

F O R S C H U N G S B E R I C H T

DES BEREICHS „ALTERUNG UND ZELLTOD“  
AM INSTITUT FÜR MOLEKULARE BIOWISSENSCHAFTEN DER UNIVERSITÄT GRAZ



## Eine kurze Geschichte des Spermidins und der Erforschung seiner gesundheitsfördernden Effekte

Warum auch Einzeller sich kontrolliert  
in den Zelltod stürzen können –  
die Erfolgsgeschichte eines  
unkonventionellen Wissenschaftlers

*We work for*  
**tomorrow**

[www.uni-graz.at](http://www.uni-graz.at)





# Vorwort

Dieser Forschungsbericht gibt einen Überblick über die Geschichte und den Stand der Forschung zu Spermidin an der Universität Graz, sowie der (inter-)nationalen Forschungslandschaft. Die Inhalte des Berichtes stellen wesentliche Meilensteine in der Erforschung der zellschützenden und potentiell gesundheitsfördernden Wirkung von Spermidin dar, haben aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit dieses sehr dynamischen Forschungsbereiches.

Die dargestellten Effekte wurden in den angegebenen präklinischen und ersten klinischen Studien an und in Kollaboration mit der Universität Graz sowie von weiteren (inter-)nationalen Forschungsgruppen wissenschaftlich untersucht. Diese Erkenntnisse dienen aktuell als Grundlage für weiterführende klinische Studien an renommierten Forschungsinstituten weltweit.





# Inhaltsverzeichnis

<b>Eine kurze Geschichte des Spermidins und der Erforschung seiner gesundheitsfördernden Effekte</b>	<b>7</b>
Vom sterbenden Einzeller zum renommierten Altersforscher	7
Entdeckung der Autophagie-aktivierenden und zellschützenden Wirkung von Spermidin	9
Herzschützende Wirkung von Spermidin	11
Verlängerung der Lebensspanne durch Aktivierung der Autophagie	11
<b>Weiterführende wissenschaftliche Informationen &amp; ausgewählte Literatur</b>	<b>13</b>
Spermidin, eine natürliche Substanz für die Zellgesundheit	13
Altern und Langlebigkeit	15
Neurodegeneration/Demenz	16
Herzfunktion	17
Immunabwehr und Immunsystem	19
Muskel und Knochen	21
Weitere vielversprechende Indikationen von Spermidin	22
<b>Zitatverzeichnis</b>	<b>24</b>



# Eine kurze Geschichte des Spermidins und der Erforschung seiner gesundheitsfördernden Effekte

**Vom sterbenden Einzeller  
zum renommierten Altersforscher**

Nach seinem Studium der Biochemie 1994 leitete Frank Madeo sieben Jahre lang eine Arbeitsgruppe an der Universität Tübingen. Dort widmete er sich der Forschung des regulierten Zelltodes (der sog. Apoptose). Lange Zeit gingen Forscher davon aus, dass dieser Vorgang in Einzellern nicht stattfindet (und so stand es auch in den Lehrbüchern).

Frank Madeo widersetzte sich diesen Vermutungen und führte eine Reihe von Experimenten durch, die die Lehrbuchweisheit in Frage stellten. Durch diese unkonventionelle Denkweise gelang es ihm 1997 erstmals die Apoptose in der einzelligen Bäckerhefe zu beschreiben [1]. Eine Entdeckung, mit der ein eigenes Forschungsfeld gegründet wurde.





scher-Stipendien der Deutschen Forschungsgemeinschaft, das Heisenberg-Stipendium. Im Jahre 2018 wurde er aufgrund der Entdeckung der Hefeapoptose in die *American Academy of Microbiology* aufgenommen.

2004 wurde Frank Madeo an die Universität Graz berufen, um dort seine Forschungen als Professor für Zellbiologie und Biochemie am Institut für Molekulare Biowissenschaften fortzuführen. Dort schwenkte er den Fokus auf das Altern und untersucht seither die damit zusammenhängenden Prozesse in verschiedenen Organismen.

2009 wurde Frank Madeo als bester publizierender Wissenschaftler der Universität Graz ausgezeichnet und gilt zudem als einer ihrer erfolgreichsten ForscherInnen. Laut dem deutschsprachigen *Laborjournal*, einer Zeitschrift für Laborwissenschaften, war Frank Madeo im Jahr 2011 auf Platz 11 der meistzitierten WissenschaftlerInnen der deutschsprachigen Zellbiologie und somit einer von zwei Österreichern unter den ersten fünfzig. Er ist gleichzeitig einer der meistzitierten AltersforscherInnen weltweit.

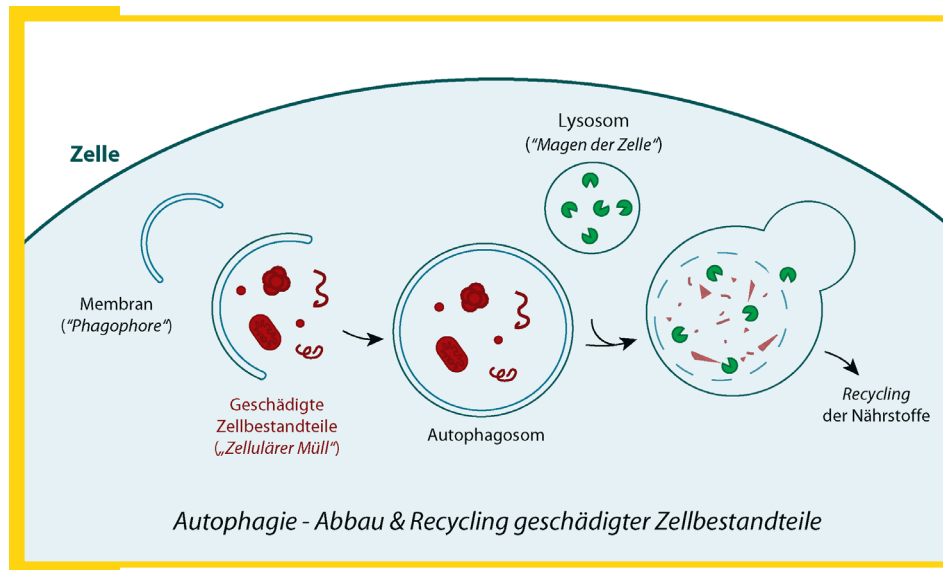
### Entdeckung der Autophagie-aktivierenden und zellschützenden Wirkung von Spermidin

Gemeinsam mit seinem damaligen Dissertant Tobias Eisenberg untersuchte Frank Madeo mögliche Faktoren, die zur Aktivierung bzw. Hemmung des Zelltodes beitragen. Mit Hilfe eines zellbiologischen Screening Verfahrens wurde ein Enzym gefunden, welches sogenannte Polyamine abbaut und so den Vorgang der Apoptose einleitet. Dies brachte die beiden Forscher dazu, alternde Hefezellen mit dem Polyamin Spermidin zu behandeln und zu testen, ob diese natürliche Substanz den altersinduzierten Zelltod aufhalten oder zumindest verzögern und damit die Lebensspanne von Hefezellen verlängern kann. Die beiden Forscher entdeckten so die protektive Wirkung von Spermidin auf alternde Zellen – Ergebnisse, die 2009 in einem hochrangigen Journal der *Nature*-Gruppe publiziert wurden. Diese Publikation gründete wiederum ein neues Forschungsfeld und ist mittlerweile über 1000 mal zitiert.

Spermidin ist ein Polyamin, das von Natur aus in den Körperzellen aller Lebewesen sowie in zahlreichen Lebensmitteln vorkommt. Es wird von körpereigenen Zellen und durch das Mikrobiom im Darm gebildet, kann aber insbesondere auch durch die Nahrung aufgenommen werden. Es ist vor allem in Weizenkeimen, Nüssen und Pilzen zu finden.

Die zellschützende Wirkung von Spermidin konnten die beiden Forscher mit ihrem Team und in internationalen Kollaborationen auf die Autophagie-induzierende Fähigkeit von Spermidin zurückführen. Als Autophagie wird jener Prozess bezeichnet, bei dem die Zelle alte oder defekte Zellbe-

stanteile abbaut, die sich im Laufe des Lebens ansammeln. Diese Selbstreinigung führt zu einer Zellerneuerung und verhindert somit Schäden, die langfristig durch diese Altlasten entstehen können.



**Abb.2: Prozess der Autophagie.** Geschädigtes Zellmaterial wird von einer Doppelmembran eingeschlossen und bildet ein sogenanntes Autophagosom. Durch das Verschmelzen mit einem Lysosom kann der zelluläre „Müll“ enzymatisch verdaut und zur Energiegewinnung genutzt werden (Grafik adaptiert aus [3]).

Die Entdeckung der Spermidin-induzierten Autophagie von Frank Madeo und Tobias Eisenberg im Hefeorganismus konnte anschließend auch auf Fliegen-, Wurm- und Maus-Modelle übertragen werden [4, 5]. Diese Erkenntnis regte mittlerweile zahlreiche internationale Forschungsgruppen dazu an, die zellschützenden Effekte von Spermidin in verschiedensten Krankheitsmodellen zu erforschen. Dabei stießen die Forscher unter anderem auf die Tatsache, dass Mäuse mit spermidinreicher Ernährung langsamer altern.

Auch durch Fasten und verminderte Kalorienaufnahme können die Körperzellen zu dem Recycling-Prozess durch Autophagie angeregt werden. Bereits Pausen von 14 bis 20 Stunden zwischen den Mahlzeiten führen zur Aktivierung der Autophagie. Spermidin wirkt dementsprechend als „caloric

restriction mimetic“, ahmt also bestimmte Effekte des Fastens nach, wie der Aktivierung der zellulären Selbstreinigung [6].

Tobias Eisenberg wurde für seine Forschungen zu Spermidin 2011 mit dem Förderungspreis des Landes Steiermark ausgezeichnet. Er ist Leiter des NAWI Graz Central Lab Gracia, Zentrum zur Fluoreszenz-basierten Zell-Analyse, sowie Assistenz-Professor und Gruppenleiter an der Universität Graz im Bereich der Autophagie-Forschung.

### Herzschützende Wirkung von Spermidin

Frank Madeo und Tobias Eisenberg konnten 2016 in einer weiteren Publikation in Kollaboration mit Simon Sedej von der Medizinischen Universität Graz im renommierten Fachblatt *Nature Medicine* bekannt geben, dass Spermidin über Aktivierung der Autophagie in Herzmuskelzellen den altersbedingten Funktionsverlust des Herzens von Mäusen bremsen kann [5]. Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe um Simon Sedej untersuchen sie weiterhin die protektive Wirkung von Spermidin in Modellen der diastolischen Herzinsuffizienz, einer immer häufiger auftretenden altersbedingten Herzkrankheit, für die es bis dato keine effektiven Therapiemöglichkeiten gibt.

Tobias Eisenberg erhielt für diese Publikation 2018 den Richard-Pacher-Preis der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft. Im selben Jahr wurde Frank Madeo die SENECA-Medaille für seinen Beitrag an der Altersforschung verliehen.

### Verlängerung der Lebensspanne durch Aktivierung der Autophagie

Angriffspunkt der Autophagie sind zelleigene Komponenten, die defekt oder nicht mehr erforderlich sind. Diese langfristig für den Organismus schädlichen Abfallprodukte werden von der Zelle verdaut und zur eigenen Energiegewinnung genutzt. So konnte gezeigt werden, dass Spermidin den spezifischen Abbau von Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, durch Autophagie auslöst (die sogenannte Mitophagie). Geschädigte Mitochondrien können andernfalls, wenn sie nicht entsorgt werden, durch Bildung reaktiver Sauerstoffradikale zu Schädigungen in der Zelle führen.

Durch den Abbau von schädlichen Stoffen innerhalb der Zelle wird dessen Stressresistenz verbessert und weist dadurch eine verlängerte Lebensspanne auf. Neben dem Fasten und der kalorischen Restriktion wirkt sich auch die Spermidin-aktivierte Autophagie nachgewiesenermaßen positiv auf die Langlebigkeit aus. Organismen, die durch genetische Modifikationen keine oder

nur bedingt Autophagie betreiben können, reagieren tatsächlich nicht auf die lebensverlängernde Wirkung von Spermidin.

Die Ergebnisse einer Langzeitstudie der Universität Innsbruck geben nun erste Hinweise darauf, dass die lebensverlängernden und gesundheitsfördernden Effekte von Spermidin auch im Menschen wirken könnten. 20 Jahre lang wurden über 800 ProbandInnen regelmäßig zu ihrer täglichen Ernährung befragt. Diejenigen, die etwa 12 Milligramm Spermidin pro Tag zu sich nahmen, sich also spermidinreich ernährten, steigerten ihre gesunde Lebenserwartung erheblich und wiesen ein reduziertes Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf. Verglichen mit denjenigen, die sich spermidinarm ernährten, zeigte sich eine um 5 Jahre längere Lebensspanne [7].

Seit einigen Jahren befasst sich die Forschungsgruppe um Frank Madeo nun auch intensiv mit Fasten und dessen gesundheitsfördernden Wirkung auf Zellen und Organismen. Eines der wichtigsten Bausteine ist dabei das energiereiche Molekül Acetyl-CoA. Bei Nahrungsaufnahme steigt die Konzentration dieses Moleküls in den Zellen bzw. sinkt, wenn die Nährstoffzufuhr eine Zeit lang ausbleibt oder vermindert ist. Acetyl-CoA ist also eine Art Sensor, der signalisiert, wie viele Nährstoffe zur Verfügung stehen. Madeo und KollegInnen konnten zeigen, dass die durch Fasten verminderte Acetyl-CoA Konzentration die Autophagie anschaltet [8, 9]. 2015 erhielt Frank Madeo für diese Erkenntnisse den Erzherzog-Johann-Forschungspreis des Landes Steiermark.

Als wissenschaftlich-öffentlicher Rhetoriker hält Frank Madeo zahlreiche Reden rund um das Thema Autophagie. Im Jahr 2014 hielt er einen äußerst erfolgreichen Vortrag über den Zusammenhang zwischen Ernährung und Langlebigkeit in *TEDxGraz*. Auch Tobias Eisenberg gibt sein Wissen über Autophagie und Polyamine regelmäßig auf fachspezifischen Tagungen und Kongressen im internationalen Raum weiter.

2016 erhielt der japanische Forscher Yoshinori Ohsumi für seine Erkenntnisse zum Autophagieprozess den Nobelpreis für Medizin. Seine Wegweisenden Arbeiten setzten den Grundstein für weitere Forschungen auf diesem Gebiet. Dies galt als Durchbruch zum Verständnis des Vorganges der Zellerneuerung durch Autophagie. Mittlerweile befassen sich weltweit unzählige AltersforscherInnen mit dieser Thematik.

Fazit: Frank Madeos Erstentdeckung des regulierten Zelltodes der Hefe 1997 führte zu einem neuen Forschungsfeld mit laufend neuen Erkenntnissen und zahlreichen Publikationen und letztlich auch zur Entdeckung der Spermidin-induzierten Autophagie und die damit im Zusammenhang stehenden zellschützenden Wirkungen von Spermidin.

# Weiterführende wissenschaftliche Informationen & ausgewählte Literatur

## Spermidin, eine natürliche Substanz für die Zellgesundheit

Spermidin ist ein Polyamin, das von Natur aus in den Körperzellen aller Lebewesen, sowie in zahlreichen Lebensmitteln vorkommt. Besonders hohe Mengen sind beispielsweise in Weizenkeimen, manchen Käsesorten, Nüssen und Pilzen enthalten.

Neben wichtigen zellulären Funktionen, wie der Stabilisierung der DNA (die Erbinformation der Zelle), einer anti-oxidativen und anti-inflammatorischen Wirkung sowie der Kontrolle von Bildung und Funktion bestimmter Proteine, kann Spermidin die Autophagie, einen zentralen Recyclingmechanismus der Zelle, aktivieren.

Spermidin wird von vielen Körperzellen selbst produziert, kann darüber hinaus durch bestimmte Darmbakterien (der sog. Mikrobiota) gebildet, aber insbesondere auch über die Nahrung aufgenommen werden. Letzteres könnte besonders ab dem 30. Lebensjahr wichtig sein, da der Spermidinspiegel bekanntermaßen mit dem Alter sinkt, eine Zufuhr mit der Nahrung dem jedoch entgegenwirken kann. Dies zeigt eine Reihe interessanter Studien, die sich mit dem Spermidinspiegel im Menschen im Kontext des Alterns beschäftigen:

**Pekar T, et al. (2020). Spermidine in dementia: Relation to age and memory performance. Wien Klin Wochenschr. 132(1–2): 42–46. doi: 10.1007/s00508-019-01588-7.**

Die Studie der FH Wiener Neustadt unter der Leitung von Dr. **Thomas Pekar** in Kooperation mit Univ.-Prof. Dr. **Reinhart Jarisch** des FAZ-Floridsdorfer Allergiezentrum zeigt eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen dem Alter und einem sinkenden Spermidin Gehalt im Blut des Menschen auf. Im weiteren Verlauf der Studie soll der Einfluss einer gezielt spermidinreichen Ernährung auf die kognitive Leistungsfähigkeit betagter Personen überprüft werden.

**Soda et al. (2009). Long-term oral polyamine intake increases blood polyamine concentrations. J Nutr Sci Vitaminol. 55(4): 361–366. 19763038.**

Die Studie aus Japan zeigt, dass der Polyaminspiegel nachweisbar im Blut des Menschen durch tägliche Zufuhr spermidinreicher Nahrungsmittel über einen Zeitraum von vier Wochen erhöht werden kann und unterstreicht somit die Relevanz der Nahrungsaufnahme von Spermidin.

**Pucciarelli S, et al. (2012). Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. Rejuvenation Res. 15(6): 590–595. doi: 10.1089/rej.2012.1349.**

Diese Beobachtungsstudie untersuchte den Polyaminspiegel im Blut von gesunden über 90-Jährigen und Hundertjährigen aus der Region Zentralitalien. Diese Gruppe wies einen deutlich höheren Spermidin Gehalt des Blutes auf als ProbandInnen im Alter von 60 bis 80 Jahren. Erstaunlicherweise glichen die Spermidinwerte gesunder Hundertjähriger derer einer deutlich jüngeren Vergleichsgruppe mit einem durchschnittlichen Alter von 46 Jahren. Inwieweit diese Unterschiede auf die Ernährung oder genetische bzw. andere zelluläre Gründe zurückzuführen sind, muss in weiteren Studien überprüft werden.

## Altern und Langlebigkeit

Aufgrund der weitreichenden gesundheitsfördernden Effekte von Spermidin im Tiermodell (sog. Modellorganismen des Alterns) haben zwei unabhängige Teams aus renommierten Altersforschern diese natürliche Substanz kürzlich unter die Top-Kandidaten der vielversprechendsten anti-Aging Substanzen gewählt [10, 11]. Grund für die lebensverlängernde Wirkung von Spermidin in Modellorganismen ist vermutlich seine Autophagie-fördernde Wirkung, welche bis hin zu Säugtieren (gezeigt am Beispiel der Maus) evolutionär konserviert scheint [5, 6, 12].

**Eisenberg T, et al. (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. Nat Cell Biol. 11(11): 1305–1314. doi: 10.1038/ncb1975.**

Frank Madeo und sein Team konnten mit Hilfe anerkannter Modellorganismen des Alterns (Hefe, Fliege, Würmer) bereits 2009 die lebensverlängernde Wirkung von Spermidin aufzeigen und ursächlich an die Aktivierung der Autophagie knüpfen. Tatsächlich verlieren Organismen, die auf Grund genetischer Defekte keine oder nur eingeschränkte Autophagie betreiben können, die Fähigkeit der Lebensverlängerung durch Spermidin.

**Viltard M, et al. (2019). The metabolomic signature of extreme longevity: naked mole rats versus mice. Aging (Albany NY). 11(14): 4783–4800. doi: 10.18632/aging.102116.**

Nacktmullratten sind beinahe unsterblich, denn sie haben eine mehr als zehnmals so hohe Lebenserwartung wie andere Nagetiere. Dies entspräche einer menschlichen Lebenserwartung von ca. 1000 Jahren. Entgegen der meisten anderen Organismen kommt es bei diesen Ratten mit zunehmendem Alter zu keiner Abnahme des Spermidin-Spiegels.

**Kiechl S, et al. (2018). Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. The American Journal of Clinical Nutrition. 108(2): 371–380. doi: 10.1093/ajcn/nqy102.**

Erste Hinweise, dass die lebensverlängernde Wirkung von Spermidin auch im Menschen haltbar sein könnte, kommen aus der Epidemiologie (einer sogenannten Beobachtungsstudie). Eine sper-

midinreiche Ernährung konnte das Team um Prof. Dr. **Stefan Kiechl** von der Medizinischen Universität Innsbruck mit einer längeren Lebenserwartung in Zusammenhang bringen. Menschen aus der norditalienischen Kleinstadt Bruneck, die sich über einen Zeitraum von 20 Jahren hinweg am spermidinreichsten ernährten, zeigten eine geringere Mortalität als diejenigen, die der Gruppe mit niedrigerer Spermidinaufnahme angehörten. Die AutorInnen der Studie berechneten den Effekt statistisch gesehen auf ein um etwa fünf Jahre längeres Leben.

## Neurodegeneration/Demenz

In einer alternden Gesellschaft sind altersbedingte neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer sowie weitere Demenz-Erkrankungen auf dem Vormarsch. Mit zunehmendem Alter nimmt die Gedächtnisleistung ab, auch die Erinnerungsfähigkeit wird stetig weniger.

Eine gestörte Autophagie ist ein wichtiger Faktor in der Pathogenese schwerwiegender neurodegenerativer Erkrankungen. Bei Alzheimer, Parkinson, Huntington, amyotropher Lateralsklerose und anderen Erkrankungen führt eine Beeinträchtigung der Autophagie zum Aufbau pathogener Proteine und geschädigter Zell-Organellen [13]. Spermidin könnte durch Aktivierung der Autophagie bei diesen Erkrankungen, aber auch im Zuge des beim Altern bekannten physiologischen Abfalls der kognitiven Leistungsfähigkeit, einen vielversprechenden neuen Therapieansatz ermöglichen. Insbesondere zur Prävention in frühen Stadien bzw. aus der präklinischen Forschung gibt es erste Ergebnisse dazu.

**Wirth M, et al. (2018). The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A randomized controlled trial. Cortex. 109: 181–188. doi: 10.1016/j.cortex.2018.09.014.**

Bei älteren Erwachsenen mit beginnenden kognitiven Einschränkungen konnten vielversprechende Ergebnisse im Zuge einer Human-Studie (SMARTAGE) an der Charité Berlin um Prof. Dr. **Agnes Flöel** erhalten werden. Ein positiver Effekt auf die Gedächtnisleistung zeigte sich schon nach einer dreimonatigen Einnahme eines spermidinreichen Weizenkeimextraktes. Das mnemonische Unterscheidungsvermögen konnte so durch die Gabe von Spermidin verbessert werden.



**Pekar T, et al. (2020). Spermidine in dementia: Relation to age and memory performance. Wien Klin Wochenschr. 132(1–2): 42–46. doi: 10.1007/s00508-019-01588-7.**

Nach ersten Ergebnissen der unter der Leitung von Dr. **Thomas Pekar** (FH Wiener Neustadt) durchgeführten Studie zum Zusammenhang zwischen dem Alter und einem sinkenden Spermidin Spiegel im Blut des Menschen sollen im weiteren Verlauf der Studie nun der Einfluss einer gezielt spermidinreichen Ernährung auf die kognitive Leistungsfähigkeit betagter Personen überprüft werden. Erste Analysen des Spermidin Gehalts im Vergleich zur kognitiven Leistungsfähigkeit – gemessen anhand des standardisierten mini-mental state examination scores (MMSE) – zeigen eine reziproke Korrelation bei Studienstart. Das heißt: ProbandInnen mit weniger Spermidin im Blut zeigten im Durchschnitt eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit.

**Gupta VK, et al. (2013). Restoring polyamines protects from age-induced memory impairment in an autophagy-dependent manner. Nat Neurosci. 16(10): 1453–1460. doi: 10.1038/nn.3512.**

Auch bei Fliegen (die Fruchtfliege *Drosophila* ist ein wichtiger und anerkannter Modellorganismus des Alterns) verringert sich mit zunehmendem Alter die Lernfähigkeit parallel zum Abfall von Spermidin. Eine gezielte Supplementierung alternder Fliegen mit Spermidin kann diesen Prozess des altersbedingten Abfalls der Lernfähigkeit ausgleichen, ein Effekt der ebenfalls von der Autophagie-Kompetenz der Fliegenzellen abhängt. Spermidin wirkt sich dabei positiv auf die Funktionalität (genauer die dynamische Flexibilität) der neuronalen Synapsen aus [14].

## Herzfunktion

Mit zunehmendem Alter steigt auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Arterieller Altern ist charakterisiert durch Versteifung von großen, eigentlich elastischen Arterien und einer arteriellen endothelialen Dysfunktion. Ebenso kommt es zur Versteifung des Herzmuskels und unterschiedlichen Ausprägungen von teils systolischen (kontraktilen), aber auch diasystolischen (Entspannungsphase des Herzens) Funktionsstörungen. Ein weiterer Risikofaktor von Herz-Kreislauferkrankungen ist der Bluthochdruck, der ebenfalls im Alter zunimmt.

**LaRocca TJ, et al. (2013). The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. Mechanisms of Ageing and Development. doi: 10.1016/j.mad.2013.04.004.**

In älteren Mäusen zeigte sich eine Versteifung (Verlust der Elastizität) von Arterien, was u.a. mit eingeschränkter Endothelfunktion verbunden war. Außerdem konnte ein Anstieg des oxidativen Stresses in Aorten der alten Mäuse festgestellt werden. Eine Supplementierung mit Spermidin konnte die Versteifung der Arterien wieder auf ein normales Niveau bringen. Auch die Endothelfunktionen normalisierten sich und der oxidative Stress wurde in den behandelten Mäusen verhindert.

**Eisenberg T, et al. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. Nature Medicine. 22(12): 1428–1438. doi: 10.1038/nm.4222.**

Alternde Mäuse, die mit Spermidin gefüttert wurden, zeigten in der Studie um Frank Madeo und Tobias Eisenberg in Zusammenarbeit mit Assoz.-Prof. Dr. **Simon Sedej** von der Medizinischen Universität Graz eine erhöhte Autophagierate und eine verbesserte mitochondriale Respiration von Herzmuskelzellen. Spermidin führte so zu einer verbesserten Elastizität der Herzmuskelzellen, was letztlich die diastolische Funktionalität des Herzens von alten Mäusen verbesserte bzw. vor Entstehung einer sog. Diastolischen Dysfunktion präventiv schützte. In einem salz-sensitiven Rattenmodell – ein Modell für Bluthochdruck-induzierte Herzinsuffizienz, das eine erhöhte Salzzufuhr mit der Nahrung erhalten hat – konnte die Spermidin-Fütterung nicht nur den systemischen Bluthochdruck senken, sondern verzögerte auch die Entstehung einer Herzinsuffizienz.

In Zusammenarbeit mit dem Team um Prof. Dr. **Stefan Kiechl** von der Medizinischen Universität Innsbruck erhielten die ForscherInnen im Zuge der BRUNECK-Studie parallele Hinweise auf ähnliche Effekte im Menschen: Bei ProbandInnen dieser Beobachtungsstudie korreliert eine hohe Aufnahme von Spermidin über die Nahrung mit einem signifikant niedrigeren Blutdruck und einem deutlich verringerten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit verbundene Todesfälle im direkten Vergleich zu ProbandInnen mit niedrigerem Spermidin Gehalt in der Nahrung.

**Yan J, et al. (2019). Spermidine-enhanced autophagic flux improves cardiac dysfunction following myocardial infarction by targeting the AMPK/mTOR signalling pathway. Br J Pharmacol. 176(17): 3126–3142. doi: 10.1111/bph.14706.**

In einem Ratten-Herzinfarkt-Modell zeigte sich, dass Spermidin das Absterben von Kardiomyozyten durch Nekrose verhindern kann. Ebenso führte die Gabe von Spermidin zur Verringerung der In-

farkt-Größe und verbesserte die Herzfunktion dieser Ratten in Abhängigkeit von zellschützender Autophagie-Aktivierung. Außerdem verringerte Spermidin den oxidativen Schaden und wirkte entzündungshemmend durch Verminderung der Produktion proinflammatorischer Zytokine.

**Matsumoto M, et al. (2019). Endothelial Function is improved by Inducing Microbial Polyamine Production in the Gut: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Nutrients. 11(5). doi: 10.3390/nu11051188.**

Darmbakterien der Mikrobiota können die Produktion von Putrescin, einer Spermidin-Vorstufe, im Darm erhöhen. ProbandInnen nahmen 12 Wochen lang Joghurt zu sich, das mit Polyamin-produzierenden Probiotika versetzt war. Danach wurde der arterielle Tonus, ein Marker für die Endothelfunktion, gemessen. Dabei konnte eine verbesserte Endothelfunktion im Vergleich zum Placebo festgestellt werden. Eine eingeschränkte Endothelfunktion ist unter anderem mit der Entstehung von Arteriosklerose verknüpft. Die AutorInnen der Studie vermuten daher, dass der Verzehr von Polyamin-produzierenden Bakterien das Risiko für Arteriosklerose mindern könnte – Ergebnisse, die auch aus der präklinischen Forschung im Mausmodell bekannt sind [15].

## Immunabwehr und Immunsystem

Zu einem der Hauptmerkmale des Alterns zählt das Schwächerwerden der Immunreaktion des adaptiven Immunsystems. Dadurch hat man eine geminderte B-Zell Funktion und eine schlechtere Impf-Effizienz im Alter. Ebenso sinkt die Fähigkeit von bestimmten T-Zellen, die Immunabwehr im Alter zu unterstützen. Interessanterweise sinkt im Alter auch die Autophagie-Aktivität von diesen Immunzellen. Ältere Erwachsene haben somit ein höheres Risiko für Infektionskrankheiten und reagieren gleichzeitig schlechter auf Impfungen.

**Zhang H, et al. (2019). Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFEB Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence. Mol Cell. 76(1): 110-125.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.005.**

In dieser Studie des Teams um Prof. Dr. **Katharina Simon** an der renommierten Oxford University wurde untersucht, ob die Gabe von Spermidin durch Induktion der Autophagie wieder zu einer verbesserten B-Immunzell Antwort führt. Untersucht wurde hier die Antwort auf eine Immunisierung, ein Prozess, der klassisch bei Impfungen zum Schutz vor Infektionserregern benötigt wird.

Bei alten Mäusen, die mit Spermidin gefüttert wurden, zeigte sich, dass die Reaktion der B-Immunzellen (bzw. genauer einer Untergruppe der B-Immunzellen, der sog. „Gedächtniszellen“ des Immunsystems) verjüngt wurde und diese wieder besser auf die Impfung reagieren konnten. Dieser Prozess zeigte sich abhängig von einer durch Spermidin wiederhergestellten Autophagie der B-Immunzellen.

**Alsaleh G, et al. (2020). Autophagy in T cells from aged donors is maintained by spermidine, and correlates with function and vaccine responses. bioRxiv. 2020.06.01.127514. doi: 10.1101/2020.06.01.127514.**

In einer weiteren Studie um **Katharina Simon** konnten die Konzepte der 2019 publizierte Studie [16] alternder B-Zellen nun auf humane T-Immunzellen übertragen werden. T-Zellen – entnommen von älteren humanen SpenderInnen – zeigten einen im Vergleich zu T-Zellen von jüngeren ProbandInnen geringeren Spermidin-Spiegel und reduzierte Autophagie-Kompetenz. Eine Behandlung dieser Zellen in Kultur mit Spermidin konnte die Autophagie und die Funktionsfähigkeit der T-Zellen wiederherstellen. In Zukunft könnten diese Erkenntnisse genutzt werden, um den Impferfolg bei älteren Menschen wieder zu verbessern.

**Yang Q, et al. (2016). Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages. Cell Death Differ. 23(11): 1850–1861. doi: 10.1038/cdd.2016.71.**

Weitere interessante Ansätze einer Immun-modulierenden Wirkung von Spermidin kommen aus der präklinischen Forschung im Mausmodell zur experimentellen autoimmun-vermittelten Encephalitis, einem Mausmodell der Multiplen Sklerose Erkrankung. Durch die hemmende Wirkung von Spermidin auf pro-inflammatorische Makrophagen und die Stimulation anti-inflammatorischer Makrophagen konnte das Fortschreiten der Multiplen Sklerose-artigen Degeneration von Neuronen eingedämmt werden. Die anti-inflammatorischen Makrophagen verhinderten dabei die Migration zytotoxischer T-Zellen in das Hirngewebe und damit eine Autoimmunreaktion. Inwieweit die Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, müssen zukünftige Studien klären.

**Carriche GM, et al. (2020). Regulating T cell differentiation through the polyamine spermidine. Journal of Allergy and Clinical Immunology. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.037.**

Spermidin ist neben weiteren Polyaminen im Darmtrakt zu finden und trägt maßgeblich zu dessen Gesundheit bei. Laut dieser neuen Studie kann Spermidin die Differenzierung von T-Zellen zu sog. regulatorischen T-Zellen (Tregs) fördern, eine wichtige Subklasse von Immunzellen, die für ein ausbalanciertes Immunsystem wichtig sind. Eine Supplementierung von Spermidin in Mäusen mit induzierter Darmentzündung (sog. Colitis) führte dabei zur vermehrten Bildung von regulatorischen T-Zellen und zur Linderung der Darmentzündung.

## Muskel und Knochen

Im Alter steigt das Risiko, an Arthrose zu erkranken. Es wird vermutet, dass die mit dem steigenden Alter abnehmende Autophagie mitverantwortlich dafür ist. Gerät die Regulation von knochen-abbauenden Osteoklasten und knochen-aufbauenden Osteoblasten aus der Balance, kommt es zu diversen Krankheiten, dazu zählt auch Osteoporose.

**Yamada T, et al. (2019). Daily intake of polyamine-rich *Saccharomyces cerevisiae* S631 prevents osteoclastic activation and bone loss in ovariectomized mice. Food Science and Biotechnology. 28. doi: 10.1007/s10068-019-00561-4.**

Für diese Studie wurden Mäuse täglich mit einer speziellen polyaminreichen Hefe, die auch eine hohe Konzentration an Spermidin enthält, gefüttert, wodurch der Knochenverlust hauptsächlich durch eine geringere Aktivierung von Osteoklasten gemindert werden konnte. Die Daten bestätigen frühere Untersuchungen nach der Gabe von reinem Spermidin [17]. Eine tägliche Zufuhr von Spermidin könnte somit (präventiv) vor Osteoporose schützen, vor allem bei einer post-menopausal ausgelösten Osteoporose.

Beschädigte Zellorganellen sind ausschlaggebend für Myopathien, also Erkrankungen, die sich durch Degeneration und Rückgang von Muskelgewebe äußern. Es wird vermutet, dass auch hier die Autophagie eine zentrale Rolle spielt und die Gabe von Spermidin sich durch Aktivierung bzw. Reaktivierung der Autophagie förderlich zeigen könnte [18].

**Fan J, et al. (2017). Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway. *Oncotarget*. 8(11): 17475–17490. doi: 10.18632/oncotarget.15728.**

In alternden Ratten konnte die Gabe von Spermidin durch das Hochregulieren der Autophagie und Reduktion der Apoptose von Myozyten (Skelettmuskelzellen) die altersbedingte Atrophie, also den Schwund von Skelettmuskulatur, mindern. Dieser Effekt konnte durch körperliche Betätigung der Tiere zusätzlich verstärkt werden.

**Chrisam M, et al. (2015). Reactivation of autophagy by spermidine ameliorates the myopathic defects of collagen VI-null mice. *Autophagy*. 11(12): 2142–2152. doi: 10.1080/15548627.2015.1108508.**

Mäuse, die einen genetisch bedingten Muskeldefekt aufweisen, konnten durch Spermidin-Gabe wieder an Muskelkraft gewinnen. Spermidin konnte in diesem Modellsystem nicht nur die Autophagie in Muskelzellen aktivieren, sondern führte auch zur strukturellen Verbesserung der Muskelfasern und zellulären Strukturen (Myofibrillen), die für die Kontraktion der Muskelzellen verantwortlich sind.

## Weitere vielversprechende Indikationen von Spermidin

### Diabetes und Übergewicht

Mäuse, die zusätzlich zu einer fettreichen Nahrung Spermidin per Injektion verabreicht bekamen, haben weniger an Gewicht zugenommen als Mäuse der Kontrollgruppe [19]. Zusätzlich wiesen sie eine höhere Glukose-Toleranz sowie eine verbesserte Insulin-Sensitivität auf. Weiters wurden weniger Lipide in der Leber eingelagert. Die Gabe von Spermidin zeigte direkten Einfluss auf den Fettmetabolismus, indem es zur Inhibierung von Genen kommt, die verantwortlich für die Neubildung von Lipiden sind. Gleichzeitig zeigten sich Signale hochreguliert, die wichtig für die Fettsäure-Oxidation sind. Ähnliche Effekte konnten nach Injektion von Spermidin bei Mäusen beobachtet werden, die eine auf Zuckerkonsum-basierte hochkalorische Diät bekamen [20].

Weitere Forschungen inklusive klinischer Studien am Menschen werden in Zukunft benötigt, um das Potential von Spermidin im Kontext von Diabetes, Fettleibigkeit und Metabolischem Syndrom weiter zu untersuchen.

### **Haarwachstum und Psoriasis**

Die Supplementierung von Spermidin führt zu einer Verlängerung des Haarschaftes sowie zu einer Stimulierung des Haarwachstums von menschlichen Haarfollikeln in einer Organkultur. Des Weiteren erweist sich das Polyamin als wichtiger Faktor menschlicher Epithel-Stammzellen [21].

Spermidin sorgt für eine Verlängerung der Anagenese, der Wachstumsphase des Haarzyklus, und konnte die Proliferation von Haarfollikeln in einer ersten Pilotstudie im Menschen nach Gabe eines Spermidin-haltigen Supplements erhöhen. Diese Erkenntnisse könnten die Basis für eine Therapie von Haarausfall bieten [22]. Spermidin hemmt die Symptome wie Rötung, Schwellung und Entzündung der Hautkrankheit Psoriasis bei Mäusen [23].

### **Depression**

Coumarylspermidin ist ein Derivat von Spermidin, das im Körper sehr schnell in Spermidin umgewandelt wird. Es kommt in der sogenannten Färberdistel vor. Ratten, die durch andauernden Stress an Depressionen erkrankten, konnten durch den im Extrakt enthaltenen Wirkstoff Coumarylspermidin geheilt werden [24].

### **Fertilität**

Erste Hinweise deuten auch auf eine Rolle von Spermidin zur Unterstützung der Fruchtbarkeit hin. Fadenwürmer, die auf Grund eines genetischen Defekts kein Spermidin in ihren Zellen bilden können, legen weniger Eier und zeigen somit ein Reproduktionsproblem, welches durch Fütterung von Spermidin wieder ausgeglichen werden kann [25]. Im Menschen korreliert der Spermidin Gehalt der männlichen Samenflüssigkeit mit der Spermatogenese und der Beweglichkeit der Spermien, ein wichtiges Kriterium für deren Funktionalität [26]. Ebenso vermutet man einen Zusammenhang zwischen Polyaminen und der Bildung der weiblichen Eifollikel [26]. In einer ersten Studie zur Einnahme eines spermidinhaltigen Nahrungssupplements konnte ein Trend zu einem verbesserten Hormonhaushalt der für die Fruchtbarkeit wichtigen Hormone festgestellt werden [27].

# Zitatverzeichnis

1. Madeo F, Fröhlich E, and Fröhlich KU (1997). A yeast mutant showing diagnostic markers of early and late apoptosis. **J Cell Biol.** 139(3): 729–734. 9348289.
2. Büttner S, Eisenberg T, Herker E, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G, and Madeo F (2006). Why yeast cells can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war. **J Cell Biol.** 175(4): 521–525. doi: 10.1083/jcb.200608098.
3. Meléndez A (2009). Autophagy in *C. elegans*. **WormBook.** 1–26. doi: 10.1895/wormbook.1.147.1.
4. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Büttner S, Ruckenstuhl C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, Fussi H, Deszcz L, Hartl R, Schraml E, Criollo A, Megalou E, Weiskopf D, Laun P, Heeren G, Breitenbach M, Grubeck-Loebenstien B, Herker E, Fahrenkrog B, Fröhlich K-U, Sinner F, Tavernarakis N, Minois N, Kroemer G, and Madeo F (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. **Nat Cell Biol.** 11(11): 1305–1314. doi: 10.1038/ncb1975.
5. Eisenberg T et al. (2016). Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. **Nature Medicine.** 22(12): 1428–1438. doi: 10.1038/nm.4222.
6. Madeo F, Eisenberg T, Pietrocola F, and Kroemer G (2018). Spermidine in health and disease. **Science.** 359(6374): eaan2788. doi: 10.1126/science.aan2788.
7. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfter M, Paulweber B, Willeit K, Werner P, Ruckenstuhl C, Iglseder B, Weger S, Mairhofer B, Gartner M, Kedenko L, Chmelikova M, Stekovic S, Stuppner H, Oberhollenzer F, Kroemer G, Mayr M, Eisenberg T, Tilg H, Madeo F, and Willeit J (2018). Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. **The American Journal of Clinical Nutrition.** 108(2): 371–380. doi: 10.1093/ajcn/nqy102.
8. Eisenberg T et al. (2014). Nucleocytosolic depletion of the energy metabolite acetyl-coenzyme a stimulates autophagy and prolongs lifespan. **Cell Metab.** 19(3): 431–444. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.010.
9. Mariño G et al. (2014). Regulation of autophagy by cytosolic acetyl-coenzyme a. **Mol Cell.** 53(5): 710–725. doi: 10.1016/j.molcel.2014.01.016.
10. Partridge L, Fuentealba M, and Kennedy BK (2020). The quest to slow ageing through drug discovery. **Nat Rev Drug Discov.** 1–20. doi: 10.1038/s41573-020-0067-7.



11. Janssens GE, and Houtkooper RH (2020). Identification of longevity compounds with minimized probabilities of side effects. **Biogerontology**. doi: 10.1007/s10522-020-09887-7.
12. Yue F, Li W, Zou J, Jiang X, Xu G, Huang H, and Liu L (2017). Spermidine Prolongs Lifespan and Prevents Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma by Activating MAP1S-Mediated Autophagy. **Cancer Research**. 77(11): 2938–2951. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3462.
13. Nixon RA (2013). The role of autophagy in neurodegenerative disease. **Nat Med**. 19(8): 983–997. doi: 10.1038/nm.3232.
14. Gupta VK, Pech U, Bhukel A, Fulterer A, Ender A, Mauermann SF, Andlauer TFM, Antwi-Adjei E, Beuschel C, Thriene K, Maglione M, Quentin C, Bushow R, Schwärzel M, Mielke T, Madeo F, Dengjel J, Fiala A, and Sigrist SJ (2016). Spermidine Suppresses Age-Associated Memory Impairment by Preventing Adverse Increase of Presynaptic Active Zone Size and Release. **PLOS Biology**. 14(9): e1002563. doi: 10.1371/journal.pbio.1002563.
15. Michiels CF, Kurdi A, Timmermans J-P, De Meyer GRY, and Martinet W (2016). Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy. **Atherosclerosis**. 251: 319–327. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.899.
16. Zhang H, Alsaleh G, Feltham J, Sun Y, Napolitano G, Riffelmacher T, Charles P, Frau L, Hublitz P, Yu Z, Mohammed S, Ballabio A, Balabanov S, Mellor J, and Simon AK (2019). Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFE3 Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence. **Mol Cell**. 76(1): 110-125.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.005.
17. Yamamoto T, Hinoi E, Fujita H, Iezaki T, Takahata Y, Takamori M, and Yoneda Y (2012). The natural polyamines spermidine and spermine prevent bone loss through preferential disruption of osteoclastic activation in ovariectomized mice. **Br J Pharmacol**. 166(3): 1084–1096. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01856.x.
18. Chrisam M, Pirozzi M, Castagnaro S, Blaauw B, Polishchuck R, Cecconi F, Grumati P, and Bonaldo P (2015). Reactivation of autophagy by spermidine ameliorates the myopathic defects of collagen VI-null mice. **Autophagy**. 11(12): 2142–2152. doi: 10.1080/15548627.2015.1108508.
19. Gao M, Zhao W, Li C, Xie X, Li M, Bi Y, Fang F, Du Y, and Liu X (2018). Spermidine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through regulating lipid metabolism via AMPK. **Biochem Biophys Res Commun**. 505(1): 93–98. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.078.
20. Fernández ÁF, Bárcena C, Martínez-García GG, Tamargo-Gómez I, Suárez MF, Pietrocola F, Castoldi F, Esteban L, Sierra-Filardi E, Boya P, López-Otín C, Kroemer G, and Mariño G (2017). Autophagy counteracts

weight gain, lipotoxicity and pancreatic  $\beta$ -cell death upon hypercaloric pro-diabetic regimens. **Cell Death Dis.** 8(8): e2970. doi: 10.1038/cddis.2017.373.

21. Ramot Y, Tiede S, Bíró T, Abu Bakar MH, Sugawara K, Philpott MP, Harrison W, Pietilä M, and Paus R (2011). Spermidine promotes human hair growth and is a novel modulator of human epithelial stem cell functions. **PLoS ONE.** 6(7): e22564. doi: 10.1371/journal.pone.0022564.

22. Rinaldi F, Marzani B, Pinto D, and Ramot Y (2017). A spermidine-based nutritional supplement prolongs the anagen phase of hair follicles in humans: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Dermatol Pract Concept.** 7(4): 17–21. doi: 10.5826/dpc.0704a05.

23. Li G, Ding H, Yu X, Meng Y, Li J, Guo Q, Zhou H, and Shen N (2020). Spermidine Suppresses Inflammatory DC Function by Activating the FOXO3 Pathway and Counteracts Autoimmunity. **iScience.** 23(1): 100807. doi: 10.1016/j.isci.2019.100807.

24. Li S, Li T, Jin Y, Qin X, Tian J, and Zhang L (2020). Antidepressant-Like Effects of Coumaroylspermidine Extract From Safflower Injection Residues. **Front Pharmacol.** 11. doi: 10.3389/fphar.2020.00713.

25. Bauer MA, Carmona-Gutiérrez D, Ruckstuhl C, Reisenbichler A, Megalou EV, Eisenberg T, Magnes C, Jungwirth H, Sinner FM, Pieber TR, Fröhlich K-U, Kroemer G, Tavernarakis N, and Madeo F (2013). Spermidine promotes mating and fertilization efficiency in model organisms. **Cell Cycle.** 12(2): 346–352. doi: 10.4161/cc.23199.

26. Lefèvre PLC, Palin M-F, and Murphy BD (2011). Polyamines on the reproductive landscape. **Endocr Rev.** 32(5): 694–712. doi: 10.1210/er.2011-0012.

27. Bendera R, and Wilson LS (2019). The Regulatory Effect of Biogenic Polyamines Spermine and Spermidine in Men and Women. **Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.** 9(3): 35–48. doi: 10.4236/ojemd.2019.93004.

Dieses Dokument ist eine Informationsbroschüre in Druckform.  
Eine Veröffentlichung im Internet oder sonstigen Medien ist  
nicht gestattet.

*Die Informationen in dieser Broschüre sind keine medizinischen Empfehlungen. Die Informationen und Berichte über Studien sollen über den aktuellen Stand der Wissenschaft zum vorliegenden Thema informieren.*

**Impressum:**

Universität Graz © 2020

Für den Inhalt verantwortlich: Frank Madeo und Tobias Eisenberg, Institut für Molekulare Biowissenschaften,  
Universität Graz. [molekularbiologie.uni-graz.at](http://molekularbiologie.uni-graz.at)

Design und Layout: Claudia Traub, Presse und Kommunikation, Universität Graz

