

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Institut für Biowissenschaften

Fachgebiet: *Tierphysiologie*

Betreuer: Dr. Shahaf Peleg

Benedikt Gille

(e-mail: benedikt.gille@gmail.com)

Two giant polygenic mouse strains as models to study longevity and aging interventions

Deutsche Zusammenfassung

Im biologischen Sinne ist Alterung die fortschreitende Akkumulation von Defiziten und der Funktionsverlust, die auf allen Ebenen der biologischen Organisation auftreten kann, von DNA-Molekülen bis hin zu ganzen Populationen. Im Laufe der Geschichte haben die Menschen stets versucht, die Alterung von Lebewesen zu definieren und rationalisieren, um ihre allmählich abnehmende biologische Fitness von der chronologischen Zeit zu entkoppeln und den Alterungsprozess zu verlangsamen, zu stoppen oder sogar umzukehren. Mit dem Aufkommen der modernen Wissenschaften begannen Forschende, mithilfe von empirischen Methoden die den biologischen Alterungsprozessen zugrunde liegenden Mechanismen zu ergründen, das biologische Alter messbar zu machen und verschiedene Ansätze zu entwickeln, in diese Mechanismen einzugreifen.

In den vergangenen 100 Jahren Tiermodelle eine wichtige Rolle in der Erforschung grundlegender Merkmale des Alterns gespielt. Insbesondere Mäuse vereinen dabei viele Eigenschaften, die sie für die Grundlagenforschung und präklinische Forschung geeignet machen, wie z.B. eine einfache Handhabung, kurze Generationszeiten, schnelles Wachstum und eine genetische sowie physiologische Nähe zum Menschen. Allerdings haben sich bestimmte Forschungsergebnisse, die auf Inzuchtmausstämmen und Stämmen mit monogenen Phänotypen basieren, als nicht auf den Menschen übertragbar oder nicht reproduzierbar erwiesen.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden die Phänotypen von zwei Zuchtmausstämmen, der Titan (DU6) und Rock (DU6P), untersucht, um Art und Verlauf ihrer Alterung zu beschreiben. Diese Dummerstorfer Mauslinien sind das Ergebnis von Langzeit-Selektionsauszuchten. Titan-Mäuse werden im Alter von sechs Wochen selektiv auf Körpermasse gezüchtet, während Rock-Mäuse im Alter von sechs Wochen selektiv auf hohen Körperproteingehalt gezüchtet wurden. Nach Jahrzehnten der selektiven Zucht weisen beide Stämme ein schnelles und großes Körperwachstum aus, haben aber eine stark verkürzte Lebensdauer.

Aufgrund ihres relativ vielfältigen genetischen Hintergrunds und der polygenen Ausprägung ihrer Linien-spezifischen Merkmale haben sie das Potential, als Modelltiere die

Übertragbarkeit und Reproduzierbarkeit von Daten aus Tierversuchen zu verbessern. Beide Stämme zeigen Anzeichen der Alterung, bevor sie sterben, sowohl auf zellulärer Ebene als auch auf der Ebene der äußerlichen Erscheinung und des Verhaltens, und sie reagieren auf eine Ernährungsintervention sowohl mit einer Verlängerung der Gesundheitsspanne als auch der Lebensdauer. Zusammen mit Erkenntnissen aus Studien früherer Generationen wurde die potenzielle Nutzung dieser Mausstämmen als Modelle für die Alterung untersucht. Zusätzlich wurde die Lebensdauer der Titan-Mäuse durch eine senolytische Behandlung verlängert, deren Wirkungsweise nicht mit den kanonischen Mechanismen übereinstimmt.

Der Alterungsphänotyp der Titan-Mäuse und ihre positive Reaktion auf Alterungsinterventionen können alternativ auch durch eine Abmilderung ihrer deutlichen Adipositas erklärt werden, von der bekannt ist, dass sie in verschiedener Hinsicht einem Alterungsprozess ähnelt. Im Vergleich dazu sind Rock-Mäuse schlank und zeigen Anzeichen eines gesunden Stoffwechsels, was eine zugrunde liegende Stoffwechselerkrankung weniger wahrscheinlich macht. Dennoch kann die chronische Entzündung der Rock-Mäuse auf andere Grunderkrankungen wie Krebs oder Autoimmunerkrankungen hindeuten, die in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden konnten. Die hier untersuchten Mausstämmen besitzen ein hohes Potenzial als Instrumente in der Alterungsforschung. Dennoch sind tiefergreifende Untersuchungen notwendig, um mögliche Grunderkrankungen abzuklären, die mit den Alterungsmechanismen wechselwirken könnten, bevor die Mauslinien als Modelltiere eingesetzt werden können.

Die adipöse Mauslinie Titan veranschaulicht die Wechselbeziehung zwischen Fettstoffwechsel und Alterung. Lipide haben zahlreiche kanonische Funktionen in Organismen, aber die Zusammensetzung und der Stoffwechsel von Lipiden unterliegen auch alterungsbedingten Veränderungen. Dies macht Lipide zu entscheidenden Komponenten der alterungsfördernden Kräfte, was Alterungsmechanismen direkt mit klinisch relevanten Folgen des Alterns in Verbindung setzt. Diese Dissertation skizziert das wachsende Verständnis der Bedeutung von Lipiden für biologische Alterungsprozesse und die Anwendung dieses Verständnisses zur Entwicklung von Interventionen gegen das Altern.

Englisch Zusammenfassung

Biological aging is the progressive accumulation of deficits and loss of function across all levels of biological organization, from DNA molecules to entire populations. Throughout history, humans have sought to define and rationalize aging, striving to uncouple their gradual decline in fitness from chronological time, and to slow, stop, or even reverse the process. With the emergence of modern sciences, researchers started to use empirical methods to elucidate the underlying mechanisms of biological aging processes, find metrics to measure biological age, and develop different approaches to intervene.

In the past approximately 100 years, murine model organisms have played a significant role in understanding fundamental features of aging. In particular, mice incorporate many characteristics favorable for basic and preclinical research, such as easy handling, short generation time, quick growth and genetic and physiological proximity to humans. However,

certain results of research based on inbred mouse strains and strains with monogenic phenotypes have shown not to be translatable to humans or not being reproducible.

This thesis characterized the aging phenotypes of two outbred mouse strains, the Titan (DU6) and the Rock (DU6P) strain, to outline their aging trajectory and properties. These Dummerstorf mouse strains are the result of long-term selective outbreeding. Titan mice are selectively bred for body mass at the age of six weeks, while Rock mice were selectively bred for high body protein content at the age of six weeks. After decades of selective breeding, both strains are fast growing and reach large body sizes while having substantially shortened lifespans.

Due to their relatively diverse genetic background and the polygenic manifestation of their strain-specific traits, Titan and Rock mice have the potential to be used as model organisms to improve translatability and reproducibility of experiments. Both strains show signs of aging before dying, on a cellular level as well as on the level of habitus and behavior and respond to dietary intervention with a health- and lifespan extension. Together with findings of studies on previous generations, the potential utilization of these mouse strains as models for aging was explored. Additionally, senolytic treatment was tested on Titan mice to evaluate its impact on aging markers and overall lifespan. Indeed, the lifespan of Titan mice was extended by a senolytic treatment, the mode of action of which did not correspond with its canonical mechanisms.

The aging phenotype of Titan mice and their positive response to aging interventions can alternatively be explained by an attenuation of their severe obesity, which is a known phenocopy of aging. In comparison, Rock mice are lean and show signs of metabolic health, making an underlying metabolic disease less likely. Still, the chronic inflammation of Rock mice can hint towards other underlying conditions, such as cancer syndromes or autoimmune diseases, which could not be ruled out during this study. These strains offer valuable potential as resources in aging research. Nevertheless, more in-depth research is required to clarify any underlying conditions that might interfere with aging mechanisms before their effective utilization as research models.

The obese Titan strain exemplifies the interconnectivity of lipid metabolism and aging. Lipids have numerous canonical functions in organisms, but the composition and metabolism of lipids are subject to age-dependent alterations. This makes lipids crucial components of the promotive forces of aging, directly linking aging mechanisms to clinically relevant aging consequences. This thesis outlines the growing understanding of the importance of lipids for biological aging processes and the application of this understanding to develop aging interventions.