

Langlebigkeit und Genetik aus der Sicht des Versicherers

Zentrum für Versicherungswissenschaft Hamburg 29.11.07

Dr. Joachim Bürger

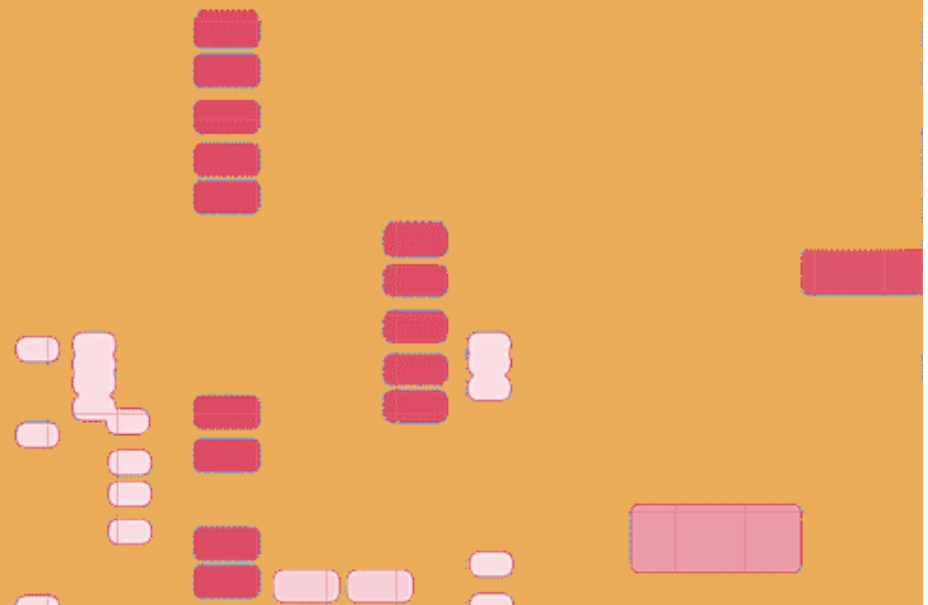


Münchener Rück
Munich Re Group

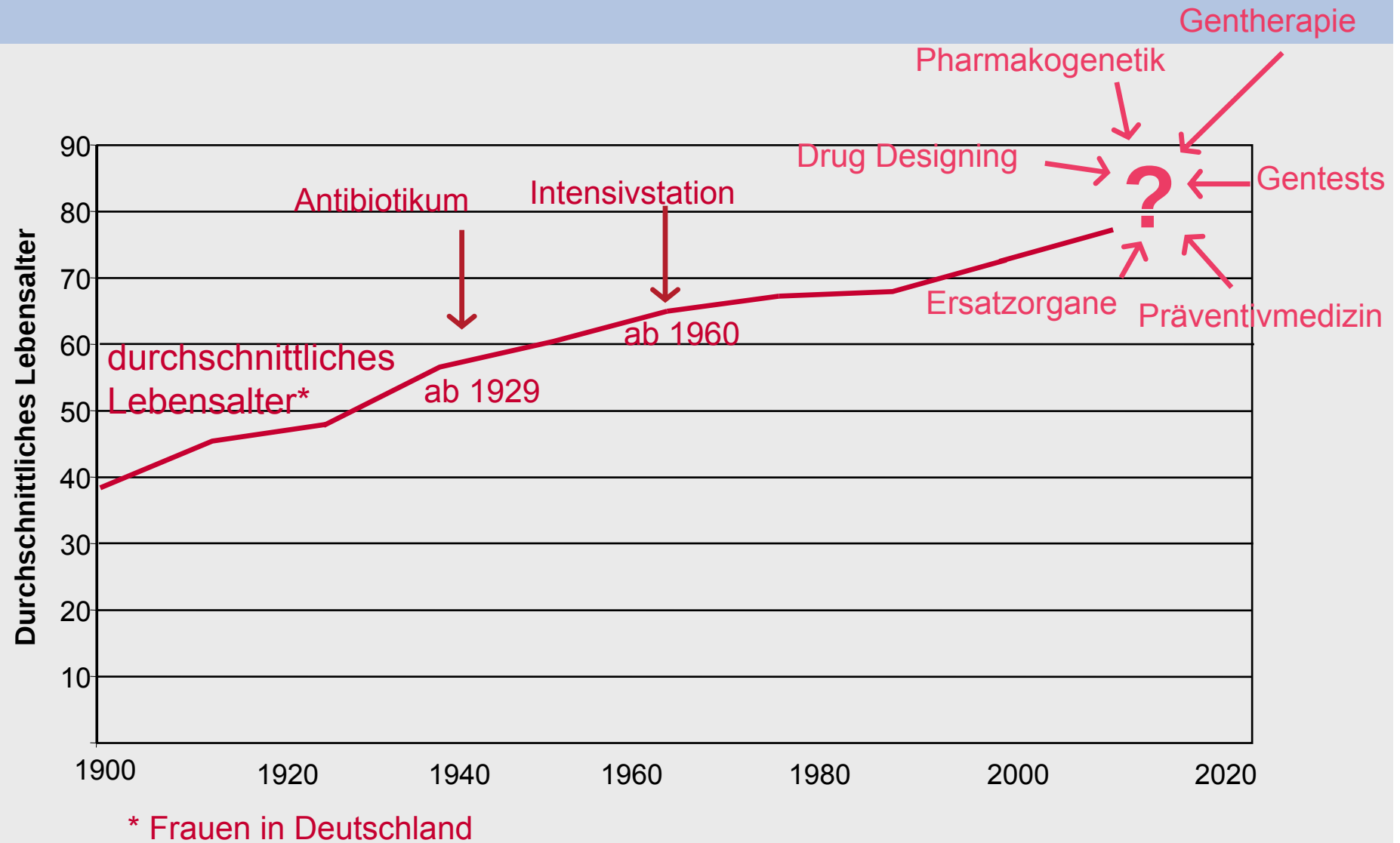
Welche Rolle spielen die Gene für die Lebenserwartung?



Münchener Rück
Munich Re Group



Steigende Lebenserwartung und medizinischer Fortschritt



Lebensspanne steigt ohne dass sich Gene ändern



Münchener Rück
Munich Re Group

Über 3 oder 4 Generationen praktisch keine Selektion von Genen durch Umweltbedingungen. Weder ist ein Selektionskriterium zu sehen, noch genetische Veränderungen.

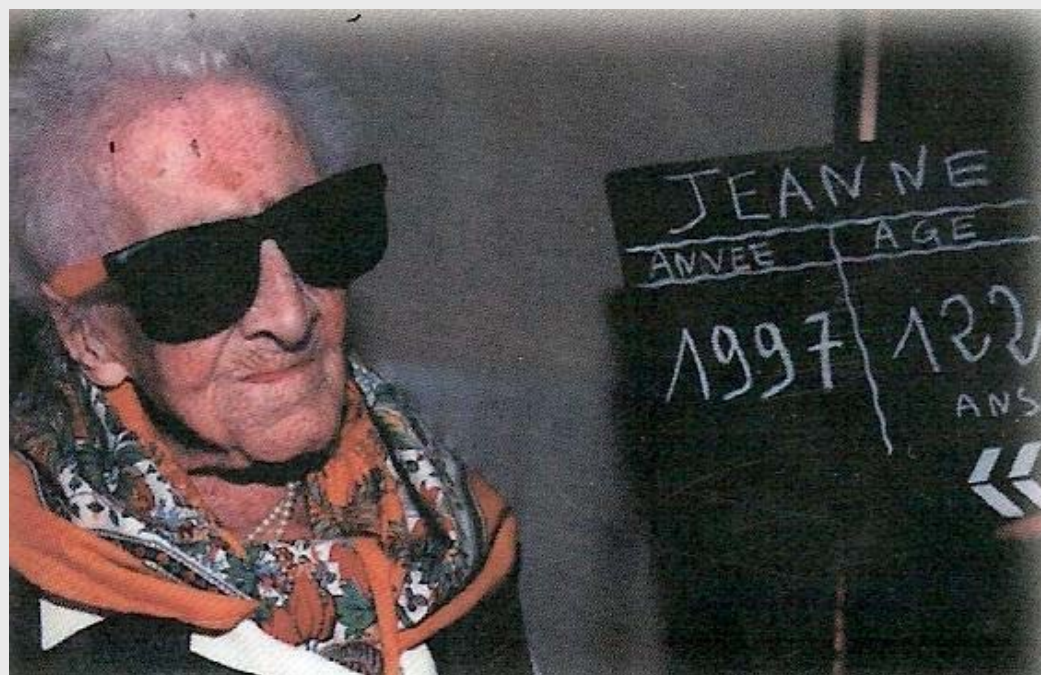
Die im letzten Jahrhundert beobachtete starke Zunahme der Lebensspanne geht ausschließlich auf nicht-genetische Faktoren zurück.

Die Anfang des Jahrhunderts mit durchschn. 40 J. Verstorbenen hatten die genetische Ausstattung um durchschn ≥ 80 J. zu werden...



... haben sie auch die Gene, um 122 J. zu werden?

Oder hatte J.C. eine besondere genetische Ausstattung?



In der Familie C. wird man alt



Münchener Rück
Munich Re Group

	Vater 93	Mutter 86
Gatte 74	JC 122	Bruder 97
	Tochter 36	
	Enkel ca. 40	

JC fuhr noch als 100-Jährige Fahrrad; bis zum Alter von 110 lebte sie alleine; bis 117 hat sie geraucht; keine Diagnosen außer blind und taub; keine Todesursache angegeben

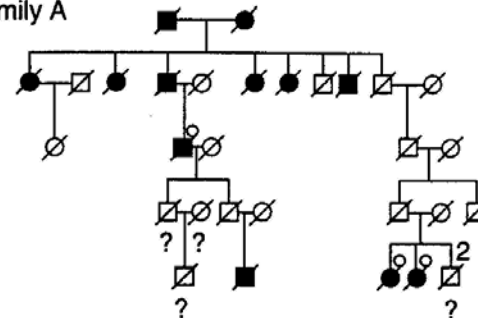
Mortalität der älteren Bevölkerung läßt sich im wesentlichen auf die Volkskrankheiten (kardiovaskuläre Krankheiten, Krebs, Alzheimer) zurückführen

Vier Familien bei denen Langlebigkeit (>90 J.) vererbt wird



Münchener Rück
Munich Re Group

(a) Family A

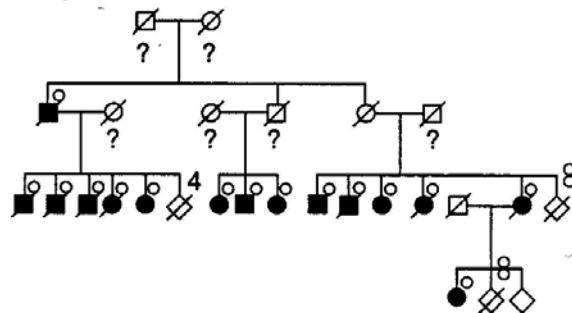


1 Mann und 4 Frauen > 100 J.

lebten im 17./18. Jh.

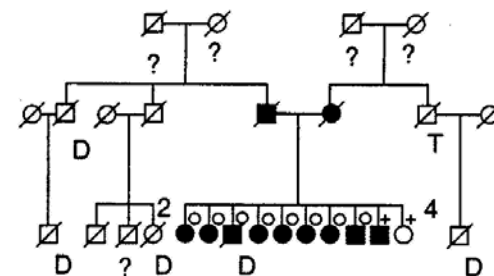
(b) Family B

7 sind >100 J.



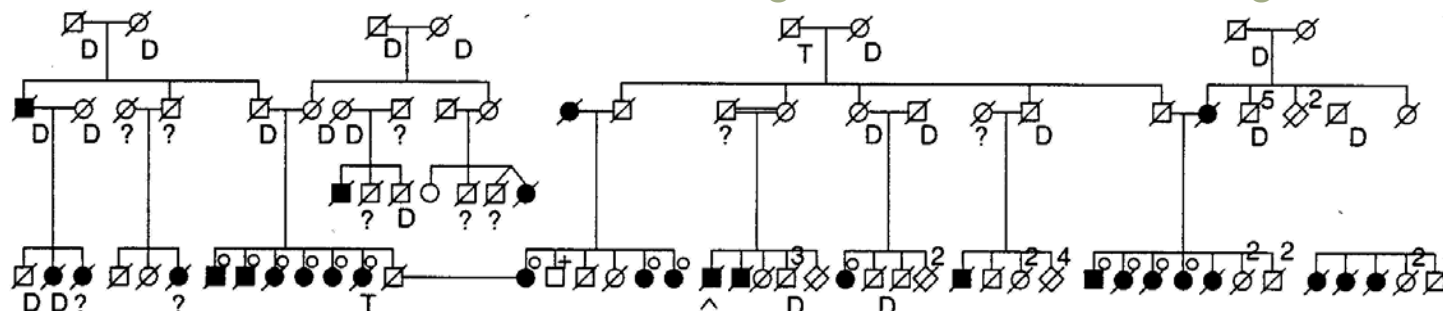
(c) Family C

90 bis 102 J.

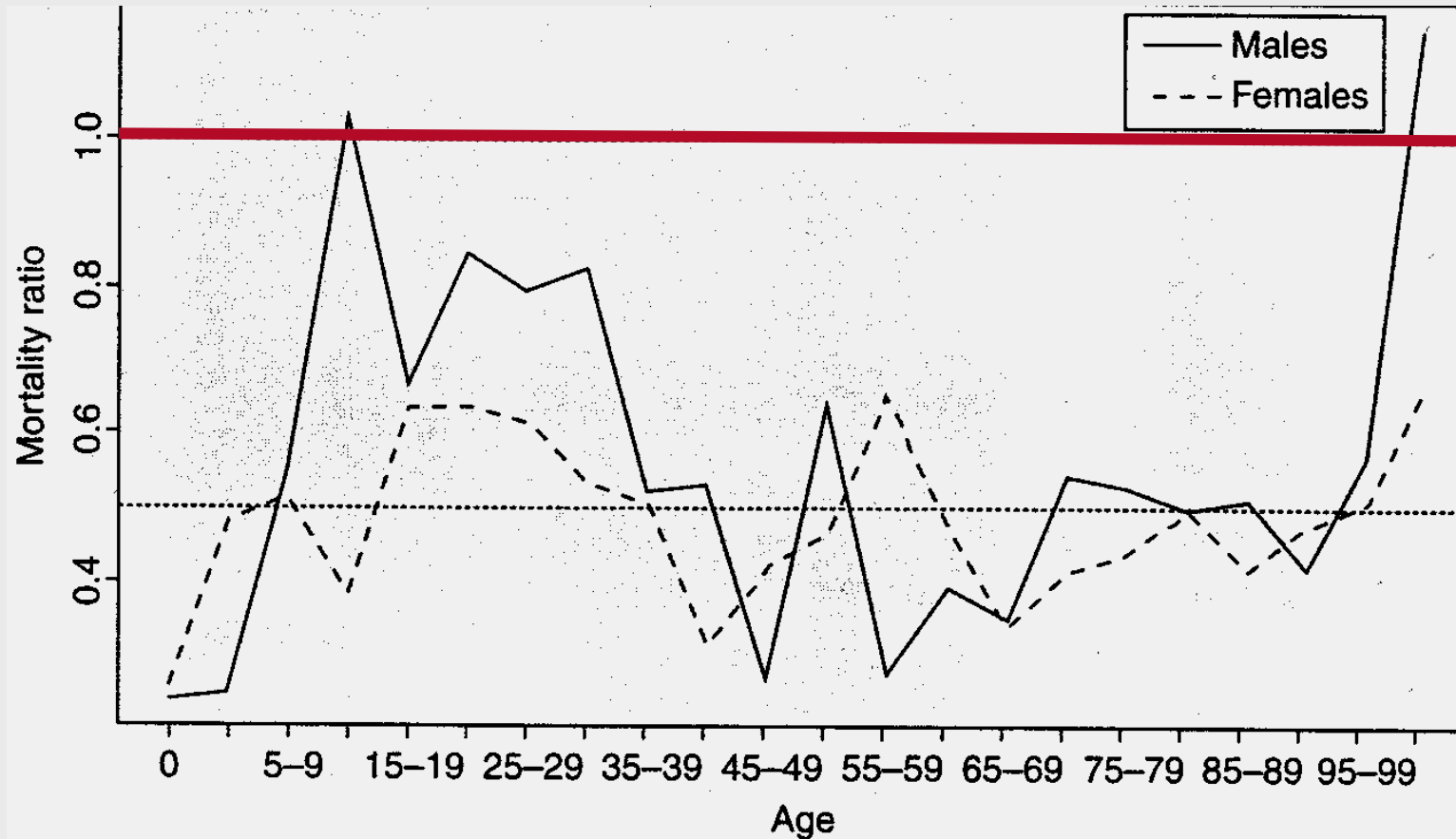


(d) Family D

23 von 46 sind 90 bis 106 J. gleiches Dorf in Norwegen



Relative Sterblichkeit von Geschwistern von Hundertjährigen



Geschwister von Hundertjährigen

USA 1900 Kohorte

Perls 2002 Curr Opin Genet Dev 12:362-369



„Es gibt wohl keine Volkskrankheit, bei der die Gene des Trägers nicht zur Disposition beitragen würden. Der genetische Anteil in Prozenten liegt bei den Volkskrankheiten zwischen 20 und 70%.“

**Prof. Dr. Jens Reich,
August 2007**

Gene, die zu altersbedingten (Volks-) krankheiten beitragen



Münchener Rück
Munich Re Group



risk

GENES

predictive

ENVIRONMENT

LDLR gene mutation

dysfunctional LDL receptor

elevated cholesterol

atherosclerosis

coronary heart disease

myocardial infarction

death

behaviour

availability of food

availability of diagnostics

compliance

availability of therapies

disease

death

diagnostic

Krankheiten in der Bevölkerung



Münchener Rück
Munich Re Group

monogene Krankheiten 1%



Komplexe Krankheiten 99%

2006: Entdeckung von Mutationen im TCF7L2-Gen

1: [Nat Genet.](#) 2006 Mar;38(3):320-3. Epub 2006 Jan 15.

Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes.

[Grant SF](#), [Thorleifsson G](#), [Reynisdottir I](#), [Benediktsson R](#), [Manolescu A](#), [Sainz J](#), [Helgason A](#), [Stefansson H](#), [Emilsson V](#), [Helgadottir A](#), [Styrkarsdottir U](#), [Magnusson KP](#), [Walters GB](#), [Palsdottir E](#), [Jonsdottir T](#), [Gudmundsdottir I](#), [Gylfason A](#), [Saemundsdottir J](#), [Wilensky RL](#), [Reilly MP](#), [Rader DJ](#), [Bagger Y](#), [Christiansen C](#), [Gudnason V](#), [Sigurdsson G](#), [Thorsteinsdottir U](#), [Gulcher JR](#), [Kong A](#), [Stefansson K](#).

deCODE genetics, Sturlugata 8, 101 Reykjavik, Iceland. struan.grant@decode.is

We have previously reported suggestive linkage of type 2 diabetes mellitus to chromosome 10q. We genotyped 228 microsatellite markers in Icelandic individuals with type 2 diabetes and controls throughout a 10.5-Mb interval on 10q. A microsatellite, DG10S478, within intron 3 of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2; formerly TCF4) was associated with type 2 diabetes ($P = 2.1 \times 10^{-9}$). This was replicated in a Danish cohort ($P = 4.8 \times 10^{-3}$) and in a US cohort ($P = 3.3 \times 10^{-9}$). Compared with non-carriers, heterozygous and homozygous carriers of the at-risk alleles (38% and 7% of the population, respectively) have relative risks of 1.45 and 2.41. This corresponds to a population attributable risk of 21%. The TCF7L2 gene product is a high mobility group box-containing transcription factor previously implicated in blood glucose homeostasis. It is thought to act through regulation of proglucagon gene expression in enteroendocrine cells via the Wnt signaling pathway.

Decode (Island) entdeckt einen genetischen Risikofaktor für Typ-2-Diabetes

	Anteil der Bevölkerung	Relatives Risiko	
Homozygot normal	55%	1	
heterozygot	38%	1,45	
homozygot Mutation	7%	2,41	

2006/7: Globale Bestätigung von Mutationen im TCF7L2-Gen

Eine Meta-Analyse von 28 Originalstudien zur Assoziation der TCF7L2-Genvariante mit Typ-2-Diabetes (17202 cases 29195 controls)

Odds ratio het. 1,46 (1,42 - 1,51) $p = 5,4 \cdot 10^{-140}$
hom. 2,13

Cauchi et al. (2007) TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. J Mol Med. 2007 May 3; [Epub ahead of print]

2007: TCF7L2 ist ein wichtiges Typ-2-Diabetes-Gen



Münchener Rück
Munich Re Group

kommt in allen Bevölkerungen / Ethnien häufig vor!

hohes Odds Ratio von ca. 1,4 bzw. ca. 2 für 1 bzw. 2 Risikovarianten

OR von ca. 1,4 ist konstant bei allen Bevölkerungen

Gentest bereits erhältlich (Internet!)

2007: Entdeckung und Bestätigung von Mutationen in weiteren Genen - aktueller Stand: 10 Typ-2-Diabetes-Gene



Münchener Rück
Munich Re Group

Gen	Bevölkerungsanteil mit Risikovariante	Odds Ratio	
IGF2BP2	0,30	1,14	
CDKAL1	0,36	1,12	
CDKN2A/B	0,85	1,20	
Chr. 11, 41,9 Mbp	0,89	1,25	
FTO	0,38	1,17	
PPARG	0,82	1,14	
SLC30A8	0,61	1,12	
HHEX	0,52	1,13	
TCF7L2	0,18	1,37	
KCNJ11	0,46	1,14	

Interpretation der Odds Ratios

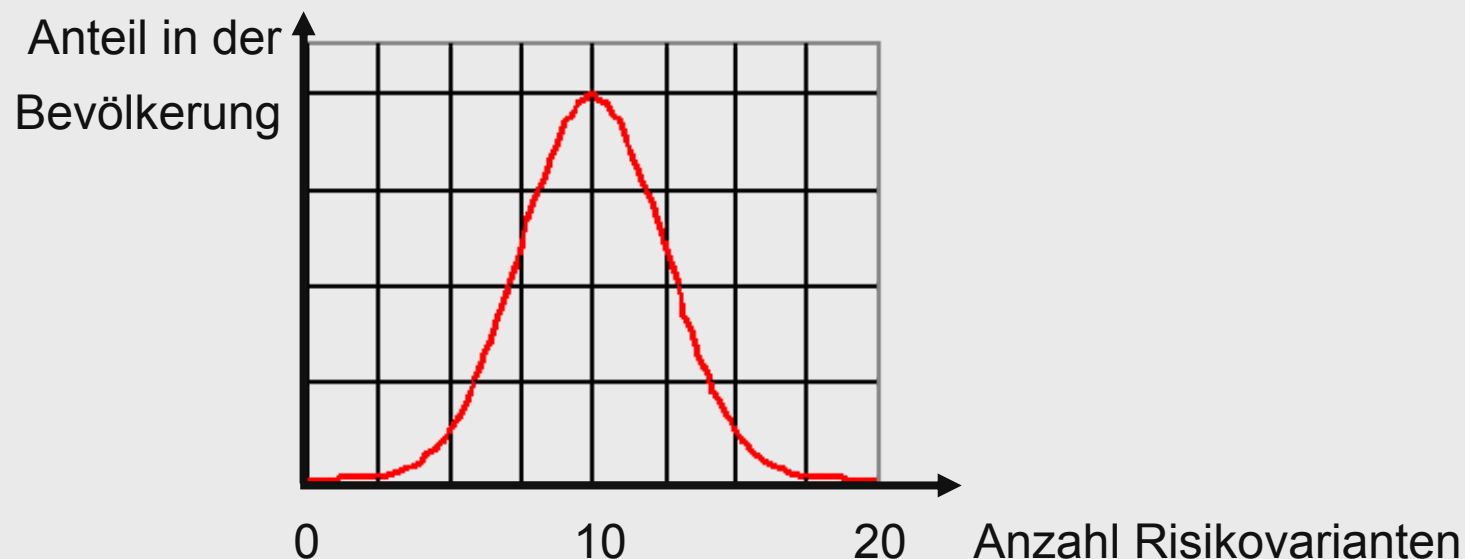
Wahrscheinlich sind jetzt alle Typ-2-Diabetes-Gene identifiziert, die ein Odds Ratio von mehr als 1,2 haben

Es sieht alles danach aus, als ob die einzelnen Gene nicht interagieren. Daher ergibt sich das genetische Typ-2-Diabetes-Risiko aus der Multiplikation der Odds Ratios der einzelnen Risikovarianten.

Wenn ein Mensch bei allen 10 Genen für die Nicht-Risikovariante homozygot ist, hat er zunächst ein Odds Ratio von 1. Wer hingegen jeweils die Risikovariante homozygot trägt besitzt dann ein Odds Ratio von ca. 25,4949. (Bezugspunkt für die Berechnung des Odds Ratios ist hierbei nicht die Allgemeinbevölkerung, sondern die Gruppe mit dem niedrigsten Risiko).

Daraus ergibt sich ein durchschnittliches Odds Ratio von ca. 1,1758 je Risikovariante.

Für die wahrscheinlich durchschnittliche Anzahl von 10 Risikovarianten ergibt sich ein Odds Ratio von $1,1758^{10} = \text{ca. } 5,0492$



1 5,05 25,5 Odds Ratio

1/5 1 5 Odds Ratio bzgl. Bevölkerung

Wenn der Bevölkerungsdurchschnitt ein Odds Ratio von 5,05 hat und das maximale Odds Ratio 25,5 beträgt, dann beträgt das Odds Ratio (günstigste oder ungünstigste genetische Konstellation vs. Bevölkerungsdurchschnitt) 5!



Ungetestete Bevölkerung:

Alle haben Odds Ratio 1

Gentest für 10 Typ-2-Diabetes-Gene



Getestete Bevölkerung:

Alle haben Odds Ratio von 1/5 bis 5

wobei die meisten bei 1 und die wenigsten bei 1/5 oder 5 liegen.



ARTICLES

Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls

The Wellcome Trust Case Control Consortium*

There is increasing evidence that genome-wide association (GWA) studies represent a powerful approach to the identification of genes involved in common human diseases. We describe a joint GWA study (using the Affymetrix GeneChip 500K Mapping Array Set) undertaken in the British population, which has examined ~2,000 individuals for each of 7 major diseases and a shared set of ~3,000 controls. Case-control comparisons identified 24 independent association signals at $P < 5 \times 10^{-7}$: 1 in bipolar disorder, 1 in coronary artery disease, 9 in Crohn's disease, 3 in rheumatoid arthritis, 7 in type 1 diabetes and 3 in type 2 diabetes. On the basis of prior findings and replication studies thus-far completed, almost all of these signals reflect genuine susceptibility effects. We observed association at many previously identified loci, and found compelling evidence that some loci confer risk for more than one of the diseases studied. Across all diseases, we identified a large number of further signals (including 58 loci with single-point P values between 10^{-5} and 5×10^{-7}) likely to yield additional susceptibility loci. The importance of appropriately large samples was confirmed by the modest effect sizes observed at most loci identified. This study thus represents a thorough validation of the GWA approach. It has also demonstrated that careful use of a shared control group represents a safe and effective approach to GWA analyses of multiple disease phenotypes; has generated a genome-wide genotype database for future studies of common diseases in the British population; and shown that, provided individuals with non-European ancestry are excluded, the extent of population stratification in the British population is generally modest. Our findings offer new avenues for exploring the pathophysiology of these important disorders. We anticipate that our data, results and software, which will be widely available to other investigators, will provide a powerful resource for human genetics research.



Collection	Heterozygote odds ratio
BD	2.08 (1.60–2.71)
CAD	1.47 (1.27–1.70)
CD	1.39 (1.22–1.58)
CD	1.19 (1.01–1.41)
CD	1.09 (0.96–1.24)
CD	1.54 (1.34–1.76)
CD	1.54 (1.31–1.82)
CD	1.23 (1.05–1.45)
CD	1.2 (1.03–1.39)
CD	1.29 (1.13–1.46)
CD	1.3 (1.14–1.48)
RA	1.98 (1.72–2.27)
RA	2.36 (1.97–2.84)
T1D	1.82 (1.59–2.09)
T1D	5.49 (4.83–6.24)
T1D	1.34 (1.17–1.54)
T1D	1.34 (1.16–1.53)
T1D	1.19 (0.97–1.45)
T2D	1.18 (1.04–1.34)
T2D	1.36 (1.2–1.54)
T2D	1.34 (1.17–1.52)
T1D	1.30 (1.10–1.55)
T1D	1.57 (1.38–1.79)
RA	1.44 (1.19–1.75)
RA + T1D	1.35 (1.11–1.65)

BD bipolare Erkrankung

CAD KHK / Herzinfarkt

CD M. Crohn

RA rheumatoide Arthritis

T1D Typ-1-Diabetes

T2D Typ-2-Diabetes

Wellcome Trust Case Control
Consortium (2007) Nature

Fazit - Gene für altersbedingte (Volks-) krankheiten



Münchener Rück
Munich Re Group

Volkskrankheiten sind zu 20-70% genetisch bedingt.

Diese genetischen Faktoren werden gerade (2006 bis 2008/9?) entdeckt.

Einzelne Odds Ratios sind niedrig.

Aber kombinierte Odds Ratios können relevante Risiken anzeigen.

Der klinische Wert solcher Risikobestimmungen ist noch nicht klar.

Agrund ihrer Häufigkeit sind die Volkskrankheiten die wichtigste Determinante der Lebenserwartung.

Somit ergibt sich für Gene, die zu Volkskrankheiten prädisponieren eine große Bedeutung für die Langlebigkeit.

Die Kenntnis dieser Gene ermöglicht neue Interventionen, die zumindest indirekt zur Erhöhung der Lebenserwartung beitragen.

ziemlich genauso wird es tatsächlich kommen, ...



Münchener Rück
Munich Re Group

**TABLE 1. RESULTS OF GENETIC TESTING
IN A HYPOTHETICAL PATIENT IN 2010.**

CONDITION	GENES INVOLVED*	RELATIVE RISK	LIFETIME RISK (%)
Reduced risk			
Prostate cancer	<i>HPC1, HPC2, HPC3</i>	0.4	7
Alzheimer's disease	<i>APOE, FAD3, XAD</i>	0.3	10
Elevated risk			
Coronary artery disease	<i>APOB, CETP</i>	2.5	70
Colon cancer	<i>FCC4, APC</i>	4	23
Lung cancer	<i>NAT2</i>	6	40

**HPC1*, *HPC2*, and *HPC3* are the three genes for hereditary prostate cancer; *APOE* is the gene for apolipoprotein E; *FAD3* and *XAD* are hypothetical genes for familial Alzheimer's dementia; *APOB* is the gene for apolipoprotein B; *CETP* is the gene for cholesteryl ester transfer protein; *FCC4* is the hypothetical gene for familial colon cancer; *APC* is the gene for adenomatous polyposis coli; and *NAT2* is the gene for *N*-acetyltransferase 2.

Collins (1999) N Engl J Med 341:28-37.

... weil Gentechnik sich noch schneller entwickelt als Computerchips



Münchener Rück
Munich Re Group

Kapazität steigt exponentiell

Kosten sinken entsprechend

2002	Das erste Humangenom (Humangenomprojekt)	1 000 000 000 \$
2007	Das Genom von James Watson (454 Life Sciences)	1 000 000 \$
2007	Ein Gen (irgendein Labor)	1 000 \$
2012?	Irgendein Humangenom (454, Solexa, ABI, Venter, Church, ...)	1 000 \$

- in 5 - 10 Jahren werden die Gentest-Kosten sehr niedrig sein
- um da kosteneffizient zu sein, reicht schon ein relativ niedriger Nutzen
- bei 1000 \$ / Genom, wird der Gentest immer nützlich sein für das Individuum



Life insurance Decision Making and Breast Cancer Risk

636 women who participated in genetic counseling and/or genetic testing at a University based clinic (Armstrong et al. (2003) Am J Med Genet. 120A: 359-364.)

- Women who were concerned about life insurance discrimination, less often decided to undergo BRCA1/2 testing (RR 0.67, 95% CI 0.52-0.85).
- Prediction of only 1% additional absolute risk caused statistically significant increase of life insurance demand.
- BRCA1/2 mutation carriers increased life insurance coverage five times as often as the control group (OR 5.10, 95% CI 1.90-13.66).
- No respondent reported having life insurance denied or canceled.



There is fear of insurance discrimination → decision not to undergo BRCA1/2 testing
No evidence of actual insurance discrimination from BRCA1/2 testing
Increased breast cancer risk raises the possibility of adverse selection.

Gene, die zu früher Sterblichkeit beitragen



Münchener Rück
Munich Re Group



Krankheiten in der Bevölkerung



Münchener Rück
Munich Re Group

monogene Krankheiten 1%



Komplexe Krankheiten 99%

Predictivity – Inheritance



Diseases

1 mutant +
1 normal gene

Both genes
mutant

1 mutant gene
In males

1 + x mutant genes
+ environmental
influences

autosomal
dominant
(Huntington)

autosomal
recessive
(Cystic Fibrosis)

X-chromosomal
recessive
(Duchenne)

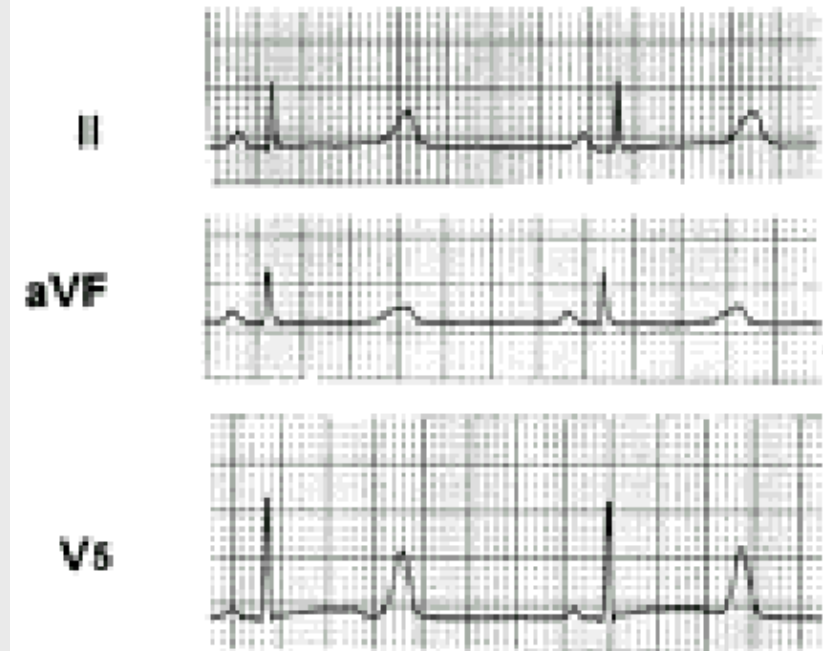
complex
= multifactorial
Thrombosis
Factor V Leiden

monogenic

complex

Long-QT-Syndrom

- im Oberflächen-EKG nachweisbare Verlängerung der QT-Zeit
- rezidivierend auftretende Synkopen
- tachykarde ventrikuläre Rhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes
- plötzlicher Herztod



autosomal-dominant vererbt: *Romano-Ward Syndrom*

autosomal-rezessiv (zusätzlich Taubheit): *Jervell-Lange-Nielsen Syndrom*

Monogene Krankheiten, die das Altern beschleunigen – Progerie-Syndrome

extrem selten – kein „public health“ Problem

Wissenschaftlich interessant, um Altern zu erforschen

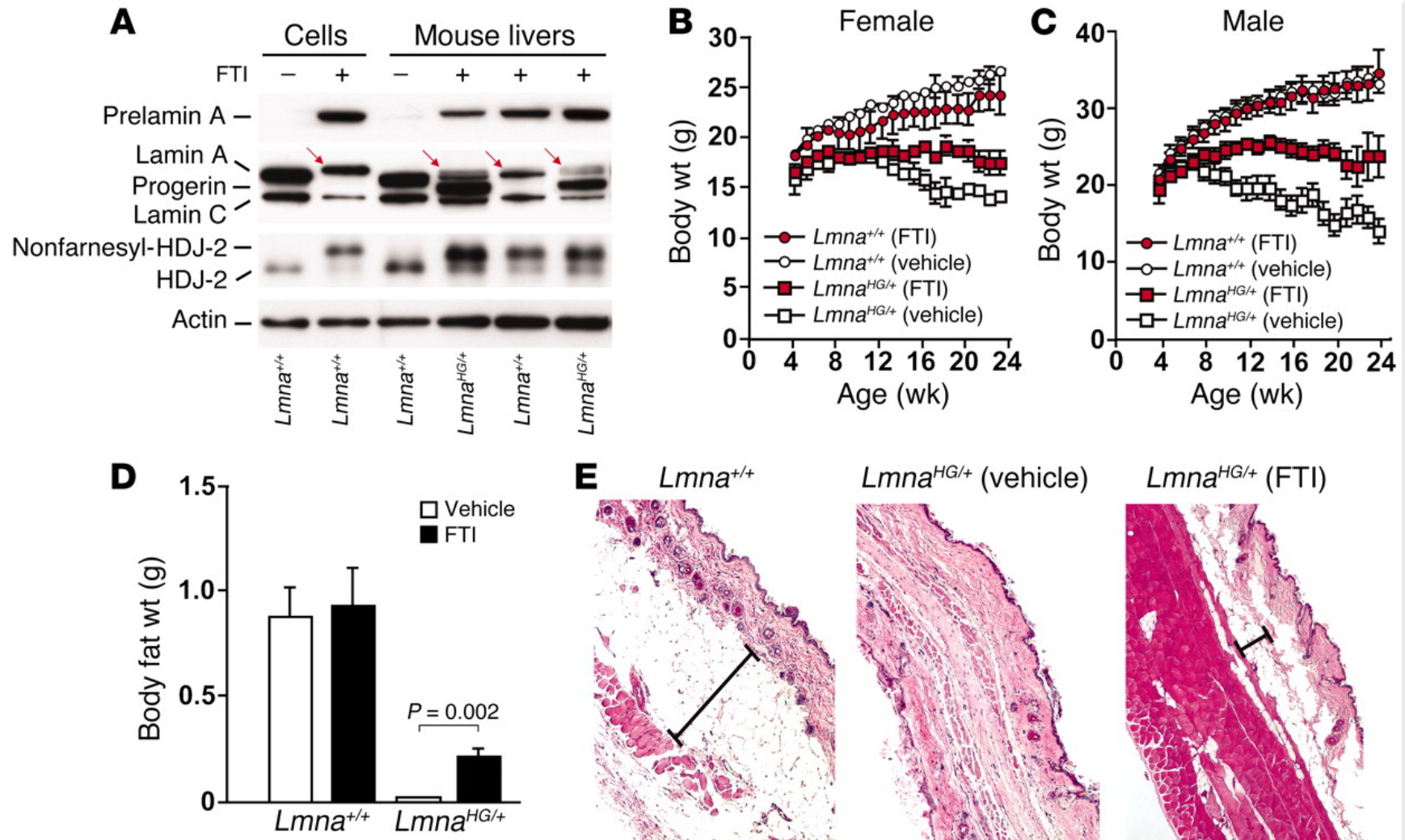
Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom (HGPS)

Kinder werden normal geboren und zeigen ab 1 bis 2 J. Zeichen eines beschleunigten Alterns, geistig altersentsprechend normal

kein Wachstum, Verlust von Fett und Muskulatur, Haarausfall, „alte“ Haut, Gelenkprobleme, Atherosklerose, Schlaganfall, Herzinfarkt

Tod mit 13 (8 bis 21) J.

Werner-Syndrom beginnt im Teenager-Alter und hat Lebenserwartung von ca. 45 J.



Yang 2006 J Clin Invest 116:2115-2121.

Copyright ©2006 American Society for Clinical Investigation

Defekte DNA-Reparatur führt zu frühzeitiger Vergreisung

fortwährende Schädigung der DNA durch UV-Strahlung, Gifte und „Kopierfehler“

Bedarf für DNA-Reparatur

DNA-Reparatur defekt = immer mehr Mutationen bleiben unrepariert

Ansammlung von Mutationen führt dann letztlich zu Krankheit

Werner-Syndrom	WRN-Gen
----------------	---------

HGPS	LMNA-Gen
------	----------



Lamin A Mutationen bei HGPS führen zu einer defekten Struktur des Zellkerns

gestörter Farnesylierungsprozess

in der Krebsforschung wurden Farnesyl-Transferase-Hemmer entwickelt

In Zellkultur konnte gezeigt werden, dass FTHs den HGPS-Zelldefekt rückgängig machen können

Klinische Studie mit Progerie-Patienten soll Wirkung am Menschen bestätigen

Spekulation: Können FTHs auch das Altern normaler Menschen verzögern?

Capell und Collins Nat Rev Genet 7:940–952.

Telomere sind die Chromosomenenden, DNA von spezifischer Sequenz, TTAGGG
bei Geburt 10 bis 20000 bp, -50 bp pro J.

sie verkürzen sich bei jeder Zellteilung > nach n Zellteilungen ist das Telomer
„verbraucht“ und die Zelle kann sich nicht mehr teilen: Zelltod

unsterbliche Tumorzellen haben ein Enzym aktiviert, das die Telomere verlängert:
Telomerase oder verlängern ihre Telomere auch ohne Enzym

Schlüsse / Fragen

- > Krebstherapie mit Hemmstoffen der Telomerase?
- > Telomerlänge als Marker des biologischen Alters?
- > Telomerverlängerung zur Lebensverlängerung?

Telomere - Marker des biologischen Alters

Ca. 1500 schottische Männer mit kardiovaskulären (k.v.) Risikofaktoren

Messung der Telomerlänge in Blutzellen

Bildung von Tertilen:	odds ratio für Herzinfarkt und k.v. Tod	
1/3 mit langen Telomeren	1	1
1/3 mit mittleren Telomeren	1,51	1,93
1/3 mit kurzen Telomeren	1,44	1,94
	+	- Prävention mit Statin

Telomerlänge ist ein Risikofaktor für Herzinfarkt und k.v. Tod

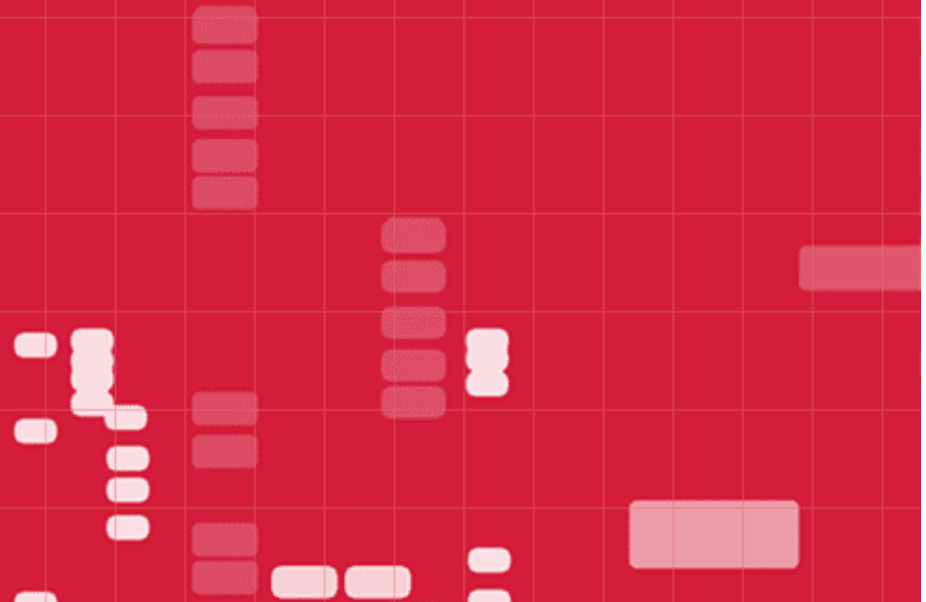
je kürzer die Telomere, desto biologisch älter der Mensch, desto geringer seine Lebenserwartung

Brouillette 2007 Lancet 369:107-114

Gene, die zwar die Lebensspanne verlängern, aber Nachteile besitzen



Münchener Rück
Munich Re Group



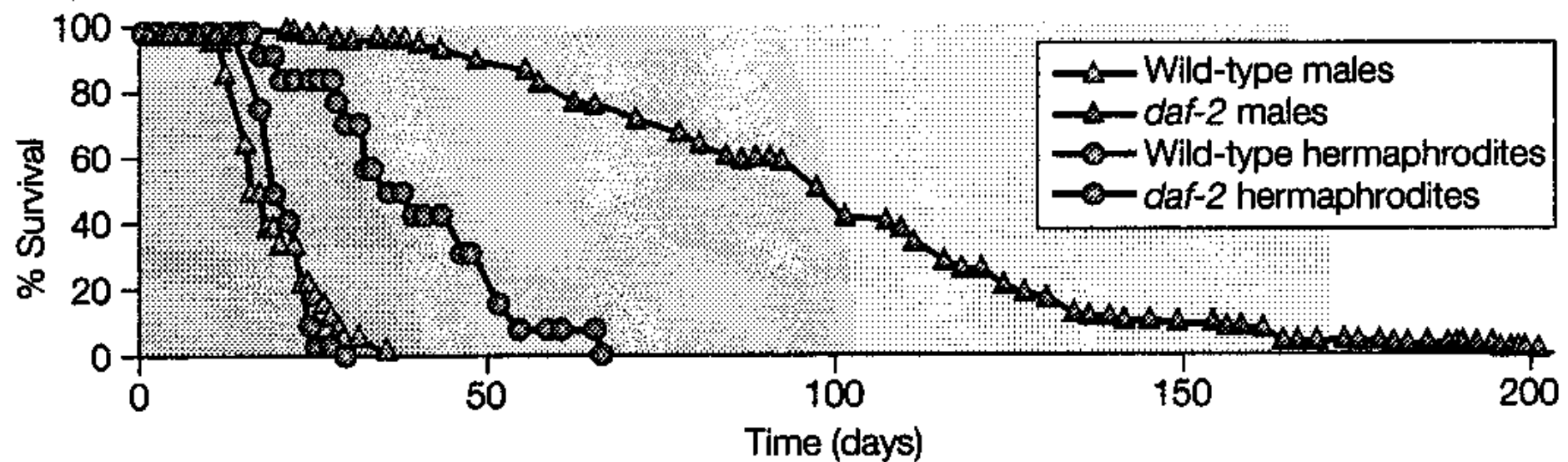


Figure 2 | Extended lifespan in *daf-2* mutant *Caenorhabditis elegans*. The percentage survival over time of wild-type or *daf-2* mutant *C. elegans* males and hermaphrodites (in *C. elegans*, the sexes consist of self-fertilizing hermaphrodites and males). The effect of this *daf-2* mutation (allele $\epsilon 1391$) is much greater in males⁸⁰, resulting in a 6.4-fold increase in maximum lifespan, and is the result of a single base change in the *daf-2* gene⁵⁶ (D. Gems, unpublished data). *daf*, dauer larva formation abnormal.

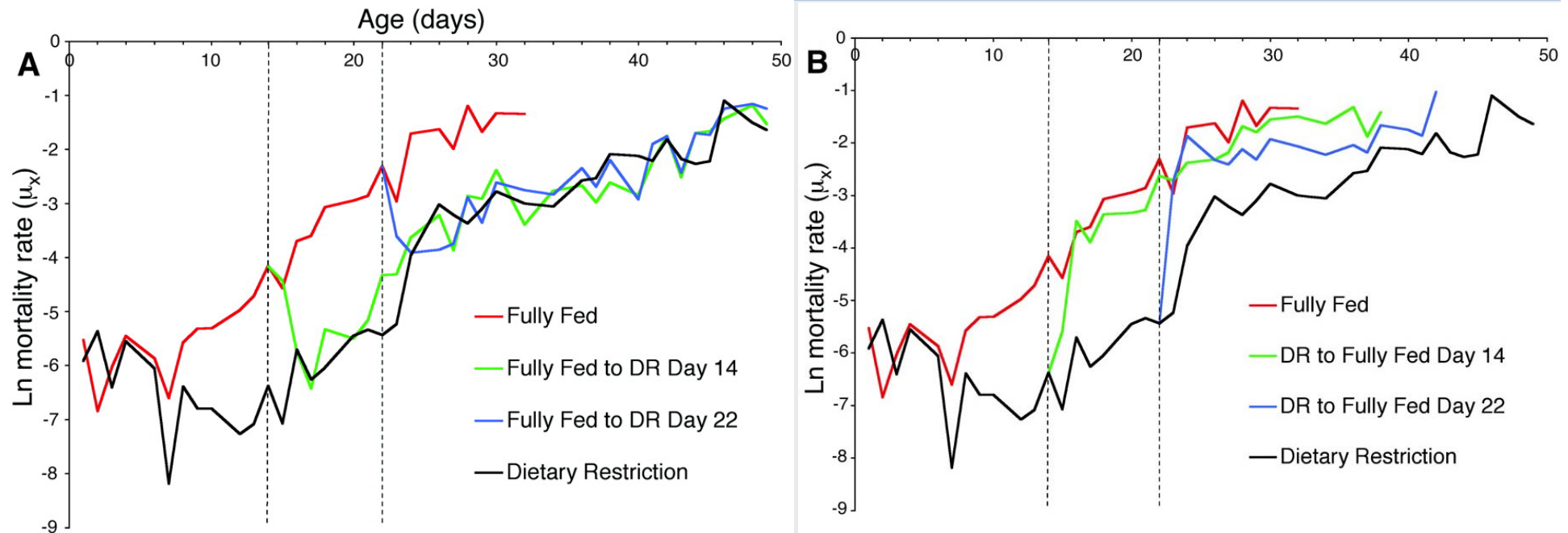


Mutationen wie z.B. im daf-Gen bei *C. elegans* betreffen komplexe Regulationswege (Signaltransduktionsketten), die oft mit einem verlangsamten Stoffwechsel oder einer reduzierten Fortpflanzung zu tun haben.

Die Auswirkungen von solchen Mutationen können z.B. durch kalorische Restriktion simuliert werden.

DIE WELT vom 29.11.2007...

Age-specific mortality rates of female *Drosophila* in response to the instigation or removal of a DR regime



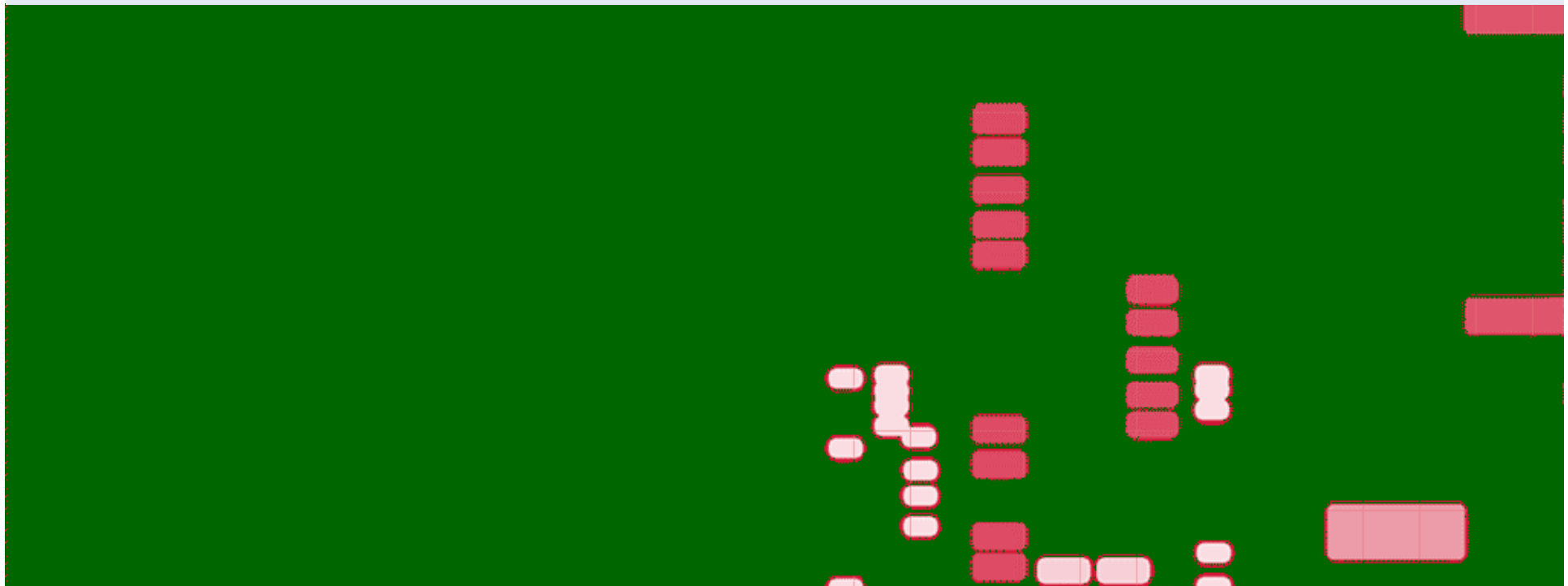
Dotted vertical lines represent days on which food regimes were switched (switch days).

- A)** Previously fully fed flies showed a rapid and complete reduction in mortality when switched to DR at 14 or 22 days of adulthood. Within 48 hours of the switch, mortality of the switched cohorts were indistinguishable from those of same-age flies maintained on DR throughout adulthood. After both switch points, fully fed and DR flies differed significantly in mortality (from day 14 switch onwards: $P < 0.0001$, risk ratio = 0.419; from day 22 switch onwards: $P < 0.0001$, risk ratio = 0.491).

Zusammenfassung – Gene mit Einfluss auf die Lebensspanne



Münchener Rück
Munich Re Group



Klassifizierung von Langlebigkeitsgenen

Gene, die zu altersbedingten (Volks-) krankheiten beitragen, z.B. Diabetes und TCF7L2 oder Alzheimer und Apolipoprotein E

Gene mit direktem Einfluss auf Alterungsprozesse (Mutation im P53-Gen und beschleunigtes Altern) aber auch Polymorphismen, die quantitative Merkmale z.B. DNA-Reparatur oder Antioxidation betreffen

Gene, die zu altersbedingten Krankheiten bereits in der Kindheit beitragen (Progeriesyndrome) z.B. Hutchison-Guilford- oder Werner-Syndrom

Gene, die zu monogenen Erbkrankheiten bereits in der Kindheit beitragen, z.B. Mukoviszidose oder Muskeldystrophie Duchenne

Gene, die zwar die Lebensspanne verlängern (vermutlich durch langsames Altern), aber Nachteile besitzen ("low-fitness genes"), z.B. daf-Gene beim Fadenwurm

*nach Miller, <http://sageke.sciencemag.org/cgi/content/full/sageke;2001/9/vp6>

Geschlecht und Lebenserwartung



Münchener Rück
Munich Re Group

Geschlecht ist ein genetisches Merkmal



Münchener Rück
Munich Re Group

XX

kein SRY-Gen



weiblich

XY

SRY-Gen auf dem Y-Chromosom



männlich

embryonal, ca. 8 Monate vor Geburt

biologisch weit verbreitet, nicht nur Mensch

Frauen leben länger



Münchener Rück
Munich Re Group

Durchschnittliche Lebenserwartung

Abgekürzte Sterbetafel in Jahren		1996/98	1998/00	2002/04
Alter 0	Männer	74,04	74,78	75,89
	Frauen	80,27	80,82	81,55
Alter 40	Männer	35,84	36,46	37,37
	Frauen	41,35	41,84	42,46
Alter 80	Männer	6,75	7,01	7,24
	Frauen	8,23	8,47	8,64

Die Sterbetafel des Statistischen Bundesamts zeigt die unterschiedliche Lebenserwartung der Geschlechter in Deutschland.



Daten der ärztlichen Versorgungswerke

	Mann	Frau
heute 60 J.	83,9	87,1

Maximale Lebenserwartung ist geschlechtsabhängig



Münchener Rück
Munich Re Group

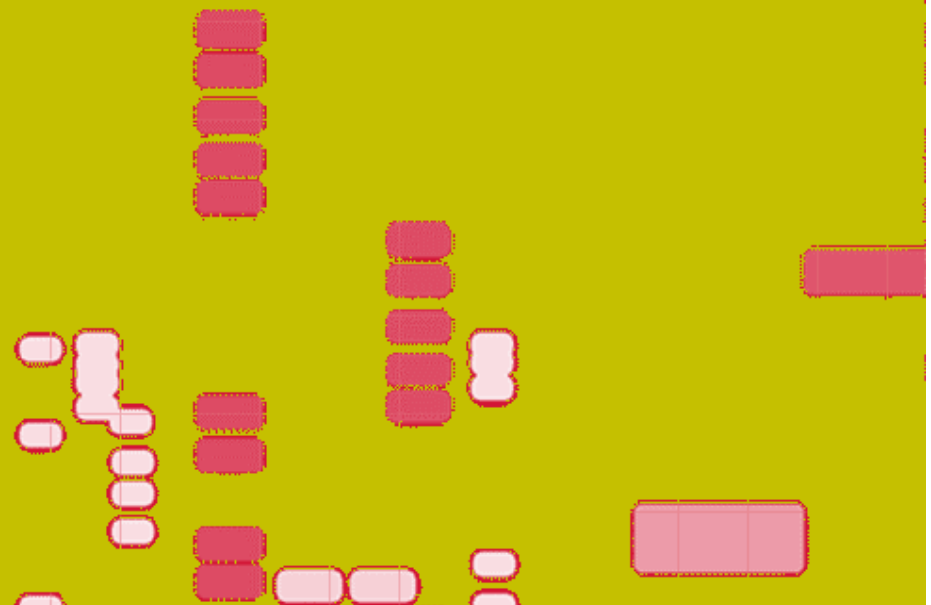
	männlich	weiblich
Schaf ¹⁶	20,0	24,0
Grindwal ¹⁷	46,0	63,0
Opossum ¹⁸	12,0	17,0
Seehund ¹⁹	52,0	56,0
Kapuzineraffe ²⁰	25,0	40,5
Hundsaffe ²⁰	38,0	40,0
Schimpanse ²⁰	56,0	59,4

Viele weibliche Tiere haben eine höhere maximale Lebenserwartung als ihre männlichen Artgenossen. Da Menschen und Tiere genetisch eng verwandt sind, kann man daraus auf eine gemeinsame biologische Grundlage der unterschiedlichen Lebenserwartung von Männern und Frauen schließen.

Anscheinend viele ungünstige und wenige günstige Genvarianten



Münchener Rück
Munich Re Group



Evolution selektiert nicht für long-life Gene



Münchener Rück
Munich Re Group



Tizian 1512 Die drei Lebensalter des Menschen

Evolution selektiert nicht für long-life Gene

Unsere Gene sind in der Evolution selektiert, um im reproduktiven Alter (Erwachsener) beim anderen Geschlecht einen guten Eindruck zu machen.

Was nach dem reproduktiven Alter geschieht – z.B. ob der Organismus mit 50 oder 90 Jahren stirbt - „ist unseren Genen egal“.

Die Frage, ob bzw. wie oft sie in der nächsten Generation vorliegen ist zu diesem Zeitpunkt schon entschieden.

Daraus kann man NICHT schließen, dass genetische Varianz nicht mit der Varianz des Alters korreliert.

Daraus kann man schliessen, dass durch genetische Veränderungen im Durchschnitt Lebensverlängerung möglich sein kann.

Zumindest sollte es möglich sein für die meisten Organismen in den Bereich der (sub-)maximalen Lebenserwartung vorzustoßen.

Fazit



Münchener Rück
Munich Re Group

Lebensspanne hängt stark von Genen ab

die beobachtete Zunahme der Lebensspanne ist nicht auf genetische, sondern Umweltfaktoren zurückzuführen

je günstiger die Umweltfaktoren, desto einflussreicher werden die Gene
weder generell noch individuell sind Vorhersagen des maximalen Lebensalters (derzeit) möglich

in den nächsten 10 J. sind direkte genetische lebensverlängernde Interventionen unwahrscheinlich

später können solche Manipulationen keineswegs ausgeschlossen werden

Versicherungen über die nächsten Jahrzehnte, könnten von unerwarteten Veränderungen der Lebensspanne betroffen sein

Ausblick

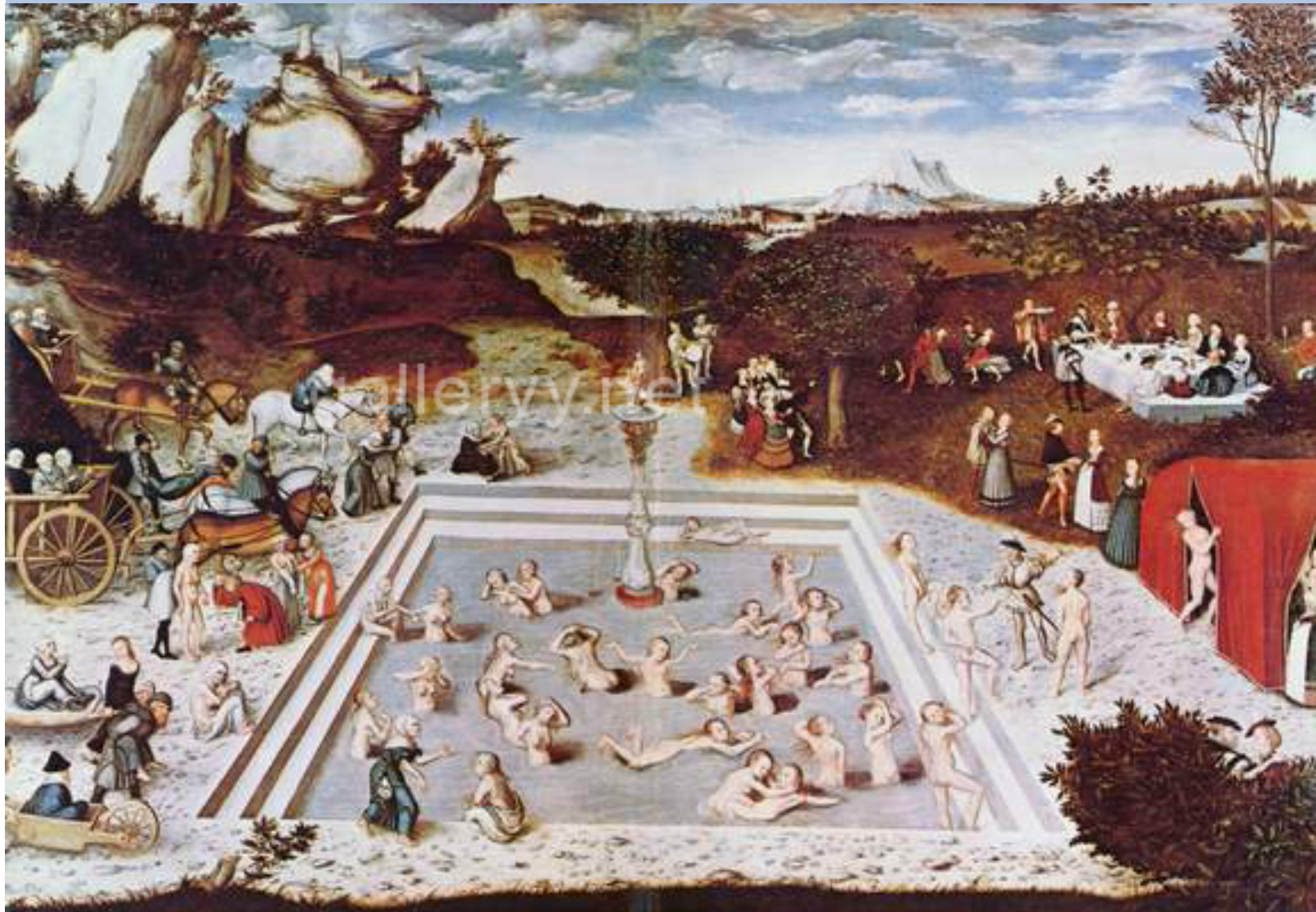


Münchener Rück
Munich Re Group

Regenerative Medizin = Jungbrunnen

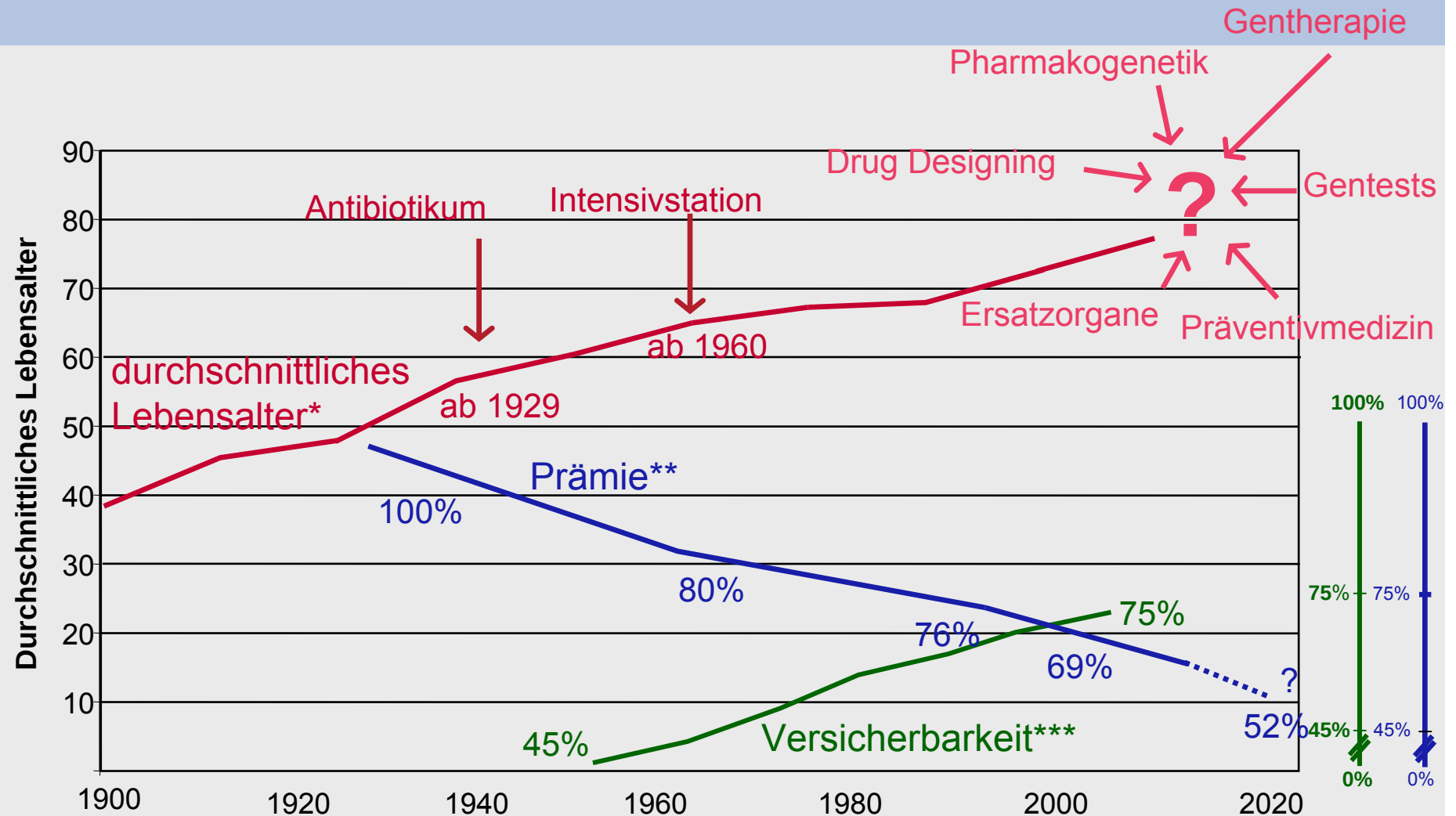


Münchener Rück
Munich Re Group



Cranach d.Ä. 1546 Der Jungbrunnen

Medizinischer Fortschritt und Lebensversicherung



* Frauen in Deutschland

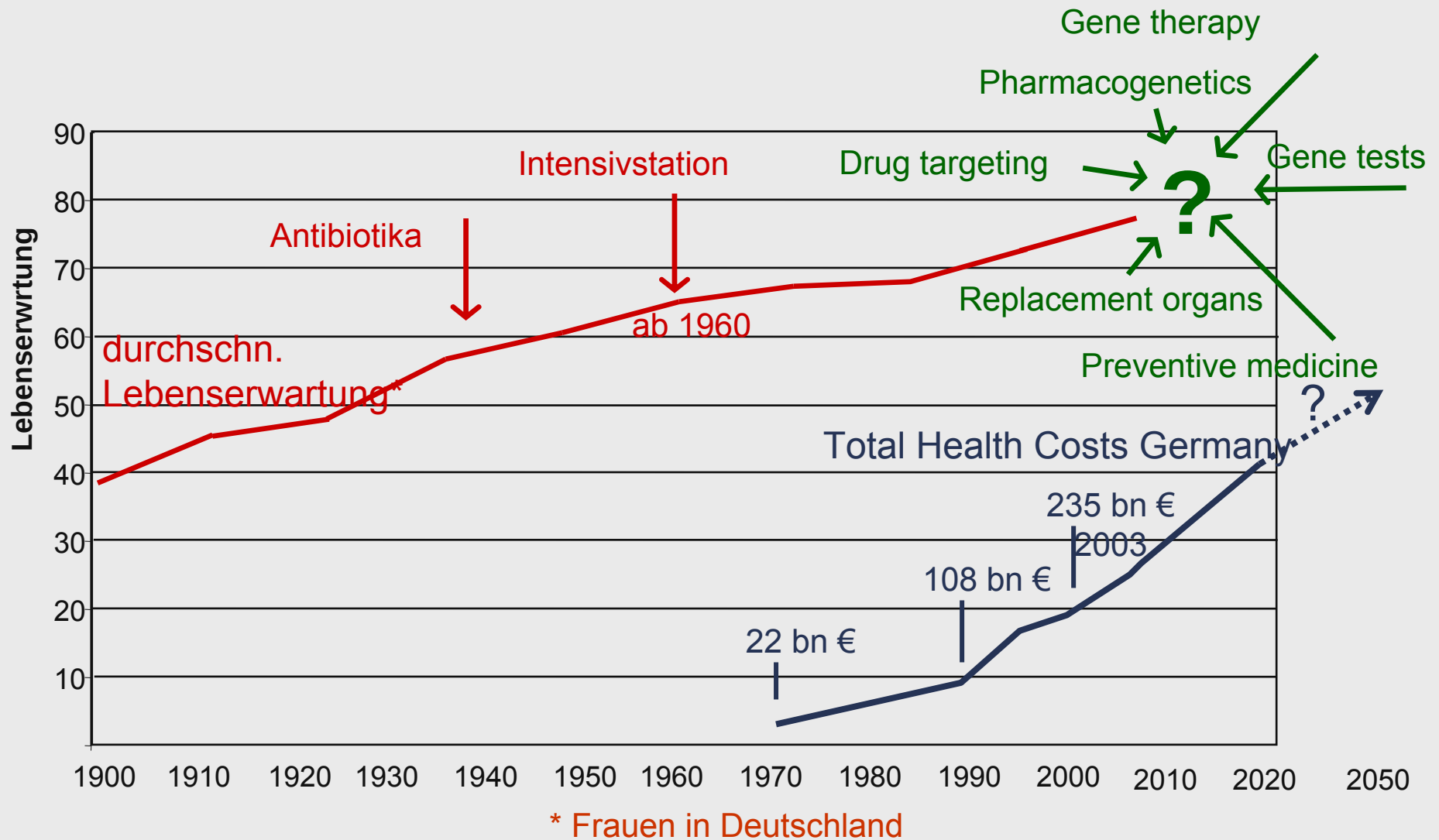
** Risikolebensversicherung 40 Jahre weiblich

*** Anteil der KHK-Patienten, die versicherbar sind

Medizinischer Fortschritt und Krankenversicherung



Münchener Rück
Munich Re Group



Ihre Fragen bitte

Dr. Joachim Bürger

jbuerger@munichre.com

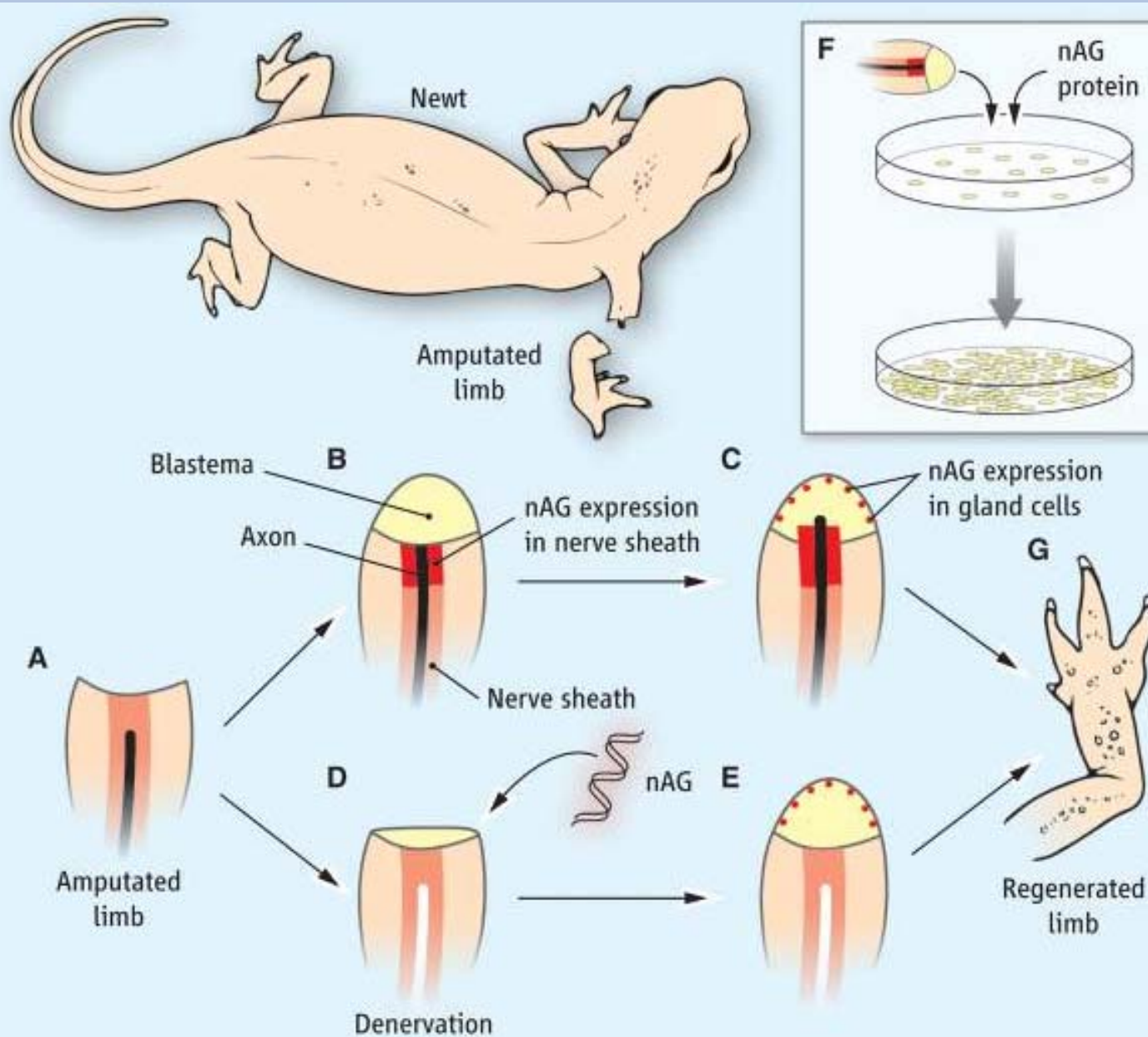


Münchener Rück
Munich Re Group

Nachwachsende neue Glieder beim Wirbeltier



Münchener Rück
Munich Re Group



Fazit

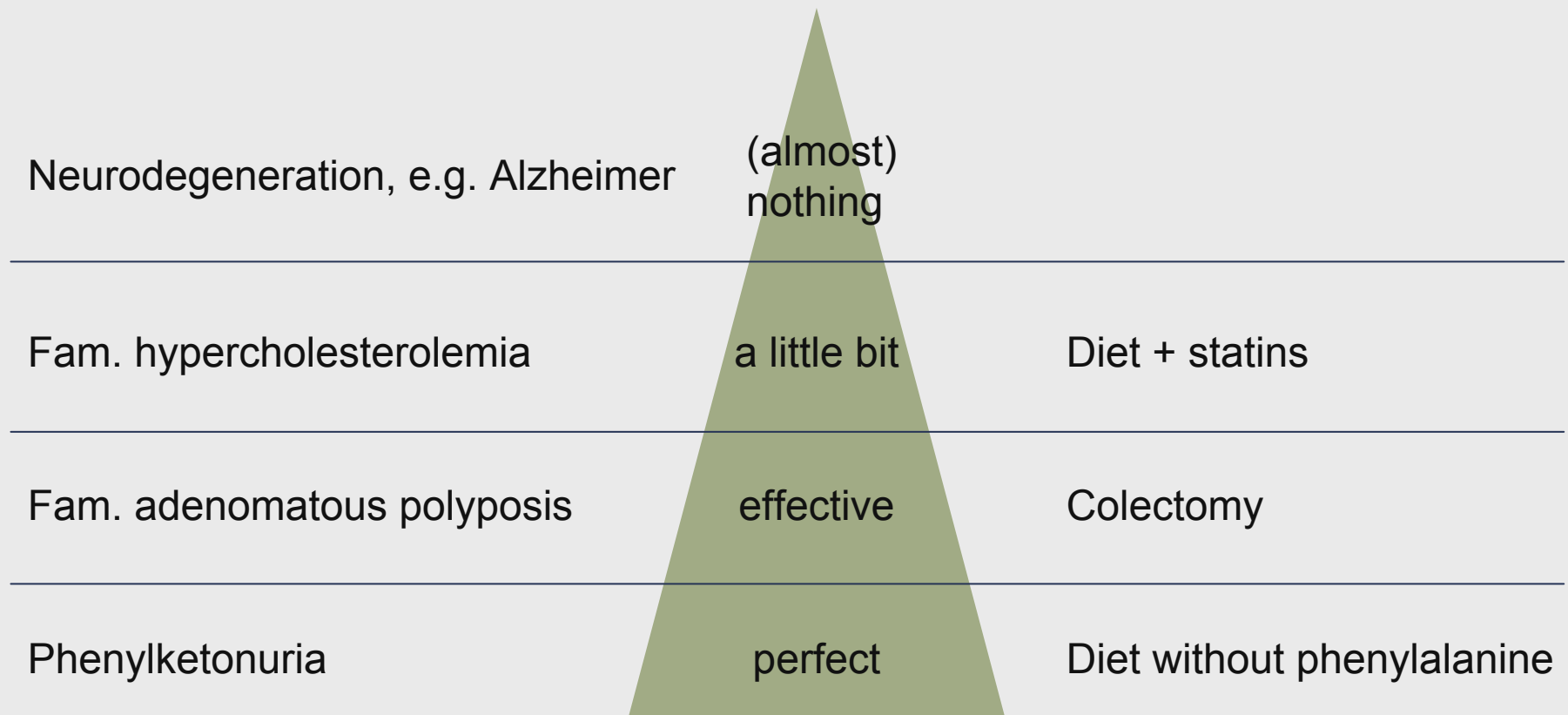


Münchener Rück
Munich Re Group

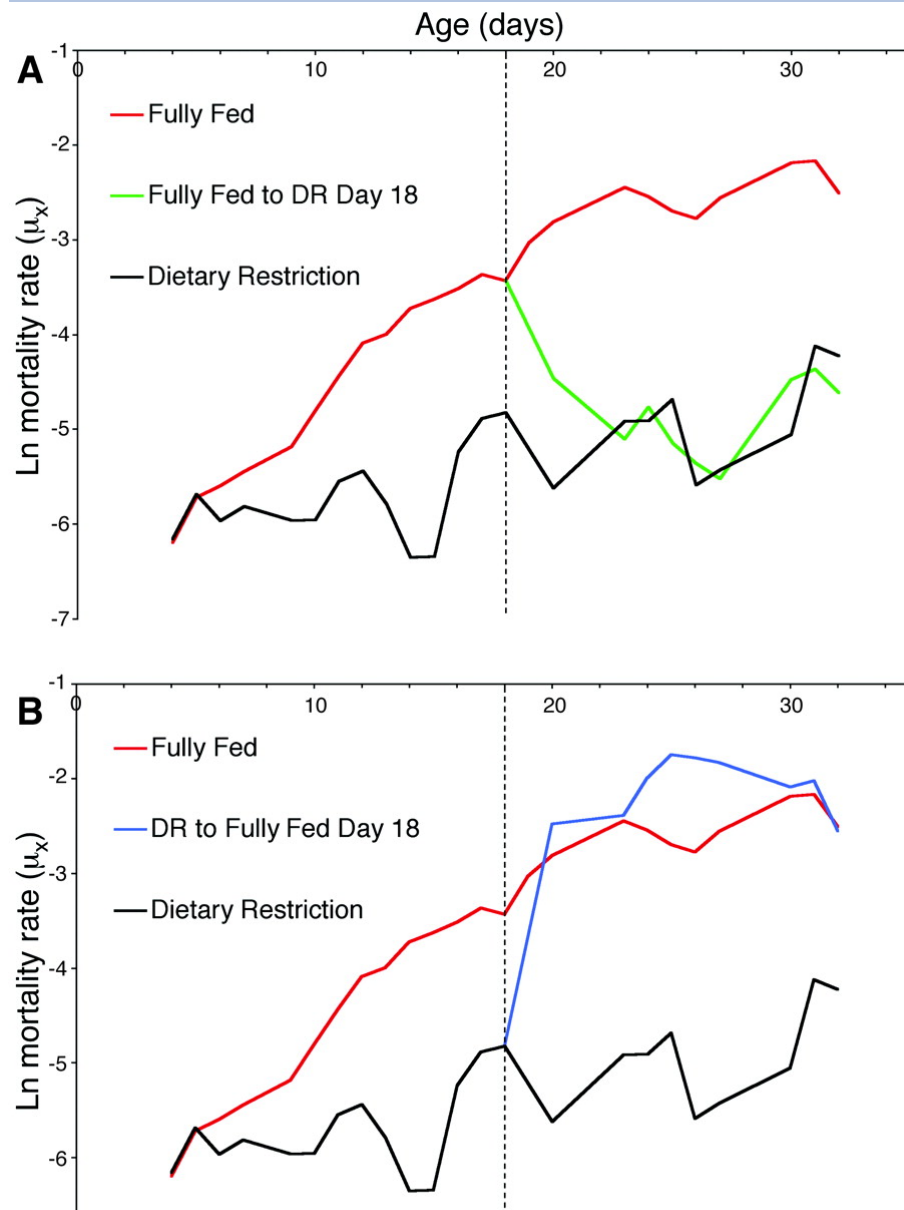
Anscheinend viele ungünstige und wenige günstige Genvarianten



Münchener Rück
Munich Re Group



Age-specific mortality rates of male *Drosophila* in response to the instigation or removal of a DR regime.



The dotted vertical line represents the switch day.

(A) Flies switched from full feeding to DR at day 18 showed a rapid and complete reduction in mortality. Within 48 hours, subsequent mortality was indistinguishable from those of flies subjected to DR throughout adulthood: $P = 0.76$, risk ratio = 1.04. After the switch, fully fed and DR flies differed significantly in mortality: $P < 0.0001$, risk ratio = 0.297.

(B) In the reciprocal switch from DR to fully fed conditions at day 18, mortality rates rapidly increased. Subsequent mortality was higher in the switched flies than in the fully fed control flies: $P = 0.0007$, fully fed control $n = 322$, switch $n = 327$, risk ratio = 1.167. This experiment was terminated on day 32.

W. Mair et al., Science 301, 731-733 (2003)
Published by AAAS