

ZUSAMMENFASSUNG

Ernährungsumstellungen, medikamentöse sowie genetische Eingriffe können die Gesundheits- und Lebensspanne diverser Säugetiere verlängern. Die zugrunde liegenden Mechanismen bzw. wie diese den natürlichen Alterungsprozess beeinflussen, ist noch weitestgehend ungeklärt. Das Epigenom, zudem auch die sog. DNA methylierung zählt, kann durch das Altern sowie Ernährung, Medikamente und genetische Mutationen beeinflusst werden und könnte daher ein mögliches Bindeglied verschiedener Lebensspanne-verlängernden Eingriffe darstellen.

Während meiner Doktorarbeit habe ich die erste intensive Studie zu altersbedingten Veränderungen der DNA methylierung in Lebergewebe von Mäusen durchgeführt, die 40 Prozent weniger Futter als die Kontrollgruppe erhielten, was deren Lebensspanne um etwa 30 Prozent verlängert. Die epigenetischen Veränderungen habe ich darüber hinaus mit Änderungen in der Genexpression sowie der Lipidzusammensetzung verglichen. Mäuse mit verringerter Nahrungsaufnahme wiesen weniger altersbedingte Methylierungsmuster auf als die Kontrollgruppe, und erhielten sich so ein verjüngtes, epigenetisches Profil über wichtigen Kontrollregionen des Genoms, etwa Promotoren, Genen und Enhancern. Eine korrelierende Veränderung der Genexpression konnte jedoch nicht ermittelt werden. Zusätzlich entdeckte ich eine Verbindung zwischen verringerter Nahrungsaufnahme und epigenetischer Abschaltung mehrerer Schlüssel-Gene des Fettstoffwechsels, welche mit einem verringertem Triglyceridgehalt und veränderter Triglyceridzusammensetzung korreliert.

Unter Verwendung von publizierten Datensätzen konnte ich die epigenetischen Reprogrammierung während verringerter Nahrungsaufnahme auch in anderen Mäusestämmen nachweisen und darüber hinaus mit anderen Lebensspanne-verlängernden Eingriffen vergleichen. Hierbei untersuchte ich Mäuse mit pharmakologisch verringerter Aktivität des mTOR Signalwegs (Rapamycin) bzw. genetisch-bedingtem Kleinwuchs (Ames-Dwarf-Mäuse). Dabei konnte ich neue, teilweise konservierte Hyper-Methylierungsmuster entdecken, welche die verbesserte Gesundheit und Lebensspanne dieser

Tiere mit der Abschaltung des Lipidstoffwechsels und Signalewegen diverser Wachstumsfaktoren verknüpft. Da diese molekularen Mechanismen entscheidend bei der Entwicklung von Lebererkrankungen und Krebs sind, könnte das hier entdeckte epigenetische Programm entscheidend für die Verbesserung der Gesundheit im Alter sein. Darüber hinaus konnte ich einige spezifische Methylierungsmuster identifizieren, welche als mögliche neue Biomarker für Langlebigkeit dienen könnten.

Zusammenfassend beschreibt meine Doktorarbeit, dass reduzierte Nahrungsaufnahme das Epigenom vor den negativen Effekten des Alterns schützt und Hyper-methylierung von Genen des Fettstoffwechsels und der Zellproliferation eine teilweise konservierte Signatur langlebiger Mausmodelle darstellt. Meine Arbeit zeigt epigenetische Reprogrammierung als neue, potentielle Strategie zur Verbesserung der Gesundheit auf.

SUMMARY

Dietary, pharmacological and genetic interventions can extend health- and lifespan in diverse mammalian species. However, the mechanisms by which these interventions interact with the ageing process to improve health remain unclear. The epigenome, including the DNA methylation code, is sensitive to the effects of ageing and responds to diet, drugs and genetic mutations, and may thus link the mediating mechanisms of lifespan-extending interventions.

During my PhD, I performed the first extensive profiling study of DNA methylation, transcription, and lipidomics in ageing mouse cohorts, comparing normal feeding with dietary restriction (DR), which extends lifespan. Using liver as tissue, I found that DR remodels genome-wide patterns of DNA methylation so that age-related changes are profoundly retarded, preferentially over gene bodies, enhancers and promoter. DR thereby maintains a youthful epigenetic profile over key regulatory regions of the genome, which is however not correlated with age-related shifts in transcription. In addition, DR reprograms the methylation and transcription patterns of key genes involved in lipogenesis, which I correlated with shifts in triglyceride accumulation and composition.

By including published datasets into my analysis, I discovered that the epigenetic reprogramming under DR is robustly conserved across mouse strains. I compared methylation patterns associated with DR with those associated with other lifespan-extending interventions, namely reduced TOR signaling (rapamycin) and reduced growth (Ames dwarf mice). I thereby uncovered novel, partially conserved hypermethylation patterns linking the long-term beneficial effects of lifespan-extending interventions with transcriptional suppression of lipid metabolism and cell proliferation. Given the pivotal role of these pathways in progression of hepatic steatosis and cancer, this epigenetic reprogramming may therefore contribute to improved health at old age. In addition, I identified methylation patterns that may serve as novel biomarkers for lifespan-extending interventions.

In summary, I discovered that DR protects the methylome against the effects of ageing and identified gene body hypermethylation as a novel and partly conserved signature of lifespan-extending interventions in mouse, highlighting epigenetic reprogramming as a possible intervention to improve health at old age.