

Deutsches Aerzteblatt vom 04. Juli 2008

Freitag, 4. Juli 2008

Studie: **Rotwein-Bestandteil Resveratrol verzögert Alterserscheinungen**

Boston – Das Antioxidans Resveratrol, das in Weintrauben vorkommt, hat in tierexperimentellen Studien in *Cell Metabolism* (2008; 10.1016/j.cmet.2008.06.011) die Altersprozessen bei Mäusen abgeschwächt. Bei übergewichtigen Tieren wurde auch die Lebensspanne verlängert.

Resveratrol findet sich natürlicherweise in der Schale von Weintrauben und einer Reihe weiterer Früchte, die es möglicherweise vor dem Angriff von Krankheitserregern schützt. Außerhalb von Botanikerkreisen bekannt wurde die Substanz durch die Studien des US-Forschers David Sinclair, der 2003 in *Nature* berichtete, dass Resveratrol die Lebensspanne der Bierhefe *Saccharomyces cerevisiae* deutlich verlängert. Es hatte dort die gleiche Wirkung wie ein Kalorientzug, dem ebenfalls eine lebensverlängernde Wirkung zugeschrieben wird.

Später konnten die Forscher eine ähnliche Wirkung von Resveratrol auch beim Wurm *Caenorhabditis elegans* und der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* belegen. Italienische Forscher haben die Experimente später bei einem Fisch, dem türkisen Prachtgrundkarpfing, reproduziert, sodass man gespannt sein konnte, wie die ersten Experimente bei Säugetieren ausfallen werden.

Jetzt stellt Sinclair, der mittlerweile am Glenn Laboratories for Molecular Biology of Aging an der Harvard Universität in Boston forscht, seine Ergebnisse an Mäusen vor. Die Tiere wurden ab einem Alter von zwölf Monaten, was dem mittleren Erwachsenenalter des Menschen entspricht, mit einer Standard-Diät gefüttert oder mit einer hochkalorischen Diät gemästet. Eine dritte Gruppe erhielt nur jeden zweiten Tag Futter. In allen drei Gruppen wurde die Hälfte der Tiere hoch dosiert mit Resveratrol behandelt.

In vielen Aspekten konnten die an den primitiveren Lebewesen gewonnenen Ergebnisse wiederholt werden. Resveratrol senkte den Cholesterinspiegel und nicht signifikant auch die Triglyzeride. Das Fortschreiten der Atherosklerose an der Aorta wurde vermindert und zwar auch bei den überernährten Mäusen. Des Weiteren berichtet Sinclair über eine Verbesserung der Knochenmineralisation und -bruchfestigkeit.

Die Tiere erkrankten im Alter seltener an einer Katarakt und auch Alterserscheinungen wie Gleichgewichtsstörungen oder Schwächen der motorischen Koordination waren vermindert, wenn die Mäuse Resveratrol erhalten hatten. Sinclair führt dies auf Veränderungen der Genexpression in Leber, Skelettmuskulatur und Fettgewebe zurück, die durch Resveratrol in die gleiche Richtung gelenkt würden wie durch eine Kalorienrestriktion.

Im Wesentlichen (und für selektive Interpretationen wenig anfälligen) Endpunkt, der Überlebenszeit, kann Sinclair nur einen Teilerfolg vermelden. Wie in früheren Studien hing die Lebensspanne der Tiere von der Ernährung ab. Die Tiere, die nur jeden zweiten Tag gefüttert wurden, lebten am längsten. Bei diesen und bei den normal genährten Tieren erzielte Resveratrol keine lebensverlängernde Wirkung. Bei den überernährten Tieren, die ohne Therapie die kürzeste Lebenserwartung hatten, konnte die Lebenszeit durch Resveratrol verlängert werden.

Ob die Therapie auch beim Menschen wirken würde, ist noch offen. Sicherheit und Wirksamkeit sind bisher noch nicht klinisch untersucht worden. Der Pharmakonzern GlaxoSmithKline scheint von den Potenzialen des Wirkstoffes jedoch überzeugt zu sein. Er kaufte Ende April 2008 für 720 Millionen US-Dollar die von Sinclair mitbegründete Firma Sirtis auf. Geplant sind dem Vernehmen nach klinische Studien bei Typ-II-Diabetes mellitus, Krebs und anderen altersbedingten Erkrankungen. © rme/aerzteblatt.de

Abstract der Studie

Resveratrol Delays Age-Related Deterioration and Mimics Transcriptional Aspects of Dietary Restriction without Extending Life Span

Kevin J. Pearson^{1, 17}, *Joseph A. Baur*^{2, 17}, *Kaitlyn N. Lewis*¹, *Leonid Peshkin*³, *Nathan L. Price*^{1, 2}, *Nazar Labinskyy*⁴, *William R. Swindell*⁵, *David Kamara*¹, *Robin K. Minor*¹, *Evelyn Perez*¹, *Hamish A. Jamieson*⁶, *Yongqing Zhang*⁷, *Stephen R. Dunn*⁸, *Kumar Sharma*⁹, *Nancy Pleshko*^{10, 18}, *Laura A. Woollett*¹¹, *Anna Csiszar*⁴, *Yuji Ikeno*¹², *David Le Couteur*⁶, *Peter J. Elliott*¹³, *Kevin G. Becker*⁷, *Placido Navas*¹⁴, *Donald K. Ingram*¹⁵, *Norman S. Wolf*¹⁶, *Zoltan Ungvari*⁴, *David A. Sinclair*², and *Rafael de Cabo*¹

1 Laboratory of Experimental Gerontology, National Institute on Aging, National Institutes of Health, 5600 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21224, USA

2 Department of Pathology and Paul F. Glenn Laboratories for the Biological Mechanisms of Aging, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston MA 02115, USA

3 Department of Systems Biology and Center for Biomedical Informatics, Harvard Medical School, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston MA 02115, USA

4 Department of Physiology, New York Medical College, Valhalla, NY 10595, USA

5 Department of Pathology, University of Michigan, 109 Zina Pitcher Place, Ann Arbor, MI 48103, USA

6 Centre for Education and Research on Ageing, and the ANZAC Research Institute University of Sydney, Concord NSW 2139, Australia

7 Gene Expression and Genomics Unit, National Institute on Aging, National Institutes of Health, 5600 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21224, USA

8 Cancer Genomics, Nucleic Acid/Microarray Facility, Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University, 233 South Tenth Street, Suite 1009 BLSB, Philadelphia, PA 19107, USA

9 Translational Research in Kidney Disease, 9500 Gilman Drive, MC 0711, UCSD, La Jolla, CA 92014-0711, USA

10 Hospital for Special Surgery, 535 East Seventieth Street, New York, NY 10021, USA

11 Department of Pathology and Laboratory Medicine, Genome Research Center, University of Cincinnati Medical Center, 2180 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, USA

12 Barshop Institute for Longevity and Aging Studies and Department of Pathology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, and Research Service, Audie Murphy VA Hospital (STVHCS), 15355 Lambda Drive, San Antonio, TX 78245-3207, USA

13 Sirtris Pharmaceuticals Inc, 200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA

14 Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, and Centro de Investigación Biomédica en Red: Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Universidad Pablo de Olavide-CSIC, 41013 Sevilla, Spain

15 Nutritional Neuroscience and Aging Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, 6400 Perkins Road, Baton Rouge, LA 70808, USA

16 Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA 98195-7470, USA

Summary

A small molecule that safely mimics the ability of dietary restriction (DR) to delay age-related diseases in laboratory animals is greatly sought after. We and others have shown that resveratrol mimics effects of DR in lower organisms. In mice, we find that resveratrol induces gene expression patterns in multiple tissues that parallel those induced by DR and every-other-day feeding. Moreover, resveratrol-fed elderly mice show a marked reduction in signs of aging, including reduced albuminuria, decreased inflammation, and apoptosis in the vascular endothelium, increased aortic elasticity, greater motor coordination, reduced cataract formation, and preserved bone mineral density. However, mice fed a standard diet did not live longer when treated with resveratrol beginning at 12 months of age. Our findings indicate that resveratrol treatment has a range of beneficial effects in mice but does not increase the longevity of ad libitum-fed animals when started midlife.

Neue Studie belegt Nutzen von Wirkstoff Resveratrol

Rotwein bremst das Altern

PARIS – Rotwein enthält einen Inhaltsstoff, der einer Studie zufolge schon in geringen Mengen das Altern verlangsamen kann – jedenfalls bei Mäusen



Wissenschaftler aus den Vereinigten Staaten verabreichten den kleinen Nagern mit der Nahrung den Wirkstoff Resveratrol, der nicht nur in roten Trauben, sondern auch im Granatapfel enthalten ist, berichten Tomas Prolla von der Universität Madison im US-Bundesstaat Wisconsin und seine Kollegen im Online-Fachmagazin Public Library of Science (PLoS One, 2008, e2264). Sie stellten demnach fest, dass schon eine niedrige Dosierung sich wie eine kalorienarme Kost auf den Körper auswirkt und gut für das Herz ist.

„Resveratrol ist in sehr viel schwächeren Dosen aktiv, als wir gedacht haben“, erklärte der Genetiker Prolla. Schon ein Glas Wein am Tag mit Resveratrol schein deutlich dazu beizutragen, dass das Herz langsamer altere. Dies könnte erklären, weshalb es in Ländern, in denen regelmäßig Rotwein getrunken werde - wie in Frankreich und im südlichen Europa - weniger Herz-Kreislauf-Erkrankungen gebe.

Dass Resveratrol vorbeugend gegen verschiedene Krebsarten wirken kann, war schon in mehreren Studien belegt worden. Bislang gingen Wissenschaftler aber davon aus, dass dazu umgerechnet eine Flasche Rotwein am Tag getrunken werden müsste - deutlich mehr, als nach Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation wegen des Alkoholgehalts angeraten ist.

MT-Online D, AFP, Foto: irisblende.de

OPC

Proanthocyanidine

(Oligomere) Proanthocyanidine

Die Proanthocyanidine wurden in den 40er Jahren von dem Franzosen Professor Dr. Jack Masquelier zufällig entdeckt und isoliert. Es sind farblose Bitterstoffe, die zu den Flavanolen gehören und meist Dimere oder Trimere von oligomeren Catechinen sind.

Sie werden oft auch als OPC – oligomere Proanthocyanidine – bezeichnet. Dieses sind Makromoleküle, die aus Untereinheiten von Proanthocyanidinen aufgebaut sind.

Die OPC haben eine ausgesprochen starke antioxidative Wirkung und können so vor Freien Radikalen schützen. Unter Laborbedingungen ist das antioxidative Potential 18 Mal stärker als das von Vitamin C und 40 Mal stärker als das von Vitamin E. Insbesondere in Kombination mit anderen Vitalstoffen kann sich die Wirkung voll entfalten, so aktiviert es zum Beispiel Vitamin C und verzehnfacht seine antioxidativen Eigenschaften. Die Vitamine A und E sind in der Gegenwart von OPC zehnmal so lange aktiv. Die OPC weisen eine sehr hohe Bioverfügbarkeit auf, das heißt dass sie vom Körper sehr gut aufgenommen werden können. Weiterhin können sie die so genannte Blut-Hirn-Schranke überwinden und in das Gehirn gelangen. Eine Auflistung der Lebensmittel, die Oligomere Proanthocyanidine enthalten, finden Sie unter (Oligomere) Proanthocyanidine – Lebensmittel.

Wissenschaftliche Studien

Aus wissenschaftlichen Studien geht hervor, dass die Oligomeren Proanthocyanidine beziehungsweise Proanthocyanidine folgende weitere Wirkungen haben

- Thrombozytenaggregationshemmung [1]
- Blutdrucksenkung durch Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms [2-3]
- Vasodilatation (Gefäßerweiterung) und Gefäßprotektion (Schutz) durch Inhibition von Endothelin-1 [4]
- Tumorstimmende Wirkung [5-8]
- Antiinflammatorische (entzündungshemmende) Eigenschaften [9, 10]

Literatur

1. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, Turner AH, Mann NJ, Sinclair AJ. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jun;77(6):1466-73.
2. Ottaviani JI, Actis-Goretta L, Villordo JJ, Fraga CG. Procyanidin structure defines the extent and specificity of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Biochimie*. 2006 Mar-Apr;88(3-4):359-65. Epub 2005 Oct 26.
3. Caballero-George C, Vanderheyden PM, De Bruyne T, Shahat AA, Van den Heuvel H, Solis PN, Gupta MP, Claeys M, Pieters L, Vauquelin G, Vlietinck AJ. In vitro inhibition of [³H]-angiotensin II binding on the human AT1 receptor by proanthocyanidins from *Guazuma ulmifolia* bark. *Planta Med*. 2002 Dec;68(12):1066-71.
4. Corder R, Warburton RC, Khan NQ, Brown RE, Wood EG, Lees DM. The procyanidin-induced pseudo laminar shear stress response: a new concept for the reversal of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Nov;107(5):513-7.
5. Kim YJ, Park HJ, Yoon SH, Kim MJ, Leem KH, Chung JH, Kim HK. Anticancer effects of oligomeric proanthocyanidins on human colorectal cancer cell line, SNU-C4. *World J Gastroenterol*. 2005 Aug 14;11(30):4674-8.
6. Gosse F, Guyot S, Roussi S, Lobstein A, Fischer B, Seiler N, Raul F. Chemopreventive properties of apple procyanidins on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2005 Jul;26(7):1291-5. Epub 2005 Mar 24.
7. Schmidt BM, Howell AB, McEniry B, Knight CT, Seigler D, Erdman JW Jr, Lila MA. Effective separation of potent antiproliferation and antiadhesion components from wild blueberry (*Vaccinium angustifolium* Ait.) fruits. *J Agric Food Chem*. 2004 Oct 20;52(21):6433-42.
8. Kozikowski AP, Tuckmantel W, Bottcher G, Romanczyk LJ Jr. Studies in polyphenol chemistry and bioactivity. 4.(1) Synthesis of trimeric, tetrameric, pentameric, and higher oligomeric epicatechin-derived procyanidins having all-4beta,8-interflavan connectivity and their inhibition of cancer cell growth through cell cycle arrest. *J Org Chem*. 2003 Mar 7;68(5):1641-58.
9. Goncalves C, Dinis T, Batista MT. Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochemistry*. 2005 Jan;66(1):89-98.
10. Carini M, Stefani R, Aldini G, Ozioli M, Facino RM. Procyanidins from *Vitis vinifera* seeds inhibit the respiratory burst of activated human neutrophils and lysosomal enzyme release. *Planta Med*. 2001 Nov;67(8):714-7.