Adaptive Response Profile

Diagnostische Bedeutung von Immun-, Stoffwechsel-, Remodelling- und Energie-Achse · Globale Methylierung

Einführung

Viele moderne Therapieformen – bioenergetische und mitochondriale Verfahren, Longevity- und Präventionskonzepte, Sport- und Regenerationsmedizin – zielen darauf, Selbstregulation, Anpassungsfähigkeit und Regenerationskompetenz des Organismus zu stärken. Eine objektive Möglichkeit, diese biologischen Veränderungen auf molekularer Ebene zu dokumentieren, fehlte bislang.

Das Adaptive Response Profile (ARP) bestimmt im Basisprofil die Methylierung definierter CpG-Positionen dreier Gene in Blutzellen – TRIM59, KLF14 und FHL2 –, die zentrale Mechanismen der biologischen Adaptation und Alterung abbilden. Zwei Zusatzmodule erweitern diese Ebene: Das Energiemodul (PGC-1α-Methylierung) ergänzt die mitochondriale Anpassung, das Modul „Globales Methylierungsprofil“ den Gesamtstatus der DNA-Methylierung und der aktiven Demethylierung. Das Profil beantwortet damit nicht die Frage, welche Therapie durchgeführt wurde, sondern wie der Organismus auf sie reagiert.

ARP-CORE – das Basisprofil

Das Basisprofil kombiniert drei genspezifische epigenetische Signaturen, die gemeinsam die immunologische, die metabolische und die strukturelle Ebene der Anpassung abbilden. Alle drei Loci zählen zu den am besten charakterisierten altersassoziierten CpG-Positionen im Blut und werden in einer gemeinsamen Multiplex-Reaktion bestimmt. Die Bestimmung ist aus venösem wie aus kapillärem EDTA-Blut möglich; das Profil eignet sich dadurch besonders für Verlaufs- und Wiederholungsmessungen.

Achse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Immun- / Apoptose-Achse *TRIM59*	Methylierungsgrad definierter CpG-Positionen von TRIM59	E3-Ubiquitin-Ligase mit Rolle in der Feinregulation angeborener Immunsignalwege sowie bei Zellüberleben und Apoptose; gut charakterisierte altersassoziierte Signatur – immunologische Balance und Zellhomöostase

Achse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Stoffwechsel-Achse *KLF14*	Methylierungsgrad definierter CpG-Positionen von KLF14	Maternal geprägter Transkriptionsfaktor und Master-Regulator eines Gen-Netzwerks im Fettgewebe mit Einfluss auf Insulinsensitivität, Lipid- und Glukosestoffwechsel; robuster altersassoziierter Methylierungsmarker – metabolische Anpassung und Stoffwechselalterung
Remodelling-Achse *FHL2*	Methylierungsgrad definierter CpG-Positionen von FHL2	LIM-Domänen-Protein mit Rolle in Gewebeumbau und Wundheilung sowie in Muskel-, Herz- und Knochengewebe; einer der robustesten epigenetischen Altersmarker – strukturelle Regeneration und langfristige Anpassung
Epigenetisches Alter (ΔAge) *berechnet – in Validierung*	Aus der Methylierung von TRIM59, KLF14 und FHL2 abgeleitetes epigenetisches Alter (Multi-Locus-Modell nach Jung et al. 2019); Differenz zum chronologischen Alter	Ergänzende Einordnung der Anpassungslage; keine zusätzliche Probe erforderlich. Drei unabhängige Alterungsachsen sind robuster als jeder Einzelmarker. Ausweisung im Befund nach Abschluss der Validierung

ARP-Energy – Energiemodul PGC-1α

Das Energiemodul bestimmt die Methylierung von PPARGC1A, dem Gen des Transkriptions-Koaktivators PGC-1α. Es ergänzt das Basisprofil um die mitochondriale Ebene der Anpassung und eignet sich besonders zur Begleitung bioenergetischer und mitochondrialer Verfahren sowie in der Sport- und Regenerationsmedizin. Das Modul ist einzeln oder ergänzend zum Basisprofil anforderbar.

Achse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Energie-Achse *PGC-1α*	Methylierungsgrad definierter CpG-Positionen von PPARGC1A (PGC-1α)	Zentraler Regulator der mitochondrialen Biogenese und des Energiestoffwechsels; systemischer Hinweis auf energetische Resilienz und mitochondriale Anpassungskapazität

ARP-Extended – Globales Methylierungsprofil

Das Erweiterungsmodul erfasst den globalen Methylierungsstatus der genomischen DNA. Es fragt danach, ob ausreichend Methylgruppen für die epigenetische Regulation zur Verfügung stehen und wie aktiv die enzymatische Demethylierung ist – und verbindet damit Mikronährstoffversorgung, mitochondrialen Stoffwechsel und Genregulation. Das Modul ist zum Basisprofil zubuchbar.

Achse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Globale DNA-Methylierung *5mC*	5-Methylcytosin (5mC), Anteil an der genomischen DNA (ELISA)	Gesamtniveau der DNA-Methylierung; abhängig u. a. von der Verfügbarkeit von Methylgruppen (Folat, Vitamin B12, S-Adenosylmethionin) – Grundlage

Achse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
		epigenetischer Genregulation und genomischer Stabilität
Aktive Demethylierung *5hmC*	5-Hydroxymethylcytosin (5hmC), Anteil an der genomischen DNA (ELISA)	Produkt der TET-vermittelten Oxidation von 5mC; TET-Enzyme benötigen α-Ketoglutarat aus dem Citratzyklus sowie Fe^{2+} und Vitamin C – Bindeglied zwischen mitochondrialem Stoffwechsel und epigenetischer Regulation
Methylierungs-Dynamik *berechnet*	5hmC/5mC-Verhältnis	Hinweis auf das Gleichgewicht zwischen Methylierung und aktiver Demethylierung
LINE-1-Methylierung *in Vorbereitung*	Methylierungsgrad repetitiver LINE-1-Elemente	Etablierter Surrogatmarker der globalen Methylierung und genomischen Stabilität; Bestimmung künftig aus derselben Probe

Praktischer Nutzen in der ärztlichen Anwendung

Das ARP ist bewusst nicht an eine einzelne Therapieform gebunden. Es eignet sich zur Begleitung bioenergetischer Verfahren (z. B. me2.vie, bioelektrische Regulationsverfahren, Frequenz- und Stimulationskonzepte), mitochondrialer Verfahren (IHHT, Oxyvenierungstherapie nach Regelsberger, Photobiomodulation, mitochondriale Medizin), von Longevity- und Präventionskonzepten (Fastenprogramme, Healthy-Aging-Programme, Präventions- und funktionelle Medizin), in der Sport- und Regenerationsmedizin (Leistungsoptimierung, Trainingssteuerung, Regenerationsprogramme) sowie – mit dem Modul „Globales Methylierungsprofil“ – zur Begleitung von Mikronährstofftherapien mit Methylgruppendonatoren und Kofaktoren der Demethylierung.

Klinischer Nutzen

Vor Therapiebeginn erfasst eine Basismessung die biologische Ausgangslage und Adaptationsfähigkeit. Kontrollmessungen während der Therapie begleiten die biologischen Veränderungen objektiv, und im weiteren Verlauf dokumentieren sie die individuelle biologische Antwort auf die Intervention. Durch den Vergleich wiederholter Messungen wird aus einer Intervention ein nachvollziehbarer biologischer Prozess.

Befundlogik

Die Achsen werden nicht isoliert, sondern als Muster und im intraindividuellen Verlauf interpretiert. Entscheidend ist weniger der Einzelwert als die Veränderung gegenüber der Basismessung: Sie zeigt, ob und auf welcher Ebene – immunologisch, metabolisch oder strukturell, mit dem Energiemodul zusätzlich mitochondrial – der Organismus auf eine Intervention reagiert. Das Modul „Globales Methylierungsprofil“ ordnet diese genspezifischen Befunde in den globalen Methylierungsstatus ein und gibt Hinweise auf Methylgruppenversorgung und Demethylierungsaktivität. Da alle Parameter in Blutzellen bestimmt werden, liefert das Profil systemische Hinweise und keine direkte Aussage über einzelne Gewebe; globale 5mC- und 5hmC-Werte hängen zudem von der Leukozytenzusammensetzung ab. Gerade bei TRIM59, KLF14 und FHL2, deren Methylierung mit dem Lebensalter zunimmt, ist der intraindividuelle Vergleich aussagekräftiger als der Abgleich mit Populationsreferenzen: Altersmodelle aus Einzelmarkern neigen dazu, das epigenetische Alter bei

Jüngeren leicht zu über- und bei Älteren systematisch zu unterschätzen. Das ARP ist ein exploratives Profil: Es liefert keine diagnosedefinierenden Grenzwerte und ist kein Verfahren zur Diagnose von Erkrankungen, sondern eine mechanistische Einordnung im klinischen Kontext und eine messbare Grundlage für die Verlaufskontrolle.

Präanalytik und Methode – kurz

Alle Module können aus venösem Blut wie auch aus Kapillarblut bestimmt werden. Nach DNA-Isolierung und Bisulfit-Konvertierung wird die Methylierung definierter CpG-Positionen von TRIM59, KLF14 und FHL2 mittels Multiplex-SNaPshot-Analyse quantifiziert; die PGC-1α-Methylierung (Energiemodul) wird aus derselben DNA-Präparation bestimmt. Die Bearbeitungszeit beträgt eine Woche. Für das Globale Methylierungsprofil werden mindestens 100 µl EDTA-Blut benötigt, Kapillarblut ist ebenfalls ausreichend; 5mC und 5hmC werden nach DNA-Isolierung mittels ELISA bestimmt. Für Verlaufsvergleiche sollten die Probennahmen unter möglichst gleichen Bedingungen und aus demselben Material erfolgen.

Fazit

Das Adaptive Response Profile macht die biologische Antwort auf Therapie messbar. Es verbindet drei genspezifische epigenetische Signaturen der immunologischen, metabolischen und strukturellen Anpassung mit der mitochondrialen Ebene (PGC-1α) und dem globalen Methylierungsstatus und schafft damit eine Grundlage für eine nachvollziehbare, wissenschaftlich fundierte Therapiebegleitung. Nicht die Therapie messen – die biologische Antwort messen.