

Xiangwei Li

Dr. sc. Hum.

### **Epigenome-wide association study of frailty**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Die Gebrechlichkeit ist ein zunehmend an Bedeutung gewinnendes Gesundheitsproblem mit enormen Auswirkungen auf die klinische Praxis und die öffentliche Gesundheit. Mit dem schnellen Wachstum der alternden Bevölkerung ist zu erwarten, dass die Prävalenz der Gebrechlichkeit in den kommenden Jahren rasch zunehmen wird. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Gebrechlichkeit ein Risikofaktor für eine Vielzahl negativer gesundheitlicher Ereignisse ist, darunter Stürze, Krankenhausaufenthalte und Sterblichkeit. Ein erhöhtes Risiko dieser Ereignisse ist selbst dann zu beobachten, wenn keine weiteren spezifischen Komorbiditäten vorliegen. Daher ist es essenziell, effektive Strategien zu Prädiktion, Prävention und Management der Gebrechlichkeit in einer rasch alternden Bevölkerung zu finden. In den letzten Jahren wurden verschiedene auf der DNA Methylierung (DNAm) basierende Algorithmen für das biologische Alter entwickelt und es wurde beobachtet, dass sie starke Assoziationen mit Gebrechlichkeit aufweisen. Allerdings fehlt es an populationsbasierten, prospektiven Studien zur Korrelation von DNAm und Gebrechlichkeit und keiner der Algorithmen wurde speziell für die Vorhersage von Gebrechlichkeit entwickelt.

Drei vielversprechende DNAm-basierte Alterungsalgorithmen, AgeAccelPheno, AgeAccelGrim und ein Mortalitätsrisiko-Score (MRscore), die auf DNAm an 513, 1030 bzw. 10 CpGs basieren und entwickelt worden waren, um das biologische Alter bzw. die Mortalität vorherzusagen, wurden in die Analysen einbezogen. In der ESTHER-Studie, einer großen Kohortenstudie älterer Erwachsener waren die drei DNAm-Algorithmen positiv mit einem Gesamtindex der Gebrechlichkeit korreliert und erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren der Mortalität. Im Vergleich zu AgeAccelPheno und AgeAccelGrim zeigte der MRscore eine stärkere Korrelation mit dem Gebrechlichkeitsindex sowie eine stärkere Assoziation mit der Gesamtmortalität und der ursachenspezifischen Mortalität. Die Kombination der Algorithmen, insbesondere die Kombination aus Mortalitätsrisiko-Score und Gebrechlichkeitsindex, verbesserte die Vorhersagekraft in Bezug auf die Mortalität erheblich.

Einem vorab festgelegten Analyseprotokoll folgend führte ich ein epigenomweites Screening auf Gebrechlichkeit durch und entwickelte einen DNAm-basierten Algorithmus speziell zur Vorhersage von Gebrechlichkeit, den epigenetischen Frailty-Risiko-Score (eFRS). Für 65 CpGs wurde ein Zusammenhang mit der Gebrechlichkeit gefunden und 20 von ihnen wurden für die Konstruktion des eFRS ausgewählt. Es konnte gezeigt werden, dass der eFRS signifikant mit der Gebrechlichkeit zu mehreren Zeitpunkten während der bis zu 11-jährigen Nachbeobachtungszeit assoziiert war. Die prädiktive Aussagekraft des eFRS für die Gebrechlichkeit war vergleichbar mit derjenigen einer Kombination aus Alter und Geschlecht, und die Kombination des eFRS mit Alter und Geschlecht führte zu einer weiteren erheblichen Verbesserung der Vorhersage von Gebrechlichkeit.

Ich habe ferner die Assoziationen der 65 gebrechlichkeitsbezogenen CpGs, des eFRS und der drei DNAm-Algorithmen für das biologische Alter mit der Sterblichkeit vergleichend untersucht. Die Mehrzahl der gebrechlichkeitsbezogenen CpGs war mit der Mortalität assoziiert. Die eFRS war statistisch signifikant mit der Gesamtmortalität, der krebsspezifischen und der kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Algorithmen, die mehrere DNAm-Scores kombinieren, können die Vorhersage weiter verbessern. Die Kombination von Scores die auf einer relativ geringen Anzahl von CpGs basieren und mit relativ geringen Kosten bestimmt werden könnten, wie z.B. die Kombination von eFRS und MRscore könnten für die praktische Anwendung besonders interessant sein und ihr bestmöglicher Einsatz sollte in weiteren Studien gezielt untersucht werden.

Zusammenfassend habe ich die erste epigenomweite Assoziationsstudie (EWAS) zum Vorliegen von Gebrechlichkeit durchgeführt und den ersten DNAm-basierten Algorithmus zur Vorhersage von Gebrechlichkeit konstruiert, ihn in einer unabhängigen externen Kohorte validiert und sein Potenzial zur Vorhersage verschiedener Mortalitätsendpunkte bewertet. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse und ihre potenzielle Nutzung im klinischen bzw. Public Health Kontext zu bewerten und weiter zu entwickeln. Insbesondere sind weitere Kohortenstudien in der Allgemeinbevölkerung und definierten Patientenkollektiven in verschiedenen Ländern und verschiedenen Settings erforderlich, die auch potenzielle Assoziationen des eFRS mit verschiedenen Erkrankungen und die potenzielle Nutzung des eFRS als intermediärer Biomarker zur Bewertung der Wirksamkeit von Präventivmaßnahmen oder therapeutische Maßnahmen genauer untersuchen sollten.