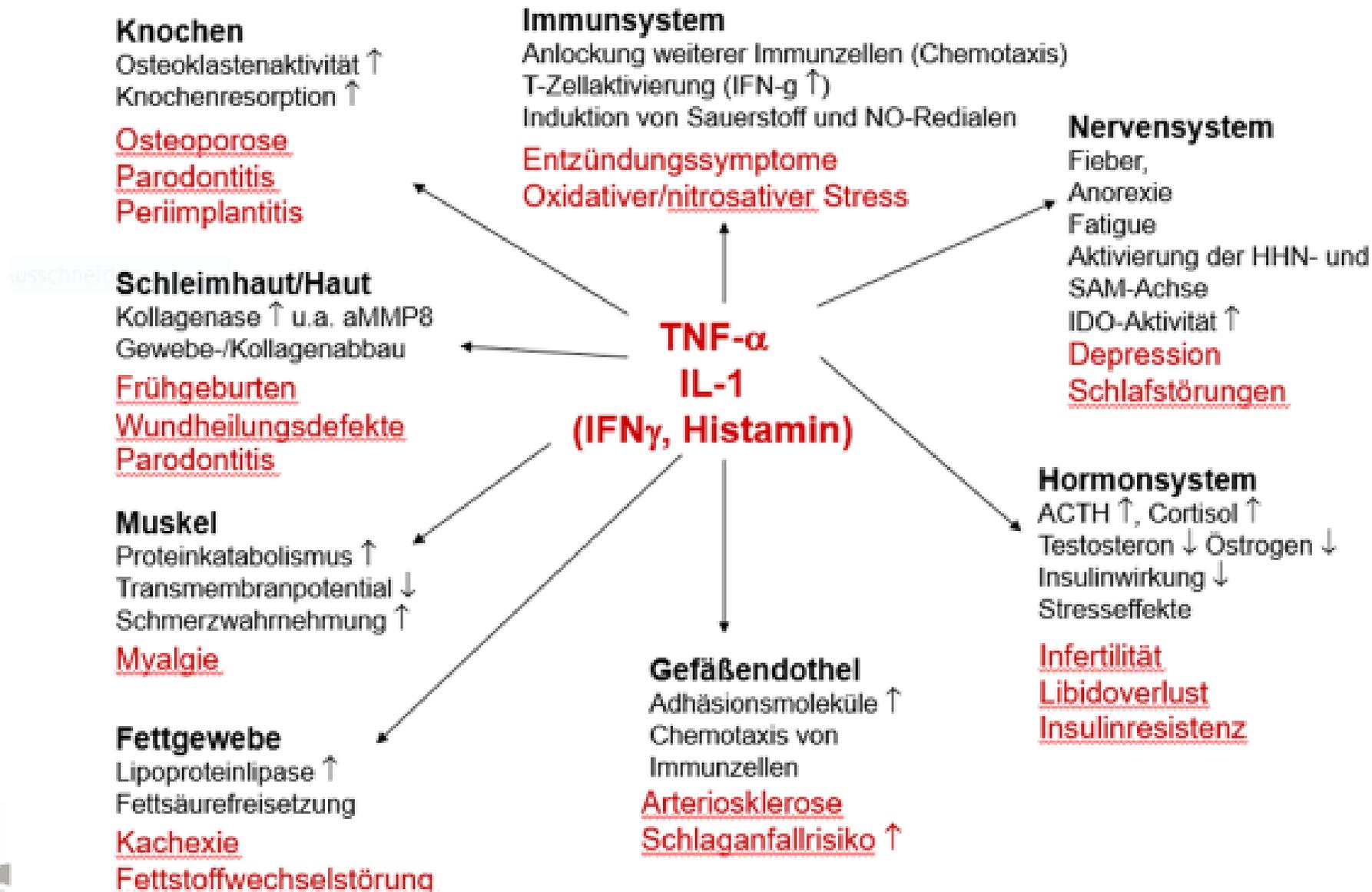
WHO 2018



Akute Entzündung ist sinnvoll



Chronische Entzündung macht krank



Veränderung des angeborenen Immunsystems

Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten nimmt ab

- Haut wird dünner und trockener
- weniger fettlösliche Defensine in der trockenen Haut
⇒ Abnahme der physikalischen Barrierefunktion
- Schleimhäute werden trockener, Zilienaktivität nimmt ab, abnehmender Hustenreflex
- Anazidität des Magens, weniger Erregerabtötung im Magen
- erhöhte Darmpermeabilität (Anstieg von Zonulin i.S.)
⇒ verstärkte LPS-Translokation aus dem Darm
⇒ mehr unspezifische Immunaktivierung der Darmlymphozyten
- verminderte Diurese
⇒ mehr Blaseninfektionen ?

Monozyten, Makrophagen und Antigenpräsentierende Zellen (APC's)

- Anzahl der Monozyten im Blut ist unverändert
- Anzahl der Makrophagen und APC's im Gewebe ist reduziert (z.B: Langerhans-Zellen der Haut um 30-60%)

ABER:

Makrophagen zeigen als einzige Zellpopulation eine erhöhte Aktivität

- Produktion von IL-1 , TNF-alpha , IL6 und PGE2 ist erhöht

➔ systemische Inflammation → „inflammaging“

Veränderung der Parameter des spezifischen Immunsystems

T Lymphozyten

Anstieg von T reg Zellen im Alter=Zunahme der Immunbremse

⇒ Hemmung der TH1 Immunantwort , Stärkung TH2

⇒ mehr Infektionen, zb Reaktivierung latenter Viren wie
CMV, VZV

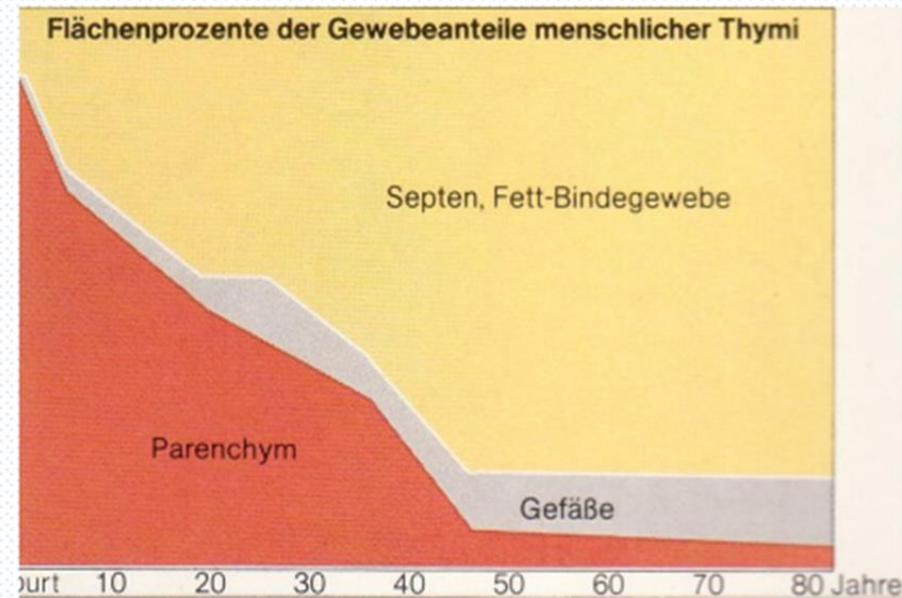
B Lymphozyten

AK Bildung im Alter nimmt ab ⇒ verschlechterte Impfantwort(Titer ↓)

Anzahl der B Lymphozyten durch reduzierte Neubildung im KM

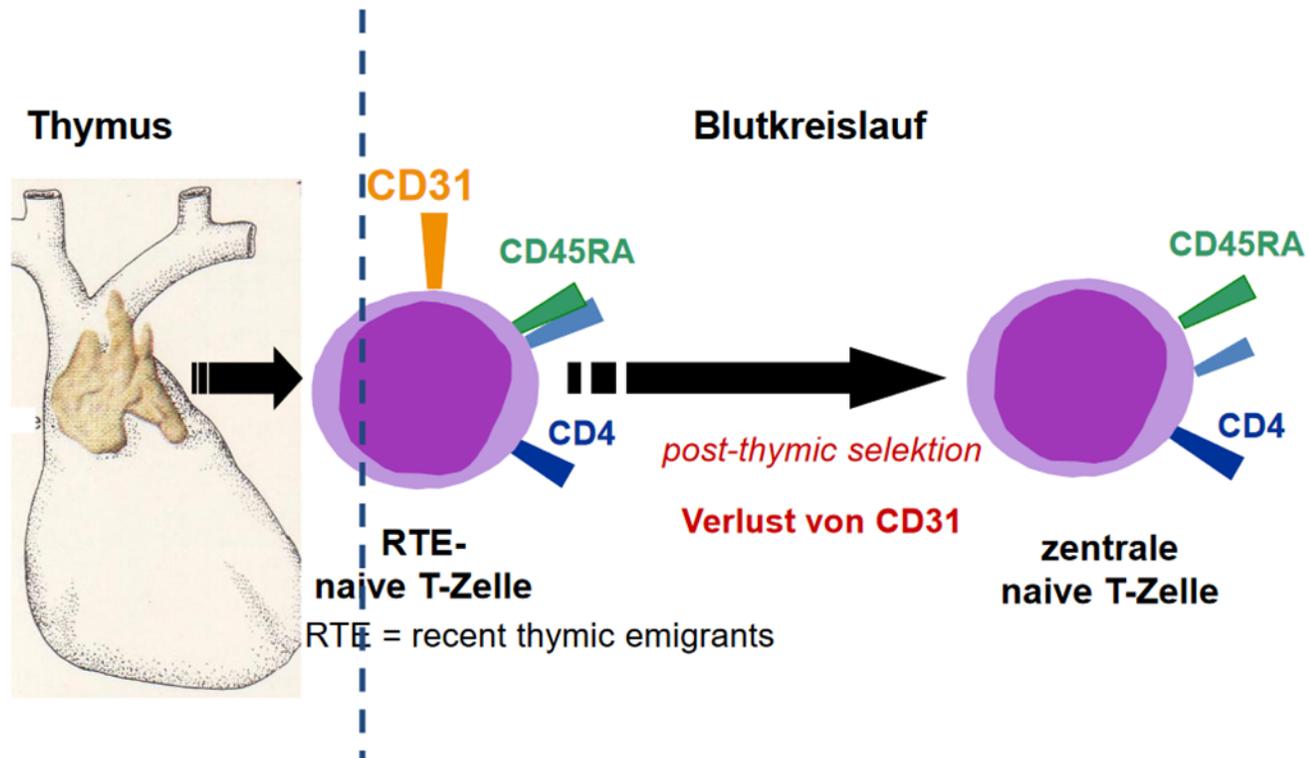
Veränderungen des spezifischen Immunsystems

Das anatomische Ausmaß der Thymusinvolution ist kein Gradmesser für die Thymusreserve, output an naiven T Zellen fällt auf 70-30% ab



Diagnostik: CD31 ist ein Marker für die Thymusreserve

...denn nur naive CD4-T-Zellen, die frisch den Thymus verlassen haben, tragen CD31 auf ihrer Zelloberfläche

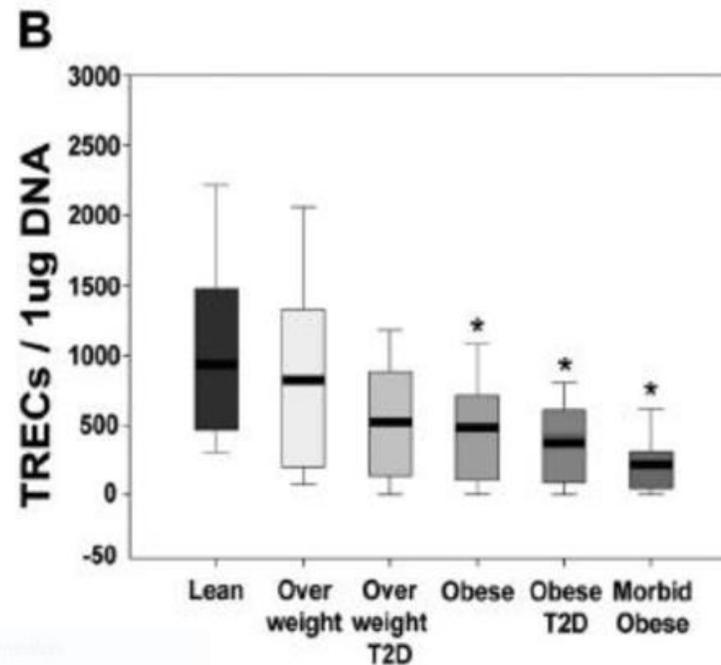
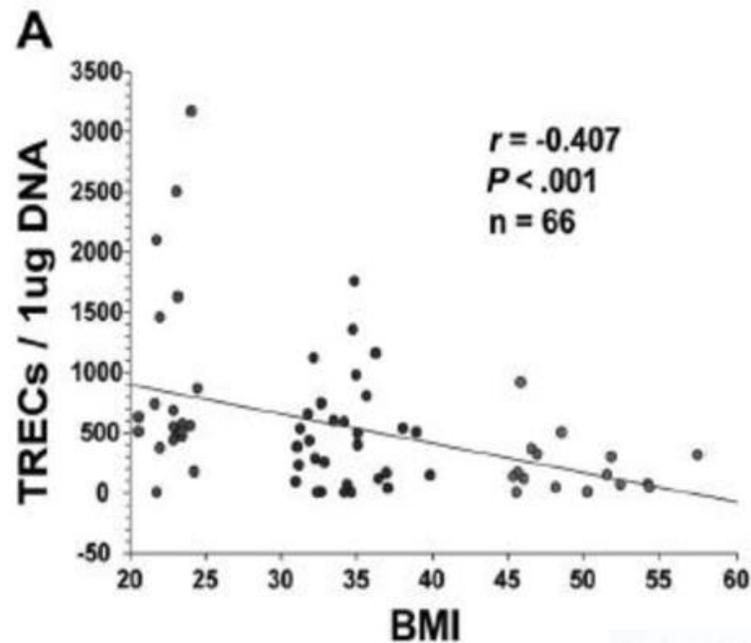


Kalorienrestriktion

Kalorienrestriktion verzögert Thymusinvolution

Yang H, J Immunol 2009

Der Thymus *output* fällt mit zunehmendem Übergewicht ab



Therapeutische Intervention zur Beeinflussung der Thymusfunktion

1. Sport

Sport / angepasste Bewegung

Turner JE, Biogerontology (2016) 17

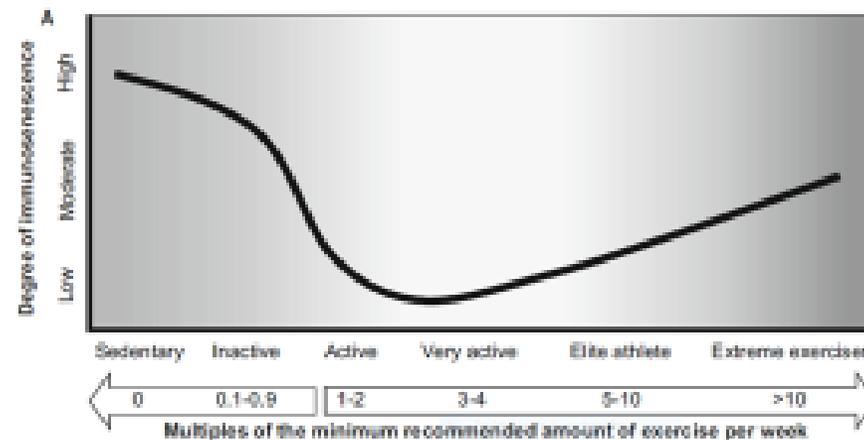
Biogerontology (2016) 17:581–602
DOI 10.1007/s11357-016-9842-z



REVIEW ARTICLE

Is immunosenescence influenced by our lifetime “dose” of exercise?

James E. Turner



Wie können wir dem Entzündungsaltern vorbeugen

- Vitamin D: reduzierter Vit D Gehalt (0-9ng/ml) = 90% höheres Mortalitätsrisiko als bei Spiegel über 30ng
- -über 35 ng kardioprotektive Effekte
- -inverse Korrelation zwischen Vit- D Status und Biomarkern der Entzündung
- Telomerlänge verkürzt sich langsamer bei Vit- D 40-60ng/ml
- pos. Effekt auf Knochendichte und Muskulatur: Ca Einstrom in Muskelzelle gesteigert, unterstützt Typ IIA Muskelfasern -> Schnellkraft ↑

Omega 3 Fettsäuren und Sport

Omega-3-Fettsäuren und Sport reduzieren entzündungsfördernde Zytokine im Alter

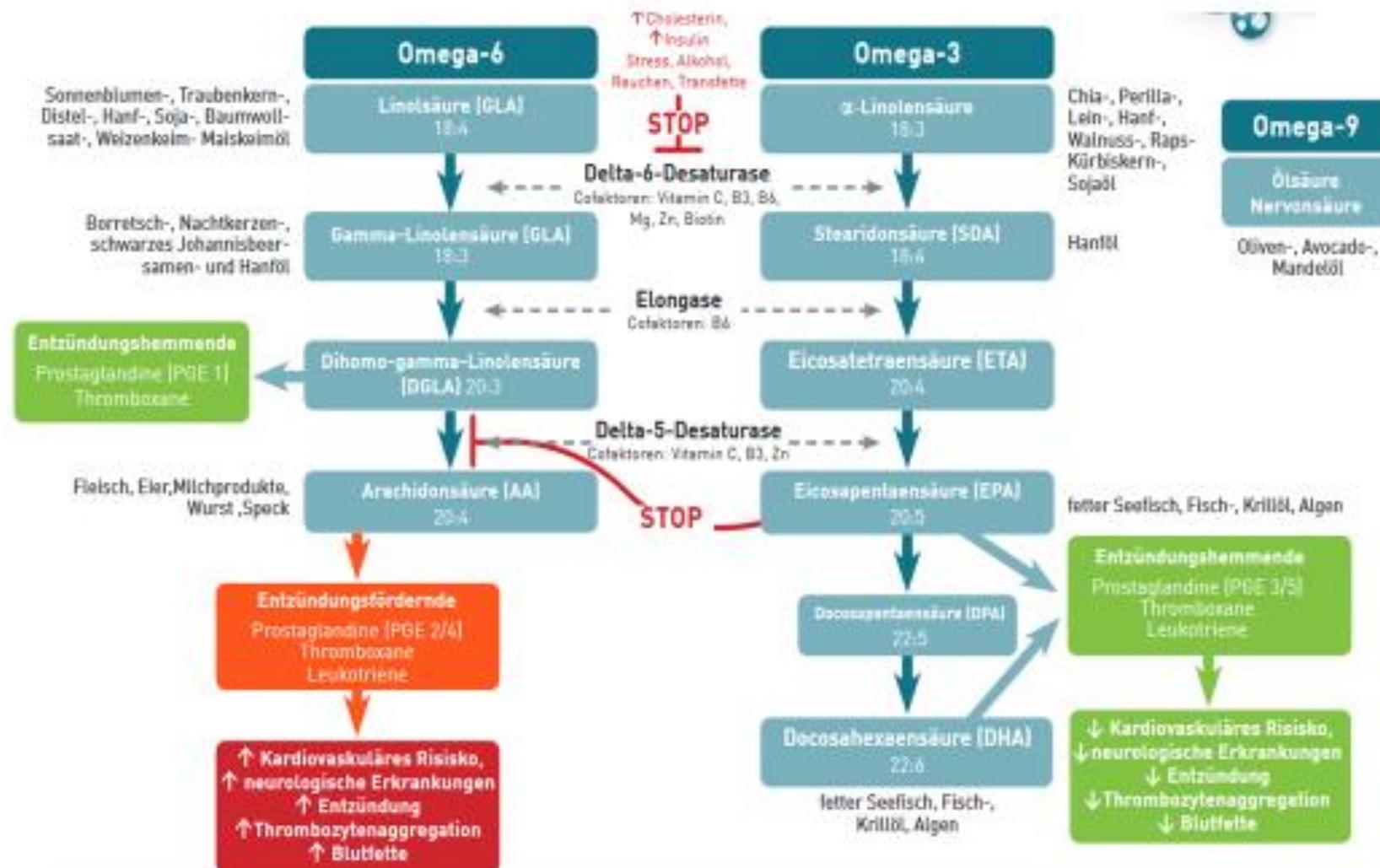
Freitag, 10. März 2023



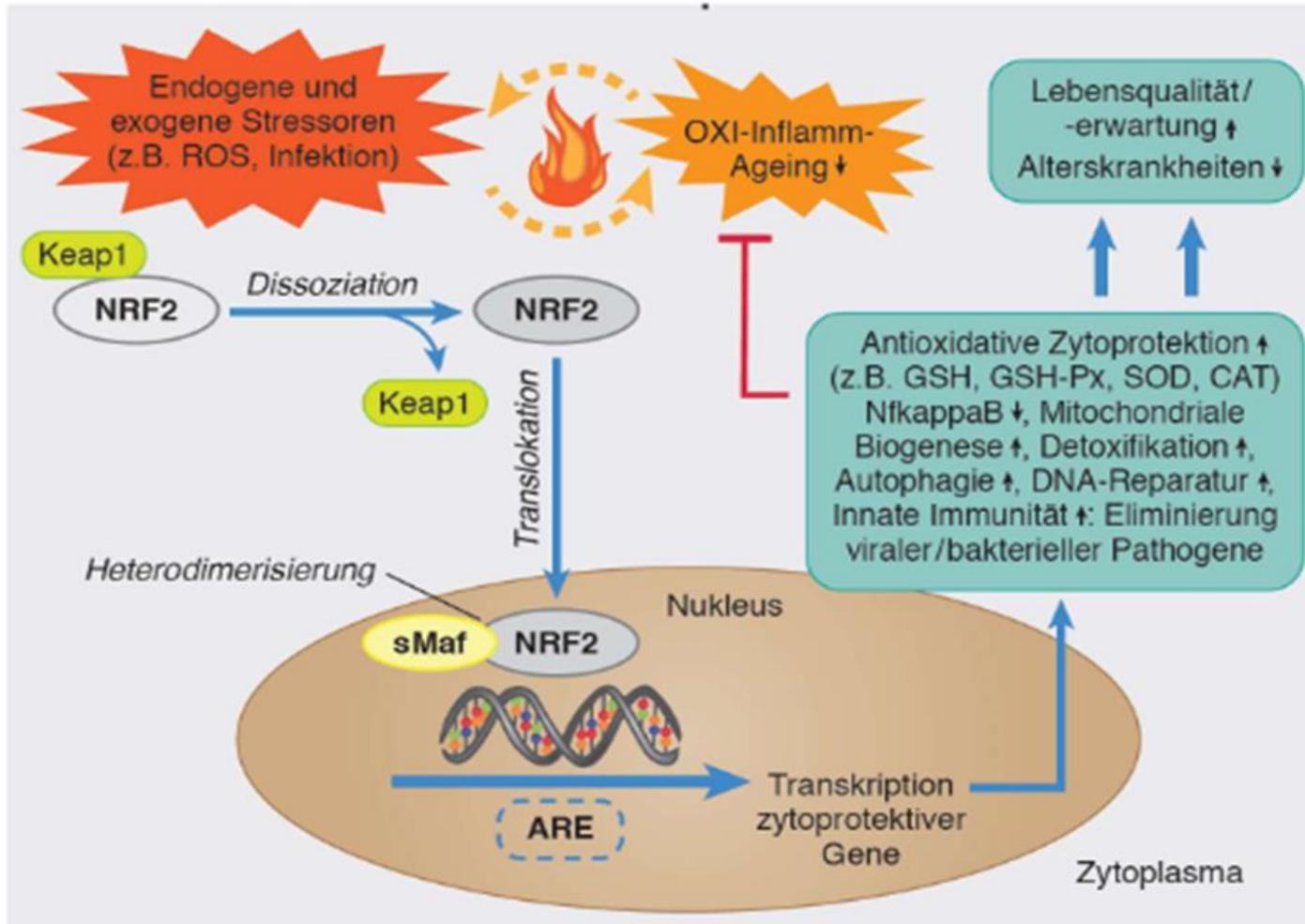
Prostockstudio, stock.adobe.com

Nuthetal – Eine reichhaltige Ernährung mit Omega-3-Fettsäuren- und Proteinen kann in Kombination mit regelmäßigen sportlichen Aktivitäten Entzündungsparameter bei älteren Menschen reduzieren. Diese Ergebnisse der 8-wöchigen Pilotstudie (*International Journal of Molecular Sciences*, 2023; DOI: [10.3390/ijms24020928](https://doi.org/10.3390/ijms24020928)) ermuntern dazu, auch im Alter auf einen gesunden Lebensstil zu achten.

Omega 3 Fettsäuren und NRF2 hemmen Transcriptionfaktor NFkB

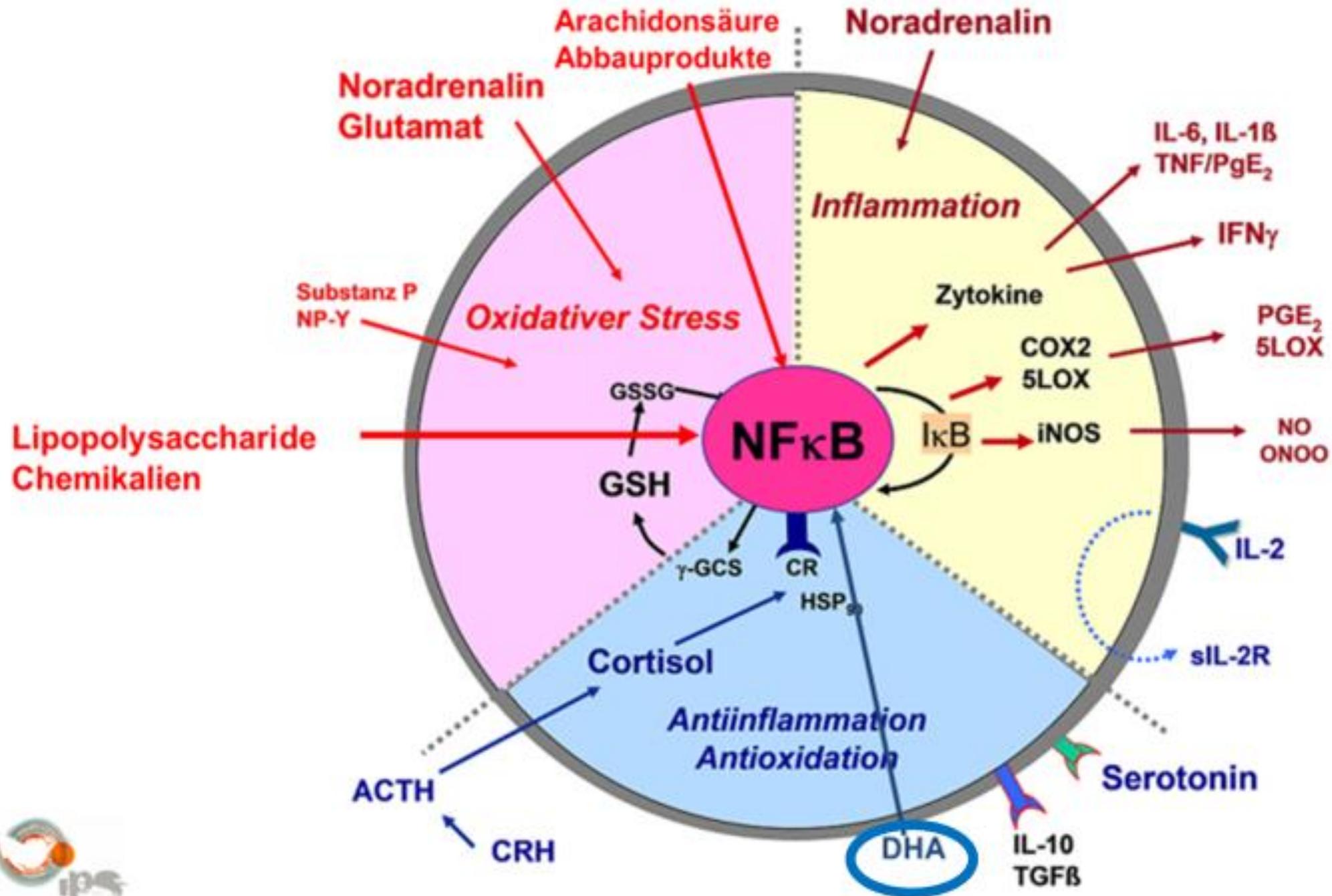


Nrf2-Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)



Pflanzliche Substanzen die Nrf2 fördern
Sulforaphan(Brokkoli)
Curcuma
Grüner Tee Extrakt
Omega 3 FS insbesondere DHA

Gröber U, COVID-19 und Long-COVID. Bessere Resilienz durch immunrelevante Mikronährstoffe. 2.Auflage, 200 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2022



Modifiziert nach
Bieger



Studienergebnisse (1)

Die Behandlung mit Omega-3-Nahrungsergänzungsmitteln war mit einem signifikanten Abfall des Körpergewichts verbunden, Abfall des systolischen Blutdrucks, Cholesterin niedriger Dichte, Gesamtcholesterin, Triglyceride, HS CRP und Hsp27-Antikörpertiter(in Kombination mit Lifestyle-Veränderungen)

Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity 2009 Jun;64(3):321-7.doi: 10.2143/AC.64.3.2038016.

Omega-3 fatty acids and inflammation Trevor A. et al Current Atherosclerosis Reports volume 6, pages461–467(2004)

...Fettsäuren auch die Produktion von ... Zytokinen beeinflussen... Scheint es das es Auswirkungen auf Transkriptionsfaktoren, die die entzündliche Genexpression regulieren (z. B. Kernfaktor NF-κB) gibt

Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale

Biochemie. 2009 Jun;91(6):791-5.doi: 10.1016/j.biochi.2009.01.008. ,

Studienergebnisse (2)

„ Omega 3 Fettsäuren führen zu einer unterdrückten Produktion entzündungsfördernder Zytokine und können die Expression von Adhäsionsmolekülen modulieren. Diese Effekte treten auf der Ebene der veränderten Genexpression auf.“

Polyunsaturated fatty acids and inflammation *Biochem Soc Trans.* 2005 Apr;33(Pt 2):423-7.doi: 10.1042/BST0330423

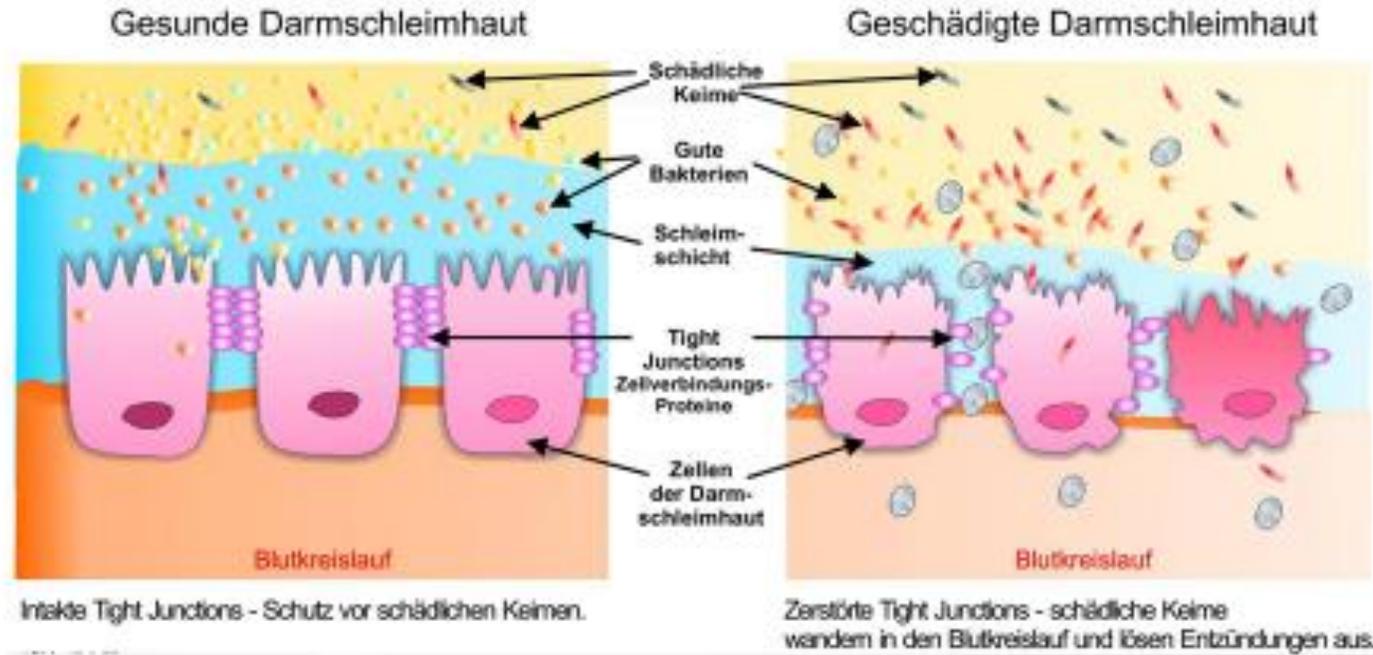
...führt Fischöl aus der Nahrung zu einer unterdrückten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und kann die Expression von Adhäsionsmolekülen modulieren.“

N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic *Lipids.* 2003; 38(4): 343–3doi: 10.1007/s11745-003-1068-y52

Das Darmmikrobiom altert

- Abnahme der Diversität steigert die Gebrechlichkeit.
- Eine ballaststoffreiche Ernährung korreliert mit einer erhöhten Diversität und einem verringerten Entzündungsstatus
- Die verstärkten proinflammatorischen Signale im Alter können die Zusammensetzung der Mikrobiota ungünstig verändern und diese Dysbiose befeuert wiederum die Inflammation.
- Anstieg von Pathobionten(Campylobacter, Helicobacter und Fusobakterien)->Entzündungsreaktionen und Malignität ↑

Leaky gut



In Folge dessen können Bakterien und Toxine aus dem Darm in den Blutkreislauf gelangen und systemische Entzündung fördern.

➔ Störungen bei der Aufnahme von Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen

Ballaststoffe

Def: Faserreiche Bestandteile pflanzlicher Lebensmittel, die unverdaut bis in den Dickdarm gelangen. Sie bestehen aus langen, geschmacksneutralen Zuckerketten.

Erst im Dickdarm teilweise oder komplett fermentiert->dabei entstehen geruchlose Gase und **kurzkettige FS Butyrat, Propionat, Acetat(SCFA)**

Es gibt wasserlösliche Ballaststoffe, wie Inulin und Pektin, die hauptsächlich in Obst und Gemüse vorkommen.

Wasserunlösliche Ballaststoffe, wie Zellulose und Lignin, sind vorwiegend in Getreide und Getreideprodukten enthalten.

Energiequelle für Darmepithel, Aufrechterhaltung Tight junctions

Butyrat-Buttersäure

Ist für die Bildung von Hormon FGF 21(Fibroblast Growth Factor 21) verantwortlich->reguliert Kohlenhydrat und Lipidstoffwechsel positiv.

- Hemmt Entzündungen
- Aktiviert den AMPK Weg und SIRT 1 Signalweg
- Hemmt mTOR
- Stimuliert das Nervenwachstum
- Kurzketige FS im Serum meßbar

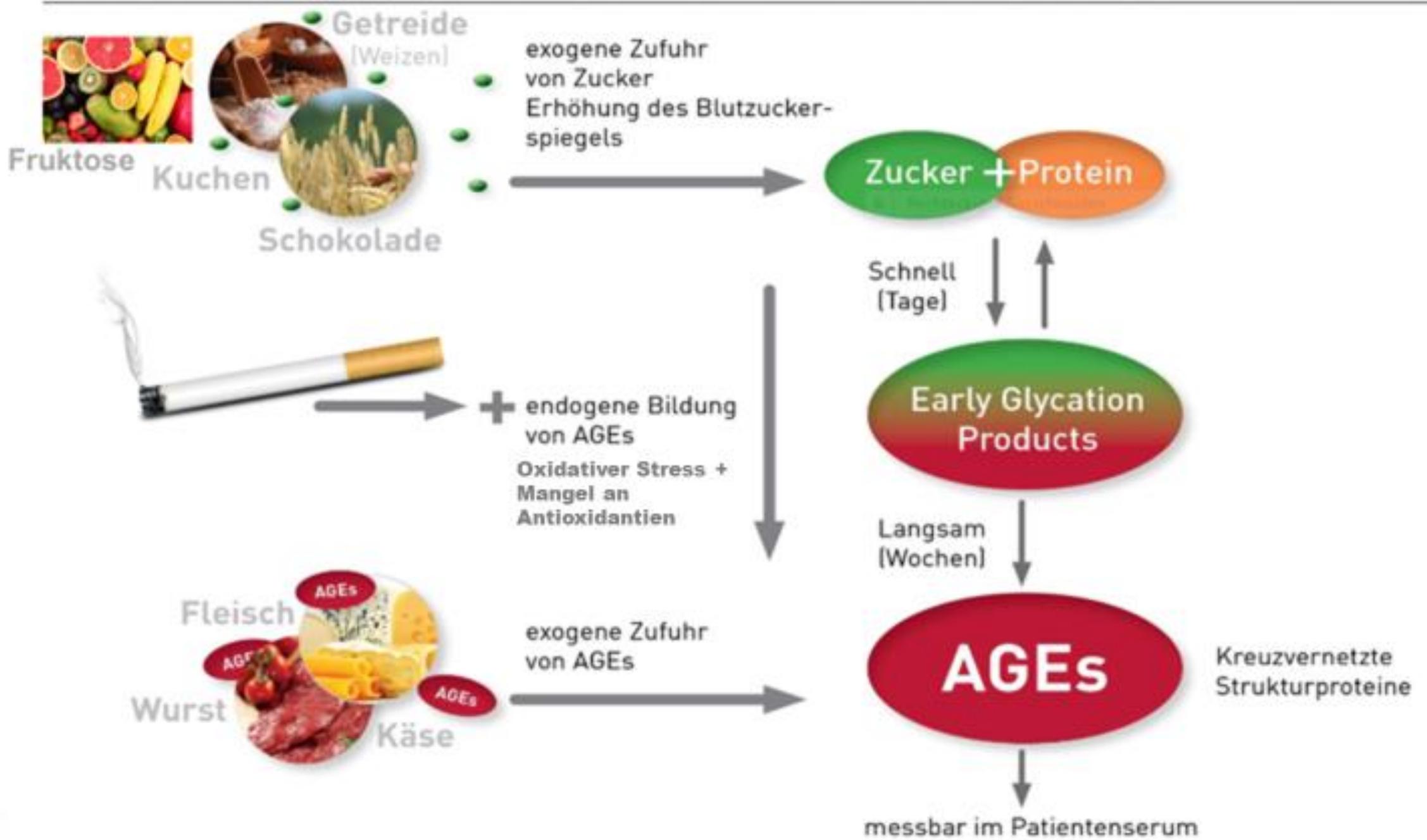
AGE`s als weitere proentzündliche Verbindungen



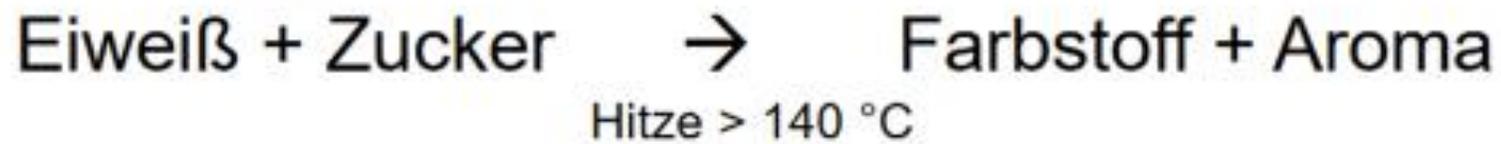
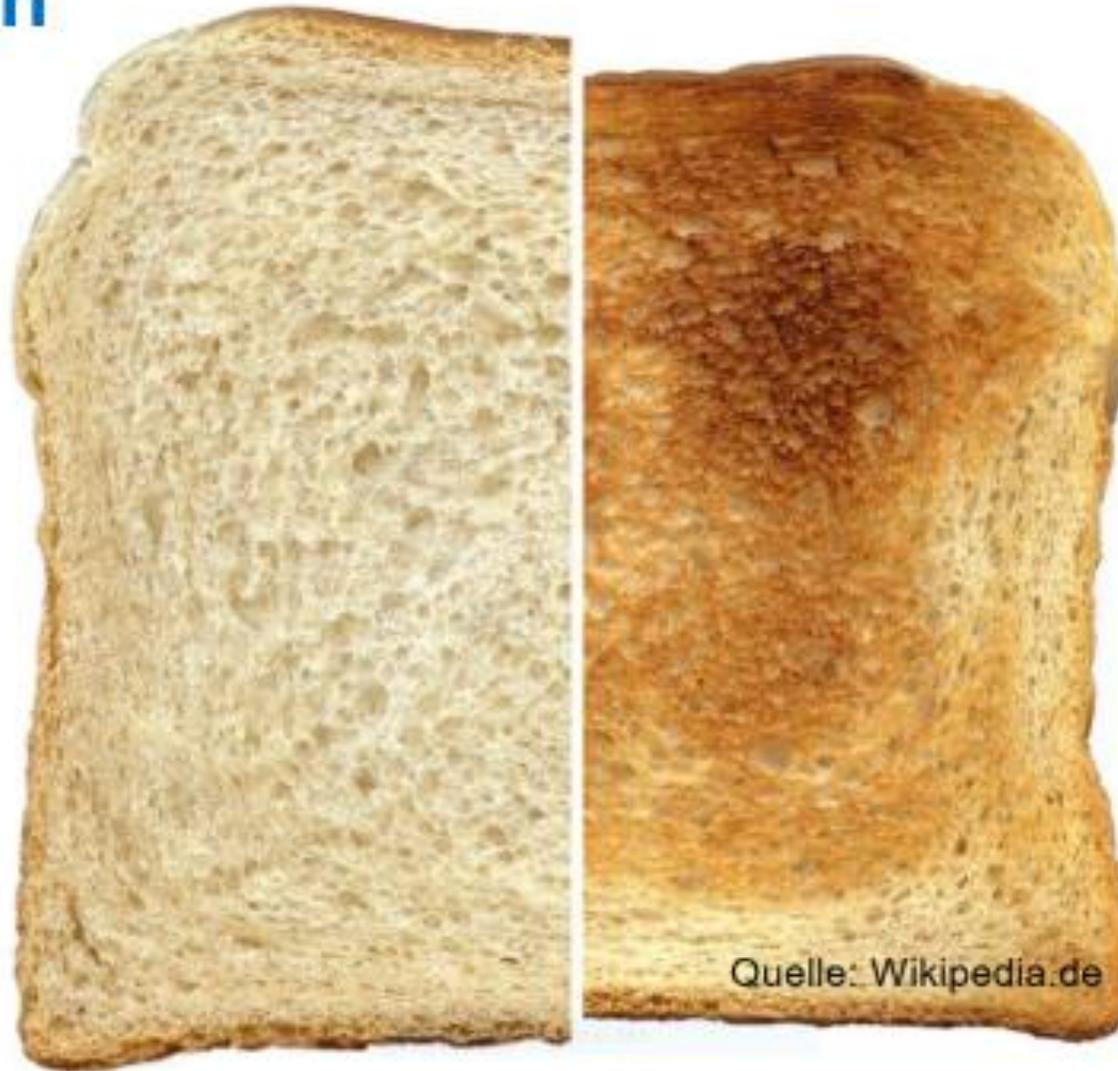
Definition

AGE´s sind oxidierte Stoffwechselprodukte die entstehen, wenn Proteine oder Lipide durch Zucker „vernetzt“ werden ohne dass Enzyme beteiligt sind (Unterschied zur Glykosilierung).

AGE´s können sowohl exogen (bei der Lebensmittelverarbeitung) als auch im Körper (endogen) durch die Reaktion von Zuckern mit Serum- und Gewebeproteinen entstehen



Maillard Reaktion





Schädigende Effekte der AGE`s

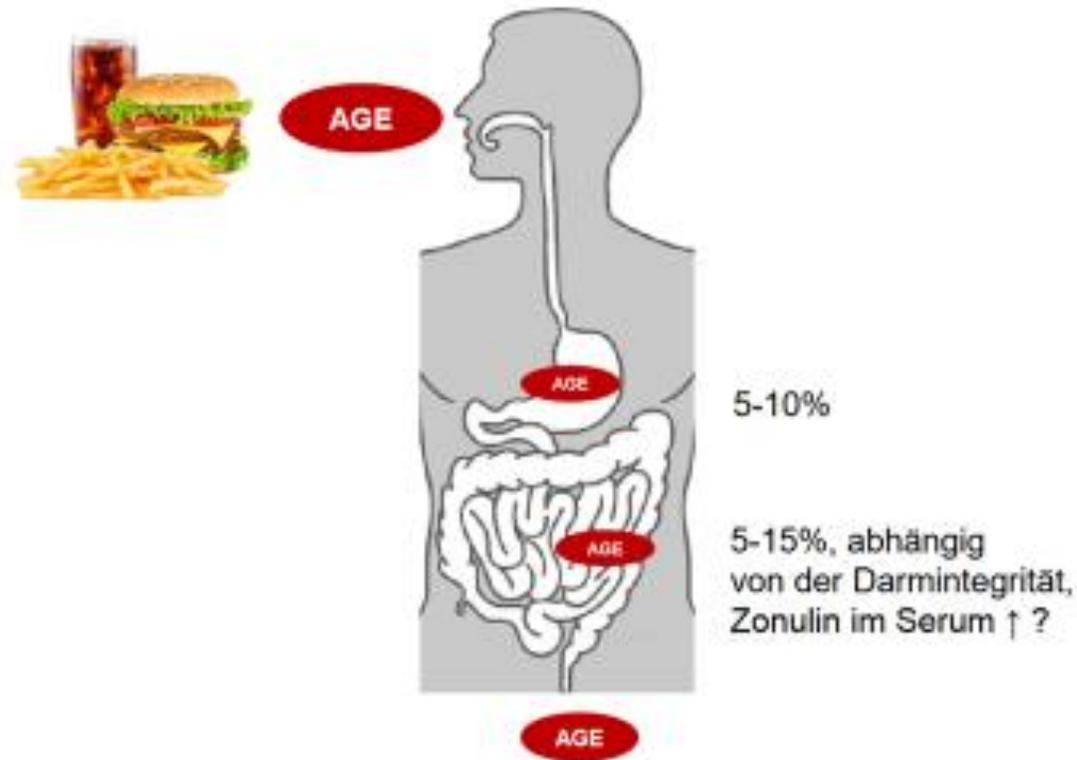
- induzieren oxidativen Stress
- fördern die Inflammation

Rezeptor-unabhängig:

- lagern sich im ZNS, Muskel- und Gefäßgewebe ab und „verschlacken“ die Matrix
- stören die Funktion regulierender Enzyme



10-25% der AGE`s werden aufgenommen



Uribarri J., Ann N.Y.Acad. Sci. 2005

**Verschlackung der extrazellulären Matrix,
Zellalterung und zellulärer Funktionsverlust sind die
Folgen der Ablagerung von AGE's im Gewebe**



Quelle: fitforfun.de

Vernetzungen am Kollagen

-30% der Proteine unseres Körpers-!- AGE

Haut

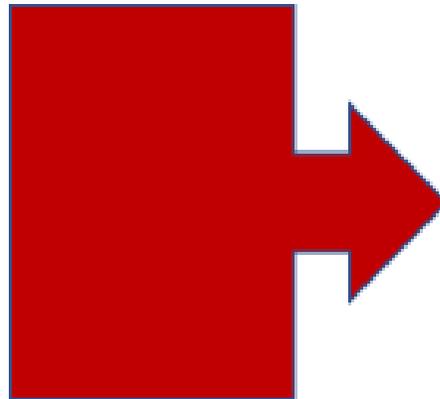
Sehnen

Bänder

Faszien

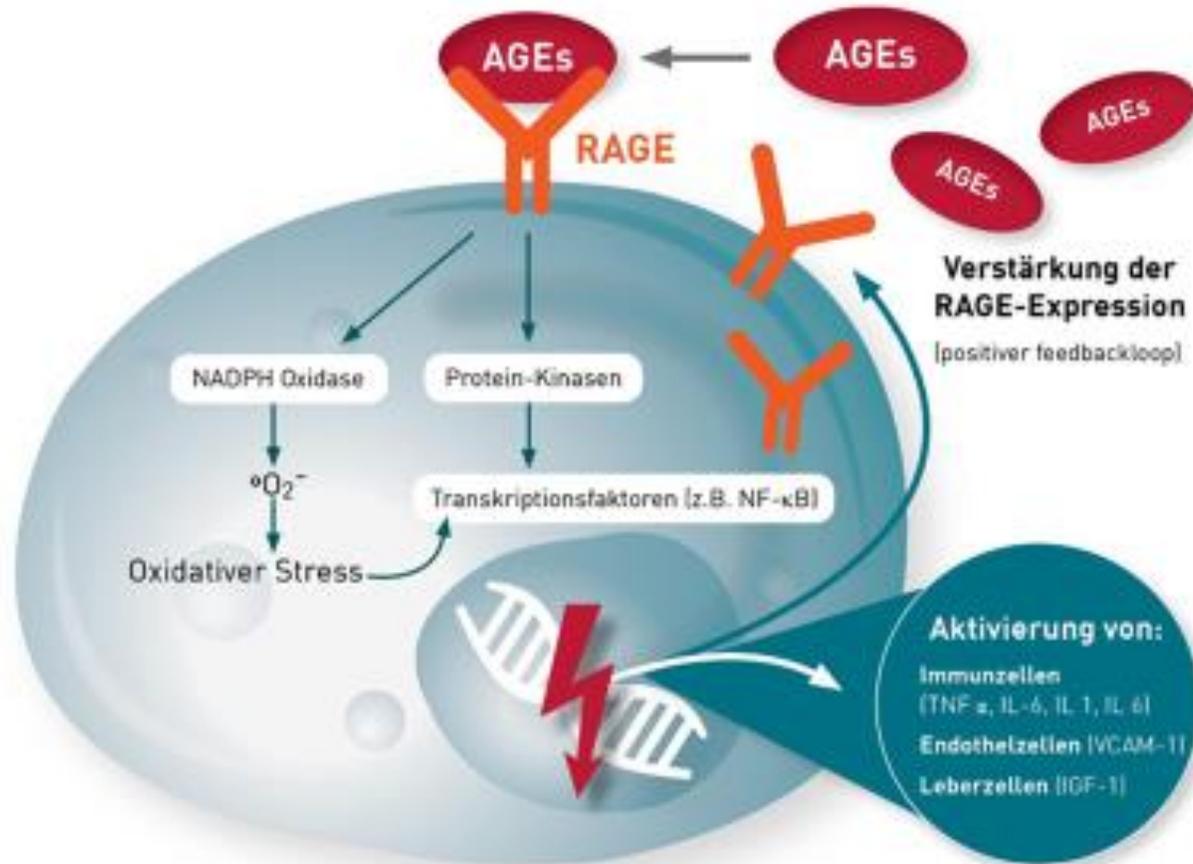
Knorpel, Knochen

Wände von Arterien



Halbwertszeit der vernetzten
Proteine 15 Jahre !!

Rezeptor abhängige Mechanismen von AGE's



RAGE wird von DCs, Makrophagen, T-Lymphozyten und B-Zellen, Mastzellen und Basophilen exprimiert.

Induktion proentzündlicher Zytokine

TNF alpha, IL1, IL-6

- Verstärkung Insulinresistenz
- Aktivierung der HHN Achse
- Aktivierung weiterer Immunzellen

In Endothelien Expression von Adhäsionsmolekülen -> Arteriosklerose

Rezeptor unabhängige Mechanismen: AGE-Ablagerung in Geweben führt zu Zellalterung Gewebe-inflammation und neurodegenerativer Prozessen

-Kardiovaskuläre Erkrankungen

AGE-Ablagerung in arteriosklerotischen Plaques AGE's fördern
Gefäßwandversteifung („arterial stiffening“)

Störung der myokardialen Relaxation durch AGE

Endotheliale Entzündung, u.a. über iNOS-Induktion durch AGE's

Ahmed M.U. Biochem J. 1997

-Sarkopenie

Verlust von Muskelmasse im Alter korreliert zur AGE-Einlagerung

Dalal M. J. Gerontol A Biol. Sci. Med. 2009 Alzheimer



Studien

-Morbus Alzheimer

Höhere AGE-Konzentration und stärkere RAGE-Expression im Hirngewebe bei Alzheimer im Vergleich zu Kontrollpatienten

Cruz-Sanchez F.F. J. Neurol Sci 2010

RAGE-Rezeptoren vermittelten Amyloid-Transport über die BHS

Candela P. J Alzheimer Dis. 2010

-Parkinson

Verstärkte Ablagerung von AGE's im ZNS -> lokale Entzündung

Li J et al. J Neurol Sci 2012

-Katarakt

Anreicherung von AGE's in der Augenlinse bei grauem Star

Franke S, J Cataract Refract Surg. 2003-

Substanzen die die AGE Reduktion unterstützen

Metformin

Isoda K. Arterioscler. Thromb. Vasc. Res. 2006

Vitamin C

Hira Zafar, African Journal of Biotechnology 2012

Alpha-Liponsäure

Abdul, HM et al. Free radical biology & medicine 2007

Taurin

Nandhini AT et al. Indian J. Med. Res. 2007

Polyphenole (rote Beeren)

Mizutani, K et. Al. Biochemical and Biophysical Research Communications 2007

Curcumin

Tang Y et al. Lab Invest. 2014



Labor

B Vitamine bioaktiv

Mineralstoffe im Vollblut, Omega 3/6 FS Profil, Aminosäureprofil

Zeichen der silent inflammation(MDA-LDL, Nitrotyrosin, TNF alpha)

Mitochondrienfunktion(Q10, ATP oder Bioenergetischer Gesundheitsindex, PGC1 Alpha)

Nebennierenfunktion:DHEAS, Pregnenolon

Nach Indikation: FSH, E2, Prog(Frage Postmenopause), Testosteron ♂

Ernährung: AGE

Immunsystem CD31(Marker der Thymusfunktion)

Epigenetik Test(zb Epiage) vor und nach Intervention

Profil Mirobiom Darm, Zonulin Als Marker leaky gut Stuhl , Kurzkettige FS im Serum

Weitere Diagnostik

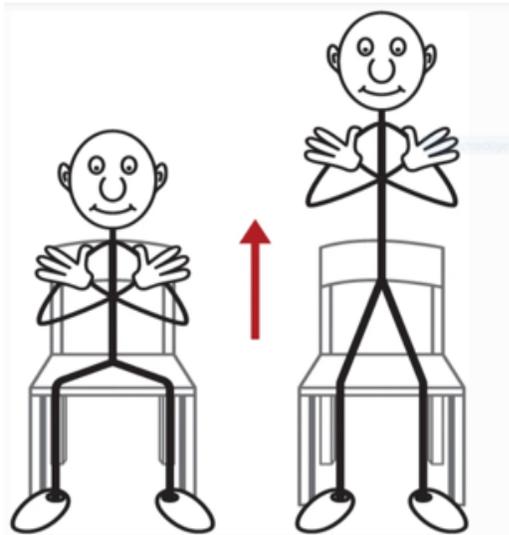
50-60-LJ: Pro Jahr ca 2% Muskelmasseverlust durch Proteinabbau, Wachstumshormonmangel, Östrogen-und Testosteron-und Somatotropindefizit(IGF1)

Diagnostisches Kriterium:

Sit-to-stand-Tests (STST)-1 Minute Aufstehtest-eher alte Menschen

Handkraftmessung

Genauer: Bioimpedanzanalyse



Und last but not least

Eine epigenetische Uhr ist ein biochemischer Test, der anhand einer Körperflüssigkeits- oder Körpergewebeprobe durchgeführt wird. Analysiert wird nicht die DNA in den enthaltenen Zellen an sich, sondern chemische Reaktionen – sogenannte „Methylierungen“ – die an bestimmten Standorte um die DNA stattfinden. Diese Methylierungen sind keine Mutationen, sondern Modifikationen, die die Expression oder die Abschaltung einer bestimmten Gensequenz verursachen.

Die Feststellung eines bestimmten Methylierungsgrades an ausgewählten Standorten um die DNA ermöglicht eine Bestandsaufnahme des aktuellen biologischen Alters.



- Viele Faktoren, wie Gewohnheiten oder Stresslevel wirken sich auf den Status Quo ihres biologischen Alters aus, welcher ein wichtiger Anhaltspunkt auf dem Weg zu einem gesunden und langen Leben ist. Wurde einmal dieser Basiswert – Ihr epigenetisches Alter – bestimmt, können Sie Ihren Lebensstil auf den Prüfstand stellen.
- Denn die Methylierungsmarker auf Ihrer DNA sind prinzipiell reversibel, also umkehrbar.

