

## **Biomarker der Alterung: Gegenwart und Zukunft.**

Sektion I - Experimentelle Gerontologie der DGGG, Georg Fuellen<sup>1</sup>, Gabriele I. Stangl<sup>2</sup>, Lars-Oliver Klotz<sup>3</sup>, Judith Haendeler<sup>4</sup>, Andreas Simm<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Institute for Biostatistics and Informatics in Medicine und Ageing Research, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany

<sup>2</sup> Institute of Agricultural and Nutritional Sciences, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

<sup>3</sup> Institute of Nutrition, Department of Nutrigenomics, Friedrich-Schiller-Universität Jena, D-07743 Jena, Germany

<sup>4</sup> Central Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Medical Faculty, University of Duesseldorf, and IUF-Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Duesseldorf, Germany

<sup>5</sup> Clinic for Cardiothoracic Surgery, University Hospital Halle, Halle (Saale), Germany

Interventionsstudien mit dem Ziel, Maßnahmen auf ihre Bedeutung zur Verlangsamung von Alternsprozessen und zur Reduktion der Morbidität zu untersuchen, erfordern valide Endpunkte und zugehörige validierte Surrogat-Marker des *biologischen Alters*. *Biologisches Alter* beinhaltet in diesem Zusammenhang zwei Aspekte: die Verlängerung der Lebensspanne (Lifespan, *Mortalität*), und die Verlängerung der Gesundheitsspanne (Healthspan, *Morbidität*). Während der Endpunkt *Mortalität* grundsätzlich klar feststellbar ist, muss der Endpunkt *Morbidität* sorgfältig definiert werden. Da keine einheitliche praktisch umsetzbare Definition der *Gesundheit*, bzw. ihres Antonyms *Morbidität* existiert, wird *Gesundheit* überwiegend als Krankheits-freie Zeitspanne definiert. Relevant und verhältnismäßig einfach messbar ist die *Morbidität* daher durch Erkrankungsdaten, die *multiple* chronische Erkrankungen erfassen, um biologisches Alter abzubilden. Insbesondere die Inzidenz (das erste Auftreten) einer Multimorbidität bei schon bestehender „einfacher“ Morbidität ist anhand von Erkrankungs- und Verschreibungsdaten / Therapiemaßnahmen relativ einfach und sicher messbar auch in größeren Populationen.

Als Methode zur Bestimmung und Validierung von *Markern* kommen insbesondere Kohortenstudien in Betracht. Marker sollten repliziert, d.h. in mehr als einer Kohorte/Publication gefunden worden sein, i.d.R. basierend auf Cox-Modellen. Dazu gehören die folgenden Marker für *Mortalität* (vgl. Tabelle 1, Cohen et al.<sup>1</sup>, Walter et al.<sup>2</sup>, Haring et al.<sup>3</sup>, Martin-Ruiz et al.<sup>4</sup>, Jylhava et al.<sup>5</sup>, Nilsson et al.<sup>6</sup>, Hirani et al.<sup>7</sup>, Levine et al.<sup>8</sup>, Moeller et al.<sup>9</sup>): Anämie (z.B. Zahl der Erythrozyten), Immundefizit (z.B. Zahl der Lymphozyten), Inflammation (z.B. CRP-Protein), Protein/Ernährungs-Status (z.B. Serumalbumin, Body-Mass-Index), sowie Herzinsuffizienz (z.B. BNP-Peptid). Als gut validierte molekulare Marker gelten weiterhin epigenetische Marker wie DNA-Methylierungen (Horvarth<sup>10</sup>, Weidner et al.<sup>11</sup>). Analysen zu Markern der *Morbidität* als Risikofaktoren/Prädiktoren sind aufgrund des wesentlich schwerer zu

fassenden Endpunkts weitaus weniger in der Literatur zu finden als Marker der Mortalität, und Replikation ist noch seltener. Forschungsarbeiten zu diesem Thema sind daher von hoher Dringlichkeit und Wichtigkeit. Dabei gilt es zu bedenken, dass potenzielle Marker für Morbidität auch durch das Alter und das Geschlecht der Probanden per se bereits beeinflusst werden.

#### Literatur.

- 1 Cohen, A. A. *et al.* Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration. *PLoS One* **10**, e0116489, doi:10.1371/journal.pone.0116489 (2015).
- 2 Walter, S. *et al.* Genetic, physiological, and lifestyle predictors of mortality in the general population. *American journal of public health* **102**, e3-10, doi:10.2105/AJPH.2011.300596 (2012).
- 3 Haring, R. *et al.* Self-perceived quality of life predicts mortality risk better than a multi-biomarker panel, but the combination of both does best. *BMC medical research methodology* **11**, 103, doi:10.1186/1471-2288-11-103 (2011).
- 4 Martin-Ruiz, C. *et al.* Assessment of a large panel of candidate biomarkers of ageing in the Newcastle 85+ study. *Mechanisms of ageing and development* **132**, 496-502, doi:10.1016/j.mad.2011.08.001 (2011).
- 5 Jylhava, J. *et al.* Identification of a prognostic signature for old-age mortality by integrating genome-wide transcriptomic data with the conventional predictors: the Vitality 90+ Study. *BMC medical genomics* **7**, 54, doi:10.1186/1755-8794-7-54 (2014).
- 6 Nilsson, G., Hedberg, P. & Ohrvik, J. How to live until 90 – Factors predicting survival in 75-year-olds from the general population. *Healthy Aging Research* **3**, 5 (2014).
- 7 Hirani, V. *et al.* Multiple, but not traditional risk factors predict mortality in older people: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Age* **36**, 9732, doi:10.1007/s11357-014-9732-2 (2014).
- 8 Levine, M. E. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* **68**, 667-674, doi:10.1093/gerona/gls233 (2013).
- 9 Moeller, M. *et al.* Mortality is associated with inflammation, anemia, specific diseases and treatments, and molecular markers. *PLoS One* **12**, e0175909, doi:10.1371/journal.pone.0175909 (2017).
- 10 Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome biology* **14**, R115, doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115 (2013).
- 11 Weidner, C. I. *et al.* Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites. *Genome biology* **15**, R24, doi:10.1186/gb-2014-15-2-r24 (2014).

Tabelle 1. Übersicht zu Studien mit dem Ziel, Marker der Mortalität zu bestimmen.

Publikation	Messungen	Kohorte	Alter	Gefundene Marker	Methode	Anzahl Teilnehmer	Anzahl Todesfälle
Cohen et al 2015	43 Marker	WHAS I (US), WHAS II (US), InCHIANTI (IT), BSLA (US)	65+, 70-79, 20-102, 21-96	Anämie, Inflammation, Kalzium, Albumin; Metabolismus	PCA/ Cox	2371	788
Walter et al 2012	69 Marker, 93 SNPs	Rotterdam (NL)	55-99	BMI, Leukozyten, Krankheit, gesundheitliche Selbstbefragung, Gedächtnis, (Genetik)	Cox	5974	3174
Haring et al 2011	3 Scores, 10 Marker	SHIP (D)	20-79	gesundheitliche Selbstbefragung / Fragebögen	Cox	4264	456
Martin-Ruiz et al 2011	74 Marker	Newcastle 85+ (UK)	85	Gesamt-Protein, BNP, Vitamin-B6-Status	Cox	719	50
Jylhava et al 2014	36 Marker, microarray	Vitality 90+ (FIN)	90	BMI, cfDNA, Gebrechlichkeit, Genexpression (NFkB-Fokus)	Cox/ Ridge	151	49
Nilsson et al 2014	29 Marker	Västerås sample (S)	75	Funktion, BNP, HDL, Herz (bei Männern), Leukozyten (bei Frauen)	AU ROC	380	234
Levine et al 2013	21 Marker	NHANES III (US)	30-75	Inflammation, Albumin, Funktion, Metabolismus	Cox, BA estimate	9389	1843
Hirani et al 2014	~ 100 Marker	CHAMP (AUS)	70+	Rauchen, Leukozyten, Anämie, Albumin, Krankheit, BMI, Fitness	Cox	1705	461
Moeller et al 2017	78 Marker	SHIP (GER)	20-79	Zahnfleischstatus, Anämie, Inflammation, Albumin-Kreatinin-Verhältnis, Krankheit	Cox	1518	113