

Der „Black Box“ epigenetischer Uhren auf der Spur

Epigenetische Uhren sind wichtige Werkzeuge der modernen Alternsforschung. Sie nutzen charakteristische DNA-Methylierungsmuster im Genom, um das biologische Alter einer Person präzise vorherzusagen und Rückschlüsse auf den Alternsprozess zu ziehen. Warum diese Methode so zuverlässig funktioniert und welche biologischen Mechanismen sich dahinter verbergen, ist bislang nicht vollständig geklärt. Forschende des Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) haben nun die Grundlagen etablierter epigenetischer Uhren untersucht und ein neues Modell namens *TFMethyl Clock* entwickelt. Diese Uhr verbindet eine hohe Vorhersagegenauigkeit mit einer verbesserten biologischen Interpretierbarkeit. Die in der Fachzeitschrift *Nucleic Acids Research* veröffentlichte Studie liefert neue Einblicke in die molekularen Prozesse des Alterns und eröffnet neue Möglichkeiten für die Erforschung altersbedingter Erkrankungen.

Jena. Das biologische Alter eines Menschen stimmt nicht immer mit seinem kalendarischen (chronologischen) Alter überein. Lebensstil, Umweltfaktoren oder Erkrankungen können den Alternsprozess beschleunigen oder verlangsamen. Um diese Unterschiede messbar zu machen, werden seit einigen Jahren weltweit sogenannte epigenetische Uhren eingesetzt. Viele von ihnen basieren auf altersbedingten Veränderungen der DNA-Methylierung – chemischen Markierungen auf der DNA, die beeinflussen können, wie Gene reguliert werden.

Heute zählen epigenetische Uhren zu den wichtigsten Biomarkern der Alternsforschung. Sie werden genutzt, um Alternsprozesse zu untersuchen, altersbedingte Erkrankungen besser zu verstehen und die Wirksamkeit möglicher Anti-Aging-Interventionen zu bewerten. Trotz ihrer hohen Genauigkeit blieb bislang eine entscheidende Frage unbeantwortet: Welche biologischen Prozesse spiegeln diese epigenetischen Uhren tatsächlich wider?

Ein Blick in die „Black Box“ epigenetischer Uhren

Um diese Wissenslücke zu schließen, untersuchten Forschende des Leibniz-Instituts für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena gemeinsam mit internationalen Partnern der Hebrew University of Jerusalem, der University of Edinburgh und der Queen Mary University of London systematisch die DNA-Methylierungsstellen etablierter epigenetischer Uhren sowie deren regulatorische Funktion. Im Mittelpunkt standen die Bindestellen von Transkriptionsfaktoren – Proteinen, die Gene an- oder abschalten und damit zentrale Prozesse der Genregulation steuern. Die Studienergebnisse wurden jetzt in der Fachzeitschrift *Nucleic Acids Research* veröffentlicht.

„Epigenetische Uhren liefern beeindruckend präzise Vorhersagen des chronologischen Alters. Dennoch wissen wir bislang überraschend wenig über die biologischen Mechanismen, die hinter diesen Vorhersagen stehen“, erklärt Tushar Patel, Erstautor der Studie. Die systematische Analyse der von den meisten Uhren verwendeten DNA-Methylierungsstellen ergab, dass viele dieser Stellen nicht innerhalb experimentell nachgewiesener Bindestellen für Transkriptionsfaktoren liegen.

„Deshalb stellten wir uns die Frage, ob sich die biologischen Uhren nicht verbessern lassen, indem man sie auf Regionen des Genoms aufbaut, die die Genexpression direkt beeinflussen“, ergänzt Prof. Steve Hoffmann, Gruppenleiter am FLI und einer der korrespondierenden Autoren der Studie.

Mit diesem Ansatz gelang es den Forschenden, eine kleinere Gruppe regulatorischer DNA-Methylierungsstellen zu identifizieren, die besonders eng mit Alternsprozessen verknüpft sind. Dazu gehören unter anderem Signalwege, die an der Produktion von Interleukin-1 β sowie am Fettsäurestoffwechsel beteiligt sind. Dies deutet auf molekulare Signalwege hin, die möglicherweise direkt zum biologischen Altern beitragen.

„Unser Modell gehört zu den bislang genauesten epigenetischen Uhren, die entwickelt wurden. Noch wichtiger ist jedoch, dass es, im Gegensatz zu anderen epigenetischen Uhren, Hinweise auf die biologischen Mechanismen liefert, die unser Altern unmittelbar beeinflussen können“, betont Alena van Bömmel, Letztautorin und korrespondierende Autorin der Studie. Sie wurde kürzlich auf die Professur für Neuroepigenetik und Data Science an die Ludwig-Maximilians-Universität München berufen.

Neue epigenetische Uhr verbindet Genauigkeit und biologische Interpretierbarkeit

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse entwickelte das Team eine neue epigenetische Uhr, die *TFMethyl Clock*. Im Gegensatz zu herkömmlichen Modellen berücksichtigt diese gezielt DNA-Methylierungsstellen, die sowohl altersabhängig sind als auch innerhalb von Bindestellen für Transkriptionsfaktoren liegen. Ergänzt wurde dieser Ansatz durch neue Methoden der Datenverarbeitung, die biologisch ähnliche Methylierungsmuster zusammenfassen. Dadurch konnten Störfaktoren reduziert und die Vorhersagegenauigkeit sowie die Robustheit des Modells weiter verbessert werden.

Die neue Uhr erreichte eine Vorhersagegenauigkeit, die mit etablierten Modellen vergleichbar ist und in einigen Fällen diese übertrifft. Gleichzeitig liefert sie deutlich tiefere Einblicke in die biologischen Prozesse, die den Alternssignaturen zugrunde liegen, sowie in die molekularen Netzwerke, mit denen diese verknüpft sind. So fanden die Forschenden Hinweise auf die Beteiligung von Signalwegen, die unter anderem mit der Produktion des Entzündungsbotenstoffs Interleukin-1 β und dem Fettsäurestoffwechsel zusammenhängen. Darüber hinaus zeigten etwa drei Viertel der vom Modell identifizierten Zielgene altersabhängige Veränderungen ihrer Genaktivität – ein Hinweis darauf, dass die ausgewählten Marker tatsächlich funktionell relevante Alternsprozesse widerspiegeln.

Von Biomarkern zu Werkzeugen in der Alternsforschung

Die Studie liefert damit nicht nur eine verbesserte Methode zur Bestimmung des biologischen Alters, sondern eröffnet auch neue Möglichkeiten, die biologischen Mechanismen des Alterns systematisch zu untersuchen. Langfristig könnten biologisch besser interpretierbare epigenetische Uhren dazu beitragen, die molekularen Ursachen altersbedingter Veränderungen gezielter zu identifizieren und neue Ansatzpunkte für Prävention und Therapie altersassoziierter Erkrankungen zu entwickeln.

„In Zukunft könnten epigenetische Uhren weit mehr als nur präzise Biomarker sein,“ betonen die Forschenden. „Sie könnten uns dabei helfen zu verstehen, welche regulatorischen Netzwerke am Alternsprozess beteiligt sind – und damit neue Wege für die Alternsforschung eröffnen.“

Publikation

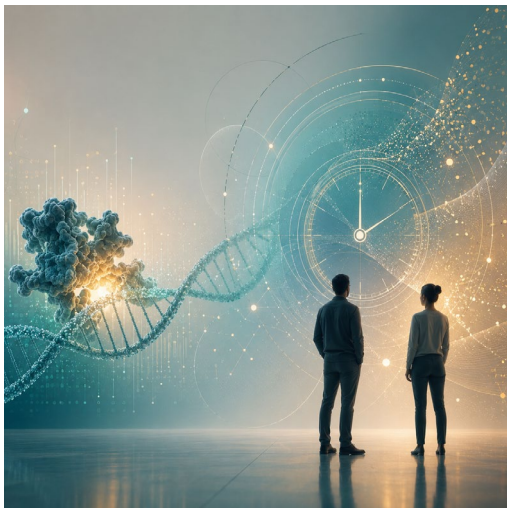
Enhancing the performance and interpretability of epigenetic clocks. Tushar Patel, Robert Schwarz, Konstantin Riege, Miri Varshavsky, Anne Richmond, Riccardo E Marioni, Hans A Kestler, Tommy Kaplan, Steve Hoffmann, Alena van Bömmel. Nucleic Acids Research, Volume 54, Issue 13, 22 July 2026, gkag661, <https://doi.org/10.1093/nar/gkag661>

<https://academic.oup.com/nar/article/54/13/gkag661/8725950>

Kontakt

Dr. Kerstin Wagner
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 03641-656378, E-Mail: presse@leibniz-fli.de

Abbildung



Epigenetische Uhren bestimmen das biologische Alter anhand von DNA-Methylierungsmustern. Die neue *TFMethyl Clock* verbindet präzise Alternsvorhersagen mit einer deutlich besseren biologischen Interpretierbarkeit und liefert neue Einblicke in molekulare Alternsprozesse. (Bild: FLI / Tushar Patel, KI-generiert mit ChatGPT)

Hintergrundinformation

Das **Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)** in Jena ist eine von Bund und dem Freistaat Thüringen gemeinsam finanzierte Forschungseinrichtung in der Leibniz-Gemeinschaft. Am FLI wird international sichtbare Spitzenforschung zur Biologie des Alterns auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene betrieben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 40 Ländern erforschen die Mechanismen des Alterns, um dessen Ursachen besser zu verstehen und Grundlagen für Strategien zu schaffen, die gesundes Altern fördern. Weitere Informationen: <https://www.leibniz-fli.de/de/>

Die **Leibniz-Gemeinschaft** verbindet 96 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften.

Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbünden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit.

Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen - in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Die Leibniz-Institute unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 21.400 Personen, darunter 12.170 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 2,3 Milliarden Euro. (www.leibniz-gemeinschaft.de).