

# **Gutachterliche Zusammenschau von Forschungsergebnissen (von 1929 bis 2019)**

Exposé-Titel:

## **Spermidin bei Tier, Pflanze und Mensch**

**Wirkungen, Metabolismus, Toxikologie, etc.**

**November 2019**

**Erstellt von**

**A.o. Univ. Prof. Dr. med. Wilhelm MOSGÖLLER**

**Inst. f. Krebsforschung, Klinik Innere Medizin-I**

**der Medizinischen Universität Wien**

**Borschkegasse 8a, 1090 Wien, Österreich**

### **Zustelladresse:**

Prof. Dr. Wilhelm Mosgöller, Hahngasse 16/14, 1090 Wien

Wien, am 22. November 2019

## Zusammenfassung

Spermidin ist lebenswichtig für alle Lebewesen mit einem Zellkern (Eukaryonten, Pflanzen und Tiere).

Das Molekül ist seit ca. 100 Jahren bekannt (Dudley *et al.* 1927). Seit ca. 40 Jahren wird intensiv an Spermidin geforscht. Einschlägige Datenbanken (Medline) enthalten bis zu 13.000 Berichte über spezifische Forschung an Bakterien, Hefen, Labormodeltieren bis hin zum Menschen. Unter dieser großen Zahl an Forschungsberichten befinden sich ca. 60 klinische Studien - also Studien zum Wirknachweis am Menschen. Viele zu erwartende Wirkungen am Menschen können plausibel aus Forschung zu den zellulären Wirkmechanismen abgeleitet werden.

Die basalen Zellwirkungen von Spermidin sind gut erforscht. Im Vordergrund stehen anti-oxidative und Autophagie-stimulierende Wirkungen (Zell-Selbstreinigung, Zellerneuerung). Unter Autophagie versteht man die Beseitigung und das Recycling von nicht mehr benötigten Zellbestandteilen. Im übertragenen Sinn kann man es als „Müllabfuhr-Funktion“ der Zelle und Selbstrestaurations-Prozess auffassen. Beide basale Wirkungen zusammen – anti-oxidativ und Autophagie-Förderung - begründen den Ruf als „*anti-aging*“ Mittel.

Spermidin ist in vielen Lebensmitteln von Natur aus enthalten. Die Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Spermidin-Supplementation - auch in hohen verabreichten Dosen - ist gewährleistet. Die Verarbeitung von Spermidin aus der Nahrung und der Abbau werden physiologischerweise über mehrere Mechanismen reguliert. Abbauprodukte werden laufend durch die Niere ausgeschieden, bei normaler Nierenfunktion sind toxische Effekte ausgeschlossen. Bei chronischem Nierenschaden können oxidierte und toxische Abbauprodukte (Acrolein) entstehen, deren Relevanz für die Gesundheit einer vertieften Recherche bedürfte.

Bei Pflanzen (z.B. Weizen) erhöht eine Düngung mit Spermidin nicht nur den Spermidin Gehalt der jeweiligen Pflanze, sondern steigert die Stress-Resistenz, erhöht die Robustheit, und verbessert den Ertrag.

Setzt man Spermidin bereits ab der Keimung zu, fördert dies die Samenstärke und das Wachstum, und es finden sich hohe Spermidin-Konzentrationen in den Zubereitungen aus den Keimlingen. Beim Verzehr führen die Enzyme aus den Keimlingen zu einer Verbesserung der Verdauungssituation insgesamt, und die Faser-Bestandteile bewirken einen so genannten Retard Effekt bei der Spermidin-Resorption. Dieser Retard Effekt trägt zu einer verbesserten Spermidin-Ausbeute bei, und erhöht - im Vergleich zur Gabe der Reinsubstanz - die erreichten durchschnittlichen Spermidin-Serumwerte.

Für die humane Supplementationstherapie gibt es viele plausible und belegte Anwendungsbereiche. Die meisten, wenn nicht alle Anwendungen basieren auf der anti-oxidativen Wirkung und der hinreichend erforschten Autophagie-Stimulation, welche die Besserung von altersbedingten Krankheiten und verbesserte Zell und Organfunktion erklärt.

Die spezifische Forschung fokussiert auf:

- Herz-Kreislauf; Schutz vor Herzalterung, verbesserte diastolische Funktion, verbesserte linksventrikuläre Elastizität, Mitochondrien-Funktion, Umkehr von alters-assoziiertes Gefäßsteifigkeit, positive Wirkung auf atherosklerotische Plaques, Reduktion von Bluthochdruck. Beim Menschen erklärt all dies die beobachtete verringerte Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- metabolisches Syndromen; Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes  
Im Tierversuch vermindert Spermidin die Gewichtszunahme und die Begleiterkrankungen der Adipositas durch Autophagie-Induktion im Fettgewebe.
- Neuroprotektive Wirkungen; werden hauptsächlich durch die Autophagie induzierende Wirkung vermittelt. Im Tierversuch schützt Spermidin vor Neurodegeneration und Gedächtnisverlust, bremst die Demenzentwicklung.
- Verlängerung der Lebenszeit

## Executive summary

Spermidine is a vital substance for all living beings with a cell nucleus (eukaryotes, plants and animals).

The molecule has been known for about 100 years (Dudley et al., 1927), and has been extensively studied in the last 40 years. Relevant databases (e.g. Medline) contain up to 13,000 entries, ranging from research-reports on bacteria, yeasts, laboratory animals to humans. Among these large numbers of research reports there are about 60 clinical studies on humans.

The basal cell effects of spermidine are well understood. The most important are anti-oxidative effects and autophagy-stimulation (cell renewal). Autophagy means the removal and recycling of unneeded cell components. In the figurative sense, it can be considered a "garbage disposal function" to promote the cells "self-rejuvenation". Both basal effects - antioxidant and autophagy – establish and underline the designation as an "anti-aging" mediator.

Spermidine is part of many foods and can be considered safe, also spermidine supplementation in high doses administered - is safe. The uptake and degradation are regulated physiologically by several interchangeable mechanisms. Degradation products are constantly excreted through the kidneys. Given normal renal function toxic effects are excluded. Chronic kidney damage results in oxidized and toxic degradation products (acrolein) whose relevance to health would require in-depth research.

In plants (e.g., wheat), added spermidine not only increases the spermidine content of the particular plant, but also increases stress resistance and increases robustness and yield. In semen spermidine promotes germination and produces stronger seedlings. When seedlings with high spermidine content are consumed (e.g., ground wheat seedlings), the enzymes of the seedlings result in an overall improvement in digestion, and the fibre components cause a sustained-release (retard-effect). This sustained-release contributes to an improved spermidine bioavailability and - compared to intake of the pure substance - leads to higher average spermidine serum levels.

There are many plausible and proven uses for human supplementation therapy, most if not all are based on the anti-oxidant activity and autophagy stimulation.

The specific research focuses on:

- Protection against cardiac aging, improved diastolic function, improved left ventricular elasticity, mitochondrial function, reversal of age-associated vascular stiffness, positive effect on atherosclerotic plaques, reduction of hypertension  
All of these observations corroborate the finding in humans of a decreased incidence of cardiovascular disease.
- Positive effect on metabolic syndromes, obesity and type 2 diabetes  
In animal studies spermidine reduces weight gain and concomitant obesity by autophagy induction in adipose tissue.
- Neuroprotective effects are mainly due to the autophagy induction, spermidine protects against neurodegeneration and memory loss, slows dementia development
- Increase of life-time

## Inhaltsverzeichnis

1	Recherchierte Datenbanken zu „Spermidin“ .....	6
2	Was ist Spermidin? .....	7
2.1	Bezeichnungen im Umlauf (Synonyme) .....	7
2.2	Chemische Eckdaten .....	8
2.3	Quellen / Vorkommen .....	8
2.4	Aufnahme in den Körper .....	8
2.5	Stoffwechsel, Homöostase .....	9
3	Wirkungen auf Zellebene .....	10
3.1	DNA-schützend .....	10
3.2	Zellwachstum .....	10
3.3	Anti-oxidative Wirkung .....	10
3.4	Autophagie-fördernd .....	10
4	Spermidin in Pflanzen (Schutz- und Dünge-Eigenschaften) .....	11
4.1	Physiologische Wirkungen .....	11
4.2	Zugeführtes Spermidin als Pflanzen-Dünger .....	12
4.2.1	Weizen .....	12
4.2.2	Weitere Nutzpflanzen .....	13
4.2.3	Forschung an Model-Pflanzen .....	13
5	Toxizität und Sicherheit .....	13
5.1	Höchstmengen .....	14
5.2	Sonderfall chronische Nierenerkrankung .....	14
5.3	Sicherheitsaspekte bei Nahrungsergänzung .....	15
6	Wirkung-im-Organismus .....	15
6.1	Herz und Kreislauf .....	15
6.2	Neurologie .....	17
6.2.1	Kognitive Fähigkeiten .....	17
6.2.2	Neurodegeneration & Autophagie .....	17
6.3	Lebensverlängerung (Longevity) .....	18
6.4	Lunge .....	18
6.5	Tumor-Erkrankungen .....	19
7	Zitierte Literatur .....	20

# 1 Recherchierte Datenbanken zu „Spermidin“

## ChemIDplus

URL: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/0000124209>

ChemIDplus ist ein frei zugängliche Such-Plattform welche Informationen zur Struktur und Nomenklatur bereithält, für die Identifikation chemischer Substanzen die in Datenbanken zu denen Forschungsergebnisse in der US-amerikanischen National Library of Medicine (NLM) oder dem TOXNET®-System gelistet sind.

## DrugBank,

URL: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB03566>

Die DrugBank Datenbank ist eine Informationsquelle für Bioinformatik und Chemie-Informatik, welche detaillierte Daten zur chemischer Struktur mit pharmakologischen und pharmazeutischen Daten mit Zielstrukturen in Verbindung bringt (z.B. Sequenz, Struktur, Metabolismus).

## EPA Chemicals under the TSCA,

Eintrag für Spermidin: 1,4-Butanediamine, N1-(3-aminopropyl)

URL: <https://www.epa.gov/chemicals-under-tsca>

Die US-amerikanische Datenbank EPA Chemicals (Toxic Substances Control Act; TSCA) ist eine Sammlung von Informationen zu chemischen Substanzen, dessen Regulierung in den USA durch den TSCA passiert. Die Datenbank enthält nicht vertrauliche Inhalte des „TSCA Chemische Substanzen Inventars“, sowie Informationen und Richtlinien zur akuten Exposition.

## EPA DSSTox

URL: <https://www.epa.gov/privacy/privacy-act-laws-policies-and-resources>

Spezifische URL: <https://comptox.epa.gov/dashboard/DTXSID4036645>

Die Datenbank DSSTox liefert Informationen und die Originalliteratur zu chemischen Substanzen um Aussagen zur Toxikologie einer Substanz treffen zu können.

## European Chemicals Agency (ECHA)

URL: <https://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice>

Bezeichnung der eingetragenen Substanz : 4-azaocetamethylenediamine

<https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.004.264>

Die European Chemicals Agency (ECHA) ist eine Institution der Europäischen Union, welche in Europa als regulierende Behörde für alle Chemie relevante Legislativen im Sinne der menschlichen Gesundheit und der Umwelt wie auch Innovation und Wettbewerb fungiert.

## Human Metabolome Database (HMDB)

<http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0001257>

Die Kanadische Human Metabolome Database (HMDB) ist eine frei zugängliche Datenbank mit detaillierter Charakterisierung kleiner Moleküle und deren Metabolite die im menschlichen Körper auffindbar sind.

## 2 Was ist Spermidin?

Spermidin, Spermin und Putrescin sind natürliche - eng verwandte - Polyamine. Im Organismus kann jedes dieser drei Polyamine leicht in ein jeweils anderes überführt werden. Alle interagieren mit unterschiedlichen intrazellulären und extrazellulären Säureresten, einschließlich Nucleinsäuren (z.B. DNA), Phospholipiden, sauren Proteinen, carboxyl- und sulfathaltigen Polysacchariden, etc. Aufgrund dieser Funktions-Vielfalt sind verschiedenste Wirkungen im Organismus möglich und werden beforscht (Guerra *et al.* 2016).

Die wichtigsten biologischen Prozesse betreffen Zellwachstum, Zelldifferenzierung, und antioxidative Eigenschaften (Munoz-Esparza *et al.* 2019) und die so genannte Autophagie (Zellerneuerung). Die anti-oxidative und entzündungshemmende Wirkung von Polyaminen spielt eine Rolle bei der Vorbeugung von chronischen Krankheiten wie beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder neurodegenerativen Prozessen.

Zugeführtes Spermidin kann aus dem Darm (Nahrung) aufgenommen werden, so wie jenes das im Darm von Darmbakterien produziert wird. Zelluläre Mechanismen regulieren den schrittweisen Abbau und die Ausscheidung (Thomas & Thomas 2001), die hauptsächlich über die Niere erfolgt.

### 2.1 Bezeichnungen im Umlauf (Synonyme)

Spermidin und die verwandten Polyamine sind seit Jahrzehnten bekannt. Sie sind Gegenstand verschiedener Forschungsfelder. Je nachdem, ob es sich um chemische, toxikologische, oder biologisch-klinische Datenbanken handelt werden in den einschlägigen Datenbanken unterschiedliche Bezeichnungen (Synonyme) verwendet:

- Spermidin
- 1,4-Diaminobutan, N-(3-aminopropyl)-
- 1,5,10-Triazadecan
- 4-04-00-01300 (Beilstein Handbook Reference)
- A13-26636
- BRN 1698591
- EINECS 204-689-0
- UNII-U87FK77H25

### Chemisch Systematische Bezeichnungen sind

- 1,4-Butan-Diamin, N-(3-aminopropyl)-
- 1,4-Butan-Diamin, N1-(3-aminopropyl)-
- 4-Azaoctamethylen-Diamin

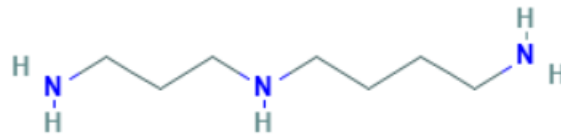
## 2.2 Chemische Eckdaten

CAS Nr. 124-20-9

Chemische Summenformel.  $C_7H_{19}N_3$

Molekular Gewicht: 145.25 g/mol

Chemische Struktur: aliphatische Kette



### Hitzebeständigkeit:

Spermidin ist wie alle basisch reagierenden Monoamine sehr hitzebeständig und wird deshalb auch beim Kochen (Zubereitung von Speisen) nicht zerstört. Es ist in einem weiten pH-Bereich von pH 5 bis pH 11 chemisch stabil und physiologisch wirksam (Beutling 1996).

### Eng verwandte Substanzen:

- Putrescine (PubChem CID: 1045)
- Spermidine (PubChem CID: 1102)
- Spermine; Spermine (PubChem CID: 1103)

## 2.3 Quellen / Vorkommen

Neben der körpereigenen Synthese sind Lebensmittel und das Darm-Mikrobiom die wichtigste Quelle. Polyamine können in allen Arten von Lebensmitteln in einem weiten Konzentrationsbereich vorkommen. Das Haupt-Polyamin in pflanzlichen Produkten ist Spermidin. Eine bekannt gute pflanzliche Quelle für Spermidin sind Weizenkeimlinge.

Die tägliche Aufnahme von Polyaminen unterscheidet sich, je nach verfügbaren Schätzungen. Es gibt keine Empfehlungen für den täglichen Bedarf (wie etwa bei Vitaminen), aber in Phasen des schnellen Zellwachstums (z.B. in der Neugeborenenperiode) ist der der Bedarf hoch. Säuglinge beziehen Spermidin aus der Muttermilch, die Konzentration korreliert mit Nahrungsaufnahmen seitens der Mutter (Atiya Ali *et al.* 2014). Mit zunehmendem Alter nimmt die Eigensynthese ab (Munoz-Esparza *et al.* 2019), ein Umstand der die Zufuhr durch Nahrungsergänzungsmittel rechtfertigen kann.

## 2.4 Aufnahme in den Körper

Nach der enteralen Aufnahme wird Putrescin zu 80 % enzymatisch metabolisiert und hauptsächlich zu Aminosäuren abgebaut. Spermidin und Spermin bleiben zu 75 % in ihrer ursprünglichen Form (Bardocz *et al.* 1995).

In Bakterien wie E. Coli wurden drei genetische definierte spezifische proteinbasierte Transportsysteme identifiziert (Igarashi *et al.* 2001).



Die Situation beim Menschen ist anders gelagert. Extern zugeführtes Spermidin wird im Darm aufgenommen, schon kurz nach einer Mahlzeit verschwindet der Großteil der Polyamine aus dem Darm-Inneren. Der molekulare Mechanismus, wie die Aufnahme von extern zugeführten Polyaminen aus dem Darm ins Blut erfolgt ist nicht endgültig geklärt. Sie erfolgt durch passive Diffusion aus dem Zwölffingerdarm und Dünndarm-Innerem. Ein alternative Weg ist, dass Polyamine von normalen und neoplastischen Epithelzellen der Darmschleimhaut durch einen streng regulierten und vermutlich aktiven Transportprozess aufgenommen werden (Milovic 2001).

Auch spätere Arbeiten wie die von Nilsson & Persson (2019) beschreiben Hinweise, dass Spermidin über zellspezifische Mechanismen aufgenommen wird. Möglicherweise erfolgt die Aufnahme in die menschliche Zelle durch die so genannte Endozytose - also durch Einstülpfen der Zellmembran-Region an die sich das Spermidin angelagert hat.

## **2.5 Stoffwechsel, Homöostase**

Im Metabolismus der Polyamine werden zwei Hauptwege unterschieden. Einmal können die spezifischen Polyamine (Putrescin, Spermidin, Spermin) durch einfachen Umbau aus dem jeweils anderen entstehen (Interkonversion). Der zweite Weg wäre der sogenannte terminale Polyamin-Katabolismus. Im katabolen Weg wird Spermin zu Spermidin und Spermidin zu Putrescin abgebaut. Dies erfolgt über Acetylierung (enzymatische Essigsäureübertragung) auf ein Stickstoffmolekül an der N<sub>1</sub>-Position, gefolgt von einer oxidativen Spaltung. Durch die oxidative Desaminierung einer primären Aminogruppe kann jedes Zwischenprodukt des Umwandlungszyklus in ein Aldehyd umgewandelt werden, welches weiter zu einer Aminosäure oder einem Gamma-Lactam oxidiert wird. Alle Produkte des terminalen Katabolismus sowie bereits die acetylierten Polyamine sind Harnausscheidungsprodukte (Seiler 1990).

Zelluläre Polyaminkonzentrationen unterliegen verschiedensten Regulationsmechanismen, wie die Synthese aus Amino-Säuren Vorstufen, zelluläre Aufnahmemechanismen die Polyamine aufnehmen, welches aus der Nahrung oder von intestinalen Mikroorganismen stammt. Polyamine werden auch Schritt für Schritt degradiert und ausgeschieden (Thomas & Thomas 2001).

Das Hauptorgan für die Ausscheidung von Acetyl-Spermidin und den Abbauprodukten ist die Niere.

Die Homöostase von Polyaminen in Säugetierzellen wird durch ein komplexes Netzwerk von Regulationsmechanismen erreicht, die die Synthese und den Abbau sowie den Membrantransport von Polyaminen beeinflussen. Polyamine sind in allen lebenden Zellen allgegenwärtig. Die zelluläre Konzentration wird durch drei Systeme erhalten 1.) Synthese, 2.) Katabolismus (Abbau) und 3.) Ausscheidung.

Die Schlüsselenzyme auf dem Polyamin-Biosyntheseweg werden stark durch so genannte Rückkopplungsmechanismen auf verschiedenen Ebenen reguliert. Das Enzym SSAT (Spermidin / Spermin-N1-Acetyltransferase) ist ein entscheidendes Enzym für den Abbau und die Ausscheidung von Polyaminen. Es wird ebenfalls stark durch Polyamine - also durch Rückkopplung - reguliert. Ein zellulärer Überschuss an Polyaminen induziert SSAT sehr schnell, was zu einem erhöhten Abbau und zur Ausscheidung führt. Darüber hinaus trägt der aktive Transport von extrazellulären Polyaminen in die Zelle zur Homöostase von zellulären Polyaminen bei. Der Mangel an zellulären Polyaminen induziert nahezu unmittelbar eine

erhöhte Aufnahme von exogenen Polyaminen, wohingegen ein Überschuss an Polyaminen den Polyamintransport herunterreguliert (Persson 2009; Perez-Leal & Merali 2012).

## **3 Wirkungen auf Zellebene**

### **3.1 DNA-schützend**

Eine der Eigenschaften von Spermidin ist die Bindungsfreudigkeit zu Säurestrukturen, darum hat es eine ausgeprägte Affinität zur DNA (Ross *et al.* 1991). Die DNA-schützende Wirkung aufgrund des anti-oxidativen Effekts ist lange bekannt (Khan *et al.* 1992), dies schließt DNA-Schäden mit ein, die durch umweltbedingte Strahlung entstehen (Shigematsu *et al.* 1994; Spothem-Maurizot *et al.* 1995; Sy *et al.* 1999; Warters *et al.* 1999), oder auch durch radioaktive gamma-Strahlung (Douki *et al.* 2000). Der DNA-Schutz durch Polyamine entsteht durch einen spezifischen Mechanismus (D'Agostino *et al.* 2006; Iacomino *et al.* 2012), und besteht daher zusätzlich zur klassischen so genannten Glutathion-Schiene (Rider *et al.* 2007).

In ihrem Review beschreiben von Deutsch *et al.* (2005) das Potential der anti-oxidativen und DNA schützenden Wirkung für Piloten die aufgrund Ihres Arbeitsplatzes bei Langstreckenflügen erhöhter kosmischer Strahlung ausgesetzt sind.

### **3.2 Zellwachstum**

Die direkte Bindung von Polyaminen an DNA und ihre Fähigkeit, DNA-Protein-Wechselwirkungen zu modulieren, sind für die molekularen Mechanismen der Polyaminwirkung bei der Zellproliferation wichtig (Thomas & Thomas 2001). Dies betrifft allerdings die normale Zellregeneration, wie auch das Wachstum bestehender Tumorzellen.

Die duale Wirkung, einerseits Zellwachstum-förderung und andererseits „Förderung von Zelltod (Apoptose) ist nicht hinreichend verstanden. Sie könnte teilweise durch die Produktion von Wasserstoffperoxid während des Polyamin-Abbaus (Katabolismus) vermittelt werden. Darüber hinaus könnte die Eigenschaft von Polyaminen, nämlich DNA-Protein und Protein-Protein-Wechselwirkungen zu verändern, sich störend auf zelluläre Funktionen auswirken (Thomas & Thomas 2001).

### **3.3 Anti-oxidative Wirkung**

Wie schon im Abschnitt 3.1-DNA-schützend angesprochen, ist eine der wesentlichen Grundwirkungen, welche den DNA-Schutz vermittelt, die anti-oxidative Wirkung von Spermidin. Um objektiv unter in vitro Bedingungen festzustellen, ob Polyamine in einem 3D-Differenzierungsmodell vor oxidativer DNA-Schädigung schützen können, wurde der  $\gamma$ H2AX-Spiegel im Western Blot gemessen. Die Messungen korrelierten mit dem Alter und dem BMI der Patienten. Die Zugabe von Polyaminen konnte eine DNA-Schädigung im niedrigen Mikromolekularbereich verhindern (10  $\mu$ M Spermin, 5  $\mu$ M Spermidin). Die molekularen Mechanismen, die der Schutzwirkung der Polyamin-Supplementierung zugrunde liegen, weisen auf eine mögliche Beteiligung von Autophagie (Minguzzi *et al.* 2019).

### **3.4 Autophagie-fördernd**

Autophagie wird heute allgemein als lebenswichtiger homöostatischer Mechanismus in gesunden Zellen und als wichtige zytoprotektive Reaktion angesehen, die angesichts alternder und krankheitsbedingter metabolischer Herausforderungen mobilisiert wird. Unter

„Autophagie“ versteht man einen zellulären katabolischen Abbau-Prozess von unnötigen oder beschädigten Bestandteile der Zelle in vielen Organismen und bei allen Säugetieren. Sie wird durch Bedingungen wie oxidativen Stress, Hunger oder Hypoxie (Sauerstoffmangel) reguliert.

Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensdauer von Hefen, Nematoden und Fliegen durch eine pharmakologisch stimulierte Autophagie (siehe auch Abschnitt 6.3) mit exogen verabreichtem Spermidin verlängert wird (Filfan *et al.* 2017).

Für den Menschen ist es mehr oder weniger gut belegt, dass die Förderung von Autophagie mit Supplementation von Spermidin verschiedene akute und chronische Gewebs- und Organ-degenerative Prozesse positiv beeinflusst. Die folgende Überblicksliste wird im Abschnitt 6 detaillierter ausgeführt.

- Vorbeugung von Gefäßerkrankungen
- Cardioprotektiv
- Diabetes mellitus
- neurodegenerative Erkrankungen (Alzheimer, Parkinson, etc. )
- Immunsystem
- Tumoren, Darmkrebs
- Verschiedene Entzündungen
- Lungenerkrankungen

## **4 Spermidin in Pflanzen (Schutz- und Düng-Eigenschaften)**

### **4.1 Physiologische Wirkungen**

Polyamine sind an vielen physiologischen Prozessen wie dem Wachstum und der Entwicklung von Pflanzenzellen beteiligt. Sie können die Stresstoleranz gegenüber verschiedenen Umweltfaktoren erhöhen (Gill & Tuteja 2010). Darüber hinaus haben Polyamine wie Spermidin die Funktion von Signalmolekülen (Pal *et al.* 2019). Spermidin spielt eine wichtige Rolle für das Wachstum und die Entwicklung von Pflanzen (Huang *et al.* 2017).

Die Polyamine Putrescin, Spermidin, Spermin sind in Pflanzenzellen allgegenwärtig, Ihre Chemie und Wege der Biosynthese und des Stoffwechsels sind gut charakterisiert. Sie kommen in freier Form als Kationen vor, sind aber häufig an kleine Moleküle wie Phenolsäuren und auch an verschiedene Makromoleküle gebunden. Ihr Titer hängt stark von den Umgebungsbedingungen ab, insbesondere von Stress (Galston & Sawhney 1990).

Imai *et al.* (2004) konnten mit genetischen Untersuchungen die entscheidende Rolle der Spermidinsynthese bei der Entwicklung von Pflanzenembryonen nachweisen.

In Getreide wird die Aktivität eines der wichtigsten Polyamin-Biosynthese-Enzyme, durch fast jeden untersuchten äußeren Stress schnell und dramatisch erhöht, was innerhalb weniger Stunden zu einem 50-fachen oder höheren Anstieg führt, was eine schützende Rolle nahelegt. Die Anwendung von exogenen Polyaminen führt zu Effekten auf Seneszenz- und Morphogenese-Muster, was darauf hindeutet, dass Polyamine in diesen Prozessen eine regulatorische Rolle spielen (Galston & Sawhney 1990).

Das Polyamin Putrescin kann die Lichtenergienutzung durch Stimulierung der Photophosphorylierung erhöhen (Ioannidis *et al.* 2006). Die Ergebnisse der Arbeiten von Ioannidis & Kotzabasis (2007) unterstreichen die Bedeutung von Polyaminen für die Funktionalität der photosynthetischen Membran bei Pflanzen.

Stickoxid (NO), Polyamine (PAs), Diaminoxidasen (DAO) und Polyaminoxidasen (PAO) spielen eine wichtige Rolle bei einem breiten Spektrum physiologischer Prozesse wie Keimung, Wurzelentwicklung, Blüte und Seneszenz sowie bei Abwehrreaktionen gegen abiotischen und biotischen Stress Bedingungen (Wimalasekera *et al.* 2011).

Tiburcio & Alcazar (2018) fassen in ihrem Review den Wissenstand zusammen: Die Polyamine Putrescin, Spermidin und Spermin sind in vielen Organismen an einer Vielzahl von biologischen Funktionen beteiligt. Die in den letzten Jahrzehnten durchgeführten Forschungen haben zahlreiche Beweise erbracht, die belegen, dass Polyamine wichtige Modulatoren des Pflanzenwachstums und der Pflanzenentwicklung sind. Polyamine haben eine Rolle bei der Samenkeimung, der Wurzelentwicklung, der Pflanzenarchitektur, der In-vitro-Pflanzenregeneration, der Blüte und der Seneszenz von Pflanzen. Polyamine sind Pflanzenwachstumsregulatoren mit potenziellen Anwendungen in der Landwirtschaft und der Pflanzenbiotechnologie (Tiburcio & Alcazar 2018).

## **4.2 Zugeführtes Spermidin als Pflanzen-Dünger**

Spermidin kann zur schnellen Keimung von Samen und zu einer hohen Keimkraft beitragen.

### **4.2.1 Weizen**

In Weizen kann während der Keimung ein so genannter abiotischer Stress durch Zugabe von Spermidin und Spermin abgemildert werden (Benavides *et al.* 2018). Die positive Wirkung von Spermidin auf Weizen ist nicht auf die Keimphase beschränkt. Die Spermidin-Aktivität hilft der erwachsenen gestressten Pflanze auch in der Phase der Kornfüllung und verhindert somit über die Wirkung auf Pflanzenhormone die Entwicklung „leerer“ Körner (Liu *et al.* 2013; Liu *et al.* 2016). Die Ergebnisse von Liu *et al.* (2006) legen nahe, dass Spermin und Spermidin die Toleranz der Weizensämlinge gegenüber osmotischem Stress verbessern. Andere Untersuchungen zum zellulären Mechanismus der verbesserten Stresstoleranz beschreiben die Regulation der ATPase Aktivität, also die Adaption des Energiehaushalts der gestressten Zelle (Liu *et al.* 2004).

Die Vor-Düngung mit Spermidin (2 mM) ist eine wirksame Methode zur Erhöhung der Stress-Toleranz von Weizensämlingen. Das Vorweichen von Weizensamen mit Spermidin erhöht das Keimlingswachstum und die Aktivität von antioxidativen Enzymen. Das Einweichen der Samen erhöht den Membranstabilitätsindex, den relativen Wassergehalt, die Konzentrationen von Protein, Stärke, Ascorbinsäure, Gesamt-Glutathion, sowie die Aktivitäten von Superoxid-Dismutase und Katalase signifikant. Die Daten von Rady & Hemida (2015) belegen, dass Spermidin die Auswirkungen von abiotischen-Stress abmildert, indem es die Widerstandsfähigkeit von Weizensämlingen erhöht.

Die Wirkung von Polyaminen und anderen Antioxidantien wurde in zwei Feldversuchen untersucht. In den beiden Vegetationsperioden 2005/2006 und 2006/2007) haben Sakr & El-Metwally (2009) Weizen-Körner vorgeweicht und die Pflanzen mit Antioxidationsmittel und auch mit Spermin besprüht. Die Autoren beschreiben dass der kontrollierte Salzbodenstress alle Wachstumsparameter und Ertragskomponenten senkte, und dass die verschiedenen Antioxidantien die Wachstumsbehinderung und den Ertragsverlust zumindest teilweise kompensierte (Sakr & El-Metwally 2009).

(Taie *et al.* 2019) untersuchte bei Weizen die positiven Wirkungen des Einweichens von Samen oder des Besprühens von Sämlingen unter Verwendung von 0,25 mM Spermin, 0,50 mM Spermidin oder 1 mM Putrescin auf die Schwermetalltoleranz. Die Anwesenheit von

Cadmium oder Blei im Wachstumsmedium führte zu einer signifikanten Verringerung der Wachstums- und Ertragseigenschaften und Reduktion verschiedener Enzym-Aktivitäten. Die Zugabe von Polyaminen führte zu einer signifikanten Verbesserung der Wachstums- und Ertragseigenschaften und Enzym-Aktivitäten. Die Schwermetall-Konzentrationen in Wurzeln, Blättern und den erhaltenen Körnern war signifikant verringert. Die Polyamin-Zugabe bei Saatgut-Einweichungen waren wirksamer als die Zugabe zu Blatt-Sprühbehandlungen (Taie *et al.* 2019).

#### **4.2.2 Weitere Nutzpflanzen**

In Tomatensämlingen stabilisiert exogen zugeführtes Spermidin die Chloroplasten-Ultrastruktur und erhöht die Stress-Resistenz, beispielsweise durch erhöhten Salzgehalt (Li *et al.* 2015). Spermidin wirkt auch auf Transkriptionsebene, es senkt die Expression des Chlorophyllase-Gens und reguliert die Expression des Porphobilinogen-Desaminase-Gens hoch (Li *et al.* 2015).

Bei gestressten Ginseng-Keimlingen lindert Spermidin Wachstumsstörungen durch ein antioxidatives Abwehrsystem (Parvin *et al.* 2014).

In Mais erhöht exogenes Spermidin die Toleranz der Pflanzen gegenüber Trockenheitsstress, und erhöht die endogene Polyamin-Konzentration. Dies vermindert stressbedingte Wachstums-Verzögerungen (Li *et al.* 2018). Die Spermidin-Zugabe bei Einweichung von Mais-Samenkörnern verbesserte nicht nur den Samenkeimungsprozentsatz, sondern erhöhte auch die Samenstärke signifikant, was durch einen höheren Keimungsindex, einen höheren Kraftindex, höhere Sprosshöhen und höhere Trockengewichte von Spross und Wurzel im Vergleich zur Kontrolle gezeigt wurde (Huang *et al.* 2017).

Auch Mungbohnen-Sämlinge (*Vigna radiata* L.) profitieren von einer exogenen Vor-Düngung mit Spermidin. Zugeführtes Spermidin erhöhte den Gehalt an nicht-enzymatischen Antioxidantien signifikant und reduziert oxidativen Stress. Die schützenden Wirkungen von Spermidin spiegeln sich auch in der Verringerung der Methylglyoxal-Toxizität, der Verbesserung der Glyoxalase-Zykluskomponenten und der verbesserten Osmoregulation. Der Wasserzustand und Wachstum der Sämlinge konnte trotz externer Stressbedingungen aufrechterhalten werden (Nahar *et al.* 2015).

Bei Gurkensämlingen linderte die Anwendung von exogenem Spermidin die Salzstress bedingte Hemmung des Pflanzenwachstums zusammen mit einem Anstieg der Photosyntheserate und der photochemischen Effizienz. Die Ergebnisse von (Shu *et al.* 2014) legen nahe, dass Spermidin die Photosynthesekapazität durch Regulierung der Genexpression und Aktivität von Schlüsselenzymen für die CO<sub>2</sub>-Fixierung verbessern kann.

#### **4.2.3 Forschung an Model-Pflanzen**

In *Arabidopsis* Keimlingen induzierten Spermidin und Spermin die Produktion des Signalmoleküles „NO“. Die beobachtete NO-Freisetzung, die durch 1 mM Spermin-Vor-Düngung induziert wurde, war sehr schnell ohne offensichtliche Verzögerungsphase. (Wimalasekera *et al.* 2011)

## **5 Toxizität und Sicherheit**

Mögliche toxische Wirkungen von Spermidin und Abbauprodukten wurden bereits in den 1970er bis in die 1990er Jahre untersucht (Bagdade *et al.* 1979; Morgan 1987; Sousadias &

Smith 1995). Ein Fall von Überdosierung oder Anreicherung von Spermidin oder von Abbauprodukten welche toxische Wirkung beim Menschen entfalten ist nicht bekannt.

## 5.1 Höchstmengen

Organism	Test Type	Route	Reported Dose (Normalized Dose)	Effect	Source
mouse	LD30	oral	> 1gm/kg (1000mg/kg)		Agents and Actions, A Swiss Journal of Pharmacology. Vol. 14, Pg. 228, 1984.
mouse	LD30	subcutaneous	450mg/kg (450mg/kg)	BEHAVIORAL: SOMNOLENCE (GENERAL DEPRESSED ACTIVITY) BEHAVIORAL: CONVULSIONS OR EFFECT ON SEIZURE THRESHOLD	Agents and Actions, A Swiss Journal of Pharmacology. Vol. 14, Pg. 228, 1984.
mouse	LD50	intravenous	78mg/kg (78mg/kg)	BEHAVIORAL: CONVULSIONS OR EFFECT ON SEIZURE THRESHOLD  LUNGS, THORAX, OR RESPIRATION: RESPIRATORY DEPRESSION	Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie. Vol. 198, Pg. 36, 1972.

Tabelle entnommen von <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/0000124209>

## 5.2 Sonderfall chronische Nierenerkrankung

Bei akuten Nierenschäden wie Nierenischämie und Reperfusionsschäden, die mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate verbunden sind, kann Spermidin, schützend wirken. Durch Hemmung von oxidativem Stress und Zell-Nekrose wurde durch eine Spermidin-Supplementation der histologische Schaden und die Nierenfunktionsstörung deutlich abgeschwächt (Kim 2017).

Anders verhält es sich mit Spermidin-Gaben bei bestehenden chronischen Nierenerkrankungen. Unter bestimmten Bedingungen – und chronische Nierenerkrankungen gehören dazu - kann Spermin und Spermidin zu toxischem Acrolein oxidiert werden (Alarcon 1970). Im Tierversuch sind Acrolein-Dosen im mg Bereich tödlich. Eine toxikologische Kennzahl ist die so genannte „akute LD<sub>50</sub>“, bei Acrolein liegt sie bei 7-46 mg/kg (Ghilarducci & Tjeerdema 1995).

Bei einer chronische Nierenerkrankung kommt es zu einer fortschreitenden Verringerung der glomerulären Filtrationsrate. Diese führt zur Reduktion der Ausscheidung von organischen Substanzen, wie es die Abbauprodukte von Spermidin darstellen. Es kommt zum Anstieg des Polyamins Putrescin, des Enzyms Aminoxidase und von Acrolein im Plasma. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Nierenerkrankungen und verringerter Polyamin-Ausscheidung das toxische Acrolein durch Polyamin-Oxidation entsteht (Sakata et al. 2003).

Auch Sindhu (2016) bestätigt, dass eine mangelhafte Ausscheidung dazu führen kann, dass Spermidin oxidiert wird und dann das toxische Acrolein entsteht.

Sakata et al. (2003) analysierten den Gehalt an Polyaminen (Putrescin, Spermidin und Spermin) und die Aminoxidaseaktivität im Plasma von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dabei wurde festgestellt, dass die Spiegel von Putrescin und die Aminoxidaseaktivität erhöht waren, während Spermidin und Spermin im Plasma von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erniedrigt waren. Auch hier waren die Spiegel von Acrolein im Plasma von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erhöht.

Bereits 1983 kamen Saito et al. zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Das Team bestimmte die Serumspiegel der vier Polyamine Putrescin, Cadaverin, Spermidin und Spermin bei 10 normalen Probanden, 11 nicht dialysierten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und 25 Nieren-Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten-Serumspiegel aller vier Polyamine im Vergleich zu normalen Probanden signifikant erhöht sein können. Bei dialysierten Patienten sind die Werte nach der Dialyse wieder normal niedrig (Saito et al. 1983).

Insgesamt spricht die klinische Datensituation eher gegen eine besondere Relevanz dieses Sonderfalles - Acrolein-Entstehung aus Spermidin - für die menschliche Gesundheit.

### **5.3 Sicherheitsaspekte bei Nahrungsergänzung**

Die Studie von Schwarz et al. (2018) zielte darauf ab, die Sicherheit und Verträglichkeit eines Weizenkeimextrakts mit erhöhter Spermidin-Konzentrationen zu bestimmen. In einer präklinischen Toxizitätsstudie führte die Supplementierung von Spermidin mit diesem Extrakt während der 28-tägigen Toleranzstudie mit wiederholter Gabe zu keinen Erkrankungen oder Verhaltensänderungen bei BALBc / Rj-Mäusen. Post-mortem-Untersuchungen der Mäuseorgane zeigten keinen Anstieg der tumorigenen und fibrotischen Ereignisse.

In der menschlichen Kohorte (Teilnehmer mit subjektiv kognitivem Rückgang, n = 30, 60 bis 80 Jahre) wurde eine 3-monatige randomisierte, Placebo kontrollierte, doppelblinde Phase-II-Studie mit Ergänzung des Spermidin-angereicherten Pflanzenextrakts durchgeführt (Dosierung: 1,2 mg/Tag). Es wurden keine Unterschiede zwischen Spermidin- und Placebo-behandelten Gruppen in Bezug auf die Vitalparameter, das Gewicht, die klinische Chemie und die hämatologischen Sicherheitsparameter sowie den nach eigenen Angaben am Ende der Intervention gemeldeten Gesundheitszustand festgestellt. Compliance-Raten über 85% zeigten eine hervorragende Verträglichkeit. Die Daten zeigen, dass eine Spermidin-Supplementierung mit einem spermidinreichen Pflanzenextrakt bei Mäusen und älteren Erwachsenen sicher und gut verträglich ist. Die Autoren schließen mit dem Hinweis, dass diese Ergebnisse längerfristige Spermidingaben an Menschen ermöglichen, u.a. um die Auswirkungen der Spermidin-Behandlung auf die Kognition und die Integrität des Gehirns zu untersuchen (Schwarz et al. 2018).

## **6 Wirkung-im-Organismus**

### **6.1 Herz und Kreislauf**

Die Forschung in diesem Gebiet ist relativ jung. Es finden sich dennoch eine ganze Reihe von Publikation, die die positive Wirkung von Spermidin-Supplementation für den Menschen

plausibel machen bzw. belegen. Die folgenden Publikationen seien nur beispielhaft angeführt.

LaRocca *et al.* (2013) untersuchten das arterielle Altern, das durch Abnahme der Elastizität großer Arterien und die Entwicklung einer arteriellen endothelialen Dysfunktion gekennzeichnet ist, mit der Frage, ob Spermidin bei arterieller Alterung eine Verbesserung bewirkt. Untersucht wurden junge und alte Mäuse die sich in der Pulswellengeschwindigkeit (Maß für arterielle Steifheit), der endothelabhängigen Dilatation, und in der Messung von oxidativem Stress unterschieden. Die Spermidin-Supplementierung normalisierte die Pulswellengeschwindigkeit, stellte die Endothelfunktion wieder her, und reduzierte die Parameter die oxidativen Stress anzeigen. Begleitende in-vitro-Experimente zeigten, dass der Gefäßschutz durch Spermidin autophagieabhängig war. Die Autoren schlussfolgern, dass Spermidin-Supplementation eine vielversprechende Vorbeugung von altersbedingter Atherosklerose sein kann (LaRocca *et al.* 2013).

In Labor-Modellmäusen die aufgrund eines Genedefektes dazu neigen Atherosklerose zu entwickeln reduziert die Spermidin-Anreicherung des Trinkwassers die Anzahl und Größe von Lipidanreicherungen in der Gefäßwand. Die Gefäß-Erneuerungen entfalten sich über die Autophagie-Wirkung von Spermidin. Vor dem Hintergrund der Atherosklerose Entstehung ist das ein vielversprechender Befund (Michiels *et al.* 2016).

Die Autophagie-anstoßende Wirkung wirkt aber auch positiv bei Herzmuskelzellen (Tong & Hill 2017; Abdellatif *et al.* 2018), die möglicherweise sogar ein spezifischen Transporter für Spermidin bereitstellen(Nilsson & Persson 2019).

Spermidin verbessert die Funktion der Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) und wirkt über systemische Mechanismen wie einer erhöhten NO-Bioverfügbarkeit und einer verringerten systemischen Entzündung (Forte *et al.* 2019).

(Matsumoto *et al.* 2019)weisen darauf hin, dass durch Spermidin induzierte Autophagie das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Mäusen verringert und dass Darmbakterien eine der Hauptquelle für Spermidin sind. Sie können die Produktion von Putrescin, einer Spermidin-Vorstufe, im Darm erhöhen. Vor diesem Hintergrund wurde gesunden Personen (n = 44) normaler Joghurt mit und ohne Polyamin-produzierenden Mikroben im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Parallelgruppen-Vergleichsstudie zur Verfügung gestellt. Nach 12 Wochen wurde der arterielle Tonus gemessen, und ein Hinweis auf eine verbesserte Endothelfunktion gefunden. Die Konzentrationen von Fäkalputrescin und Serumputrescin und Spermidin in der Verum-Gruppe war signifikant höher als in der Placebo-Gruppe. Die Autoren schließen, dass der Verzehr von Polyamin-produzierenden Bakterien das Risiko für Arteriosklerose verringert (Matsumoto *et al.* 2019).

Soda (2018) untersuchte den Beitrag von Nahrungspolyaminen zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE). Altersstandardisierte Sterblichkeitsraten und weitere Parameter zu Patienten mit HKE wurden von der WHO (Weltgesundheitsorganisation) und mit den Daten des Internationalen Währungsfonds und Vereinte Nationen abgeglichen. Die Menge an Nahrungs-Polyaminen wurde unter Verwendung von Polyaminkonzentrationen in den Lebensmitteln in 48 Ländern geschätzt. Der Zusammenhang zwischen HKE-Mortalität und der Menge an Polyaminen in der Ernährung wurde untersucht. Dabei kamen eine Reihe von linearen Regressionsanalysen unter Verwendung von Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie das Risiko modulieren. Das Analyseergebnis ist ein umgekehrter Zusammenhang



zwischen Nahrungspolyaminen und HKE-Mortalität (Soda 2018), also je mehr Polyamine in der Nahrung umso geringer war die HKE-Rate im jeweiligen Land.

## 6.2 Neurologie

### 6.2.1 Kognitive Fähigkeiten

Es finden sich eine Reihe von Publikation zum Zusammenhang zwischen Spermidin und kognitiven Fähigkeiten. Die folgende Publikationen seien nur beispielhaft angeführt.

(Signor *et al.* 2014) untersuchten den Einfluss von Spermidin oder einem Inhibitor (Arcain) die Gedächtnis-Leistung bei Ratten verändern kann. Spermidin (10 und 30 mg / kg, i.p.) unterstütze und Arcain (10 mg / kg, i.p.) beeinträchtigte 2 und 7 Tage nach dem Training das festgestellte Angstgedächtnis. Die Autoren schlussfolgern, dass endogene Polyamine die Gedächtnisleistung verbessern (Signor *et al.* 2014).

Guerra *et al.* (2016) beschreiben die neurochemischen / neurophysiologischen / morphologischen Befunde aus historischer Sicht, insbesondere diejenigen, die mit der Verbesserung und Schädigung der Wirkung von Spermin und Spermidin auf das Lernen und Gedächtnis bei Tieren zusammenhängen. Darüber hinaus beschreiben die Autoren Hinweise für die die Erleichterung und Störung der Morphin-induzierten Belohnung und die Wirkung von Polyaminen und mutmaßlichen Polyamin-Antagonisten auf Tiermodelle für kognitive Erkrankungen wie Alzheimer, Huntington, akute Neuroinflammation und Hirntraumata. Die Forschung zum Verständnis der Rolle von Spermidin bei wichtigen zentralen Erkrankungen und ihrer pharmakologischen Behandlung ist im Fluss (Guerra *et al.* 2016).

### 6.2.2 Neurodegeneration & Autophagie

Autophagie ist an der Pathogenese schwerwiegender neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt (Nixon & Yang 2012). Bei Alzheimer, Parkinson, Huntington, amyotropher Lateralsklerose und anderen Erkrankungen führt eine Beeinträchtigung in verschiedenen Stadien der Autophagie zum Aufbau pathogener Proteine und geschädigter Zell-Organellen.

Dies stört die interzelluläre Kommunikation und trägt in der Folge zur Neurodegeneration bei. Diverse Beobachtungen haben zu Kontroversen darüber geführt, ob der Anstieg der in den degenerierenden Neuronen beobachteten Autophagosomen eine schützende Rolle spielt oder stattdessen zum pathogenen Zelltod von Neuronen beiträgt. Son *et al.* (2012) stellen sich auf den Standpunkt, dass es 2012 noch nicht bekannt ist, durch welche Faktoren bestimmt werden kann, ob eine aktive Autophagie bei der Neurodegeneration von Vorteil oder pathogen ist. In der Folge wurde jedoch die Aktivierung der Autophagie als Teil der zellulären Reaktionen auf erhöhten oxidativen Stress betrachtet, die unerwünschte, beschädigte und oxidative Strukturen die mit Neurodegeneration assoziiert beseitigt (Caballero & Coto-Montes 2012; Tan *et al.* 2014).

Im Falle der Parkinson'schen Erkrankung beschreiben Forschergruppen (Cheung & Ip 2009; Xilouri & Stefanis 2011) konkrete Belege für die Fehlfunktion des Autophagieprozesses als krankheitsassoziiert. Ähnliche Befunde stammen von anderen neurodegenerativen Erkrankung wie der Alzheimer Erkrankung oder Huntington'schen Erkrankung (Cheung & Ip 2011). Somit besteht das Potential, dass zukünftig Autophagie-fördernde Interventionen wie die Spermidingabe in der Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen eine Rolle spielen könnte. Jüngste Befunde zum Wirkmechanismus von

Spermidin indizierter Autophagie beschreiben die neuroprotective Wirkung (Yang et al. 2017).

### 6.3 Lebensverlängerung (Longevity)

Die Forschung zur Genetik des Alterns hat in den letzten zehn Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Dieser Fortschritt war in erster Linie auf Modellorganismen wie Fadenpilze, Hefen, Nematoden, Fruchtfliegen und Mäuse beschränkt, bei denen etwa fünfunddreißig Gene, die die Lebensdauer bestimmen, geklont wurden. Diese Gene kodieren eine Vielzahl von zellulären Funktionen - ein Hinweis, dass es mehrere Mechanismen des Alterns geben muss. Dennoch zeichnen sich bereits einige Verallgemeinerungen ab. Es ist jetzt klar, dass es mindestens vier umfassende physiologische Prozesse gibt, die beim Altern eine Rolle spielen: Stoffwechselkontrolle, Stressresistenz, Gendysregulation und genetische Stabilität (Jazwinski 2000).

Vergleicht man die Mechanismen für Altern und Autophagie, gibt es eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zwischen den Signalaspekten dieser beiden Prozesse. Altern und die Autophagie haben mehrere gemeinsame Komponenten. Gleiches gilt für Altern und Autophagiedefekte. Auch gibt es mehrere gemeinsame Komponenten von Anti-Aging und Autophagie (SirTs, FoxOs, Kalorienreduktion, Resveratrol, Spermidin, Curcumin, Piperin). Petrovski & Das (2010) schließen, dass die Autophagieförderung die Lebensdauer verlängert.

Weil Polyamine und darunter Spermidin mit einer Fülle von Molekülen und Zellfunktionen interagieren, überraschte es wenig, dass auch die anti-aging Effekte die über Spermidin vermittelt werden über mehrere Wege laufen. Viele solcher zellulären Mechanismen sind bereits bekannt und rechtfertigen die Charakterisierung von Spermidin als anti-aging Substanz (Minois 2014).

Die weitaus meisten der Arbeiten die den Zusammenhang von Spermidin und Lebensverlängerung beschreiben wurden in Labor-Modelorganismen wie Hefen, Nematoden oder Fruchtfliegen gemacht. Aber es gibt auch die Hinweise an Säugetieren. Mäuse die Spermidin angereichertes Futter konsumierten zeigten in der Gruppe mit der höchsten Konzentration signifikant reduzierte Alterserscheinungen (Soda et al. 2009). Andere Mäuse wurden mit Probiotika behandelt die Polyamine produzieren. Die Versorgung mit Polyaminen aus den zugeführten Darmbakterien führte zur signifikanten Abnahme von Anzeichen chronischer Entzündung und signifikanten Lebensverlängerung. Während die Autoren mit der Frage schließen, ob und wie diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind (Matsumoto et al. 2011) propagiert die Arbeitsgruppe um Madeo *et al.* (2010) Spermidin als neues lebensverlängerndes Elixier, und propagiert die Anwendung am Menschen (Madeo *et al.* 2019).

### 6.4 Lunge

(North *et al.* 2013) zeigten in einem Tiermodell, dass Spermin die Reaktion der Atemwege auf Metacholin erhöht, also eine Asthma-artige Sensibilisierung des Bronchialepithels bewirkt. Dazu stimmig beschreiben (Jain *et al.* 2018) in ihrer Publikation „Die Behinderung des Polyamin-Abbaus führt zu einer durch Spermin (und Spermidin) vermittelten Schädigung des Atemwegsepithels und induziert Asthma-Symptome“ dass die Hemmung wichtiger metabolischer Polyamin abbauender Enzyme in Lungenproben von normalen und asthmatischen Probanden, sowie in Mäusen mit induzierter allergischer Atemwegsentzündung den Verlust der Polyamin-abbauenden Enzyme zur Folge hat, sowohl

in humanen asthmatischen Lungenproben wie in den Model-Mäusen. Die anschließende Konzentrationserhöhung von Spermidin in der Lunge korrelierte mit dem Absterben der Lungenepithelzellen. Die Autoren schlussfolgern, dass Polyamine zu einer Schädigung von Bronchialzellen führen, und phantasieren, dass die Induktion des Polyamin-Katabolismus (Abbau) einen neuen therapeutischen Ansatz für Asthma darstellen könnte.

Parallel zu diesen Überlegungen verfolgen (Ghisalberti *et al.* 2016) Hinweise, dass Spermidin als Medikament bei Asthma eingesetzt werden kann.

Ich empfehle abzuwarten, welcher dieser wenigen und widersprüchlichen vagen Hinweise bestätigt werden kann. Zur Zeit ist unklar, ob Spermidin bei Asthma als Therapeutikum eingesetzt werden kann, und es ist unklar ob tatsächlich eine Erhöhung der Spermidinzufuhr bei Asthmatikern zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Grundkrankheit führt.

## 6.5 Tumor-Erkrankungen

Polyamine sind für das Zellwachstum unverzichtbar. In vielen Krebsgeweben ist die Polyaminsynthese erhöht, was zu erhöhten Polyaminkonzentrationen im Blut und Urin von Krebspatienten führt. Zusätzlich zur eigenen Neu-Synthese können Krebs-Zellen Polyamine aus der Umgebung (Blut, Zellzwischenraum) aufnehmen. Eine erhöhte Verfügbarkeit von Polyaminen kann die Fähigkeit von Krebszellen, in neue Gewebe zu metastasieren fördern (Soda 2011).

(Leveque *et al.* 2000) untersuchte das Polyamin Profil bei Brustkrebspatientinnen. Im Krebsgewebe waren die Polyamine im Vergleich zu den Polyaminkonzentrationen in den Kontrollen signifikant erhöht und korrelierten mit der Tumoraggressivität.

Polyamin-Biosynthese-Inhibitoren verändern das Wachstum normaler und das von Krebszellen. Mäuse-Studien liefern Hinweise für die Rolle von Polyaminen in der Karzinogenese, es können aber Polyamine auch den Zelltod erleichtern. Wie diese duale Wirkung zustande kommt, ist bislang nicht geklärt (Thomas & Thomas 2001). Wallace & Caslake (2001) kommen in Ihrem Review zu keinem abschließendem Ergebnis, empfehlen aber eher eine Polyamin-arme Diät bei Patienten mit Darmkrebs.

Viele Forscher beschäftigen sich mit Polyaminen als molekulares Ziel für eine therapeutische Intervention bei verschiedenen Arten von Krebs. Inhibitoren der Biosynthese von , Polyaminen sowie Polyaminanalog-Kombinationen sind Gegenstand der Forschung für die Chemoprävention und / oder Behandlung von Krebs (Quemener *et al.* 1994; Thomas *et al.* 2002).

In einer groß angelegten Studie (87 604 ältere Frauen) wurde die Spermidin Aufnahme mit dem Risiko für Darmkrebs korreliert. Es zeigte sich, dass Spermidin in der Nahrung eine eher krebsschützende (präventive) als krebefördernde Wirkung entfaltet (Vargas *et al.* 2015).

-----

## 7 Zitierte Literatur

- Abdellatif M, Sedej S, Carmona-Gutierrez D, Madeo F, Kroemer G (2018). Autophagy in Cardiovascular Aging. *Circ Res* **123**: 803-824.
- Alarcon RA (1970). Acrolein. IV. Evidence for the formation of the cytotoxic aldehyde acrolein from enzymatically oxidized spermine or spermidine. *Arch Biochem Biophys* **137**: 365-372.
- Atiya Ali M, Strandvik B, Sabel KG, Palme Kilander C, Stromberg R, Yngve A (2014). Polyamine levels in breast milk are associated with mothers' dietary intake and are higher in preterm than full-term human milk and formulas. *J Hum Nutr Diet* **27**: 459-467.
- Bagdade JD, Subbaiah PV, Bartos D, Bartos F, Campbell RA (1979). Polyamines: an unrecognised cardiovascular risk factor in chronic dialysis? *Lancet* **1**: 412-413.
- Bardocz S, Duguid TJ, Brown DS, Grant G, Pusztai A, White A, Ralph A (1995). The importance of dietary polyamines in cell regeneration and growth. *Br J Nutr* **73**: 819-828.
- Benavides MP, Groppa MD, Recalde L, Verstraeten SV (2018). Effects of polyamines on cadmium- and copper-mediated alterations in wheat (*Triticum aestivum* L) and sunflower (*Helianthus annuus* L) seedling membrane fluidity. *Arch Biochem Biophys* **654**: 27-39.
- Beutling DM (1996) *Biogene Amine in der Ernährung*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Caballero B, Coto-Montes A (2012). An insight into the role of autophagy in cell responses in the aging and neurodegenerative brain. *Histol Histopathol* **27**: 263-275.
- Cheung ZH, Ip NY (2009). The emerging role of autophagy in Parkinson's disease. *Mol Brain* **2**: 29.
- Cheung ZH, Ip NY (2011). Autophagy deregulation in neurodegenerative diseases - recent advances and future perspectives. *J Neurochem* **118**: 317-325.
- D'agostino L, Di Pietro M, Di Luccia A (2006). Nuclear aggregates of polyamines. *IUBMB Life* **58**: 75-82.
- Douki T, Bretonniere Y, Cadet J (2000). Protection against radiation-induced degradation of DNA bases by polyamines. *Radiat Res* **153**: 29-35.
- Dudley HW, Rosenheim O, Starling WW (1927). The Constitution and Synthesis of Spermidine, a Newly Discovered Base Isolated from Animal Tissues. *Biochem J* **21**: 97-103.
- Filfan M, Sandu RE, Zavaleanu AD, Gresita A, Glavan DG, Olaru DG, Popa-Wagner A (2017). Autophagy in aging and disease. *Rom J Morphol Embryol* **58**: 27-31.

- Forte A, Balistreri CR, De Feo M, Della Corte A, Hellstrand P, Persson L, Nilsson BO (2019). Polyamines and microbiota in bicuspid and tricuspid aortic valve aortopathy. *J Mol Cell Cardiol* **129**: 179-187.
- Galston AW, Sawhney RK (1990). Polyamines in plant physiology. *Plant Physiol* **94**: 406-410.
- Ghilarducci DP, Tjeerdema RS (1995). Fate and effects of acrolein. *Rev Environ Contam Toxicol* **144**: 95-146.
- Ghisalberti CA, Borzi RM, Cetrullo S, Flamigni F, Cairo G (2016). Soft TCPTP Agonism-Novel Target to Rescue Airway Epithelial Integrity by Exogenous Spermidine. *Front Pharmacol* **7**: 147.
- Gill SS, Tuteja N (2010). Polyamines and abiotic stress tolerance in plants. *Plant Signal Behav* **5**: 26-33.
- Guerra GP, Rubin MA, Mello CF (2016). Modulation of learning and memory by natural polyamines. *Pharmacol Res* **112**: 99-118.
- Huang Y, Lin C, He F, Li Z, Guan Y, Hu Q, Hu J (2017). Exogenous spermidine improves seed germination of sweet corn via involvement in phytohormone interactions, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and relevant gene expression. *BMC Plant Biol* **17**: 1.
- Iacomino G, Picariello G, D'agostino L (2012). DNA and nuclear aggregates of polyamines. *Biochim Biophys Acta* **1823**: 1745-1755.
- Igarashi K, Ito K, Kashiwagi K (2001). Polyamine uptake systems in *Escherichia coli*. *Res Microbiol* **152**: 271-278.
- Imai A, Matsuyama T, Hanzawa Y, Akiyama T, Tamaoki M, Saji H, Shirano Y, Kato T, *et al.* (2004). Spermidine synthase genes are essential for survival of *Arabidopsis*. *Plant Physiol* **135**: 1565-1573.
- Ioannidis NE, Sfichi L, Kotzabasis K (2006). Putrescine stimulates chemiosmotic ATP synthesis. *Biochim Biophys Acta* **1757**: 821-828.
- Ioannidis NE, Kotzabasis K (2007). Effects of polyamines on the functionality of photosynthetic membrane in vivo and in vitro. *Biochim Biophys Acta* **1767**: 1372-1382.
- Jain V, Raina S, Gheware AP, Singh R, Rehman R, Negi V, Murray Stewart T, Mabalirajan U, *et al.* (2018). Reduction in polyamine catabolism leads to spermine-mediated airway epithelial injury and induces asthma features. *Allergy* **73**: 2033-2045.
- Jazwinski SM (2000). Aging and longevity genes. *Acta Biochim Pol* **47**: 269-279.
- Khan AU, Mei YH, Wilson T (1992). A proposed function for spermine and spermidine: protection of replicating DNA against damage by singlet oxygen. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**: 11426-11427.

- Kim J (2017). Spermidine is protective against kidney ischemia and reperfusion injury through inhibiting DNA nitration and PARP1 activation. *Anat Cell Biol* **50**: 200-206.
- Larocca TJ, Gioscia-Ryan RA, Hearon CM, Jr., Seals DR (2013). The autophagy enhancer spermidine reverses arterial aging. *Mech Ageing Dev* **134**: 314-320.
- Leveque J, Foucher F, Bansard JY, Havouis R, Grall JY, Moulinoux JP (2000). Polyamine profiles in tumor, normal tissue of the homologous breast, blood, and urine of breast cancer sufferers. *Breast Cancer Res Treat* **60**: 99-105.
- Li J, Hu L, Zhang L, Pan X, Hu X (2015). Exogenous spermidine is enhancing tomato tolerance to salinity-alkalinity stress by regulating chloroplast antioxidant system and chlorophyll metabolism. *BMC Plant Biol* **15**: 303.
- Li L, Gu W, Li J, Li C, Xie T, Qu D, Meng Y, Li C, *et al.* (2018). Exogenously applied spermidine alleviates photosynthetic inhibition under drought stress in maize (*Zea mays* L.) seedlings associated with changes in endogenous polyamines and phytohormones. *Plant Physiol Biochem* **129**: 35-55.
- Liu H, Ji X, Yu B, Liu Y (2006). Relationship between osmotic stress and polyamines conjugated to the deoxyribonucleic acid-protein in wheat seedling roots. *Sci China C Life Sci* **49**: 12-17.
- Liu HP, Liu J, Zhang YY, Liu YL (2004). Relationship between AtPase activity and conjugated polyamines in mitochondrial membrane from wheat seedling roots under osmotic stress. *J Environ Sci (China)* **16**: 712-716.
- Liu Y, Gu D, Wu W, Wen X, Liao Y (2013). The relationship between polyamines and hormones in the regulation of wheat grain filling. *PLoS One* **8**: e78196.
- Liu Y, Liang H, Lv X, Liu D, Wen X, Liao Y (2016). Effect of polyamines on the grain filling of wheat under drought stress. *Plant Physiol Biochem* **100**: 113-129.
- Madeo F, Eisenberg T, Buttner S, Ruckenstuhl C, Kroemer G (2010). Spermidine: a novel autophagy inducer and longevity elixir. *Autophagy* **6**: 160-162.
- Madeo F, Bauer MA, Carmona-Gutierrez D, Kroemer G (2019). Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? *Autophagy* **15**: 165-168.
- Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y (2011). Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One* **6**: e23652.
- Matsumoto M, Kitada Y, Naito Y (2019). Endothelial Function is improved by Inducing Microbial Polyamine Production in the Gut: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* **11**:

- Michiels CF, Kurdi A, Timmermans JP, De Meyer GRY, Martinet W (2016). Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy. *Atherosclerosis* **251**: 319-327.
- Milovic V (2001). Polyamines in the gut lumen: bioavailability and biodistribution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **13**: 1021-1025.
- Minguzzi M, Guidotti S, Platano D, D'adamo S, Cetrullo S, Assirelli E, Santi S, Mariani E, *et al.* (2019). Polyamine supplementation reduces DNA damage in adipose stem cells cultured in 3-D. *Sci Rep* **9**: 14269.
- Minois N (2014). Molecular basis of the 'anti-aging' effect of spermidine and other natural polyamines - a mini-review. *Gerontology* **60**: 319-326.
- Morgan DM (1987). Oxidized polyamines and the growth of human vascular endothelial cells. Prevention of cytotoxic effects by selective acetylation. *Biochem J* **242**: 347-352.
- Munoz-Esparza NC, Latorre-Moratalla ML, Comas-Baste O, Toro-Funes N, Veciana-Nogues MT, Vidal-Carou MC (2019). Polyamines in Food. *Front Nutr* **6**: 108.
- Nahar K, Hasanuzzaman M, Alam MM, Fujita M (2015). Exogenous Spermidine Alleviates Low Temperature Injury in Mung Bean (*Vigna radiata* L.) Seedlings by Modulating Ascorbate-Glutathione and Glyoxalase Pathway. *Int J Mol Sci* **16**: 30117-30132.
- Nilsson BO, Persson L (2019). Beneficial effects of spermidine on cardiovascular health and longevity suggest a cell type-specific import of polyamines by cardiomyocytes. *Biochem Soc Trans* **47**: 265-272.
- Nixon RA, Yang DS (2012). Autophagy and neuronal cell death in neurological disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **4**:
- North ML, Grasmann H, Khanna N, Inman MD, Gauvreau GM, Scott JA (2013). Increased ornithine-derived polyamines cause airway hyperresponsiveness in a mouse model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* **48**: 694-702.
- Pal M, Ivanovska B, Olah T, Tajti J, Hamow KA, Szalai G, Khalil R, Vankova R, *et al.* (2019). Role of polyamines in plant growth regulation of Rht wheat mutants. *Plant Physiol Biochem* **137**: 189-202.
- Parvin S, Lee OR, Sathiyaraj G, Khorolragchaa A, Kim YJ, Yang DC (2014). Spermidine alleviates the growth of saline-stressed ginseng seedlings through antioxidative defense system. *Gene* **537**: 70-78.
- Perez-Leal O, Merali S (2012). Regulation of polyamine metabolism by translational control. *Amino Acids* **42**: 611-617.
- Persson L (2009). Polyamine homeostasis. *Essays Biochem* **46**: 11-24.

- Petrovski G, Das DK (2010). Does autophagy take a front seat in lifespan extension? *J Cell Mol Med* **14**: 2543-2551.
- Quemener V, Blanchard Y, Chamaillard L, Havouis R, Cipolla B, Moulinoux JP (1994). Polyamine deprivation: a new tool in cancer treatment. *Anticancer Res* **14**: 443-448.
- Rady MM, Hemida KA (2015). Modulation of cadmium toxicity and enhancing cadmium-tolerance in wheat seedlings by exogenous application of polyamines. *Ecotoxicol Environ Saf* **119**: 178-185.
- Rider JE, Hacker A, Mackintosh CA, Pegg AE, Woster PM, Casero RA, Jr. (2007). Spermine and spermidine mediate protection against oxidative damage caused by hydrogen peroxide. *Amino Acids* **33**: 231-240.
- Ross JA, Nelson GB, Holden KL (1991). DNA isolation from small tissue samples using salt and spermine. *Nucleic Acids Res* **19**: 6053.
- Saito A, Takagi T, Chung TG, Ohta K (1983). Serum levels of polyamines in patients with chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* **16**: S234-237.
- Sakata K, Kashiwagi K, Sharmin S, Ueda S, Igarashi K (2003). Acrolein produced from polyamines as one of the uraemic toxins. *Biochem Soc Trans* **31**: 371-374.
- Sakr MT, El-Metwally MA (2009). Alleviation of the harmful effects of soil salt stress on growth, yield and endogenous antioxidant content of wheat plant by application of antioxidants. *Pak J Biol Sci* **12**: 624-630.
- Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, Benson G, Royer P, Sigrist SJ, Pieber T, Dammbrueck C, *et al.* (2018). Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline. *Aging (Albany NY)* **10**: 19-33.
- Seiler N (1990). Polyamine metabolism. *Digestion* **46 Suppl 2**: 319-330.
- Shigematsu N, Schwartz JL, Grdina DJ (1994). Protection against radiation-induced mutagenesis at the hprt locus by spermine and N,N''-(dithiodi-2,1-ethanediyl)bis-1,3-propanediamine (WR-33278). *Mutagenesis* **9**: 355-360.
- Shu S, Chen L, Lu W, Sun J, Guo S, Yuan Y, Li J (2014). Effects of exogenous spermidine on photosynthetic capacity and expression of Calvin cycle genes in salt-stressed cucumber seedlings. *J Plant Res* **127**: 763-773.
- Signor C, Mello CF, Porto GP, Ribeiro DA, Rubin MA (2014). Spermidine improves fear memory persistence. *Eur J Pharmacol* **730**: 72-76.
- Sindhu KK (2016). Uremic toxins: some thoughts on acrolein and spermine. *Ren Fail* **38**: 1755-1758.
- Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F (2009). Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Exp Gerontol* **44**: 727-732.



- Soda K (2011). The mechanisms by which polyamines accelerate tumor spread. *J Exp Clin Cancer Res* **30**: 95.
- Soda K (2018). Polyamine Metabolism and Gene Methylation in Conjunction with One-Carbon Metabolism. *Int J Mol Sci* **19**:
- Son JH, Shim JH, Kim KH, Ha JY, Han JY (2012). Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med* **44**: 89-98.
- Sousadias MG, Smith TK (1995). Toxicity and growth-promoting potential of spermine when fed to chicks. *J Anim Sci* **73**: 2375-2381.
- Spotheim-Maurizot M, Ruiz S, Sabattier R, Charlier M (1995). Radioprotection of DNA by polyamines. *Int J Radiat Biol* **68**: 571-577.
- Sy D, Hugot S, Savoye C, Ruiz S, Charlier M, Spotheim-Maurizot M (1999). Radioprotection of DNA by spermine: a molecular modelling approach. *Int J Radiat Biol* **75**: 953-961.
- Taie HaA, Seif El-Yazal MA, Ahmed SMA, Rady MM (2019). Polyamines modulate growth, antioxidant activity, and genomic DNA in heavy metal-stressed wheat plant. *Environ Sci Pollut Res Int* **26**: 22338-22350.
- Tan CC, Yu JT, Tan MS, Jiang T, Zhu XC, Tan L (2014). Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neurobiol Aging* **35**: 941-957.
- Thomas T, Thomas TJ (2001). Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. *Cell Mol Life Sci* **58**: 244-258.
- Thomas T, Balabhadrapathruni S, Gallo MA, Thomas TJ (2002). Development of polyamine analogs as cancer therapeutic agents. *Oncol Res* **13**: 123-135.
- Tiburcio AF, Alcazar R (2018). Potential Applications of Polyamines in Agriculture and Plant Biotechnology. *Methods Mol Biol* **1694**: 489-508.
- Tong D, Hill JA (2017). Spermidine Promotes Cardioprotective Autophagy. *Circ Res* **120**: 1229-1231.
- Vargas AJ, Ashbeck EL, Wertheim BC, Wallace RB, Neuhouser ML, Thomson CA, Thompson PA (2015). Dietary polyamine intake and colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* **102**: 411-419.
- Von Deutsch AW, Mitchell CD, Williams CE, Dutt K, Silvestrov NA, Klement BJ, Abukhalaf IK, Von Deutsch DA (2005). Polyamines protect against radiation-induced oxidative stress. *Gravit Space Biol Bull* **18**: 109-110.
- Wallace HM, Caslake R (2001). Polyamines and colon cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **13**: 1033-1039.

Warters RL, Newton GL, Olive PL, Fahey RC (1999). Radioprotection of human cell nuclear DNA by polyamines: radiosensitivity of chromatin is influenced by tightly bound spermine. *Radiat Res* **151**: 354-362.

Wimalasekera R, Tebartz F, Scherer GF (2011). Polyamines, polyamine oxidases and nitric oxide in development, abiotic and biotic stresses. *Plant Sci* **181**: 593-603.

Xilouri M, Stefanis L (2011). Autophagic pathways in Parkinson disease and related disorders. *Expert Rev Mol Med* **13**: e8.

Yang Y, Chen S, Zhang Y, Lin X, Song Y, Xue Z, Qian H, Wang S, *et al.* (2017). Induction of autophagy by spermidine is neuroprotective via inhibition of caspase 3-mediated Beclin 1 cleavage. *Cell Death Dis* **8**: e2738.