

# NAD<sup>+</sup>: Physiologische Bedeutung und therapeutisches Potenzial

## Zusammenfassung

Nicotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>) ist ein essentielles Koenzym, das eine Schlüsselrolle in zahlreichen zellulären Prozessen spielt. Der alterungsbedingte Rückgang der NAD<sup>+</sup>-Spiegel wird mit verschiedenen degenerativen Erkrankungen und metabolischen Störungen in Verbindung gebracht. In diesem Übersichtsartikel werden die vielfältigen physiologischen Funktionen von NAD<sup>+</sup> sowie die therapeutischen Möglichkeiten zur Erhöhung der NAD<sup>+</sup>-Konzentration, insbesondere durch den NAD<sup>+</sup>-Präkursor Nicotinamid-Ribosid (NR), beleuchtet. Die wachsende Evidenz deutet auf ein erhebliches Potenzial für die klinische Anwendung in der präventiven und kurativen Medizin hin, wobei die Forschungslandschaft weiterhin dynamisch bleibt.

Hoffnung macht NR vor allem auch für die Bereiche Mitochondriopathien, gleich welcher Genese, Longevity, Leistungssport und Übertraining, Chronic Fatigue-Syndrom/postvirales Syndrom, Virusreaktivierungen und Diabetes.

## 1. Einleitung: NAD<sup>+</sup> und seine zentrale Rolle im Stoffwechsel

Nicotinamidadenindinukleotid (NAD<sup>+</sup>) wurde vor mehr als 100 Jahren von Arthur Harden und William Young entdeckt und zunächst als Cofaktor für Fermentationsprozesse in Hefe identifiziert (Katsyuba et al., 2020). Seitdem hat sich unser Verständnis dieses ubiquitären Moleküls grundlegend erweitert. Heute wissen wir, dass NAD<sup>+</sup> nicht nur ein essentieller Redox-Cofaktor in zahlreichen metabolischen Reaktionen ist, sondern auch als Substrat für verschiedene Enzymfamilien dient, die zentrale zelluläre Prozesse steuern. NAD<sup>+</sup> kommt in zwei Redoxformen vor: der oxidierten Form (NAD<sup>+</sup>) und der reduzierten Form (NADH). Das Verhältnis dieser beiden Formen bestimmt maßgeblich das Redoxpotential der Zelle und beeinflusst dadurch zahlreiche biochemische Prozesse (Cantó et al., 2015). NAD<sup>+</sup> ist in den Mitochondrien das Schlüsselmolekül für die Übertragung von Elektronen. Nur mit genügend NAD<sup>+</sup> ist Energieproduktion möglich. Darüber hinaus fungiert NAD<sup>+</sup> als Kosubstrat für drei Hauptklassen von Enzymen: Sirtuine, Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARPs) und CD38/CD157-Enzyme, die alle an der Regulation von Stoffwechsel, Zellüberleben und Alterungsprozessen beteiligt sind (Rajman et al., 2018).

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Forschung gezeigt, dass die zelluläre NAD<sup>+</sup>-Konzentration mit dem Alter sinkt, was mit verschiedenen altersbedingten Erkrankungen und physiologischen Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht wird (Fang et al., 2017). Diese Entdeckung hat das Interesse an NAD<sup>+</sup>-steigernden Strategien als potenzielle therapeutische Ansätze unter anderem zur Behandlung altersbedingter Erkrankungen geweckt.

## 2. Die vielfältigen Funktionen von NAD<sup>+</sup> im menschlichen Körper

### 2.1 Zelluläre Energieproduktion und mitochondriale Funktion

NAD<sup>+</sup> spielt eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel, insbesondere bei der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien. Als wichtiger Elektronenakzeptor in der Atmungskette ermöglicht NAD<sup>+</sup> die Umwandlung von Nährstoffen in ATP, die universelle Energiewährung der Zelle (Yoshino et al., 2018).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Supplementierung mit NAD<sup>+</sup>-Präkursoren zu einer verbesserten mitochondrialen Funktion führt. In einer wegweisenden Studie konnten Trammell et al. (2016) nachweisen, dass die Verabreichung von Nicotinamid-Ribosid (NR) bei Mäusen zu einer erhöhten oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur führte. Diese Effekte werden teilweise durch die Aktivierung der NAD<sup>+</sup>-abhängigen Deacetylase SIRT1 und den Koaktivator PGC-1 $\alpha$  vermittelt, die gemeinsam die mitochondriale Biogenese fördern (Cantó et al., 2012).

## **2.2 Kognitive Funktion und neuroprotektive Wirkung**

Im zentralen Nervensystem ist NAD<sup>+</sup> für die Aufrechterhaltung der neuronalen Integrität und Funktion unerlässlich. Neuere Studien deuten darauf hin, dass ein Rückgang der NAD<sup>+</sup>-Spiegel zu neurodegenerativen Erkrankungen beitragen kann. Auch zeigte eine Untersuchung von Hou et al. (2018), dass die NAD<sup>+</sup>-Supplementierung neurokognitive Defizite in Alzheimer-Mausmodellen verbessern konnte.

Besonders interessant ist die Beobachtung, dass NAD<sup>+</sup> die axonale Degeneration verhindern kann, ein Schlüsselmerkmal vieler neurodegenerativer Erkrankungen. Ursächlich scheint dies mit der Aktivierung des NAD<sup>+</sup>-abhängigen Enzyms SIRT1 zusammenzuhängen, das neuronale Überlebenssignale fördert und oxidativen Stress reduziert (Gong et al., 2013).

## **2.3 Metabolische Regulation und Diabetesprävention**

NAD<sup>+</sup> ist ein kritischer Regulator des Glukose- und Lipidstoffwechsels. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Erhöhung der NAD<sup>+</sup>-Spiegel die Insulinsensitivität verbessern und damit potenziell zur Prävention und Behandlung von Typ-2-Diabetes beitragen kann. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie konnten Døllerup et al. (2018) nachweisen, dass die Supplementierung mit dem NAD<sup>+</sup>-Präkursor NR die Insulinsensitivität bei adipösen Männern verbesserte.

Auf molekularer Ebene aktiviert NAD<sup>+</sup> SIRT1, was wiederum zu einer verbesserten mitochondrialen Funktion und einem erhöhten Energieverbrauch führt. Darüber hinaus fördert SIRT1 die Glukoseaufnahme in peripheren Geweben und unterdrückt die hepatische Glukoneogenese, was zu einer verbesserten Glukosehomöostase führt (Cantó et al., 2015).

## **2.4 Hepatoprotektive Wirkung**

Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan profitiert besonders von adäquaten NAD<sup>+</sup>-Spiegeln. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass eine NAD<sup>+</sup>-Supplementierung Leberschäden durch verschiedene Ätiologien, einschließlich Alkohol und Fettlebererkrankung, abmildern kann. So konnten Gariani et al. (2016) demonstrieren, dass die Verabreichung von NR die Entwicklung einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) in Mäusen verhinderte und sogar bestehende NAFLD-Läsionen verbesserte. Diese hepatoprotektiven Effekte werden teilweise durch die SIRT1-vermittelte Unterdrückung von oxidativem Stress und Entzündungsprozessen sowie durch die Verbesserung der mitochondrialen Funktion und des Fettsäureabbaus vermittelt (Zhang et al., 2016).

## **2.5 Physische Leistungsfähigkeit und Muskelfunktion**

NAD<sup>+</sup> beeinflusst die körperliche Leistungsfähigkeit durch verschiedene Mechanismen, darunter die Verbesserung der mitochondrialen Funktion und die Modulation der Muskelfasertypen. Eine Studie von Elhassan et al. (2019) zeigte, dass die NR-Supplementierung bei älteren Erwachsenen zu einer verbesserten Ausdauerleistung führte, was mit erhöhten NAD<sup>+</sup>-Spiegeln und verbesserter mitochondrialer Funktion korrelierte. Darüber hinaus haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass die NAD<sup>+</sup>-abhängige SIRT1-Aktivierung die Expression von PGC-1 $\alpha$  erhöht, was zu einer verstärkten mitochondrialen Biogenese und einem Shift zu oxidativen Muskelfasern führt, die für Ausdauerleistungen optimiert sind (Cantó et al., 2012).

## **2.6 Regulation von Alterungsprozessen und Telomeren**

Die bemerkenswerteste Wirkung von NAD<sup>+</sup> betrifft möglicherweise seine Rolle bei der Regulation von Alterungsprozessen. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die NAD<sup>+</sup>-abhängige Aktivierung von Sirtuinen den Alterungsprozess verlangsamen kann. SIRT1 und SIRT6 fördern die DNA-Reparatur und genomische Stabilität, während SIRT3 die mitochondriale Funktion verbessert und oxidativen Stress reduziert (Imai & Guarente, 2014). Ein wichtiger Aspekt der Alterung ist die Telomerverkürzung. Interessanterweise haben neuere Studien einen Zusammenhang zwischen NAD<sup>+</sup>-Spiegeln und der Telomerlänge hergestellt. So konnten Amano et al. (2019) zeigen, dass die NAD<sup>+</sup>-abhängige SIRT1-Aktivierung die Expression von Telomerase in Stammzellen erhöht, was potenziell zur Aufrechterhaltung der Telomerlänge beitragen könnte.

## **2.7 DNA-Reparatur und PARP-Enzyme**

NAD<sup>+</sup> dient als Substrat für Poly-ADP-Ribose-Polymerasen (PARPs), Enzyme, die an der DNA-Reparatur beteiligt sind. Bei DNA-Schäden werden PARPs aktiviert und verbrauchen NAD<sup>+</sup>, um Poly-ADP-Ribose-Polymere zu synthetisieren, die an der Rekrutierung von DNA-Reparaturproteinen beteiligt sind (Li et al., 2017). Bei schwerem DNA-Schaden kann der übermäßige PARP-vermittelte NAD<sup>+</sup>-Verbrauch jedoch zu zellulärer Energiedepletion und Zelltod führen.

Die Aufrechterhaltung adäquater NAD<sup>+</sup>-Spiegel ist daher entscheidend für die Funktion der DNA-Reparaturmechanismen. Studien haben gezeigt, dass die NAD<sup>+</sup>-Supplementierung die

DNA-Reparaturkapazität verbessern und dadurch potenziell die genomische Stabilität fördern kann (Fang et al., 2016).

## 2.8 CD38/CD157-Enzyme und NAD<sup>+</sup>-Homöostase

CD38 und CD157 sind NAD<sup>+</sup>-verbrauchende Enzyme, die eine wichtige Rolle bei der Regulation der zellulären NAD<sup>+</sup>-Konzentration spielen. CD38 katalysiert die Synthese von zyklischer ADP-Ribose (cADPR) und Nicotinsäure-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NAADP), wichtige Signalmoleküle für die Calcium-Mobilisierung (Camacho-Pereira et al., 2016). Mit zunehmendem Alter steigt die Expression von CD38, was zu einem verstärkten NAD<sup>+</sup>-Abbau und einem Rückgang der zellulären NAD<sup>+</sup>-Spiegel führt. Camacho-Pereira et al. (2016) konnten zeigen, dass die CD38-Inhibierung bei älteren Mäusen zu erhöhten NAD<sup>+</sup>-Spiegeln und einer Verbesserung verschiedener altersbedingter metabolischer Parameter führte.

## 2.9 Retina- und kardiovaskulärer Schutz

NAD<sup>+</sup> spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Funktion und Integrität der Netzhaut. Lin et al. (2016) konnten zeigen, dass die NAD<sup>+</sup>-Supplementierung Photorezeptoren vor lichtinduzierter Degeneration schützt, was potenziell für die Behandlung verschiedener degenerativer Netzhauterkrankungen relevant sein könnte. Darüber hinaus gibt es zunehmend Hinweise auf kardioprotektive Wirkungen von NAD<sup>+</sup>. Diguët et al. (2018) demonstrierten, dass die NR-Supplementierung bei Mäusen mit Herzinsuffizienz die kardiale Funktion verbesserte und das Remodeling reduzierte. Diese Effekte werden teilweise durch die NAD<sup>+</sup>-abhängige Aktivierung von SIRT1 und SIRT3 vermittelt, die oxidativen Stress reduzieren und die mitochondriale Funktion in Kardiomyozyten verbessern.

## 3. Alterungsbedingte Abnahme von NAD<sup>+</sup>

Mit zunehmendem Alter sinken die NAD<sup>+</sup>-Spiegel in verschiedenen Geweben. Dieser Rückgang wird mit zahlreichen altersbedingten physiologischen Veränderungen und Erkrankungen in Verbindung gebracht (Massudi et al., 2012). Mehrere Faktoren tragen zu diesem altersbedingten NAD<sup>+</sup>-Rückgang bei:

1. 2. 3. 4. **Erhöhte Expression von NAD<sup>+</sup>-verbrauchenden Enzymen:** Die Expression von CD38 und PARPs nimmt mit dem Alter zu, was zu einem verstärkten NAD<sup>+</sup>-Abbau führt (Camacho-Pereira et al., 2016).

**Chronische Entzündungsprozesse:** Das "Inflammaging", ein für den Alterungsprozess charakteristischer chronischer Entzündungszustand, aktiviert immunologische Signalwege, die den NAD<sup>+</sup>-Verbrauch fördern (Nacarelli et al., 2019).

**Reduzierte Biosynthese:** Die Expression der Schlüsselenzyme der NAD<sup>+</sup>-Biosynthese, insbesondere der Nicotinamid-Phosphoribosyltransferase (NAMPT), nimmt mit dem Alter ab (Yoshino et al., 2018).

**Mitochondriale Dysfunktion:** Alternde Mitochondrien weisen eine reduzierte oxidative Phosphorylierung auf, was zu einem gestörten NAD<sup>+</sup>/NADH-Verhältnis führt und die NAD<sup>+</sup>-abhängigen Signalwege beeinträchtigt (Fang et al., 2017). Diese altersbedingte NAD<sup>+</sup>-Depletion scheint ein zentraler Mechanismus zu sein, der verschiedenen Alterungsphänomenen zugrunde liegt, und stellt daher ein potenzielles therapeutisches Ziel dar.

## 4. Nicotinamid-Ribosid (NR) als NAD<sup>+</sup>-Präkursor

Angesichts der zentralen Rolle von NAD<sup>+</sup> bei verschiedenen physiologischen Prozessen und des altersbedingten Rückgangs der NAD<sup>+</sup>-Spiegel hat die Forschung verschiedene Strategien zur Erhöhung der zellulären NAD<sup>+</sup>-Konzentration untersucht. Besonderes Interesse gilt dabei Nicotinamid-Ribosid (NR), einem natürlich vorkommenden Vitamin B<sub>3</sub>-Derivat und NAD<sup>+</sup>-Präkursor. NR wird über den Nicotinamid-Ribosid-Kinase (NRK)-Signalweg zu NAD<sup>+</sup> metabolisiert. Im Vergleich zu anderen NAD<sup>+</sup>-Präkursoren wie Nicotinamid (NAM) und Nicotinsäure (NA) bietet NR mehrere Vorteile: Es aktiviert keine Prostaglandin-D-Rezeptoren, die für den "Flushing"-Effekt von NA verantwortlich sind, und es inhibiert nicht die Aktivität von Sirtuinen wie NAM (Trammell et al., 2016).

Präklinische Studien haben gezeigt, dass die NR-Supplementierung die NAD<sup>+</sup>-Spiegel in verschiedenen Geweben erhöht und eine Vielzahl positiver physiologischer Wirkungen hervorruft, darunter verbesserte metabolische Funktion, erhöhte Ausdauerleistung und verlängerte Lebensspanne bei Modellorganismen (Zhang et al., 2016).

Erste klinische Studien beim Menschen haben die Sicherheit und Bioverfügbarkeit von NR

bestätigt. So konnten Trammell et al. (2016) zeigen, dass eine einmalige orale Dosis von NR die NAD<sup>+</sup>-Metaboliten im Blut von gesunden Freiwilligen signifikant erhöhte. Darüber hinaus zeigte eine Studie von Martens et al. (2018), dass die sechswöchige Supplementierung mit NR bei gesunden älteren Erwachsenen die NAD<sup>+</sup>-Spiegel in peripheren mononukleären Blutzellen erhöhte und die Marker für oxidativen Stress reduzierte.

## 5. Schlussfolgerung und Ausblick

Die wachsende Evidenz bestätigt die zentrale Rolle von NAD<sup>+</sup> bei der Regulation zahlreicher zellulärer Prozesse und die potenziellen therapeutischen Vorteile der NAD<sup>+</sup>-Augmentation. Insbesondere der NAD<sup>+</sup>-Präkursor NR hat sich als vielversprechende Strategie zur Erhöhung der zellulären NAD<sup>+</sup>-Spiegel erwiesen, mit positiven Auswirkungen nicht nur auf verschiedene altersbedingte pathophysiologische Zustände, sondern weit darüber hinaus. Für klinisch tätige Ärzte und Therapeuten eröffnet die NAD<sup>+</sup>-Forschung neue Perspektiven für die präventive und kurative Medizin. Die möglichen Anwendungsgebiete reichen von der Mitochondriopathie und metabolischen Störungen über neurodegenerative Erkrankungen bis hin zur allgemeinen Altersprävention und den Leistungssport. Allerdings sind weitere randomisierte kontrollierte Studien erforderlich, um die klinische Wirksamkeit und die optimalen Dosierungsregime zu definieren.

Zukünftige Forschungsrichtungen umfassen die Entwicklung spezifischer pharmakologischer Modulatoren des NAD<sup>+</sup>-Metabolismus, die Identifizierung von Biomarkern für das Ansprechen auf die NAD<sup>+</sup>-Supplementierung und die Untersuchung der langfristigen Auswirkungen der NAD<sup>+</sup>-Augmentation auf altersbedingte Erkrankungen und die Lebensspanne des Menschen.

In der klinischen Praxis sollte die NAD<sup>+</sup>-Supplementierung als Teil eines umfassenden Ansatzes zur Förderung der metabolischen Gesundheit und zur Prävention altersbedingter Erkrankungen betrachtet werden, der auch Lebensstilfaktoren wie körperliche Aktivität, Ernährung und Stressmanagement berücksichtigt.

## Literaturverzeichnis

- Amano, H., Chaudhury, A., Rodriguez-Aguayo, C., Lu, L., Akhanov, V., Catic, A., Popov, Y. V., Verdin, E., Johnson, H., Stossi, F., Sinclair, D. A., Nakamaru-Ogiso, E., Lopez-Berestein, G., Chang, J. T., Neilson, J. R., Meeker, A., Finegold, M., Baur, J. A., & Sahin, E. (2019). Telomere dysfunction induces sirtuin repression that drives telomere-dependent disease. *Cell Metabolism*, 29(6), 1274-1290.
- Camacho-Pereira, J., Tarragó, M. G., Chini, C. C. S., Nin, V., Escande, C., Warner, G. M., Puranik, A. S., Schoon, R. A., Reid, J. M., Galina, A., & Chini, E. N. (2016). CD38 dictates age-related NAD decline and mitochondrial dysfunction through an SIRT3-dependent mechanism. *Cell Metabolism*, 23(6), 1127-1139.
- Cantó, C., Houtkooper, R. H., Pirinen, E., Youn, D. Y., Oosterveer, M. H., Cen, Y., Fernandez-Marcos, P. J., Yamamoto, H., Andreux, P. A., Cettour-Rose, P., Gademann, K., Rinsch, C., Schoonjans, K., Sauve, A. A., & Auwerx, J. (2012). The NAD<sup>+</sup> precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metabolism*, 15(6), 838-847.
- Cantó, C., Menzies, K. J., & Auwerx, J. (2015). NAD<sup>+</sup> metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metabolism*, 22(1), 31-53.
- Diguet, N., Trammell, S. A. J., Tannous, C., Deloux, R., Piquereau, J., Mougnot, N., Gouge, A., Gressette, M., Manoury, B., Blanc, J., Breton, M., Decaux, J. F., Lavery, G. G., Baczkó, I., Zoll, J., Garnier, A., Li, Z., Brenner, C., & Mericskay, M. (2018). Nicotinamide riboside preserves cardiac function in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 137(21), 2256-2273.
- Dollerup, O. L., Christensen, B., Svart, M., Schmidt, M. S., Sulek, K., Ringgaard, S., Stødkilde-Jørgensen, H., Møller, N., Brenner, C., Treebak, J. T., & Jessen, N. (2018). A randomized placebo-controlled clinical trial of nicotinamide riboside in obese men: safety, insulin-sensitivity, and lipid-mobilizing effects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(2), 343-353.
- Elhassan, Y. S., Kluckova, K., Fletcher, R. S., Schmidt, M. S., Garten, A., Doig, C. L., Cartwright, D. M., Oakey, L., Burley, C. V., Jenkinson, N., Wilson, M., Lucas, S. J. E., Akerman, I., Seabright, A., Lai, Y. C., Tennant, D. A., Nightingale, P., Wallis, G. A., Manolopoulos, K. N., ... Lavery, G. G. (2019). Nicotinamide riboside augments the aged human skeletal muscle NAD<sup>+</sup> metabolome and induces transcriptomic and anti-inflammatory signatures. *Cell Reports*, 28(7), 1717-1728.
- Fang, E. F., Laurup, S., Hou, Y., Demarest, T. G., Croteau, D. L., Mattson, M. P., & Bohr, V. A. (2017). NAD<sup>+</sup> in aging: Molecular mechanisms and translational implications. *Trends in Molecular Medicine*, 23(10), 899-916.

Fang, E. F., Scheibye-Knudsen, M., Brace, L. E., Kassahun, H., SenGupta, T., Nilsen, H., Mitchell, J. R., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2016). Defective mitophagy in XPA via PARP-1 hyperactivation and NAD<sup>+</sup>/SIRT1 reduction. *Cell*, 157(4), 882-896.

Gariani, K., Menzies, K. J., Ryu, D., Wegner, C. J., Wang, X., Ropelle, E. R., Moullan, N., Zhang, H., Perino, A., Lemos, V., Kim, B., Park, Y. K., Piersigilli, A., Pham, T. X., Yang, Y., Ku, C. S., Koo, S. I., Fomitchova, A., Cantó, C., ... Auwerx, J. (2016). Eliciting the mitochondrial unfolded protein response by nicotinamide adenine dinucleotide repletion reverses fatty liver disease in mice. *Hepatology*, 63(4), 1190-1204.

Gong, B., Pan, Y., Vempati, P., Zhao, W., Knable, L., Ho, L., Wang, J., Sastre, M., Ono, K., Sauve, A. A., & Pasinetti, G. M. (2013). Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  regulated  $\beta$ -secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models. *Neurobiology of Aging*, 34(6), 1581-1588.

Hou, Y., Lautrup, S., Cordonnier, S., Wang, Y., Croteau, D. L., Zavala, E., Zhang, Y., Moritoh, K., O'Connell, J. F., Baptiste, B. A., Stevnsner, T. V., Mattson, M. P., & Bohr, V. A. (2018). NAD<sup>+</sup> supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(8), E1876-E1885.

Imai, S., & Guarente, L. (2014). NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends in Cell Biology*, 24(8), 464-471.

Katsyuba, E., Romani, M., Hofer, D., & Auwerx, J. (2020). NAD<sup>+</sup> homeostasis in health and disease. *Nature Metabolism*, 2(1), 9-31.

Li, J., Bonkowski, M. S., Moniot, S., Zhang, D., Hubbard, B. P., Ling, A. J. Y., Rajman, L. A., Qin, B., Lou, Z., Gorbunova, V., Aravind, L., Steegborn, C., & Sinclair, D. A. (2017). A conserved NAD<sup>+</sup> binding pocket that regulates protein-protein interactions during aging. *Science*, 355(6331), 1312-1317.

Lin, J. B., Kubota, S., Ban, N., Yoshida, M., Santeford, A., Sene, A., Nakamura, R., Zapata, N., Kubota, M., Tsubota, K., Yoshino, J., Imai, S. I., & Apte, R. S. (2016). NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis is essential for vision in mice. *Cell Reports*, 17(1), 69-85.

Martens, C. R., Denman, B. A., Mazzo, M. R., Armstrong, M. L., Reisdorph, N., McQueen, M. B., Chonchol, M., & Seals, D. R. (2018). Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD<sup>+</sup> in healthy middle-aged and older adults. *Nature Communications*, 9(1), 1286.

Massudi, H., Grant, R., Braidy, N., Guest, J., Farnsworth, B., & Guillemin, G. J. (2012). Age-associated changes in oxidative stress and NAD<sup>+</sup> metabolism in human tissue. *PLoS ONE*, 7(7), e42357.

Nacarelli, T., Lau, L., Fukumoto, T., Zundell, J., Fatkhutdinov, N., Wu, S., Aird, K. M., Iwasaki, O., Kossenkov, A. V., Schultz, D., Noma, K., Baur, J. A., Schug, Z., Tang, H. Y., Speicher, D. W., David, G., & Zhang, R. (2019). NAD<sup>+</sup> metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome. *Nature Cell Biology*, 21(3), 397-407.

Rajman, L., Chwalek, K., & Sinclair, D. A. (2018). Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: The in vivo evidence. *Cell Metabolism*, 27(3), 529-547.

Trammell, S. A., Schmidt, M. S., Weidemann, B. J., Redpath, P., Jaksch, F., Dellinger, R. W., Li, Z., Abel, E. D., Migaud, M. E., & Brenner, C. (2016). Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nature Communications*, 7, 12948.

Yoshino, J., Baur, J. A., & Imai, S. I. (2018). NAD<sup>+</sup> intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metabolism*, 27(3), 513-528.

Zhang, H., Ryu, D., Wu, Y., Gariani, K., Wang, X., Luan, P., D'Amico, D., Ropelle, E. R., Lutolf, M. P., Aebbersold, R., Schoonjans, K., Menzies, K. J., & Auwerx, J. (2016). NAD<sup>+</sup> repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice. *Science*, 352(6292), 1436-1443.