

Biomarker des Alterns

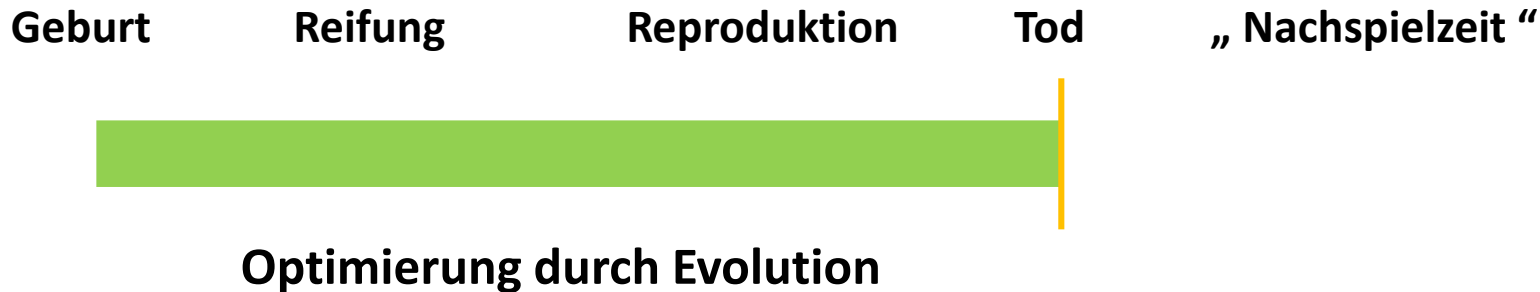
Möglichkeiten und Grenzen

Andreas Simm

Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Interdisziplinäres Zentrum für Altern Halle (IZAH)
Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg

Trendtage Gesundheit, Luzern, 2024

Altern des Individuums Blick der Evolution



Früher starb man, bevor man alt wurde
heute, weil man alt ist!

> wie misst man das biologische Alter?

Wie misst man das biologische Alter?

Kriterien für Biomarker des Alterns:

nach American Federation for Aging Research

1. Soll im Vergleich zum chronologischen Alter ein besserer Prädiktor für die restliche Lebensspanne sein.
2. Soll grundlegende Alterungsprozess und nicht einfach die Effekte von Krankheiten wiedergeben.
3. Soll wiederholt an der gleichen Person überprüfbar sein, ohne diese zu schädigen.
4. Soll in Menschen wie in Labortieren funktionieren

Simm et al., Biochem. J. 389 (2008) 257-265

Biomarker des Alterns

Funktionelles Altern:

*Änderung der Funktion
deskriptiv
reproduzierbar zu analysieren
gute Standards*

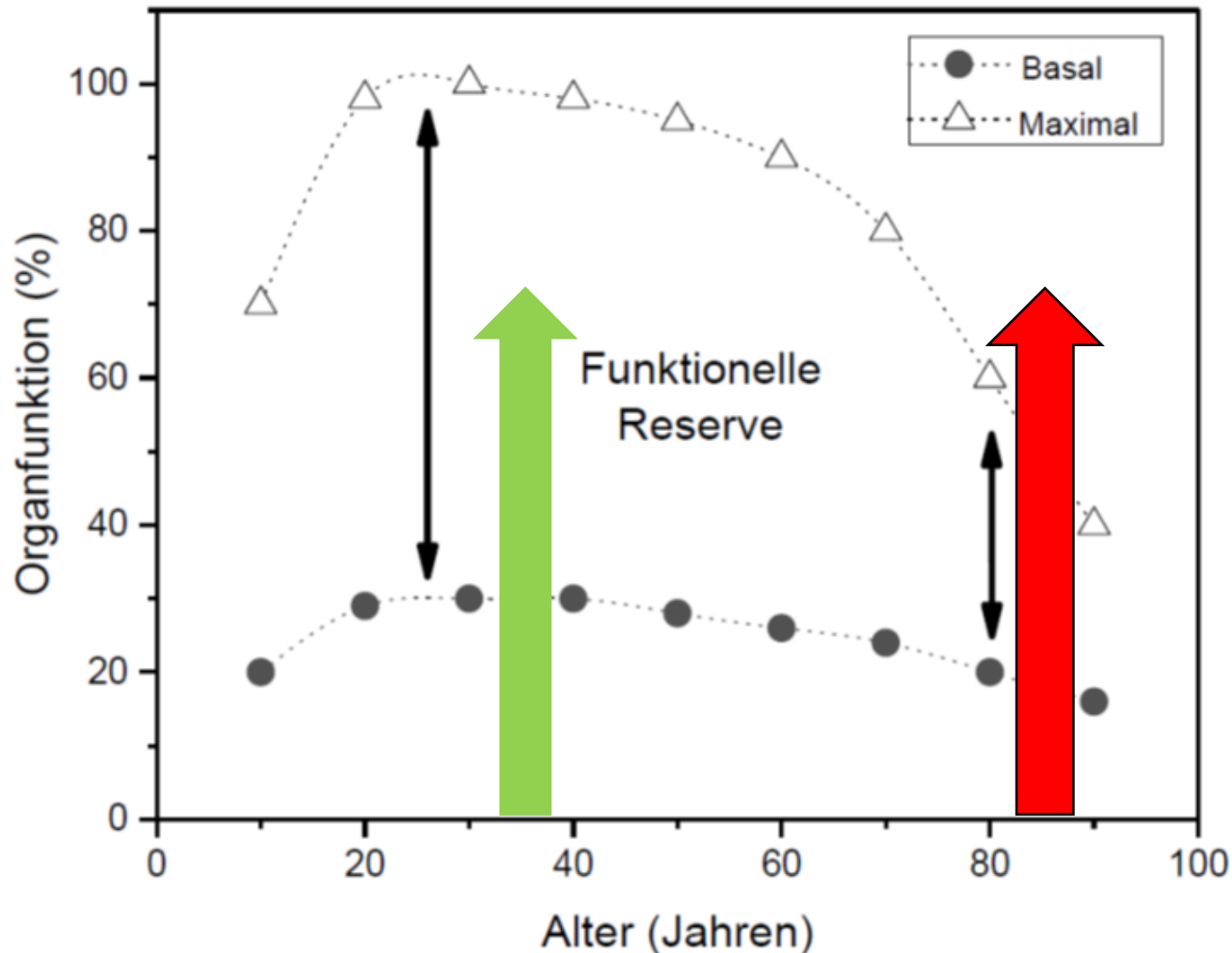
Biologisches Altern:

*Änderung grundlegender Prozesse
mechanistisch
oft schwierig zu reproduzieren
keine Goldstandards*

Funktionelles Altern

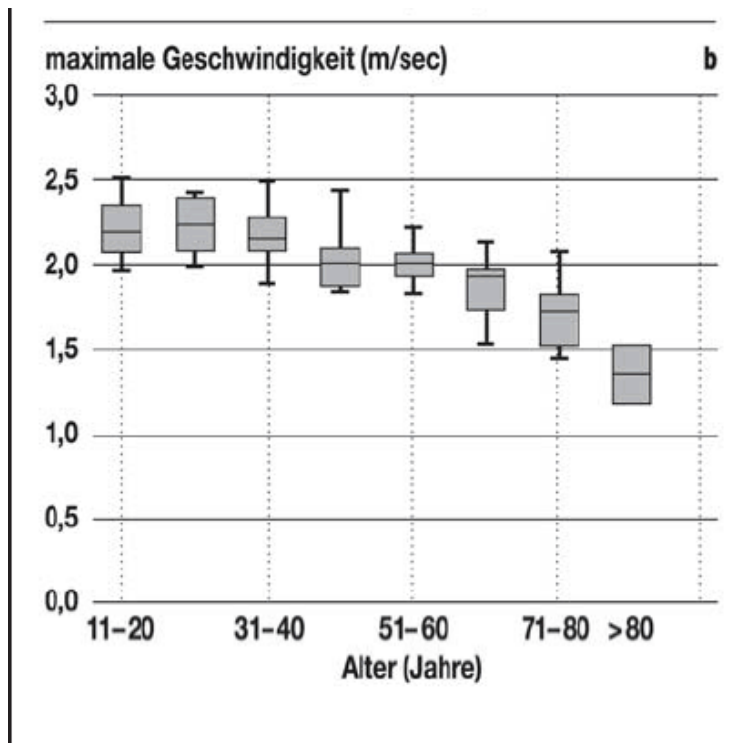
Verlust der Homöostasefähigkeit

Balance aus Reservekapazität und Stressoren



Funktionelles Altern

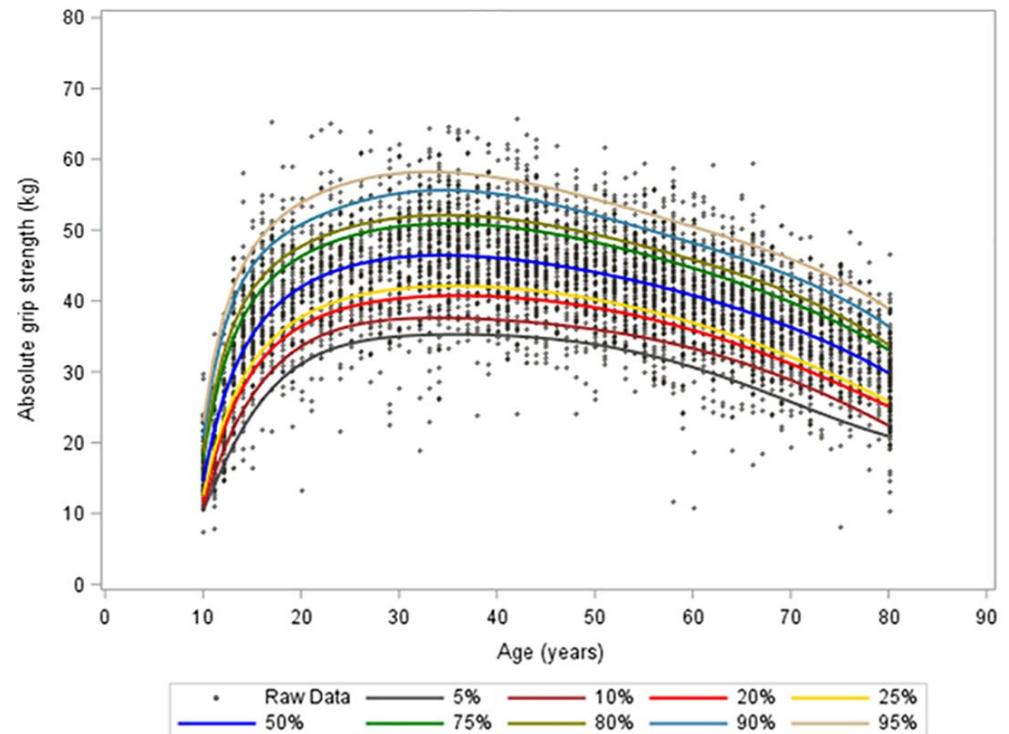
Gehgeschwindigkeit



Klaus et al.,
Dtsch Arztebl Int 107 (2010) 306

Handkraft

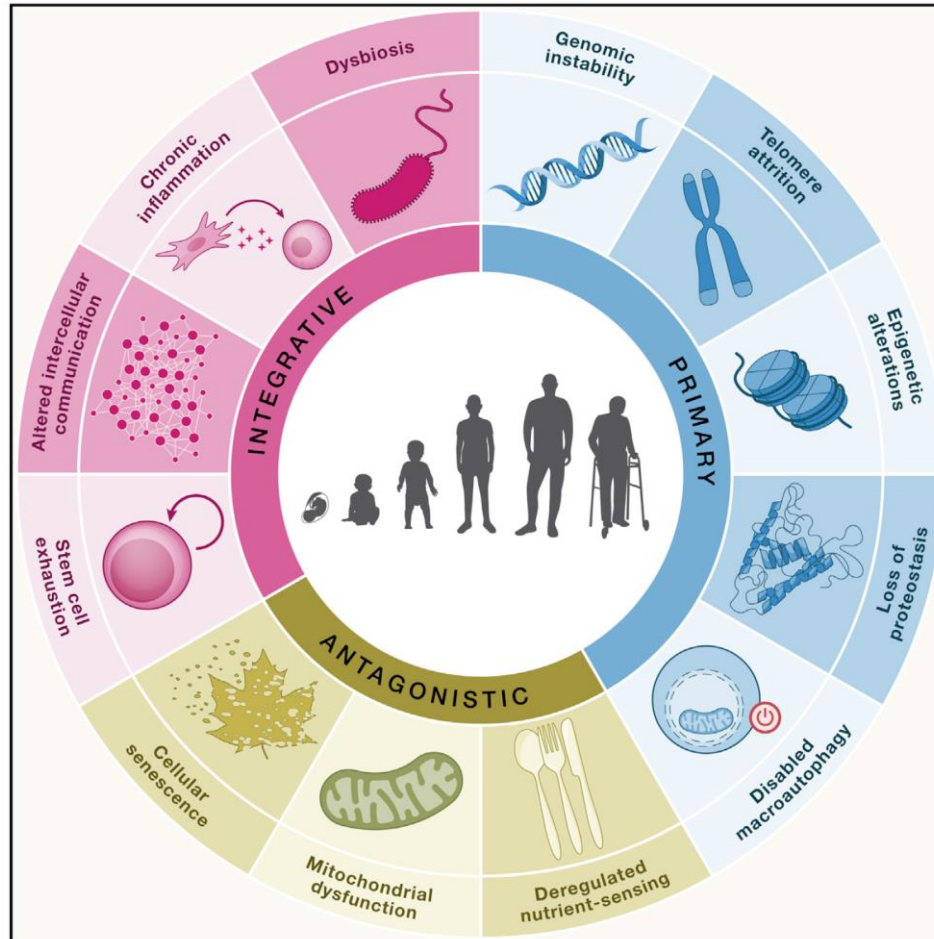
Male



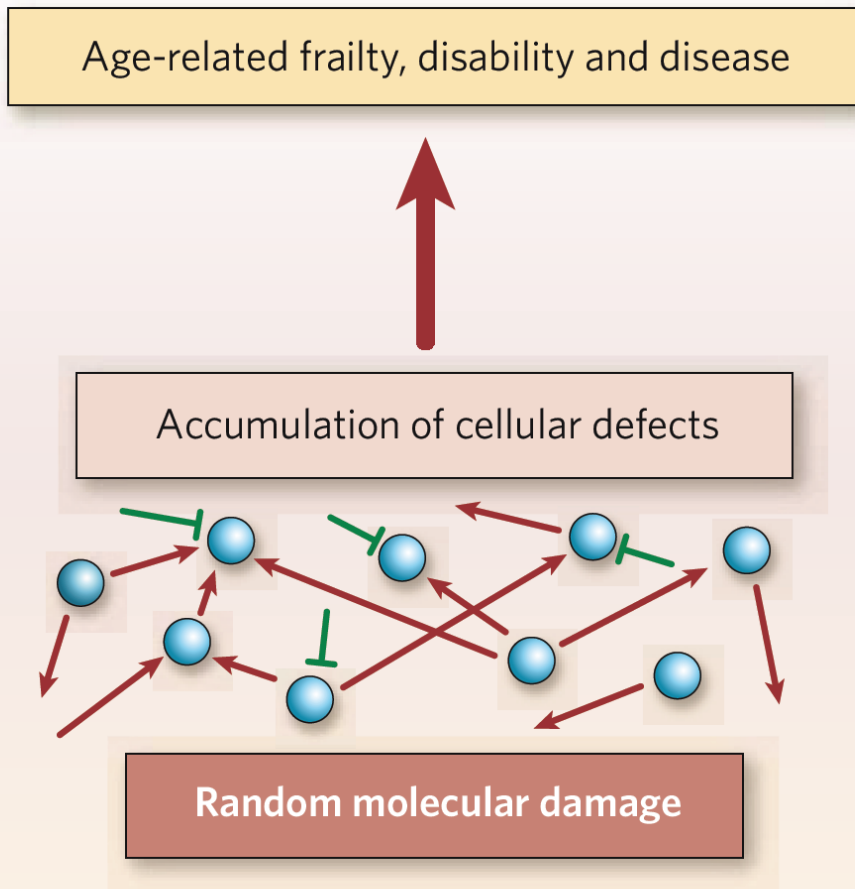
Kim et al.,
PLoS ONE 13 (2018): e0201275

Alterungsmechanismen

Biologische Ursachen des Alterns!



Biologisches Altern: Akkumulation von Schäden

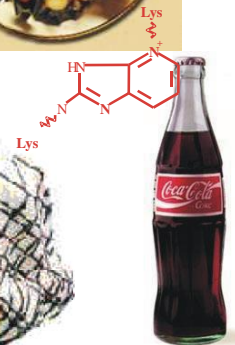
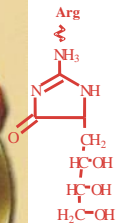
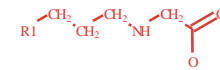
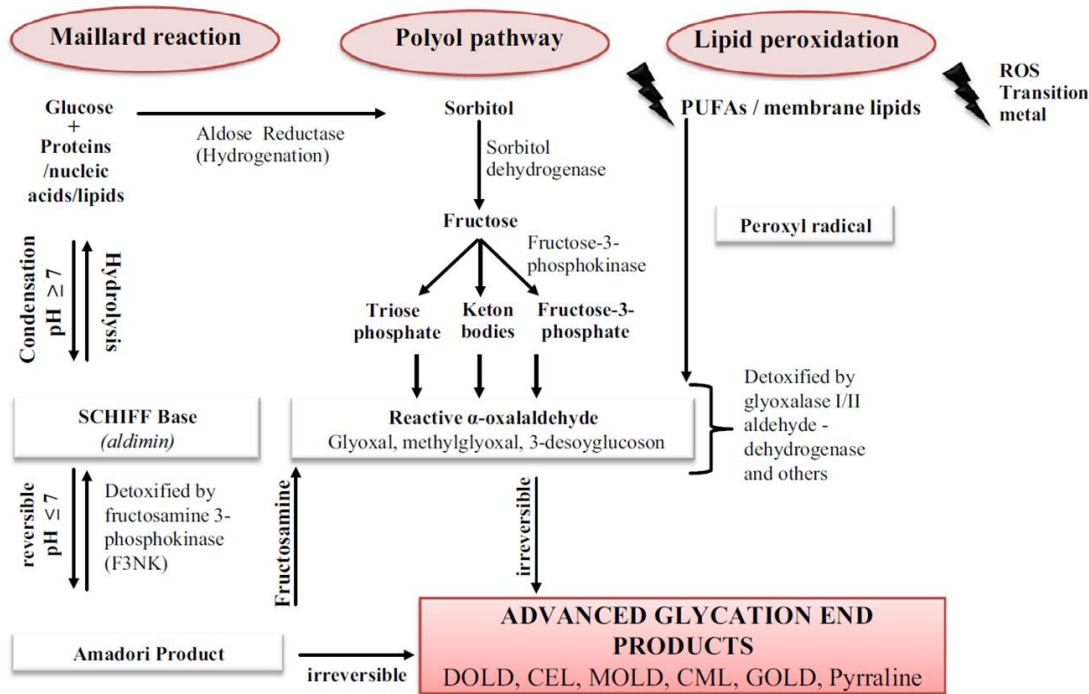


molekulare Schäden:
treibende Kraft des Alterns

Reparaturkapazität:
bestimmt Lebensspanne

Kirkwood, Nature 451 (2008) 644

Proteinglykierung (Advanced Glycation Endproducts, AGEs)



Proteinglykierung (Advanced Glycation Endproducts, AGEs)

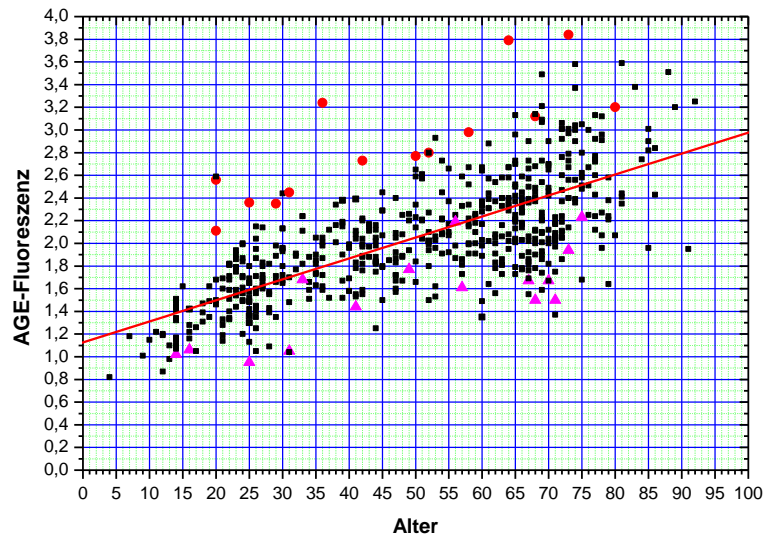


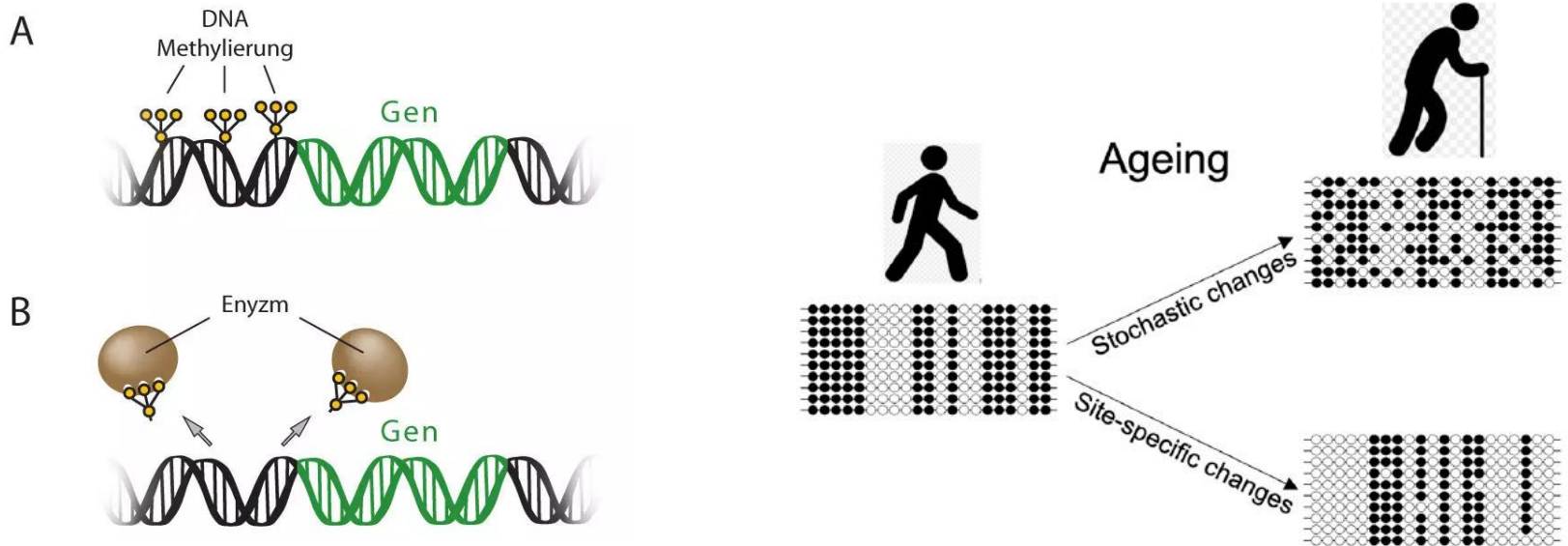
Table 4. Multivariable analysis for scores and markers predicting morbidity.

Variables	Multivariable Logistic Regression		
	OR	95%CI	p-value
STS MMR	1.06	1.03 – 1.09	0.0001
sAF	3.13	2.16–4.54	< 0.0001

758 patients, combined STS Score morbidity parameters (postoperative myocardial infarction, stroke, prolonged ventilation > 24 h, deep sternal wound infection, renal failure, reoperation).

DNA – Methylierung

die epigenetische Uhr



Max-Planck-Institut für Psychiatrie/Weber

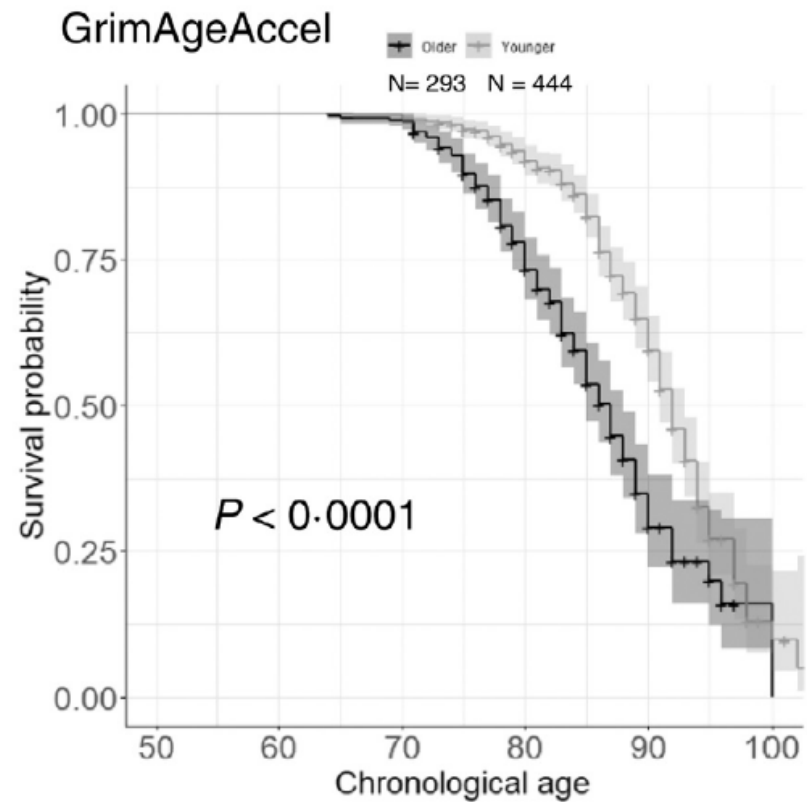
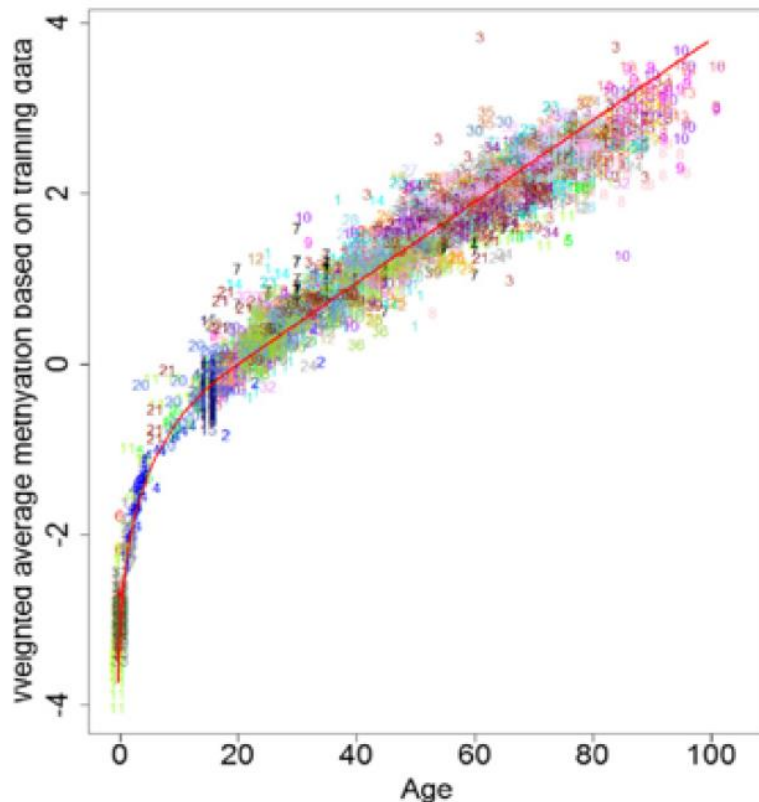
Reale et al., MAD 206 (2022) 111695

Das Epigenom: Der Dompteur der Gene

[Dtsch Arztebl 2012; 109\(20\): A-1027 / B-884 / C-876](#)

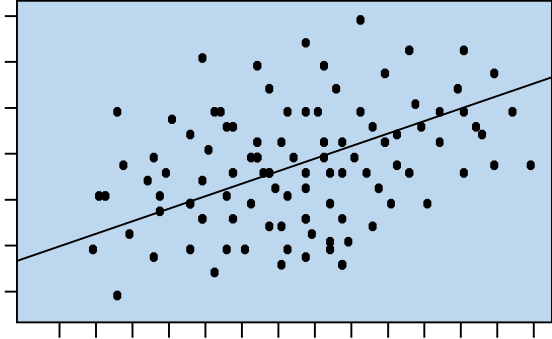
DNA – Methylierung

die epigenetische Uhr



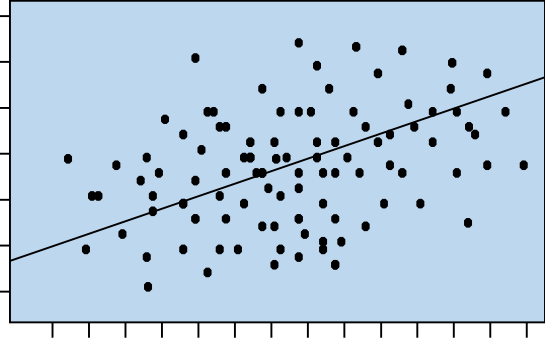
Entwicklung eines biologischen Altersscores (MARK-AGE)

Parameter 1



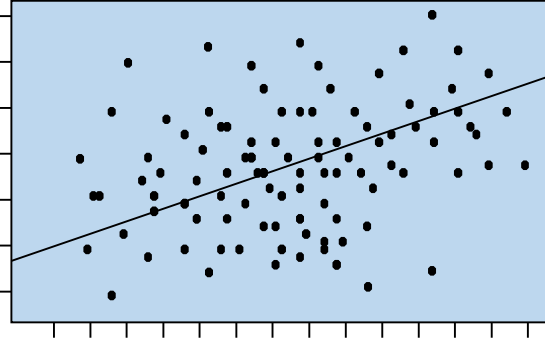
Alter

Parameter 2

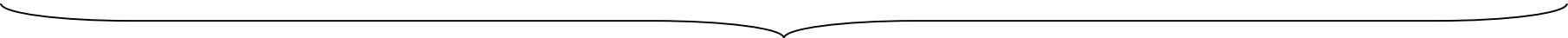


Alter

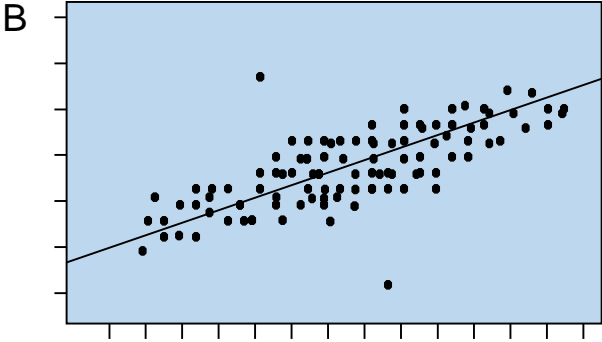
Parameter 3



Alter



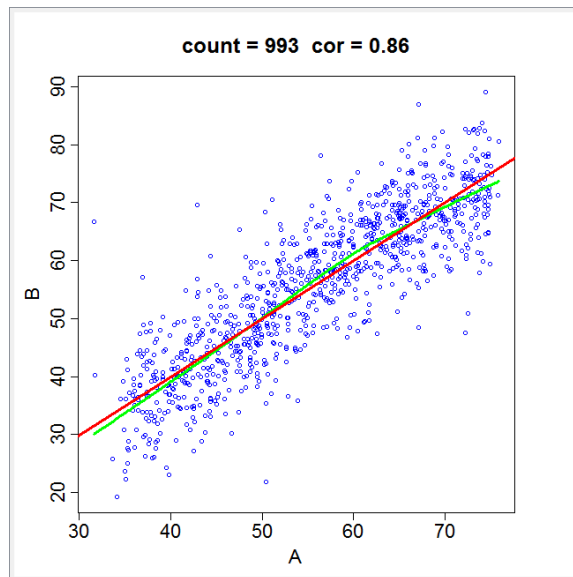
Biologische Altersscore $B = a \times P_1 + b \times P_2 + c \times P_3 \dots$



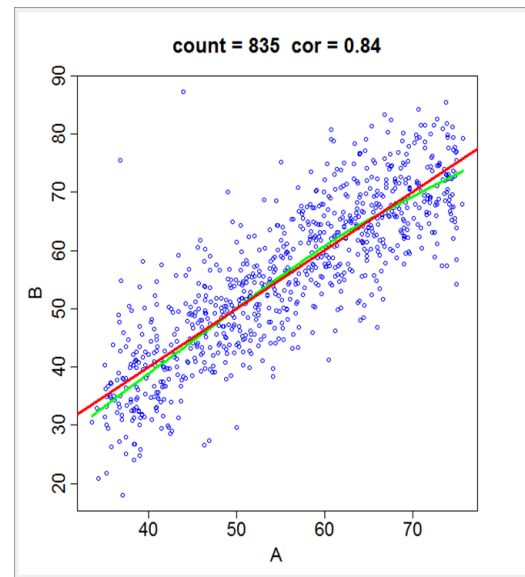
Alter

Entwicklung eines biologischen Altersscores (MARK-AGE)

Frauen



Männer



ELOVL_2_CpG_11.12.13.14
ELOVL_2_CpG_15.16.17
FHL2_CpG_11.12
FHL2_CpG_13.14.15
FHL2_CpG_16.17
DHEAS
Ferritin
S_log_p1_p6
Plasma Alpha.tocopherole
S_p6_n_glycan

ELOVL_2_CpG_11.12.13.14
ELOVL_2_CpG_15.16.17
FHL2_CpG_11.12
FHL2_CpG_13.14.15
FHL2_CpG_16.17
DHEAS
Alpha2 macroglobulin
Plasma Lycopene
Prostate specific antigen
S_p6_n_glycan in serum

*Bürkle et al., MAD
151 (2015) 2*

Was möchten wir erreichen?

Ein personalisierter “GPS” für die Gesundheit

- Regelmäßiges Monitoring
- Alarm wenn ein Risiko erkannt wird
- Vorschlag was man tun sollte
- durch **Biomarker** getrieben



Information
„Biomarker“



Mögliche Behandlungen
„A B C D“

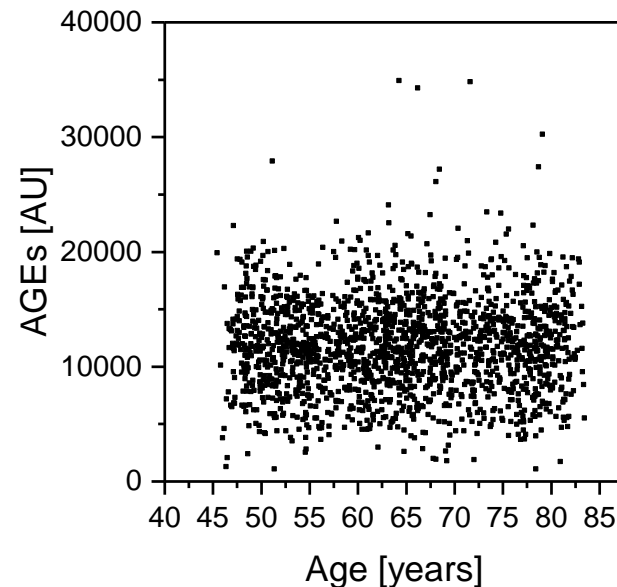
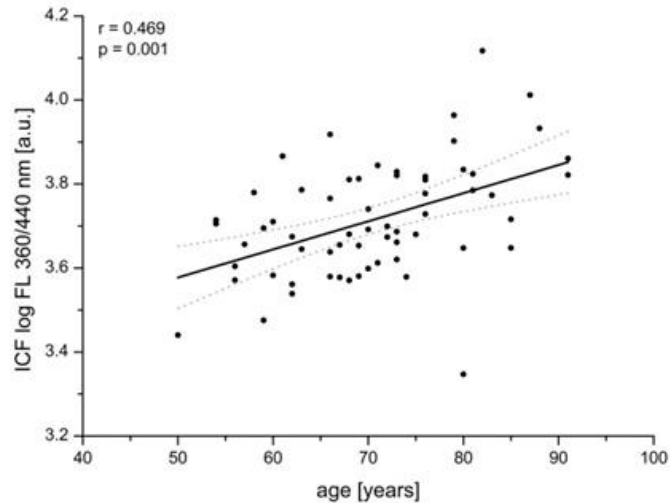
Nach van Gool, CliniMARK, Spetses 2019

Probleme

Woher kommen die Proben:

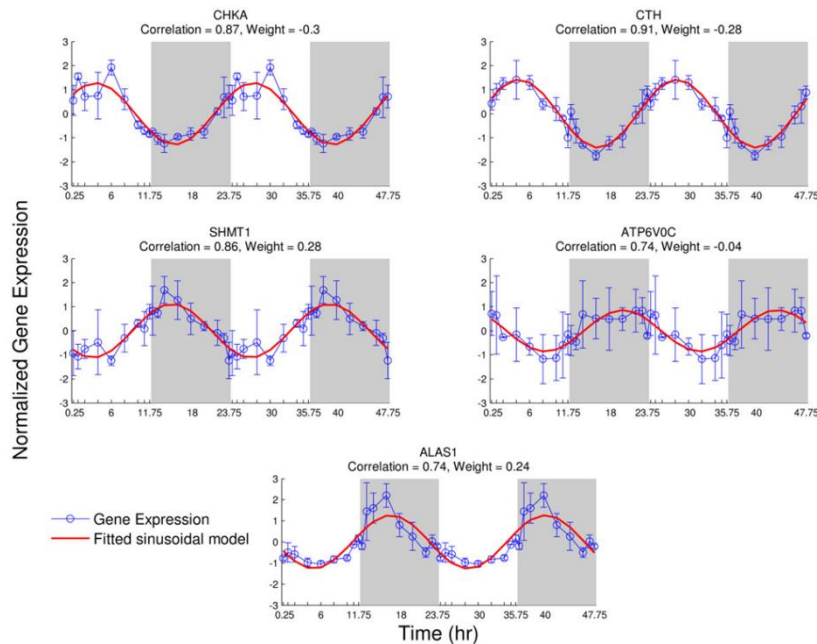
Blut gegen Gewebe,

Beispiel: Akkumulation von AGEs

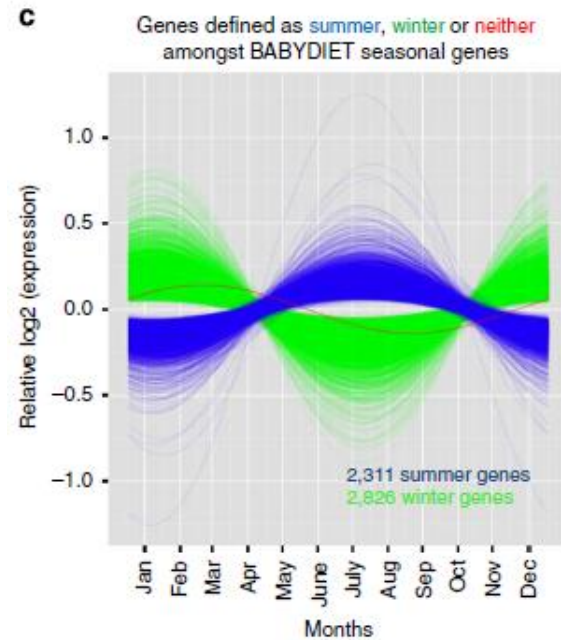


Probleme

Wann sollten wir messen:



Circadian



Circannual

Ovacic, *BMC Bioinformatics*: 11 (2010) 540

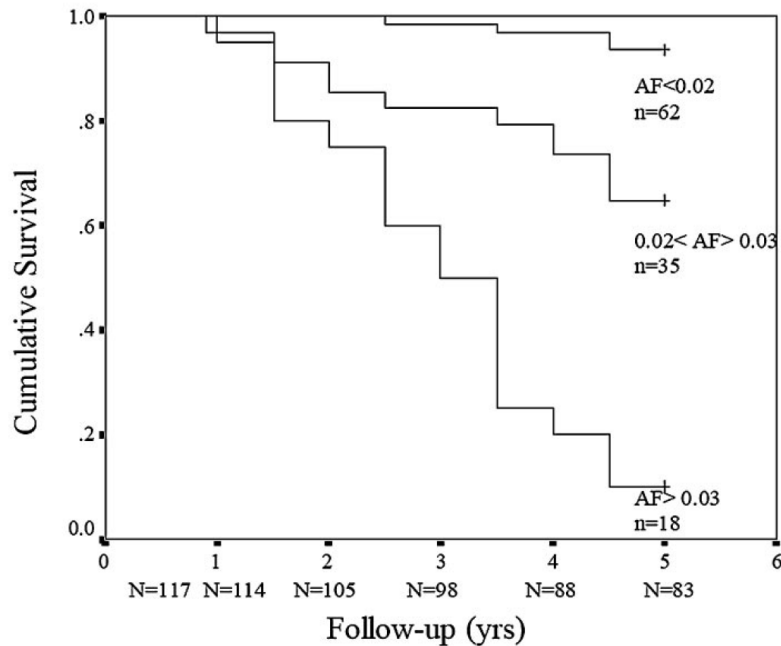
Castro Dopico et al., *Nature communications* 2015, DOI: 10.1038/ncomms8000

Probleme

Was ist ein guter Wert?

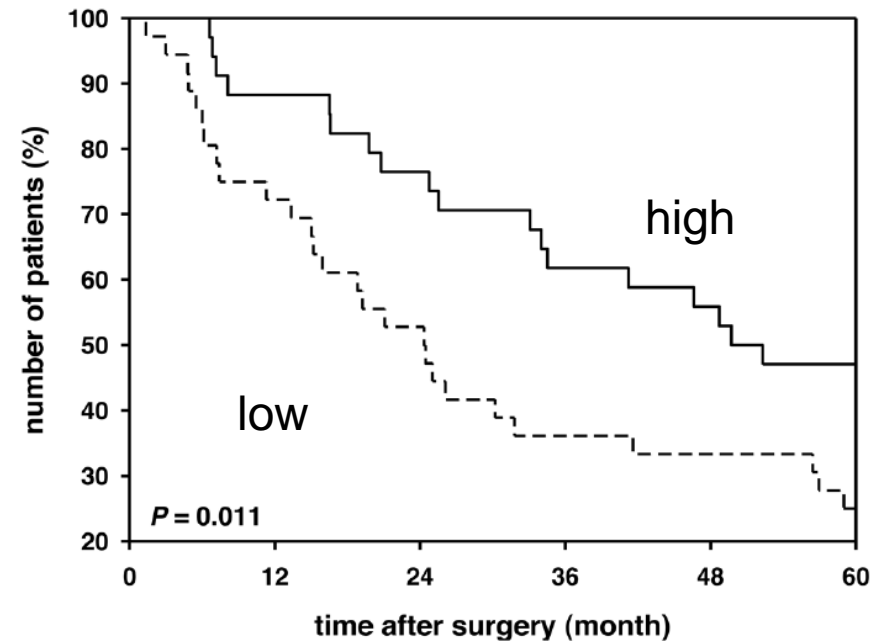
Beispiel AGEs

Diabetes



Lungentumor

5-year survival



Take Home Message

- Biomarker korrelieren gut mit dem kalendarischen Alter
- Noch gibt es kein validiertes/akzeptiertes Set (Goldstandard) an Parametern für das biologische Alter
- Biomarker sind gut, um Patienten „at risk“ zu identifizieren, aber noch nicht gut genug für die gesunde Normalbevölkerung



**-lichen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!**