

Zeitschrift: Schweizer Monat : die Autorenzeitschrift für Politik, Wirtschaft und Kultur
Band: 100 (2020)
Heft: [1]: Das lange Leben

Artikel: Die Wege zur Langlebigkeit
Autor: Hill, Steve
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-914520>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 01.04.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Medizin

Die Wege zur Langlebigkeit

Der Anstieg der Lebenserwartung könnte sich in naher Zukunft sogar beschleunigen. Schon heute werden verschiedenste Therapien getestet, die nicht einfach altersbedingte Krankheiten zu mildern versuchen, sondern die Alterung per se verlangsamen.

von Steve Hill

Seien wir ehrlich: Älterwerden ist scheisse – und zwar nicht wegen der zusätzlichen Kerzen auf der Geburtstagstorte. Kuchen und Geschenke jedes Jahr sind grossartig, aber der Verlust von Gesundheit und Unabhängigkeit ist kein besonders gutes Geburtstagsgeschenk. (Wow, was habe ich dieses Jahr bekommen? Muskelschwund und Hörverlust! Danke schön!)

Angesichts der Nachteile des Alterns ist es überraschend, wie wenig Menschen darüber reden – einmal jenseits des üblichen, oft sogar bloss scherzhaften Smalltalks über Schmerzen, die im Laufe der Jahre allmählich auftreten, über das neue Stehpult, das unseren Rücken schonen soll, oder dass es uns immer schwerer fällt, die Treppe hochzusteigen.

Doch das ist nicht einmal die ernste Seite des Alterns. Der ernste Teil ist der Schrecken der Alzheimerkrankheit und der Verlust des Selbst, den diese mit sich bringt; die Herzerkrankung, die uns lähmt; die Gebrechlichkeit, die unsere Unabhängigkeit stiehlt; die Bedrohung durch Krebs, die mit zunehmendem Alter dramatisch zunimmt.

Viele Menschen nehmen das Altern auf die leichte Schulter und akzeptieren es als unvermeidbaren Teil des Lebens. Das war es auch während der gesamten Menschheitsgeschichte. Aber wie wir das Altern betrachten und behandeln, könnte sich in naher Zukunft deutlich ändern, ebenso wie die Lebenserwartung.

Die manchmal bizarre Suche nach dem Quell ewiger Jugend

Unser Verständnis davon, was Altern ist und wie es funktioniert, verbessert sich erst seit kurzem schnell. Die Geschichte ist voll von urkomischen Beispielen dafür, wie Menschen versuchten, das Altern oder sogar den Tod zu besiegen.

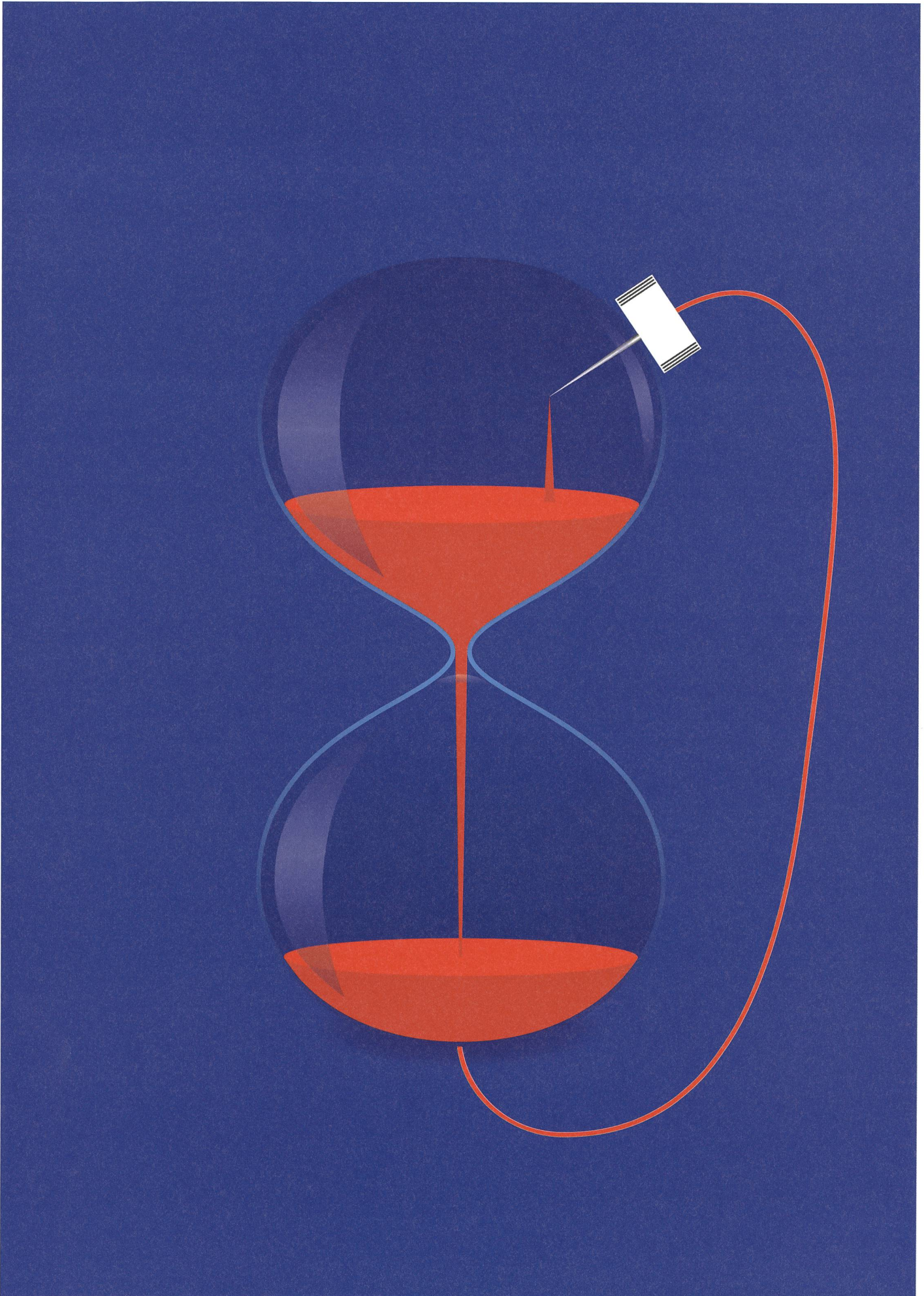
So wollte der erste Kaiser Chinas, Qin Shi Huang, geboren 259 v. Chr., für immer leben. Er ist bekannt für die Vereinigung Chinas und wurde in einem riesigen unterirdischen Palastkomplex begraben, umgeben von einer Armee von Terrakotta-kriegern, die ihm im Jenseits dienen. Davor ordnete er aller-

dings eine offizielle Suche nach Wegen zur Erreichung der Unsterblichkeit an und ging sogar so weit, Quecksilberpillen zu schlucken, um für immer zu leben. Natürlich weiss man heute, dass Quecksilber hochgiftig ist, und es ist wahrscheinlich, dass seine eigenen «Unsterblichkeitspillen» ihn im Alter von 39 Jahren töteten – wogegen er drei Attentate überlebte!

Ein weiterer seltsamer Versuch wurde 1889 von einem angesehenen Wissenschaftler namens Charles Édouard Brown-Séquard unternommen. Dieser kündigte an, ein Elixier entdeckt zu haben, das jedem jugendliche Vitalität zurückgeben könne. Die Quelle dieses Elixiers waren Extrakte aus Hunde- und Meer-schweinhoden, die er sich in seinen Oberschenkel spritzte, was ihn gemäss eigener Behauptung stärker und vitaler machte und sogar seine Impotenz heilte. Sogar beim begrenzten Wissen jener Zeit wurde sein Anspruch mit Skepsis betrachtet, insbesondere von Medizinerinnen. Dank seines Status als Wissenschaftler löste er aber trotzdem einen Run aus, und viele begannen eifrig, sich dieses Hodenextrakt selbst zu injizieren. Natürlich funktionierte das Elixier nicht, und Tests gegen ein Placebo zeigten, dass es weder eine Wirkung hatte noch signifikante Mengen an Wirkstoffen enthielt, die die behaupteten Ergebnisse erklären könnten. Brown-Séquard, der seine Lösung bis dahin patentiert hatte und verkaufte, geriet kaum überraschend in Verruf und wurde samt seinem Unternehmen aus der Stadt vertrieben. Für ihn war die Injektion von Tierhodenextrakten leider kein Ticket für ewiges Leben, sondern nur ein schneller Weg, um seinen Ruf zu ruinieren und den Rest seines Daseins in stiller Anonymität zu verbringen.

Die Suche nach ewigem Leben vs. Realität

Die Menschen haben auf der Suche nach ewiger Jugend viele wilde und verrückte Dinge getan, aber zum Glück ist die Wissenschaft seither einen langen Weg gegangen, und wir wissen viel besser als diese unglücklichen Experimentatoren darüber Bescheid, wie das Altern funktioniert. Tatsächlich sind heute



diverse spannende, praxisnahe Therapien in der Entwicklung, die nicht einfach einzelne Krankheiten mildern oder heilen, sondern das Altern per se verändern könnten – und sie werden in medizinischen Fachkreisen bei weitem nicht mehr so belächelt wie die frühen Versuche eines Shi Huang oder Brown-Séguard. Allerdings sollten wir – gegenüber möglicherweise allzu begeisterten Utopisten – ein potentiell Missverständnis beseitigen, bevor wir uns diese Therapien genauer anschauen:

In der seriösen Alterungsforschung geht es nicht darum, ewiges Leben oder Unsterblichkeit zu erreichen. Das gilt nur schon darum, weil fehlende Alterung uns noch lange nicht unsterblich macht. Gemäss Versicherungsexperten läge unsere Lebenserwartung sogar bei kompletter Ausschaltung des Alterungsprozesses, also bei Beseitigung jeglicher altersbedingter Krankheiten und Schwächen, basierend auf den derzeit bekannten äusseren Risikofaktoren bei «bloss» etwa 500 Jahren.

Das ist eine grobe Schätzung, und Prognosen sind noch schwieriger, da sich mit dem Fortschritt der Technologie auch die äusseren Risikofaktoren ständig ändern. In der Vergangenheit hat z.B. die gestiegene aktive und passive Sicherheit von Autos die Gefahr, bei einem Verkehrsunfall getötet zu werden, drastisch reduziert. Es gibt an sich keinen biologischen Grund, warum es – beim Einsatz ausreichend fortgeschrittener Medizintechnik – nicht möglich sein sollte, auf unbestimmte Zeit zu leben. Doch das Universum ist ein gefährlicher Ort, und die Chancen stehen nicht sehr gut, dass jemand tatsächlich für immer lebt. Ein Meteorit ins Gesicht ist ziemlich tödlich, und es gibt viele andere, banalere Risiken, die nur schon auf dem Weg zum Lebensmitteleinkauf lauern.

Das Ziel seriöser Alterungsforschung ist es, Alzheimer, Parkinson, Krebs oder Herzerkrankungen zu besiegen und die damit verbundenen Leiden zu verhindern. Sollte das gelingen, würde es mit ziemlicher Sicherheit zu einem wesentlich längeren und gesünderen Leben führen. Langlebigkeit, Gesundheit und Unabhängigkeit sind gute Dinge, da sie uns mehr Zeit geben, die Gesellschaft unserer Liebsten zu geniessen, zu reisen, Hobbys auszuüben und ein bisschen weise zu werden – was immer etwas ist, wonach es sich zu streben lohnt. Das ultimative Ziel der nachfolgend beschriebenen Therapien ist es also, altersbedingte Krankheiten zu beenden. Welche Auswirkungen das auf unsere Lebensdauer hat, werden wir dann sehen.

Eine neue Art der Behandlung altersbedingter Krankheiten

Während Alterung früher als Einbahnstrasse galt, ein irreversibler Prozess, sind heute immer mehr Wissenschaftler davon überzeugt, dass es möglich ist, das Altern selbst zu verzögern oder umzukehren, um altersbedingte Krankheiten zu verhindern.

Laut dem viel zitierten Papier «The Hallmarks of Aging»¹ aus dem Jahr 2013 besteht das Altern aus neun einzelnen, aber miteinander verbundenen Prozessen, die zur Entwicklung der bekannten Alterskrankheiten führen:

- Genomische Instabilität: Schädigung der nuklearen und mitochondrialen DNA durch freie Radikale, Strahlung und Mutagene.
- Epigenetische Veränderung: Veränderungen in der Genexpression, Aktivierung alterungsfördernder und Deaktivierung jugendlicher Gene → systemweiter Funktionsverlust.
- Telomerschrumpfung: Abnutzung der Schutzkappen auf den Chromosomen.
- Verlust der Proteostase: Deregulierung der Mechanismen, die für die Proteinfaltung und das Recycling verantwortlich sind → Anhäufung schädlicher Nebenprodukte.
- Deregulierte Nährstoffmessung: Verschlechterung der Reaktion der Zelle auf Nährstoffe → Beeinträchtigungen der Energieproduktion, des Zellwachstums und anderer wichtiger Funktionen.
- Mitochondriale Dysfunktion: Schädigung der in den Mitochondrien gespeicherten DANN → Kettenreaktion: verminderte Effizienz in der Energieproduktion (ATP), Zunahme des oxidativen Stresses, Kontamination anderer Mitochondrien.
- Zelluläre Seneszenz: Anhäufung von alternden (nicht teilenden) Zellen im Körper → Beeinträchtigung der Gewebefunktion und Förderung von Entzündungen.
- Erschöpfung der Stammzellen: Erschöpfung der Stammzellreserven → schwächeres Immunsystem und unzureichende Gewebereparatur.
- Veränderte interzelluläre Kommunikation: Deregulierung der Kommunikationskanäle zwischen den Zellen → chronische Entzündungen und Gewebeschäden.

Forscher entwickeln nun Therapien, die diese «Kennzeichen» direkt an der Wurzel ansprechen und so die Entstehung dieser Krankheiten verhindern. Dieses Vorgehen steht im Gegensatz zu den meisten gängigen Medikamenten, bei denen wir in der Regel warten, bis wir krank werden und dann die Symptome behandeln. Das ist durchaus sinnvoll bei infektiösen Krankheiten wie z.B. Erkältungen, aber bei altersbedingten Krankheiten ist sie von begrenztem Nutzen, da die zugrunde liegenden Probleme nach wie vor vorhanden sind und die Behandlung der Symptome sie nicht heilen wird.

Mit dem neuen Ansatz behandeln oder verhindern wir mehrere altersbedingte Krankheiten auf einmal, weil sie eine gemeinsame Quelle haben: die Merkmale des Alterns. So wurden beispielsweise alternde (senescente) Zellen schon mit mehreren Krankheiten assoziiert, weshalb ihre erfolgreiche Entfernung sehr weitreichende Auswirkungen auf die Gesundheit hätte.

Was ist also der aktuelle Stand des Fortschritts in der Alterungsforschung, nachdem wir Fakten von Fiktion getrennt haben? Wann könnten wir die ersten Therapien erwarten, die auf diesem neuen Ansatz basieren? Es gibt unterschiedliche Therapien in verschiedenen Entwicklungsstadien, und einige von ihnen können bestenfalls schon in den nächsten Jahren eintreffen. Lassen Sie uns einen Blick auf einige dieser potentiell revolutionären Therapien werfen.

RTB101 – resTORbio

Das Immunsystem schützt uns vor dem ständigen Eindringen von Viren, Bakterien und anderen Krankheitserregern und hält uns damit gesund. Allerdings wird das Immunsystem mit zunehmendem Alter schwächer, wodurch wir immer anfälliger für Krankheiten und Infektionen werden. Um dieses Problem zu lösen, erforschen Wissenschaftler Therapien zur Regeneration des Immunsystems.

Ein Unternehmen, resTORbio, Inc., entwickelt derzeit ein Medikament namens RTB101: ein orales Präparat, das hilft, die Leistung des gealterten Immunsystems zu steigern, indem es auf den Rapamycin (mTOR)-Signalweg bei Säugetieren abzielt, der als Regulator für den Stoffwechsel, das Wachstum und letztlich das Überleben von Zellen wirkt. Der mTOR-Pfad ist in zwei Teile gegliedert, TORC1 und TORC2. Während die Blockade der TORC2-Funktion in verschiedenen Tierversuchen die Lebensdauer zu verkürzen scheint, scheint die Verringerung der TORC1-Aktivität positive Auswirkungen zu haben, darunter eine verbesserte Gehirnfunktion, eine Verringerung des Fettgewebes und die Verzögerung des Auftretens altersbedingter Krankheiten.

ResTORbio hat eine Kombination aus RTB101 und einem anderen TORC1-hemmenden Medikament, Everolimus, zur Behandlung von Atemwegsinfektionen bei älteren Menschen getestet. Diese Kombination verbessert das Immunsystem und gibt ihm die Fähigkeit, effektiv zurückzuschlagen, anstatt zu versuchen, einzelne Infektionserreger zu bekämpfen.

Das Unternehmen hat bereits Humanversuche mit RTB101 durchgeführt. Im Jahr 2018 lieferte ein Phase-2b-Trial positive Ergebnisse. Es konnte eine Verbesserung des Immunsystems älterer Patienten als Reaktion auf Atemwegsinfektionen aufgezeigt werden. Ein jüngst abgeschlossenes Phase-3-Trial – in der Regel die letzte Phase der Humanstudien vor der Zulassung eines Medikaments – konnte die vielversprechenden Ergebnisse vorerst leider nicht bestätigen. Es ist aber nicht alles verloren: ResTORbio führt mit RTB101 auch Studien zur Behandlung von Parkinson, Harnwegsinfektionen und Herzinsuffizienz durch. Die Hoffnung besteht, dass das Medikament einst ein breites Spektrum altersbedingter Erkrankungen auf einmal behandeln kann, indem es direkt auf das Altern abzielt.

Thymische Regeneration – Intervene Immune

Einer der wichtigsten Bestandteile unseres Immunsystems ist die Thymusdrüse. Sie ist der Trainingsplatz für unsere T-Zellen, die im Körper patrouillieren und unwillkommene Eindringlinge zerstören.

Der Thymus leistet gute Arbeit, um uns gesund und frei von Krankheiten zu halten, aber es gibt ein Problem: Kurz nach der Pubertät beginnt die Drüse stetig zu schrumpfen, da das T-Zellen-produzierende Gewebe in Fett übergeht und langsam verschwindet. Je älter wir also werden, desto schwächer wird unser Immunsystem und desto anfälliger sind wir für Krank-

heiten. Das Schrumpfen des Thymus korreliert direkt mit dem Krebsrisiko; deshalb steigt dieses ab dem 50. Lebensjahr dramatisch. Auch Krankheiten wie die Grippe und andere Atemwegsinfektionen können bei einem geschwächten Immunsystem schnell lebensbedrohlich werden.

Vor kurzem hat eine Humanstudie mit neun Personen gezeigt, dass es möglich ist, den Thymus zu verjüngen, wodurch er wieder nachwächst und T-Zellen produziert wie bei einem jüngeren Menschen. Der Studienleiter Dr. Greg Fahy von Intervene Immune zeigte, dass bei allen Patienten der Thymus nachwuchs, wobei das T-Zellen-produzierende Gewebe zunahm und das Fettgewebe reduziert wurde. Diese Forschung befindet sich noch in einem frühen Stadium, aber der erste Beweis dafür, dass der Thymus nachwachsen kann, um das Immunsystem zu stärken, ist schon erbracht.

Wnt – Samumed

Mit zunehmendem Alter sinkt unsere Fähigkeit, uns von Verletzungen zu erholen, und unser Gewebe hat Mühe, sich nach einer Verletzung zu reparieren. Der äusserst wichtige Wnt-Signalweg steuert das Verhalten sowie die Funktion der Stammzellen in unserem Körper und stellt sicher, dass unser Gewebe mit frischen Zellen versorgt wird, um jene zu ersetzen, die durch Verletzung, Krankheit und Verschleiss verloren gehen. Leider wird der Wnt-Signalweg mit zunehmendem Alter dysfunktional, was zu einer immer schlechteren Gewebereparatur führt. Stürze und andere Verletzungen können oft zu lebensbedrohlichen Komplikationen für ältere Menschen führen, und Gewebe- und Organversagen sind mit zunehmendem Alter allzu häufig.

Das Biotechnologieunternehmen Samumed entwickelt Medikamente, die am Wnt-Weg ansetzen, um ihm wieder zu einer jugendlichen, gesunden Funktion zu verhelfen. Falls erfolgreich, würde dieser Ansatz es dem Körper ermöglichen, die effiziente Reparatur von Geweben wieder aufzunehmen, und er würde alte und kranke Gewebe und Organe durch frische, gesunde Zellen ergänzen, die von den verjüngten Stammzellen versorgt werden.

Das Unternehmen hat mehrere Wnt-orientierte Medikamente in seiner Entwicklungspipeline, darunter mehrere in klinischen Studien am Menschen. Zwei seiner fortgeschrittenen Humanstudien, die sich auf Kniearthrose und Haarausfall konzentrieren, haben bereits positive Ergebnisse aus den Phase-2-Tests geliefert und befinden sich nun in Phase 3; wenn sie erfolgreich sind, ist es wahrscheinlich, dass diese Medikamente in den nächsten Jahren verfügbar sein werden.

Samumed testet auch Medikamente gegen Alzheimer, Krebstumore, Tendinopathie, degenerative Bandscheibenerkrankungen und idiopathische Lungenfibrose. Da der Wnt-Weg grundsätzlich an der gesamten Geweberegeneration beteiligt ist, könnten diese Therapien ein sehr breites Spektrum von Krankheiten abdecken.

NAD+-Nachfüllung – Sinclair Lab

Wir sind auf eine Versorgung mit Nährstoffen aus den konsumierten Lebensmitteln angewiesen, da unser Körper sie in jenen Brennstoff umwandelt, den die Zellen zum Funktionieren brauchen. Mit zunehmendem Alter werden unsere Zellen jedoch schlechter im Umgang mit Energie und Nährstoffen, und sie werden dysfunktional, was zu Stoffwechselstörungen wie T2-Diabetes und Fettleibigkeit führen kann.

Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD+) ist ein wichtiges Molekül, das in jeder Zelle unseres Körpers vorkommt. Es spielt eine entscheidende Rolle für den Energiestoffwechsel, die DNA-Reparatur, die Zellkommunikation und eine Vielzahl anderer Zellfunktionen. Leben wäre ohne NAD+ unmöglich. NAD+ kann zwar auch von unserem Körper mit Aminosäuren hergestellt werden, der grösste Teil stammt aber aus der Nahrung, die wir essen. Leider beginnt das Niveau von NAD+ ab dem mittleren Alter zu sinken, und unsere Zellen werden immer schlechter darin, DNA-Schäden zu reparieren und Energie zu produzieren. Das öffnet der Entwicklung verschiedener Krankheiten Tür und Tor, und uns fehlt die einst in der Jugend gespürte Energie.

Forscher des Sinclair Lab in Harvard haben gezeigt, dass die Wiederherstellung des Niveaus von NAD+ bei älteren Mäusen viele Aspekte des Alterns in ihren Zellen nach einer Woche der Behandlung mit einer NAD+-verstärkenden Verbindung, bekannt als NMN, umgekehrt hat. Nach der Therapie näherten sich die Mäuse den jüngeren Mäusen in ihrer Fähigkeit, DNA-Schäden zu reparieren, und sie zeigten Verbesserungen in der Kognition und der körperlichen Leistungsfähigkeit.

NMN befindet sich derzeit in klinischen Studien am Brigham and Women's Hospital, um zu sehen, ob sich die in Tierversuchen beobachteten Vorteile auf den Menschen übertragen lassen. Bei Erfolg hat die NMN-Therapie das Potenzial, verschiedene altersbedingte Krankheiten zu verzögern, und könnte bei Stoffwechselstörungen wie T2-Diabetes helfen.

Senolytika – Mayo Clinic

Wir brauchen eine konstante Versorgung mit gesunden, neuen Zellen, damit unsere Gewebe und Organe funktionieren, und wir haben ein effizientes Recyclingsystem, das beschädigte und alte Zellen aus dem Kreislauf entfernt und frischen, neuen Zellen ermöglicht, diese zu ersetzen. Mit zunehmendem Alter beginnt dieses Entsorgungssystem jedoch zu schwächeln, und es bildet sich immer mehr Zellmüll, der Nährboden für chronische Entzündungen darstellt.

Seneszente Zellen haben das Ende ihres nützlichen Lebens erreicht: Sie teilen sich nicht mehr und funktionieren nicht mehr richtig, entsorgen sich aber nicht mehr so, wie sie sollten. Stattdessen widersetzen sie sich der Entfernung und produzieren Entzündungssignale, die in der Nähe gesunder Zellen Schäden anrichten können und verhindern, dass sich Organe und Gewebe effektiv reparieren. Je mehr dieser Zellen

sich ansammeln, desto schlechter werden unsere Reparaturmechanismen, da sie mit der steigenden Flut von Entzündungen zu kämpfen haben.

Seneszente Zellen wurden mit einer Vielzahl von Krankheiten in Verbindung gebracht, darunter Diabetes, Krebs, Osteoarthritis, altersbedingte Makuladegeneration, Glaukom, idiopathische Lungenfibrose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Nierenerkrankung und vieles mehr. Mit einer neuen Medikamentenklasse, den sogenannten Senolytika, entwickeln die Forscher nun Wege, um alternde Zellen aus dem Körper zu entfernen. Diese Medikamente und Therapien ermutigen alternde Zellen, sich selbst zu zerstören. Ihre Entfernung scheint für die Gesundheit und Langlebigkeit von Vorteil zu sein, wie mehrere Tierversuche zeigen.

Zwei Humanstudien mit Senolytika wurden bereits mit einigen vielversprechenden Ergebnissen an der Mayo Clinic durchgeführt, und Biotech-Unternehmen wie Unity, Cleara, Senolytic Therapeutics und Oisin haben Senolytika weiterentwickelt und verfeinert, um sie bald auf weitere klinische Studien vorzubereiten. Senolytika haben das Potenzial, im Gesundheitswesen wegweisend zu sein, und die positiven ersten Ergebnisse bei Menschen geben Anlass zu Optimismus, was ihre baldige Verfügbarkeit betrifft.

Wann ist die Zukunft?

Diverse weitere spannende Therapien befinden sich derzeit in der Entwicklung. Während sich viele von ihnen im Anfangsstadium befinden und es wahrscheinlich ist, dass einige in klinischen Studien am Menschen scheitern werden, könnten andere diese Hürden überwinden und zur medizinischen Standardbehandlung werden. Auch wenn wir bezüglich der Fortschritte auf dem Boden bleiben sollten, geben uns die bisherigen Ergebnisse viel Raum für Optimismus.

Wie die Medizin über das Altern nachdenkt und altersbedingte Krankheiten behandelt, wird sich wahrscheinlich in den nächsten ein bis zwei Jahrzehnten deutlich ändern. Eine Welt ohne diese Krankheiten ist ein erstrebenswertes Ziel, denn in einer solchen Welt hätten wir das Glück, ein längeres und gesünderes Leben zu führen. Gesundheit ist der grösste Reichtum. Je früher er sich in der Welt verbreitet, desto besser. ◀

¹ Carlos López-Otin et al.: The Hallmarks of Aging. Cell. 153(6), S. 1194–1217. Elsevier, 2013.

Steve Hill

gehört zum Direktorium der Life Extension Advocacy Foundation (LEAF) in den USA und amtiert zudem als Chefredaktor für deren Website www.lifespan.io.