

# Genderaspekte in der Epigenetik

Female



Cis Female



Male



Cis Male



Bi-Gendered



Non(?)  
Gendered



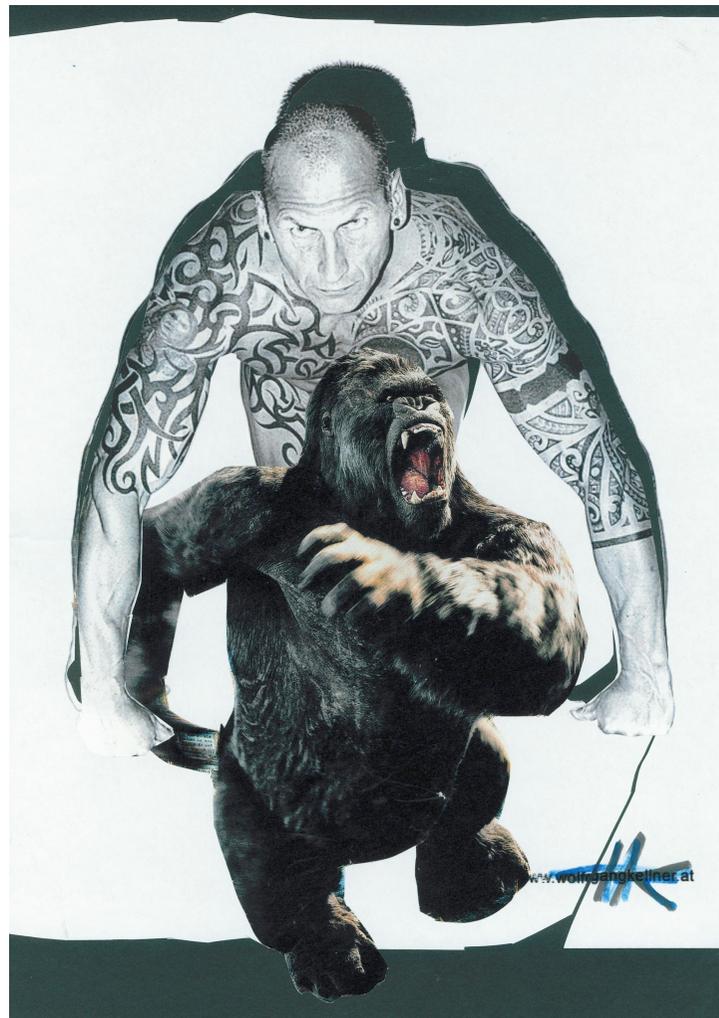
Trans(fe)male



# Was steht zur Diskussion?

- **Geschichte & Grundlagen**
- **Umweltgifte** und Epigenetik
- **Vererbung** und Epigenetik
- **Stress & Ernährung**
- **Krebs** und Epigenetik
- Epigenetische Interaktionen bei **Therapie und Prävention** von Krankheiten
- **Gender Aspekte**

# Geschichte & Grundlagen



# Gen und Genius



Genio della Pittura vom Barockkünstler  
(Livio Mehus, 1630-1691)

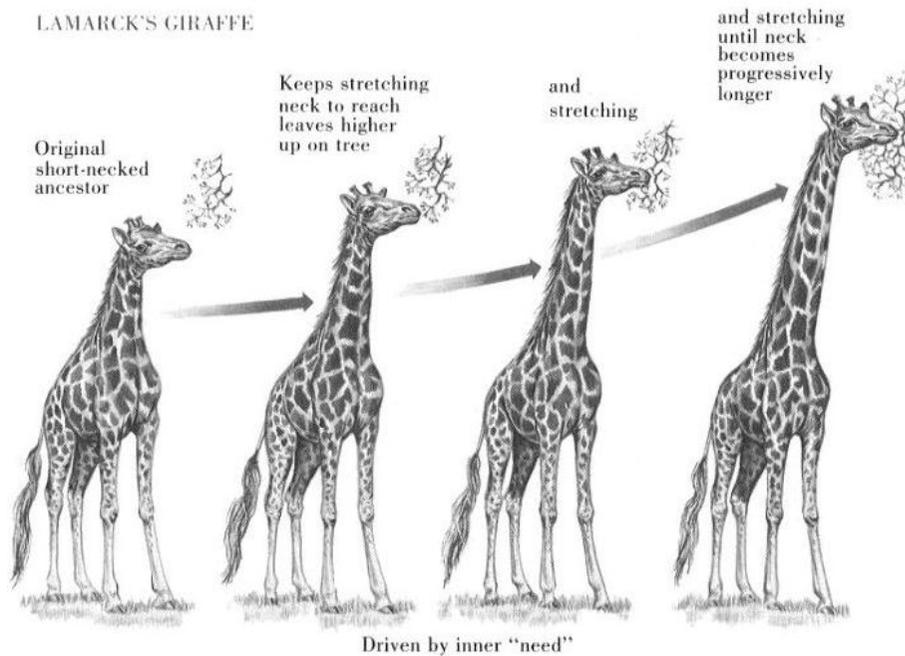


Genio della Pittura überblendet in der  
zeitgenössischen Interpretation von  
Christoph Überhuber

>> Der Genius wird „epigenetisch“  
festgehalten und der Künstler kann  
nicht mehr malen....

# Geschichte der Epigenetik 1

- **1800: Jean Baptiste Lamarck (1744-1829)** postulierte die mögliche Vererbung von erworbenen Eigenschaften (Anpassung an die Umwelt)



© Wikipedia

# Darwin & Lamarck

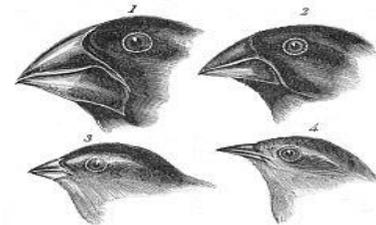
- Jedoch auch Charles Darwin (1809-1882)\* hat die Möglichkeit eingeräumt, dass die verschiedenen Schnabelformen der „Darwinfinken“ auf Galapagos bzw. der auf verschiedenen Inseln unterschiedlich pfeifenden „Spottdrosseln“ nicht unbedingt durch pure Mutation und Selektion entstanden sein müssen...

**Es wurde gezeigt, dass Calmodulin (CaM) ein Molekül, das für den Ca<sup>2+</sup> Signalweg verantwortlich ist, und BMP (bone morphogenetic protein) in höherem Maß in den langen und spitzen Schnäbeln der Kaktusfinken exprimiert werden, als bei den robusteren Schnabelformen der anderen Arten. Die Regulation erfolgt epigenetisch...**

\* 2009 feierte man den 200.

Geburtstag von CD und den 150.

Jahrestag des Buches „Die Entstehung der Arten“



1. Geospiza magnirostris 2. Geospiza fortis  
3. Geospiza parvula 4. Certhidea olivacea

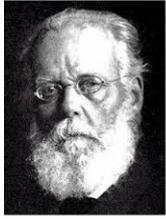
Finches from Galapagos Archipelago

**\*\*Nature 442, 563-567 (3 August 2006)**

Molecular Geometry of Body Pattern in Birds, 2012

## Adaptive radiation in Galapagos finches





# Weismann-Barriere

Die **Weismann-Barriere** ist die **Hypothese, dass die Übernahme von Informationen erworbener Eigenschaften (sogenannte Modifikationen) in die Erbinformation von Keimzellen unmöglich ist und somit erworbene Eigenschaften nicht vererbbar sind.**

**Sie wurde 1883 von August Weismann formuliert.**

Eine Weismann-Schülerin (**Mathilde von Kemnitz**) wies bereits 1923 darauf hin, dass sich damit auch manche menschliche Verhaltensweisen erklären lassen, und grenzte sich schon früh von der neo-darwinistischen Ausrichtung ab.

Sie postulierte, dass über die mütterlichen Eizellen auch Informationen an die nachfolgende Generation weitergegeben werden können, die nicht im Erbgut angelegt waren, sondern erst im Laufe des Lebens erworben wurden.

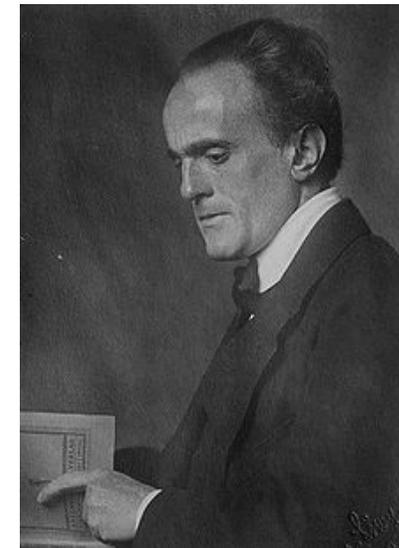


# Geschichte der Epigenetik 2

- **Paul Kammerer (1880-1926)** wurde durch Versuche mit Geburtshelferkröten berühmt, mit denen er die Vererbung erworbener Eigenschaften beweisen wollte. Unter dem Verdacht, die Ergebnisse seiner Experimente gefälscht zu haben, nahm er sich das Leben.



Die hornigen, dunklen Schwielen sollen sich in Kammerers Versuchsanordnungen dann angeblich auch auf die Nachfahren vererbt haben. Es soll die Züchtung von sechs Generationen der Geburtshelferkröte mit diesem Merkmal gelungen sein, bevor die Linie ausstarb. Aus Begeisterung über diese Entdeckung küsste Kammerer eine Kröte, was ihm den Spitznamen „Krötenküsser“ einbrachte.



# Geschichte der Epigenetik 3

- 1939: Conrad Hal Waddington definierte den Begriff „**Epigenetics**“ zur Beschreibung genetischer Veränderungen in der Entwicklungsbiologie

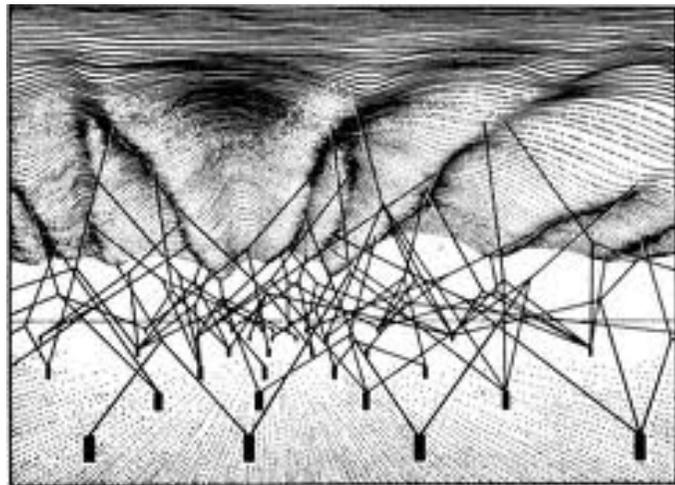


FIGURE 4.6. The epigenetic landscape. An illustration of the gene's modulation of the landscape's form. (After Waddington 1957, see n. 65.)

Prägte die Begriffe  
„Epigenetic Landscape“ &  
„Epigenetic Assimilation“



# Geschichte der Epigenetik 4

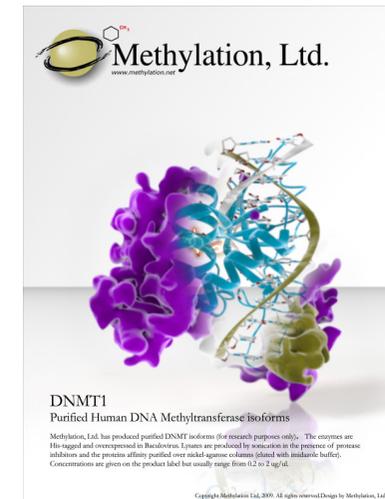
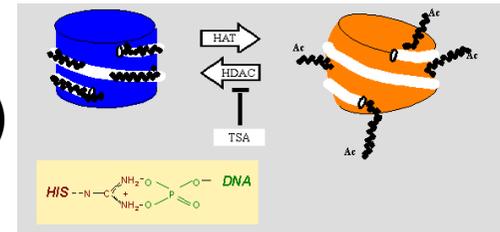
- 1969: Griffith und Mahler postulieren, dass die DNA Methylierung von grundlegender Bedeutung für das Langzeitgedächtnis im Gehirn ist – DNA in aktivierbaren Nervenzellen war weniger methyliert (Nature 223, 580ff)



# Geschichte der Epigenetik 5

## 1973: Entdeckung des Nukleosoms (DNS-Histonkomplex)

- **1975:** Entdeckung weiterer epigenetischer Mechanismen
- **Molekulares Modell für das Umschalten von Gen- Aktivitäten und auch für deren Vererbbarkeit**
- Riggs AD. Cytog Cell Gen 14: 9ff
- Holliday R and Pugh JE. Science 187:226ff



- **Entdeckung von Methylierungs-assoziierten Enzymen**
- Sager R and Kitchin R. Science 189: 426ff

## Das **Rett-Syndrom**

entdeckt vom Wiener Arzt **Andreas Rett (1924 – 1997)**



**>> Mutation des MeCP2 (Methyl-CpG Binding Protein 2\*) am X-Chromosom wurde 1998 entdeckt, mittlerweile sind verschiedene Mutationen bekannt,**

**Hemizygotie: geboren werden (fast) nur Mädchen (Gynäkotropie, männliche Föten sterben)**

**Prävalenz: 1:10 000 – 1: 15 000**

\* Transkriptionsfaktor, der selektiv an methylierte CpG Inseln bindet und die Transkription verschiedener Gene hemmt. Dadurch wird zB der Cholesterinstoffwechsel gestört

1. Stadium: Stadium der Stagnation (6.–18. Lebensmonat)
2. Stadium: Phase der Regression (beginnt zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr)
3. Stadium: Plateauphase (2.–10. Lebensjahr)
4. Stadium: Phase der motorischen Verschlechterung (ca. ab dem 10. Lebensjahr)

2 Oktober 2006:

**EPIGENETIK Nobelpreis** an

Andrew Z. Fire (Stanford, CA) und Craig C Mello (Massachusetts, MA) für die

**Entdeckung der RNA-Interferenz,**

der **Gen-Inaktivierung mit doppelsträngiger RNA**



© Jan Kooter, Epigenome NoE

>> ein zusätzliches Violett-Gen in der transgenen Petunie schaltet die Produktion des violetten Farbstoffes aus

In der Natur dient die RNA-Interferenz der Abwehr gegen Infektionen (zB Viren)

# 2006/ 2007 Transgenerationale Epigenetik:

Widerlegung der „Weismann-Barriere“  
durch Ernährung...



Image: Randy Jirtle

- Bereits vor etwa 50 Jahren fand man an Labormäusen etwas Befremdliches : Sie waren von Natur aus **dunkel („agouti“) und schlank**, aber **manche ihrer Jungen bekamen ein gelbes Fell und setzten Fett an**. Und das, obwohl sie alle Klone waren, exakt die gleichen Gene hatten. Woher dann die Differenz im Phänotyp? Von einer Genmutation und von der Epigenetik: **Mutiert war ein Gen für die Fellfarbe (Avy, „agouti viable yellow“), und die neue Genvariante war der Epigenetik zugänglich**. Die reguliert, etwa mit dem Anhängen von Methylgruppen, die Aktivität von Genen, sie kann sie erhöhen oder herunterfahren. **Auch bei Avy: Wird das Gen methyliert, kommen naturfarbene Mäuse, wird es nicht methyliert, wird der Nachwuchs gelb**. Und ob es methyliert wird oder nicht, bestimmt die Ernährung mit Methylgruppen, vor Allem Folsäure (Vitamin B12).

Dolinoy, DC, D Huang and RL Jirtle. 2007

[Proceedings of the National Academy of Sciences 104:13056-13061.](#)

## **2008/ 2009 Transgenerationale Epigenetik:**

Widerlegung der „Weismann-Barriere“

in Verhaltensstudien und durch Nachweis der Gehirnleistung..



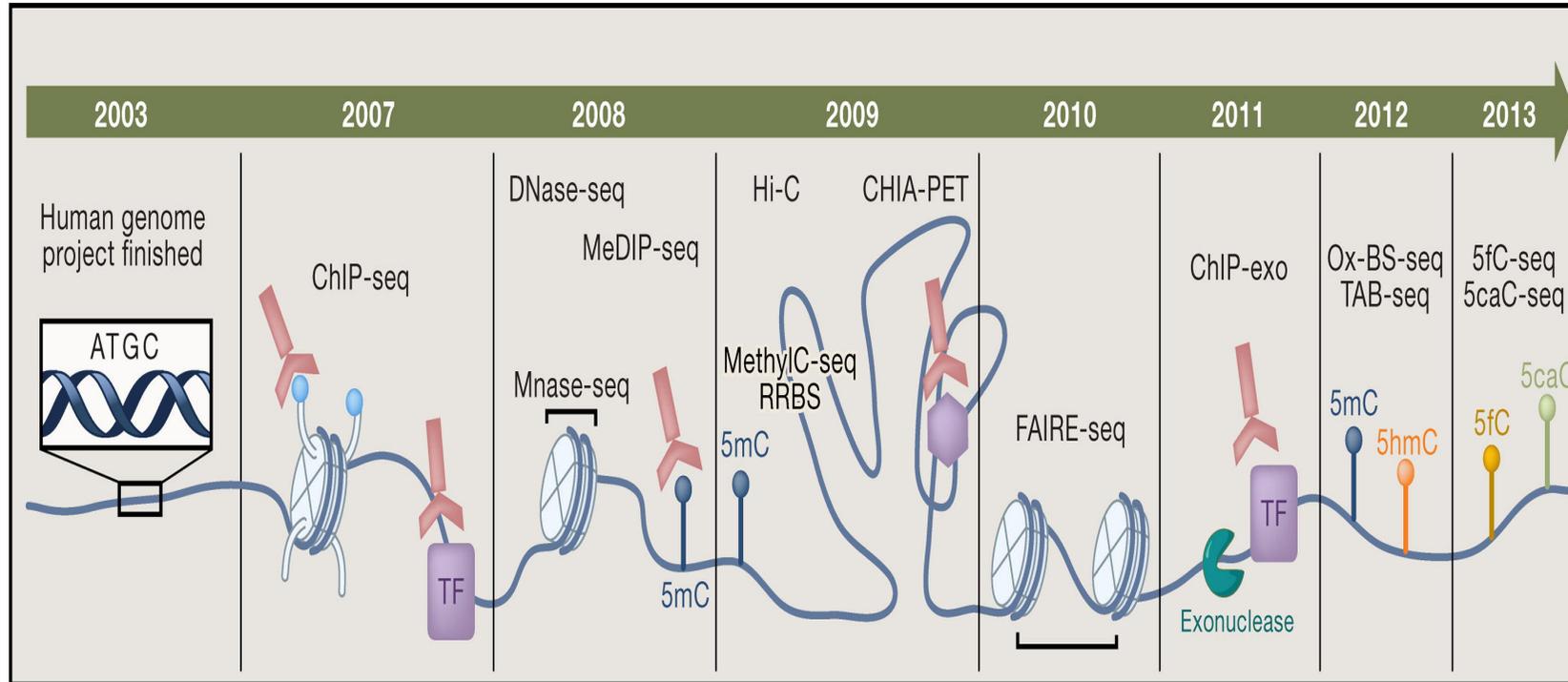
**Mütter können Erfahrungen vererben:**

**Forscher ("Journal of Neuroscience" (Bd. 29, S. 1496) haben im Jahr 2008 an Mäusen nachgewiesen, dass Mütter nicht nur ihr Erbgut, sondern auch Spuren von Erfahrungen an ihre Nachkommen vererben.**

Die untersuchten Mäuse hatten einen Defekt in einem Gen namens Ras-GFR1, der ihr Erinnerungsvermögen beeinträchtigte. Die Gedächtnisschwäche verschwand jedoch, wenn die Forscher die Mäuse kurz nach der Geburt für zwei Wochen einer besonderen Umgebung aussetzten: Bunte Spielsachen, Bewegung und der Kontakt mit anderen Mäusen regten die Gedächtnistätigkeit an.

**Die Nachkommen der trainierten Tiere zeigten trotz Gendefekt verbesserte Gedächtnisleistungen, auch wenn sie getrennt von ihren Müttern aufgezogen worden sind und kein Gedächtnistraining in ihrer Jugend hatten.**

Figure 1 Timeline of Sequencing-Based Technologies for Mapping Human Epigenomes



**ChIP** = chromatin immune precipitation

**DNase-Seq** = **Dnase hypersensitive sites sequencing**

**MeDIP** = Methylated DNA immunoprecipitation

**Mnase-seq** = **Micrococcal nuclease seq**

**CHIA-PET** = Chromatin Interaction Analysis by Paired-End Tag Sequencing

**RRBS** = reduced representation bisulfite sequencing (Sequ von bisulf konvertierten Bgl II Fragmenten)

**FAIRE-seq** = Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Elements

>>ähnlich wie Dnase Seq, keine Permeabilisierung d. Zellen nötig)

**Ox-BS & TAB seq** = **2-stufiges Verfahren mit Oxidation und anschließ bisufit-Konvert zur Unterscheidung von hydroxy-MethylCytosin(5 hmC) und Methylcytosin**

Chloe M. Rivera , Bing Ren

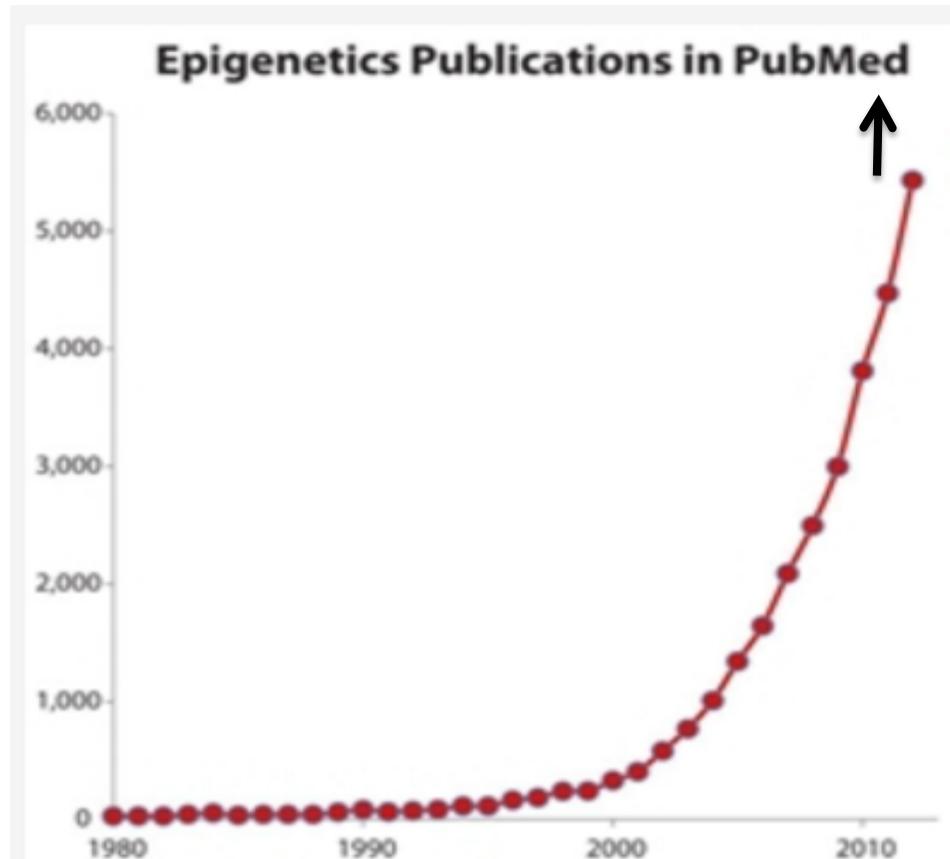
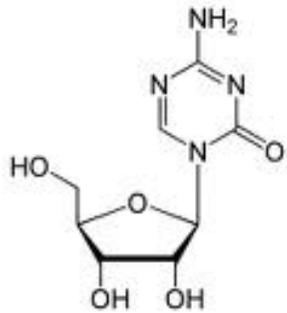
**Mapping Human Epigenomes**

Cell Volume 155, Issue 1

2013 39 - 55

# Entwicklung der Epigenetik-Forschung

**1985: Entdeckung** des ersten epigenetisch wirksamen (demethylierenden) Medikamentes **Azacytidine**; zugelassen seit 2004 (USA) bzw. 2008 (Europa)  
>>>Jones PA, Cell 40, 485ff



Keyword Epigenetic:  
12. Feb 2013:  
26 941 Publikationen

04. März. 2014  
32 902 Publikationen

# GENETIK & EPIGENETIK

- Die klassische Genetik konzentrierte sich auf „Gene“, das sind DNA-Abschnitte mit spezifischen Informationen: **Bauanleitungen für Proteine. Die stellen zwei Prozent unseres Genoms.** Das ist in voller Länge seit 2000 sequenziert, aber die Funktion der restlichen 98 Prozent zeigt sich erst allmählich: Viele dieser DNA-Abschnitte enthalten auch Informationen: **Sie steuern die „Gene“, instruieren sie, wann und wo sie wie aktiv werden sollen.** Mit diesen vererbaren aber auch erwerbbaeren, **nicht in der DNA-Sequenz festgelegten Informationen** beschäftigt sich die **Epigenetik.**

# Epigenetik

- ***Epi*'genetik - 'an' oder 'über' der genetischen Sequenz-Information der DNA gelagerte Information –**
- **Spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Organismen**
- **> kann vererbt werden &**
- **sich im Laufe des Lebens ändern**



- **>>kann sich aber auch nur durch äußere und /oder innere Faktoren verändern**
- **& spielt eine Rolle bei der Entstehung von Krankheiten**

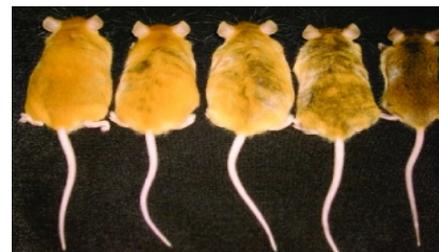
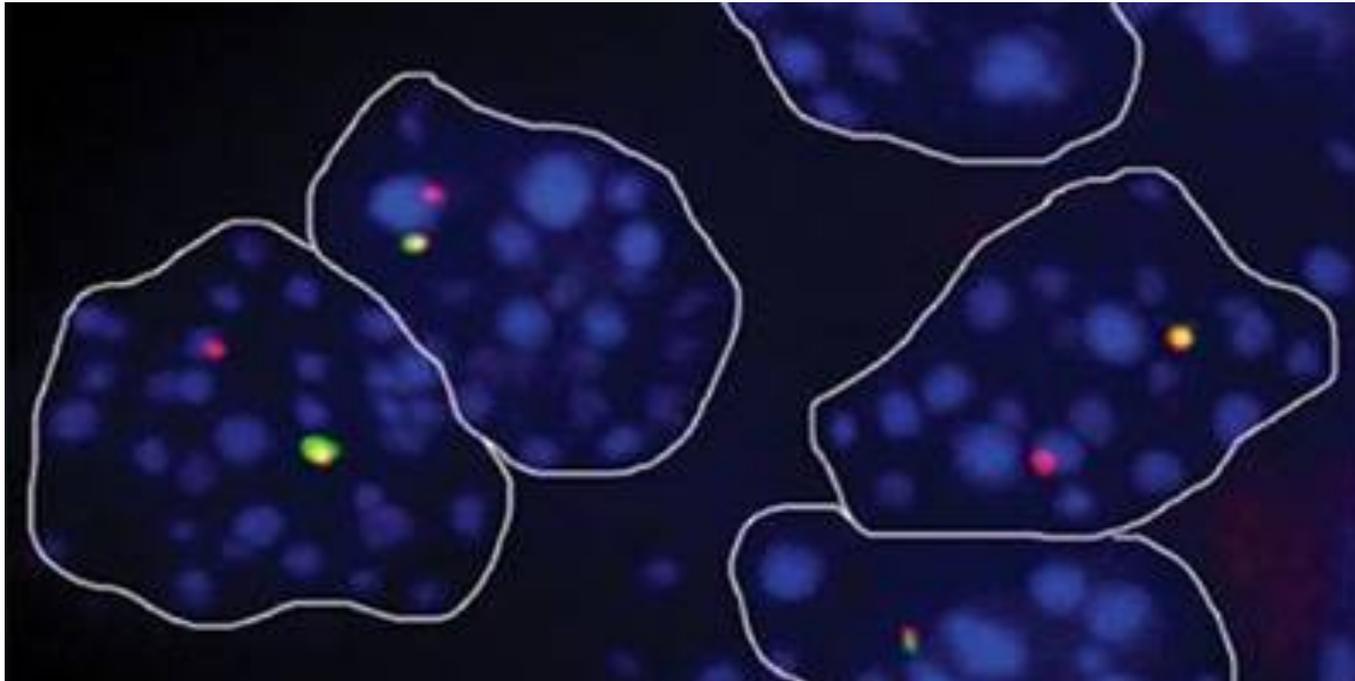


Image: Randy Jirtle



Each nucleus contains two copies of each gene (nuclei outlined in purple, DNA for individual genes labeled in red). In general, these copies are used equally, but occasionally the cell chooses to use just one (seen here in yellow/green). [Cold Spring Harbor Laboratory CSHL]

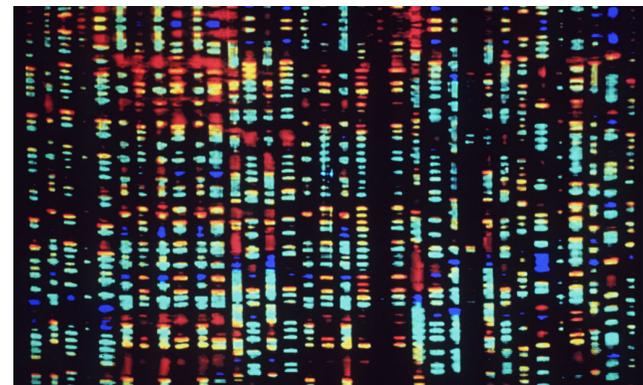
[Feb 25, 2014 A Mature Cell Is More Likely to Favor Mom's or Dad's Alleles](#)

# Gene sind wie Lampen mit Lichtschaltern

- Mittlerweile hat man das gesamte Genom – in einigen Zelltypen und Entwicklungsstadien – durchgemustert: Wieder sind 80 Prozent aktiv, insgesamt **vier Millionen regulatorische Regionen** wurden identifiziert, **200.000 regulieren Gene**, die Details müssen noch erhellt werden: „Das Genom ist wie eine Batterie von Schaltern in einem Raum voller Lampen“, vergleicht etwa Job Dekker (University of Massachusetts), „es gibt tausende Lampen und vier Millionen Schalter. Wir wissen noch nicht, welcher Schalter welche Lampe steuert. Einige wirken bei der gleichen zusammen, andere steuern mehrere.“

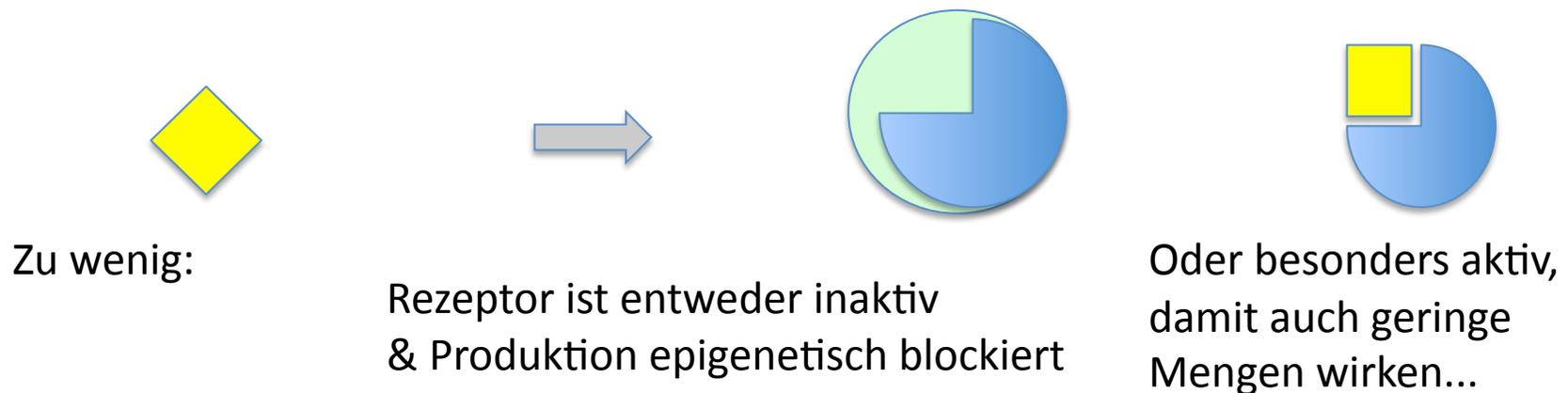
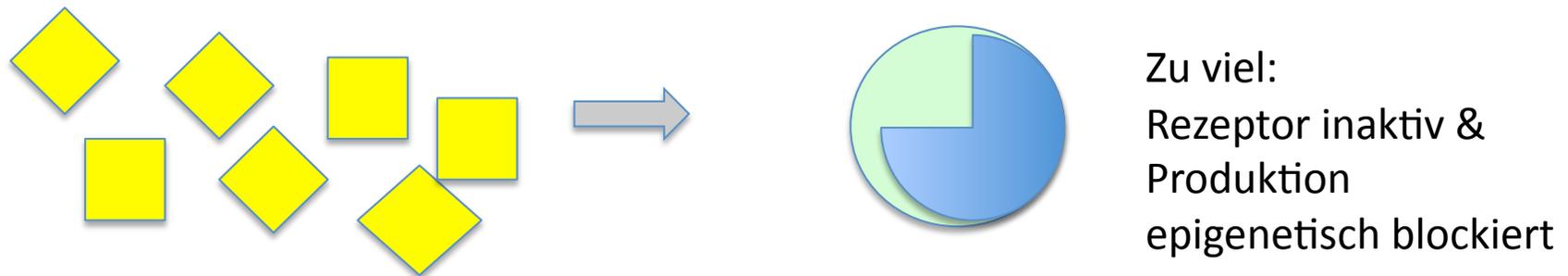
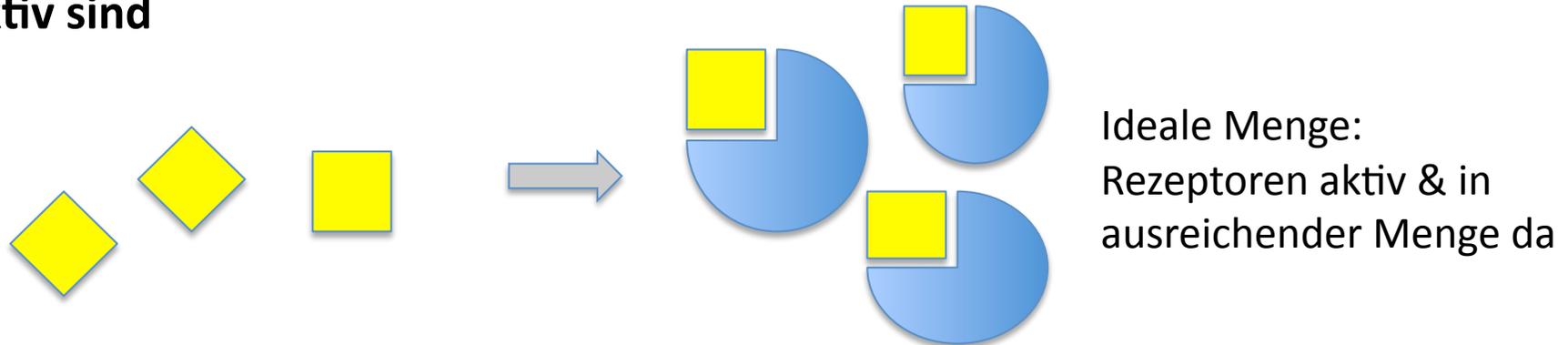


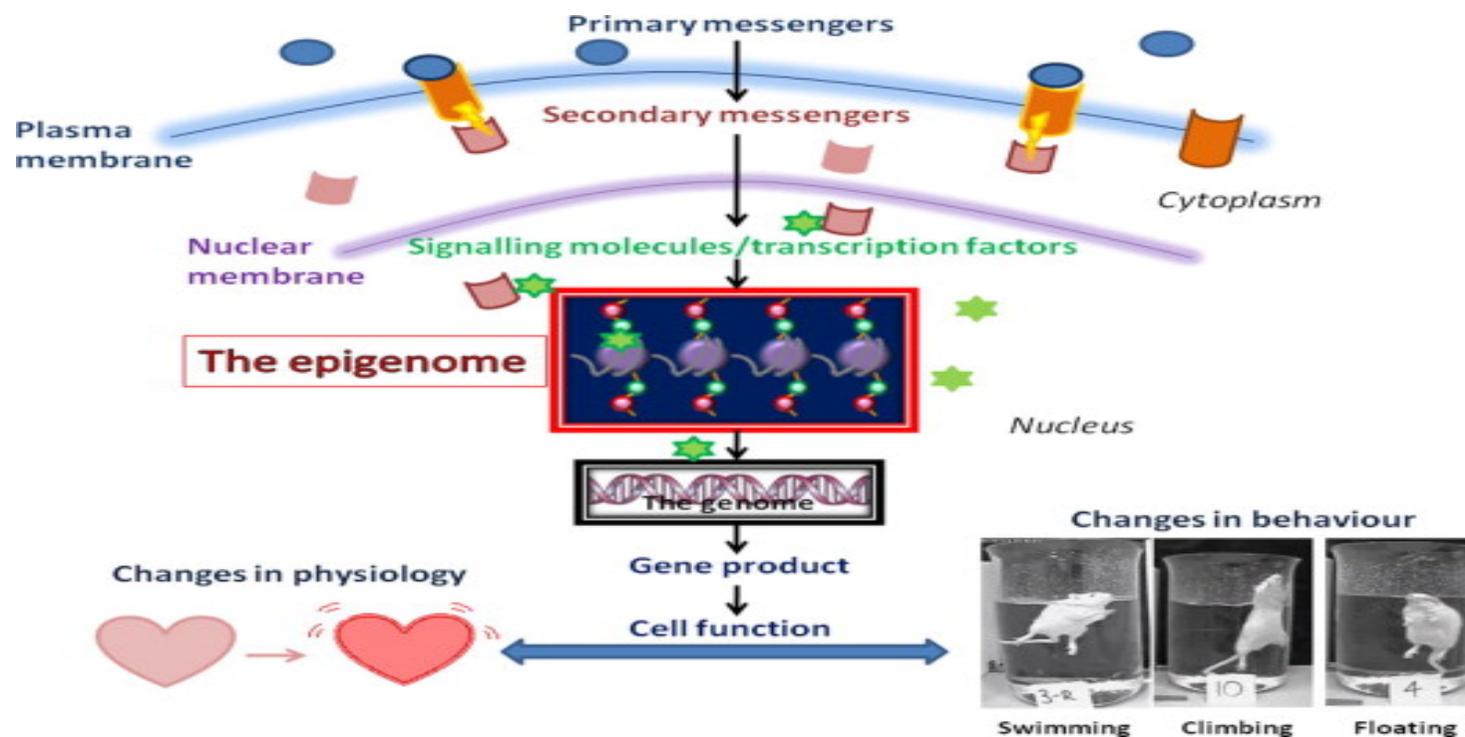
© Spektrum Verlag



© APA

**Botenstoffe (bei Stress zB Glucocorticoide)  
können nur wirken, wenn Rezeptorgene (zB Glucocorticoid-Rezeptoren )  
aktiv sind**





Scheme representing the role of the epigenome in physiological and behavioral responses. Cells communicate by a number of chemical messengers which act at different locations to elicit a biological response.

Karen R. Mifsud , Maria Gutierrez-Mecinas , Alexandra F. Trollope , Andrew Collins , Emily A. Saunderson et al.

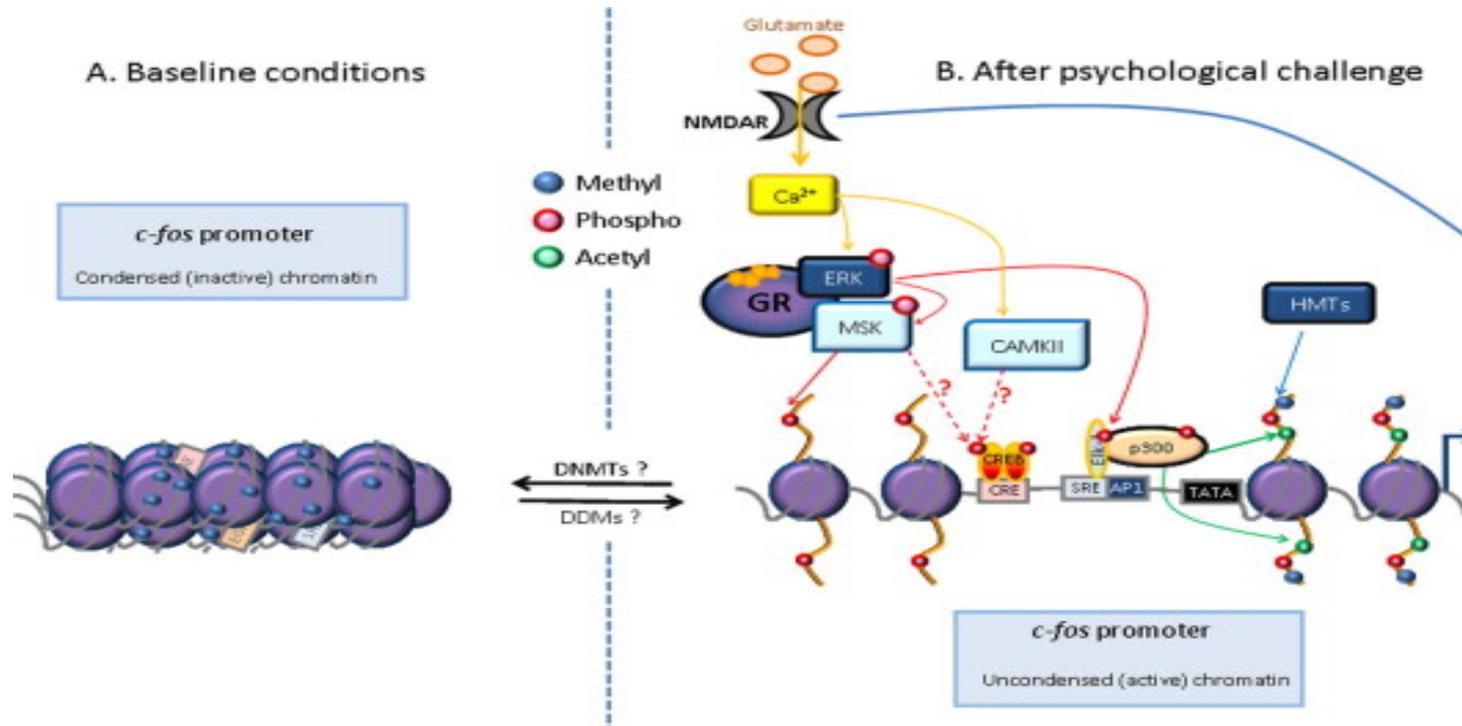
#### Epigenetic mechanisms in stress and adaptation

Brain, Behavior, and Immunity Volume 25, Issue 7 2011 1305 - 1315

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.06.005>

## C-fos = marker of neuronal activation

NMDAR = N-methyl aspartate receptor



Concept on the requirement of orchestrated signaling and epigenetic mechanisms in the induction of c-Fos in dentate granule neurons after a psychological challenge. (A) Under baseline conditions (B) after psychological challenge.

Karen R. Mifsud, Maria Gutierrez-Mecinas, Alexandra F. Trollope, Andrew Collins, Emily A. Saunderson, Johannes...

### Epigenetic mechanisms in stress and adaptation

Brain, Behavior, and Immunity Volume 25, Issue 7 2011 1305 - 1315

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.06.005>

GR= Glucocorticoid receptor

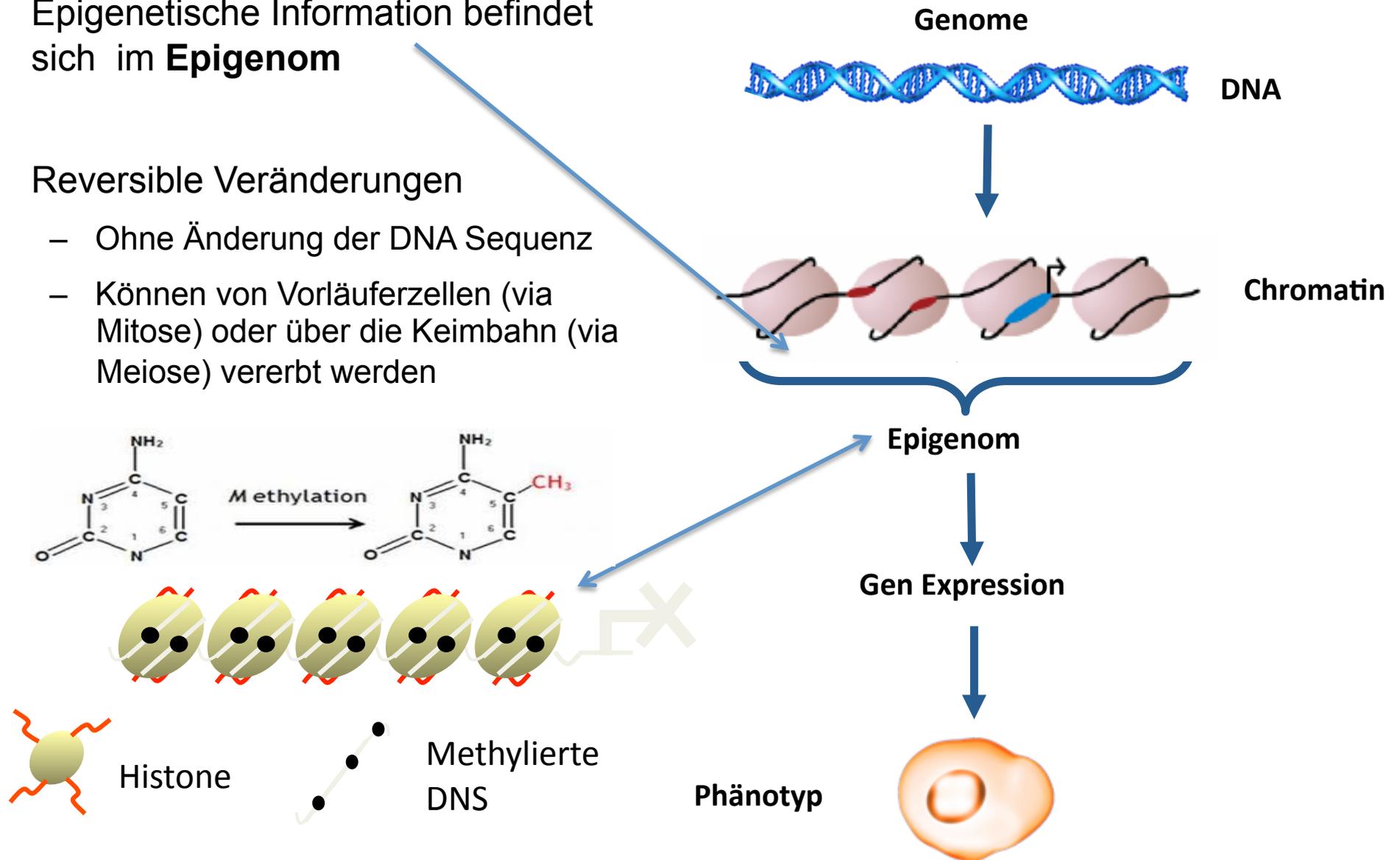
CAMK = Calmodulin kinase

MSK= mitogen and stress activated kinases

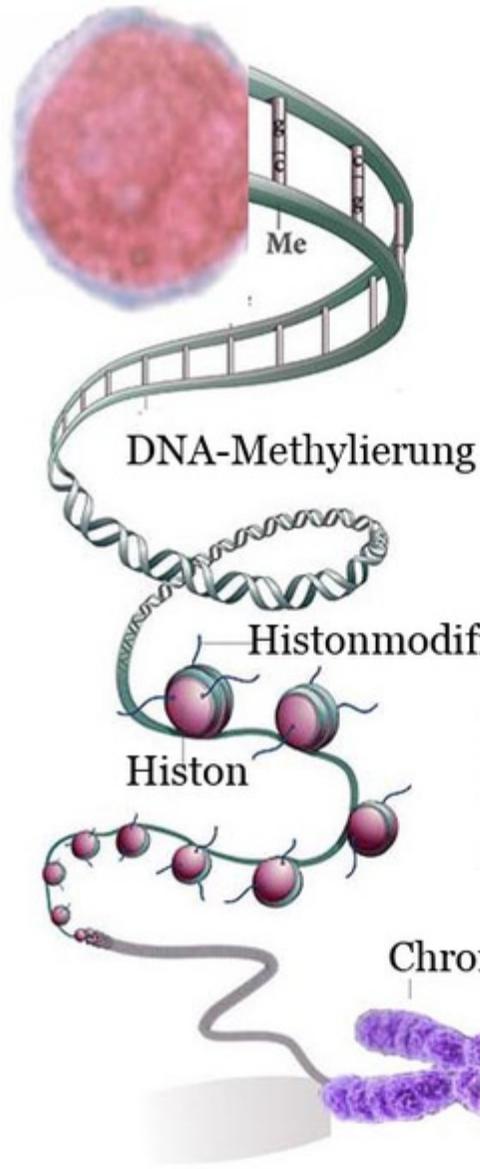
HMTs= histone methyl transfersases

- **Wie werden Gene epigenetisch aktiviert bzw. inaktiviert?**

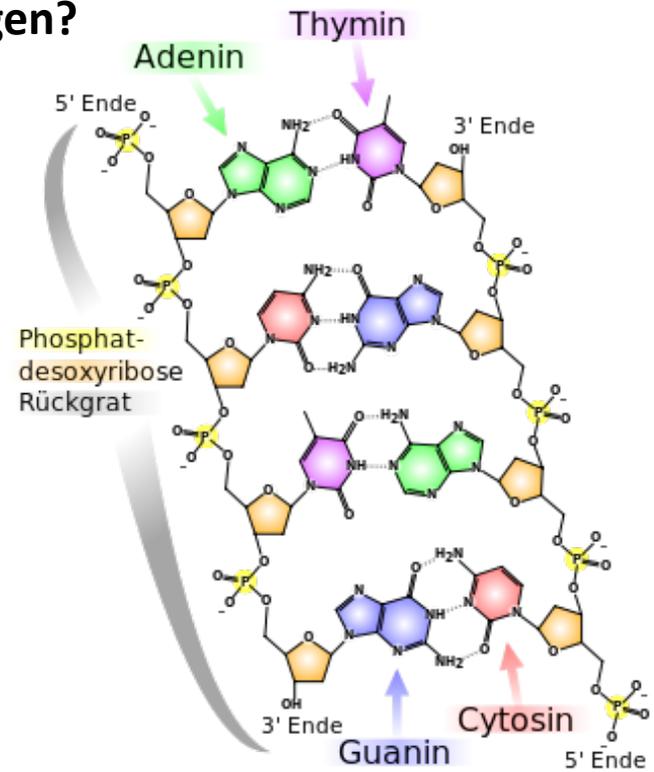
- Epigenetische Information befindet sich im **Epigenom**
- Reversible Veränderungen
  - Ohne Änderung der DNA Sequenz
  - Können von Vorläuferzellen (via Mitose) oder über die Keimbahn (via Meiose) vererbt werden



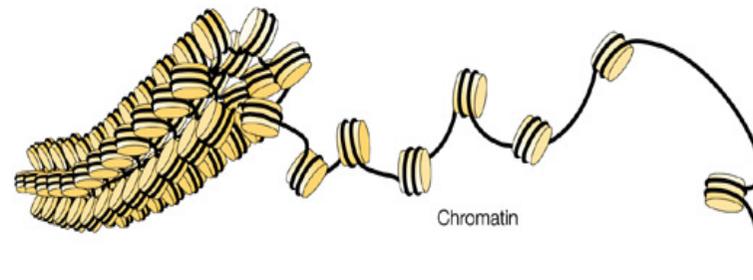
# Wie kann die Inaktivierung erfolgen?



**Methylierung** kann die DNA-“Schrift” **abdecken**



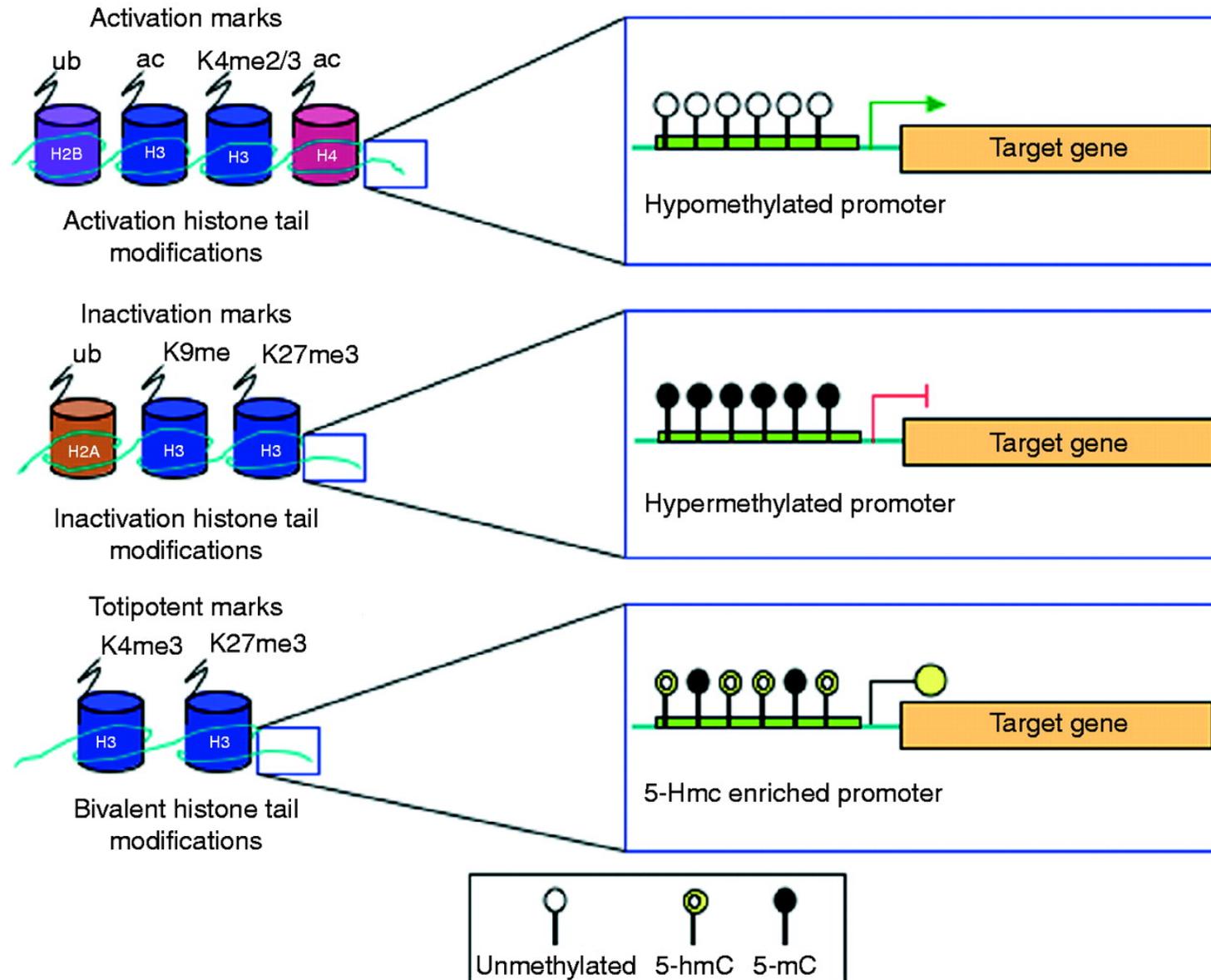
Histone sind dafür verantwortlich, wie dicht die Information aufgerollt ist



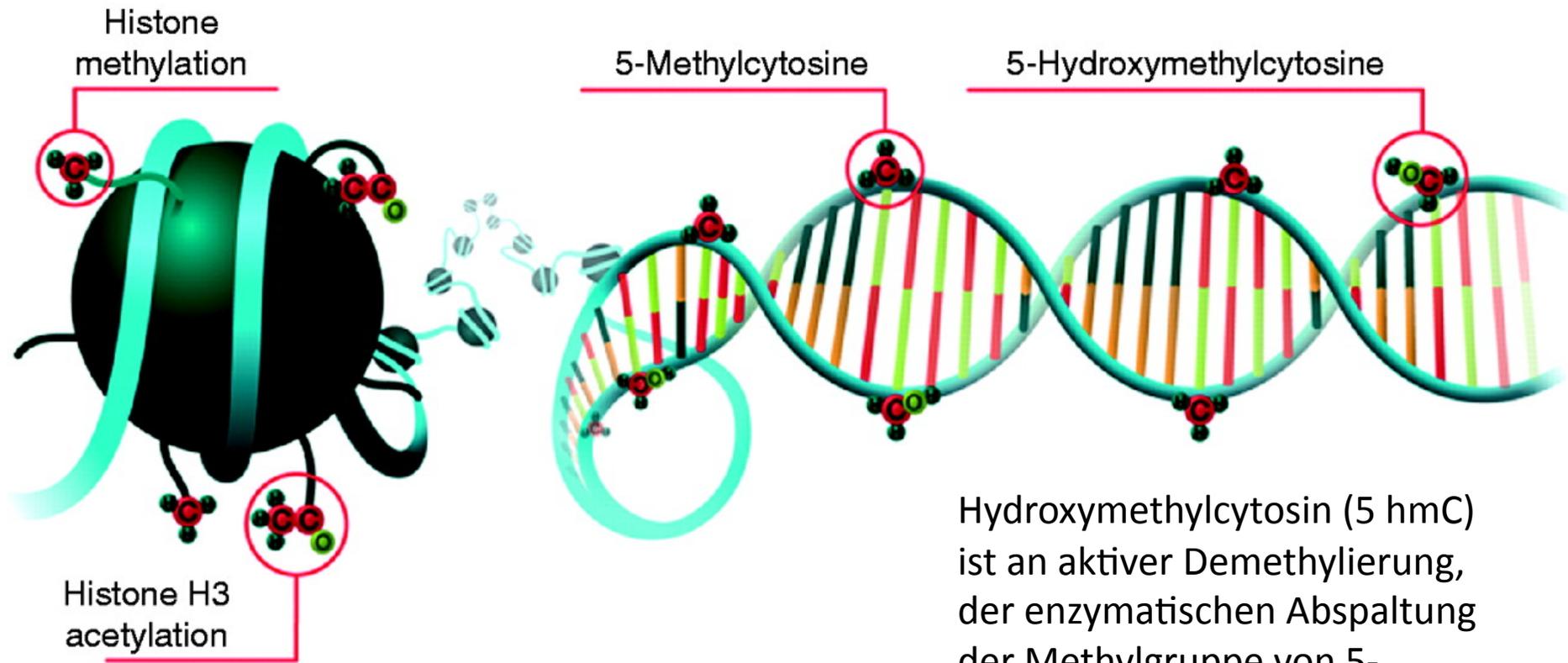
C,T (in RNA: Uracil , ohne Methylgruppe am C5 = Pyrimidine;

A, G = Purine

**This figure depicts epigenetic marks that contribute to gene activation or inactivation, as well as bivalent modifications.**



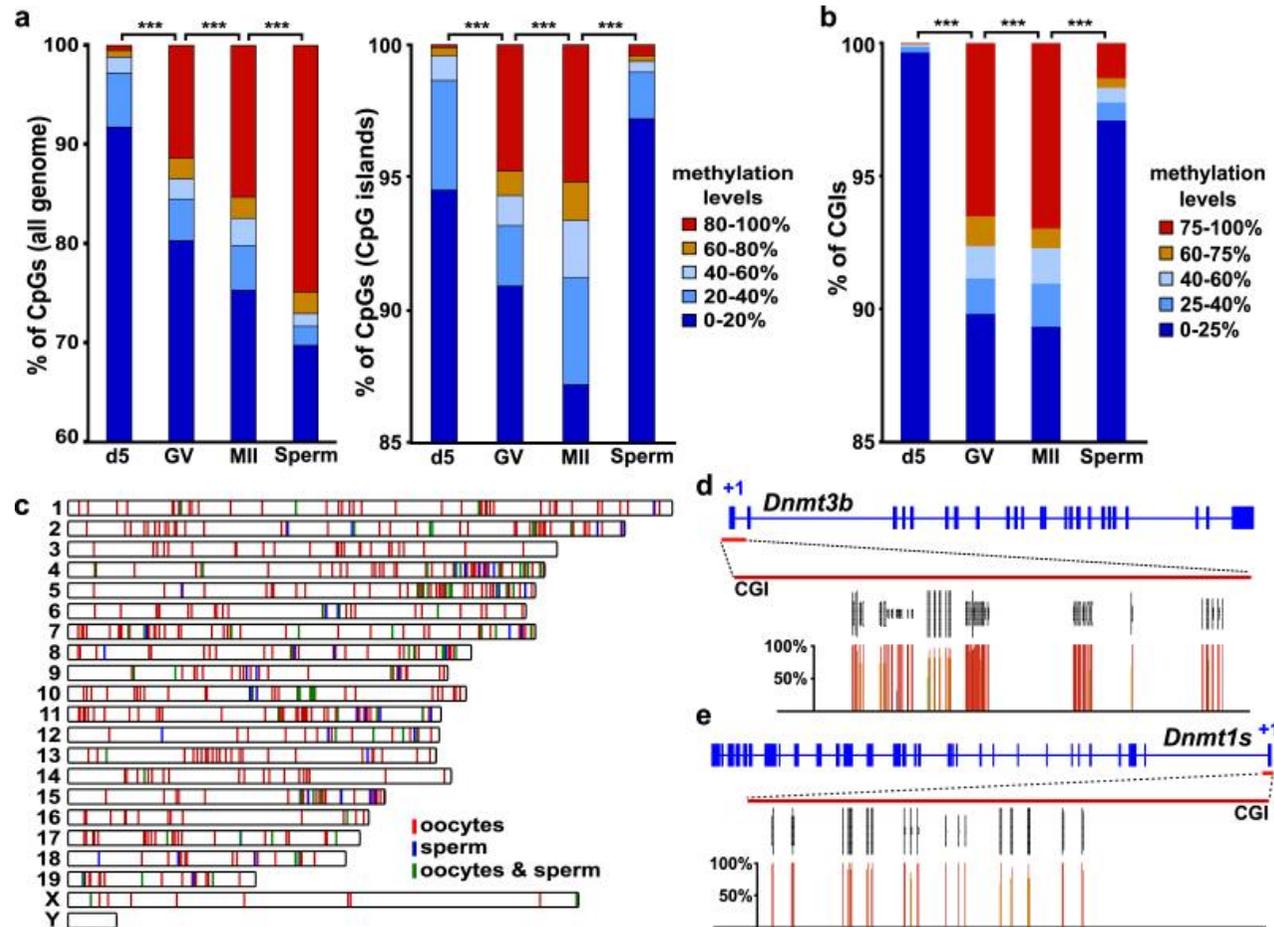
## Epigenetic modifications (both histone modifications and DNA methylation) commonly found in sperm.



Hydroxymethylcytosin (5 hmC) ist an aktiver Demethylierung, der enzymatischen Abspaltung der Methylgruppe von 5-Methylcytosin beteiligt

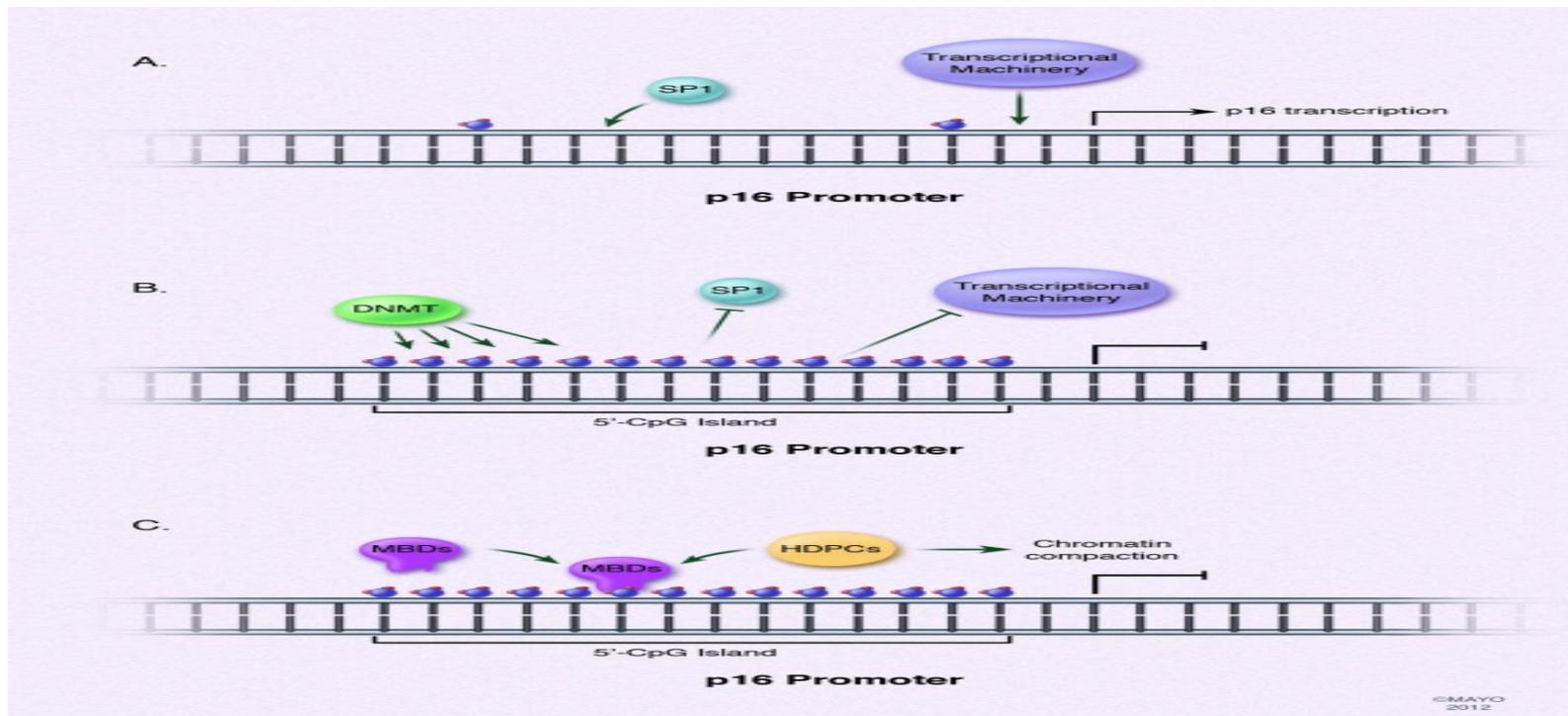
Jenkins T G , and Carrell D T *Reproduction*  
2012;143:727-734  
© 2012 Society for Reproduction and Fertility

# Methylation Patterns in Oocytes and Sperm



Immature = d5  
 Germinal vesicle = GV  
 Mitosis 2 = MII

From Smallwood SA et al, Nat Genet. ; 43(8): 811-814 (2012)



Aberrant DNA methylation contributes to pancreatic carcinogenesis. DNA methylation occurs on dinucleotide CpGs, primarily in islands located within promoter regions of genes. DNA methyltransferases are responsible for applying the methyl groups.

Angela L. McCleary-Wheeler , Gwen A. Lomberk , Frank U. Weiss , Günter Schneider , Muller Fabbri , Tara L. Poshust...

**Insights into the epigenetic mechanisms controlling pancreatic carcinogenesis**

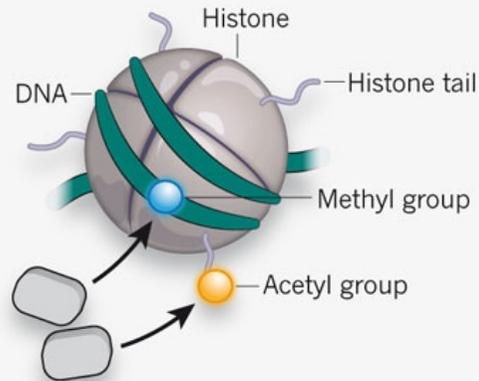
Cancer Letters Volume 328, Issue 2 2013 212 - 221

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.005>

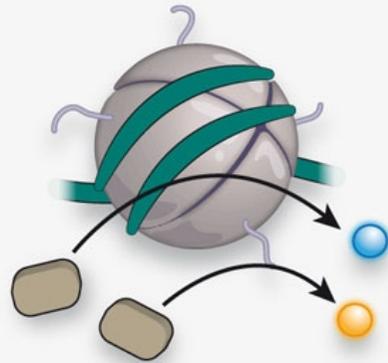
# Wie wird die Lesbarkeit der Gene organisiert?

## REWRITING MEMORY

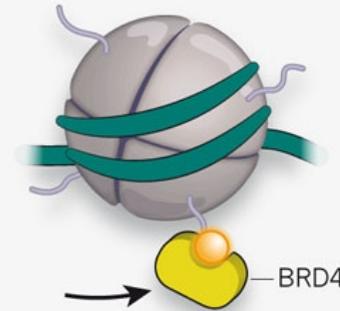
Three types of protein — writers, erasers and readers — orchestrate epigenetic instructions, the chemical modifications that regulate gene expression. Researchers think that compounds that manipulate these proteins could stop cancer cells from proliferating.



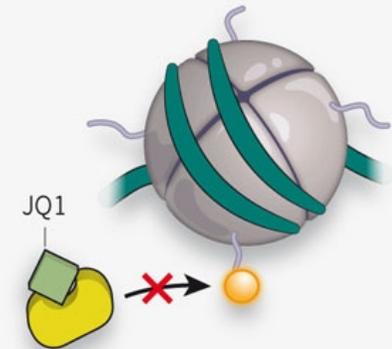
Writers add chemical marks to the DNA or to the histone proteins that DNA wraps around.



Erasers remove the marks. Several drugs approved for cancer inhibit eraser proteins.



Readers, such as BRD4, bind to these marks to influence gene expression.



JQ1 blocks BRD4 from reading acetyl groups on histones and could halt progression of some cancers.

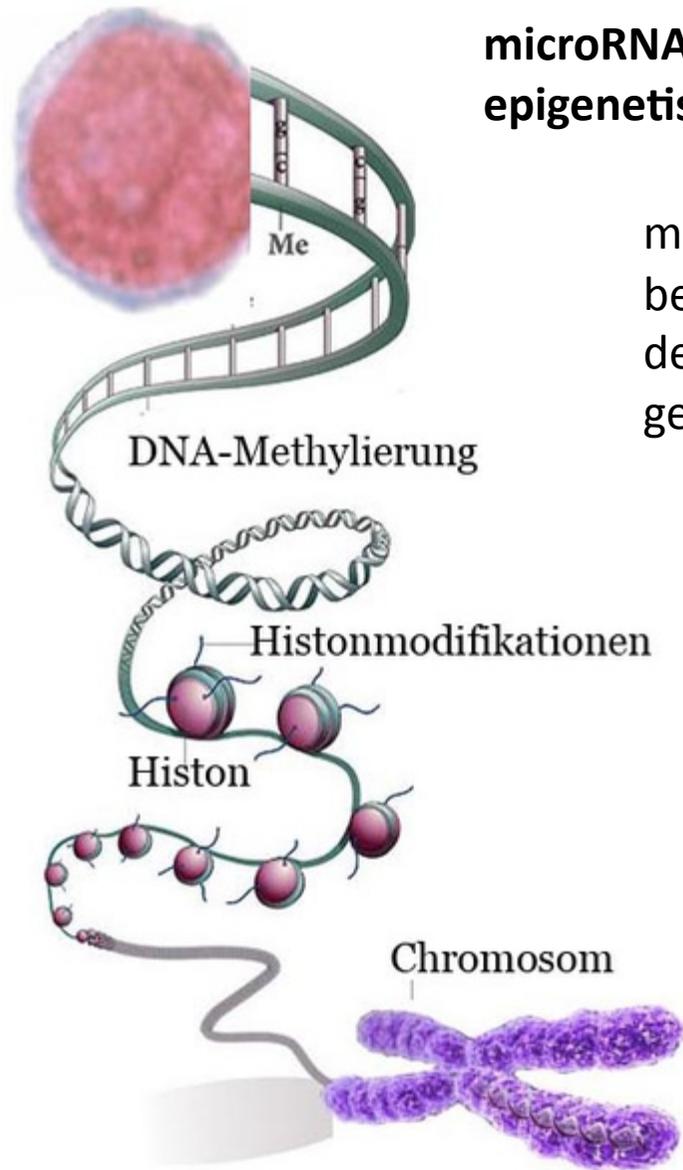
**1**  
**Schreiber**  
markieren  
DNA und  
Histone für  
Aufwicklung

**2**  
**Radierer**  
entfernen  
Markierungen  
>> auch Substanzen  
gegen Krebs

**3**  
**Leser** wie zB  
BRD4 können an  
Markierungen  
von (1) binden  
und Gene  
aktivieren

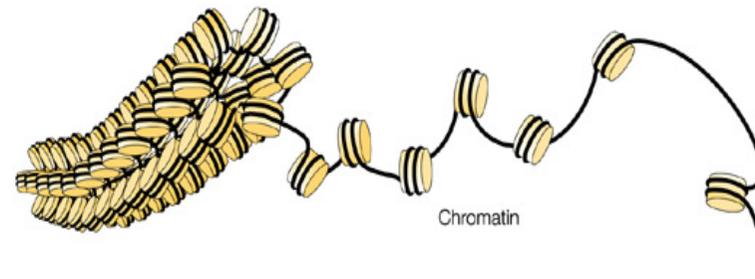
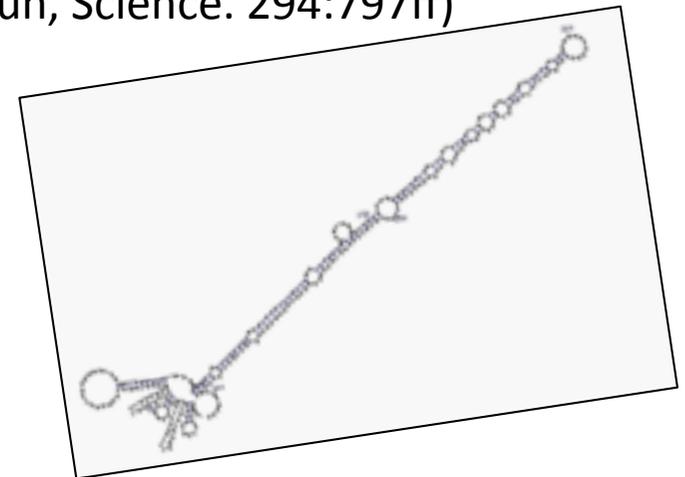
**4**  
*Die Ablesung  
kann von  
neuen Anti-  
Krebs Drogen  
wie JQ1  
gezielt  
verhindert  
werden*

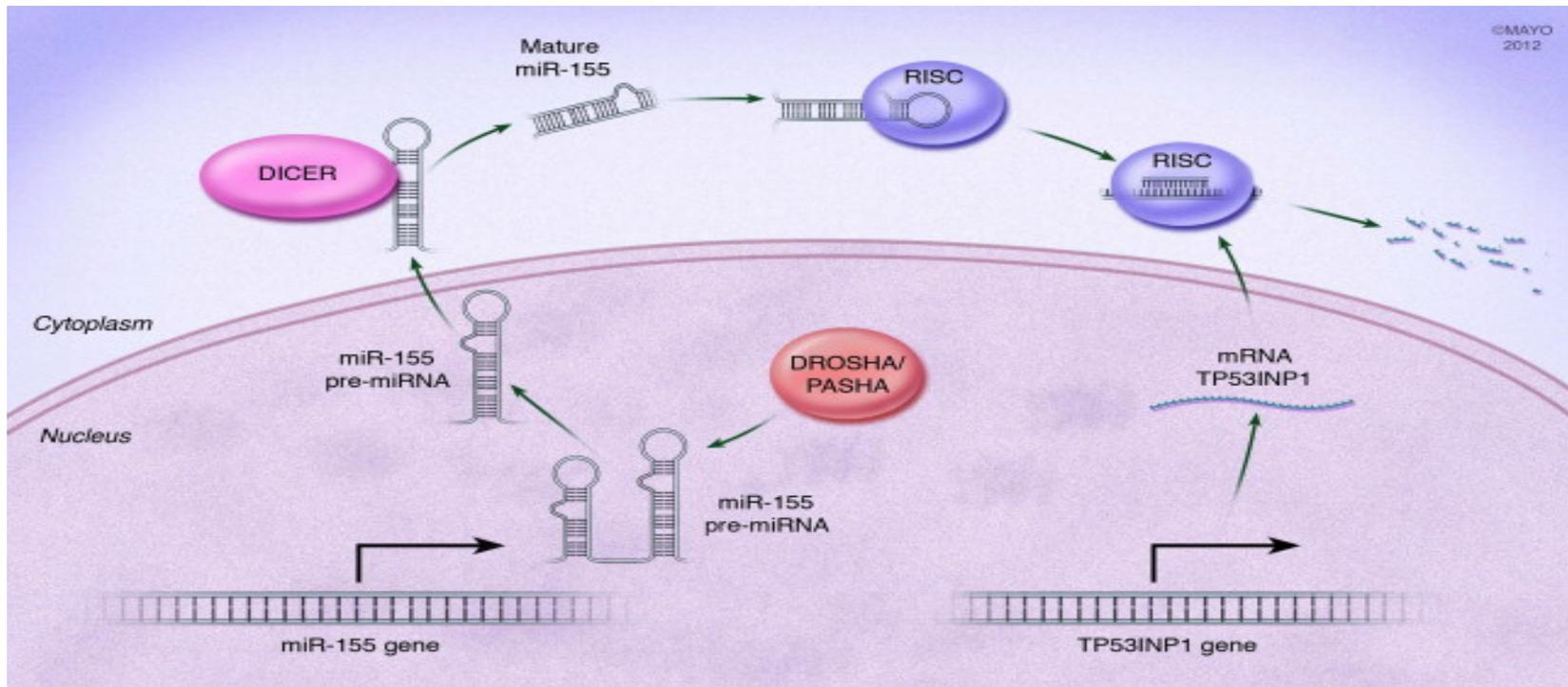
>> Nature Vol 488, p.149ff (Aug. 09, 2012)



**microRNAs sind die dritte wichtige Gruppe von epigenetischen Regulatoren....**

microRNAs **wurden 1993** erstmals beschrieben, Lee RC et al.: Cell 75(5), 843ff  
der Name microRNA wurde jedoch erst 2001 geprägt (von G. Ruvkun, Science. 294:797ff)





MicroRNA influence gene expression: miRNAs are a class of non-protein coding RNAs regulating gene expression post-transcriptionally in eukaryotes. After processing to a final effector form, miRNAs pair to their target protein-coding mRNA...

Angela L. McCleary-Wheeler , Gwen A. Lomberk , Frank U. Weiss , Günter Schneider , Muller Fabbri , Tara L. Poshust...

**Insights into the epigenetic mechanisms controlling pancreatic carcinogenesis**

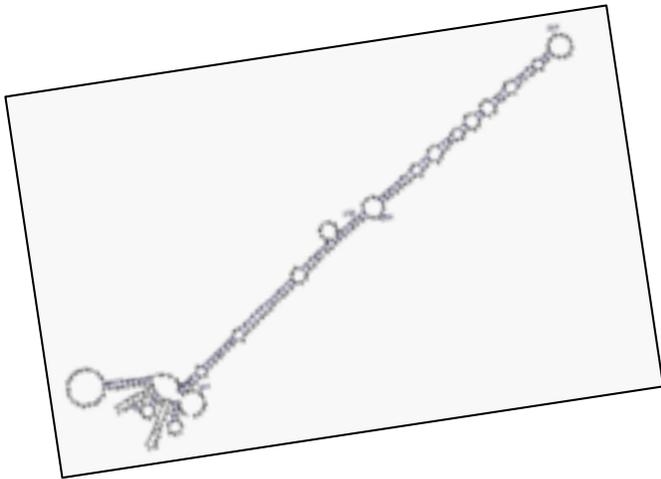
Cancer Letters Volume 328, Issue 2 2013 212 - 221

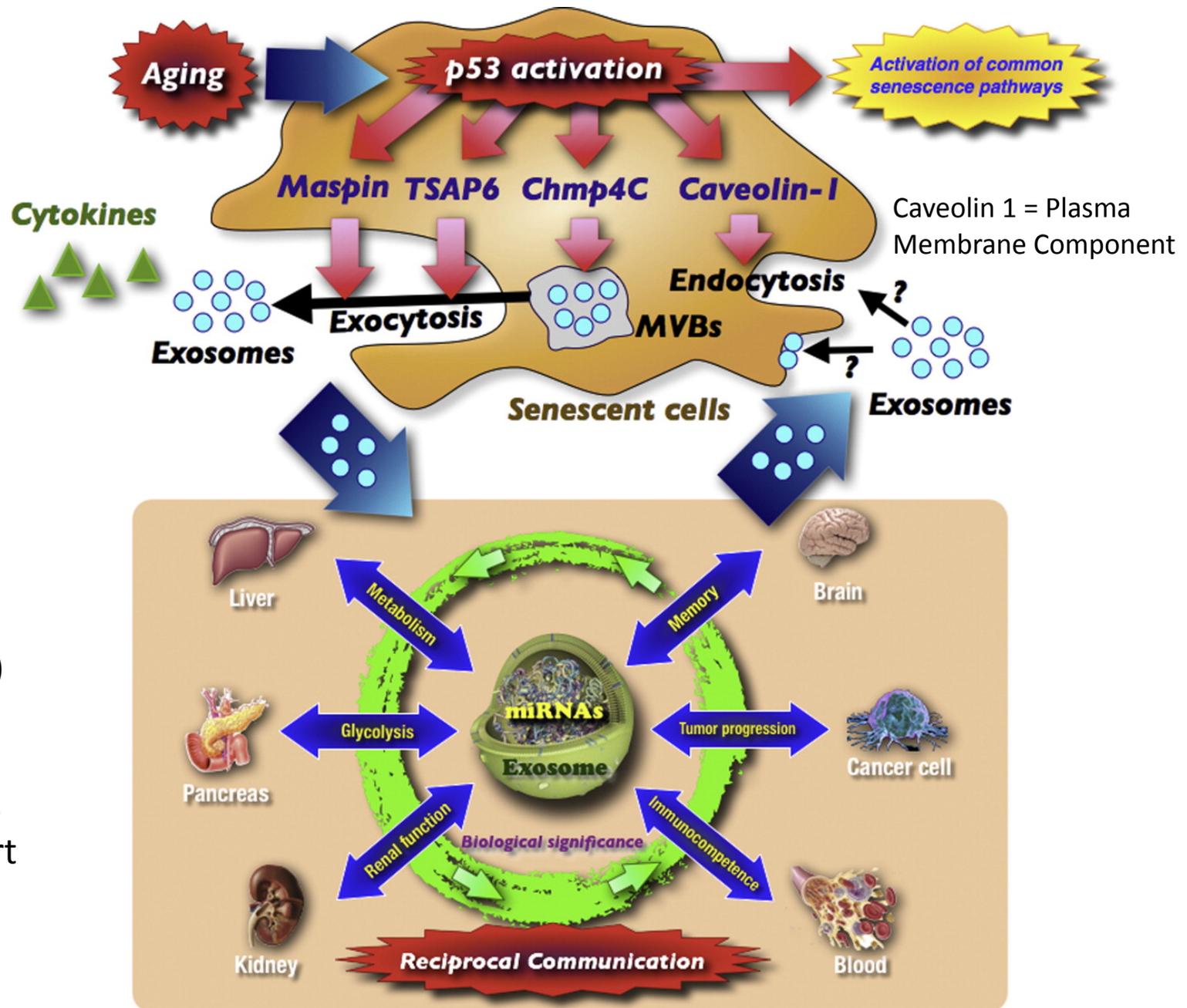
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.005>

**MicroRNA-137 promoter methylation in oral rinses from patients with squamous cell carcinoma of the head and neck is associated with gender and body mass index**

Langevin SM et al, Carcinogenesis 2010 Vol 31 p864-870

**>> higher risk in female gender  
& inverse correlation with body mass index**

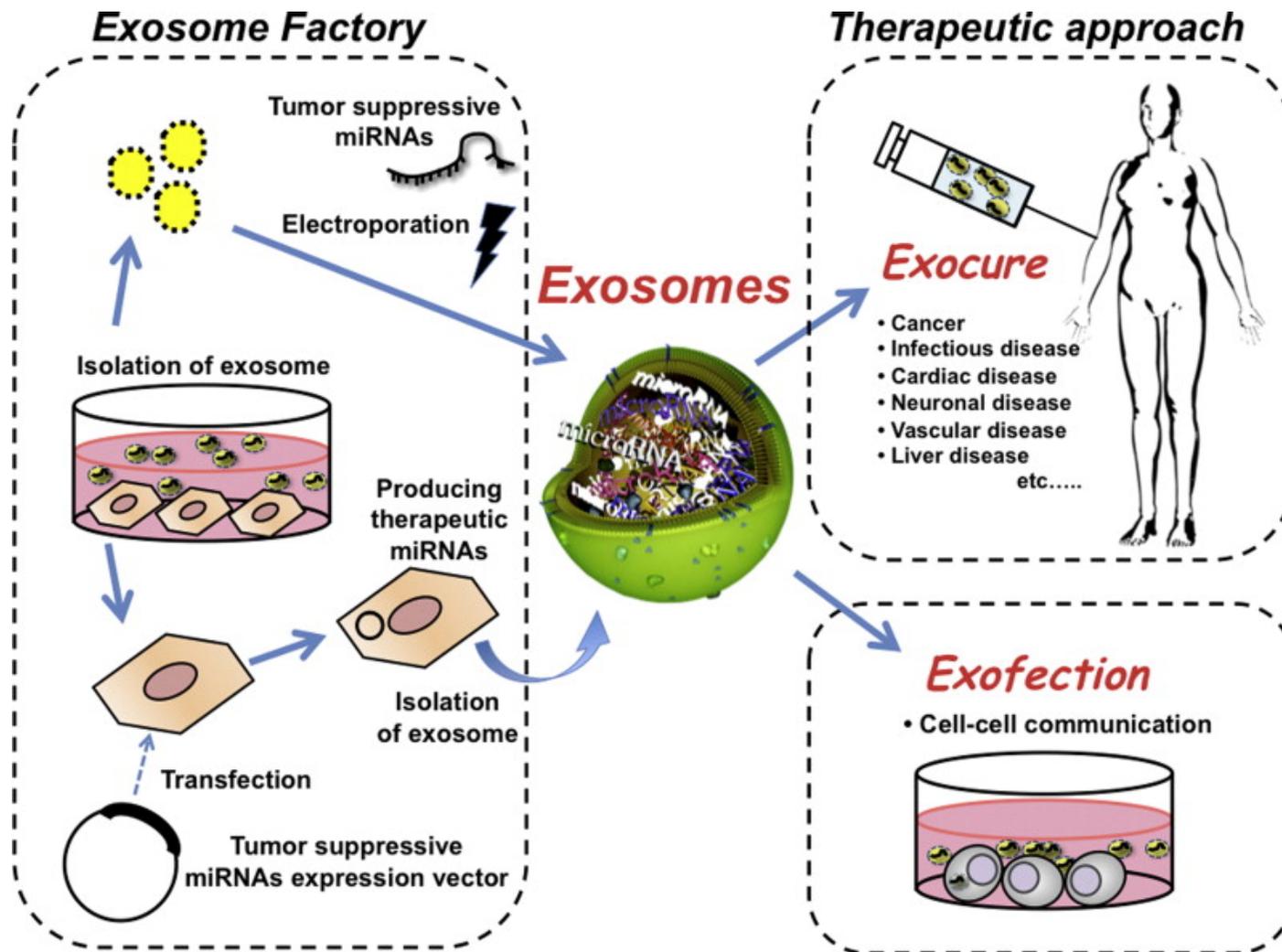




miRNAs können in Vesikeln (Exosomen) durch den ganzen Organismus transportiert werden...

Maspin, TSAP6= Tumor Suppressor Gene; Chmp4C = chromatin modifying protein; MVBs = multivesicular bodies

## Therapeutischer Einsatz von Exosomen...



## Schlank machende Mikro-RNA

Lei Sun et al.: Mir193b-365 is essential for brown fat differentiation. Nature Cell Biology 13, 10.07.2011, S. 958-965.

Säugetiere besitzen zwei Sorten von Fettgewebe: weißes und braunes (siehe Titelbild). Das weiße dient als Energiespeicher und macht Menschen übergewichtig, wenn es überhand nimmt. Das braune verbrennt dagegen Fette, um Wärme zu erzeugen und beugt damit Übergewicht vor. Neugeborene haben viel braunes Fett. Es existiert neueren Studien zufolge aber auch bei Erwachsenen – und zwar umso zahlreicher, je schlanker sie sind. Nun identifizierten Forscher aus den USA und Singapur zwei Mikro-RNAs (193b und 365), deren Auftreten die Differenzierung geeigneter Vorläuferzellen in braunes Fettgewebe steuern. Sind diese Mikro-RNAs zahlreich in den Zellen vorhanden, bildet sich braunes Fett, werden die Mikro-RNAs unterdrückt, entstehen Muskelzellen. Die Forscher hoffen auf einen neuen, effektiven Ansatzpunkt im Kampf gegen Übergewicht und verwandte Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes oder das metabolische Syndrom.

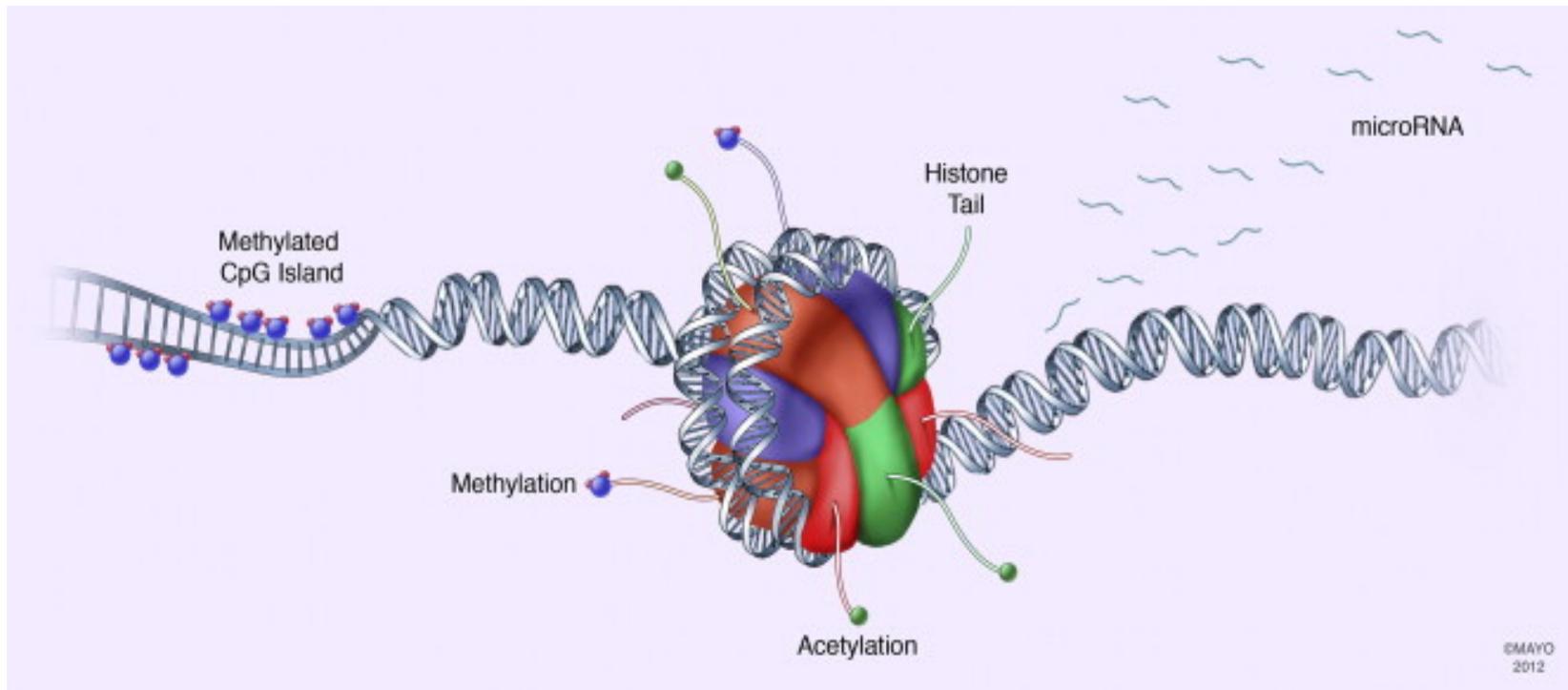
**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 04/2011 | Oktober 2011**

## Micro RNAs als neuer Ansatz zur Brustkrebstherapie

Stefan Uhlmann et al.: Global microRNA level regulation of EGFR-driven cell-cycle protein network in breast cancer. *Molecular Systems Biology* 8:570, 14.02.2012, doi: 10.1038/msb.2011.100.

Molekularbiologen aus Heidelberg und Basel haben mit einem neuen Ansatz Stoffe aufgespürt, die eines Tages vielleicht zur Behandlung von Brustkrebs dienen könnten. Mit Hilfe eines neuen Hochdurchsatzverfahrens testeten die Forscher sämtliche rund 800 derzeit bekannte Mikro-RNAs des Menschen darauf, ob sie irgendwo in eine zelluläre Reaktionskaskade eingreifen, die an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt ist. Es geht dabei um Reaktionen, die auf eine Aktivierung des so genannten EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) folgen. Tatsächlich fanden die Forscher drei neue Mikro-RNAs, die in den EGFR-Signalweg eingreifen, indem sie epigenetisch per RNA-Interferenz die Übersetzung beteiligter Gene in Eiweiße unterdrücken. Alle drei waren zuvor noch nicht mit Brustkrebs in Verbindung gebracht worden. Sie tragen die Nummern 124, 147, und 193a-3p und hemmen den Signalweg an verschiedenen Stellen, teils sogar mehr oder weniger stark an mehreren Angriffspunkten zugleich. Da sie Wachstum und Teilungsaktivität der Krebszellen verringern, ist die Hoffnung auf potenzielle neue Antikrebsmittel durchaus begründet.

**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 02 2012 (April 2012)**



Summary of major epigenetic mechanisms. Three specific epigenetic mechanisms alter gene expression: DNA methylation, histone-based epigenetics, and microRNAs.

Angela L. McCleary-Wheeler , Gwen A. Lomberk , Frank U. Weiss , Günter Schneider , Muller Fabbri , Tara L. Poshust...

**Insights into the epigenetic mechanisms controlling pancreatic carcinogenesis**

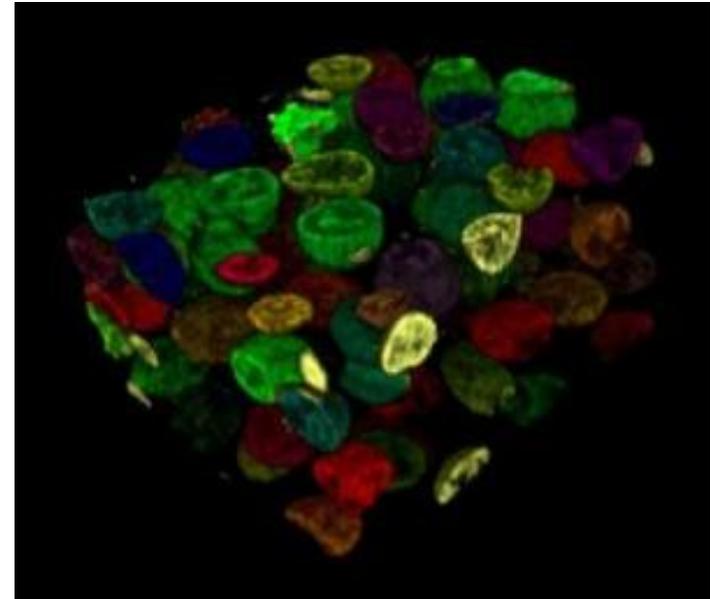
Cancer Letters Volume 328, Issue 2 2013 212 - 221

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.005>

## **Epigenetik der Erinnerung: Gene verändern ihre Position im Zellkern....**

Gene, die für das Wachstum von Neuronen verantwortlich sind, sitzen bei gesunden Tieren eher an der Kernmembran und wandern in das Innere des Zellkerns, wenn ein traumatisches Erlebnis passiert ist.

Dadurch verändern die Zellkerne auch ihre Form.



Zellkerne von Nervenzellen  
(Neuronen) Aus dem Nencki Institut,  
Polen, publiziert im Journal of  
Neuroscience im März 2013

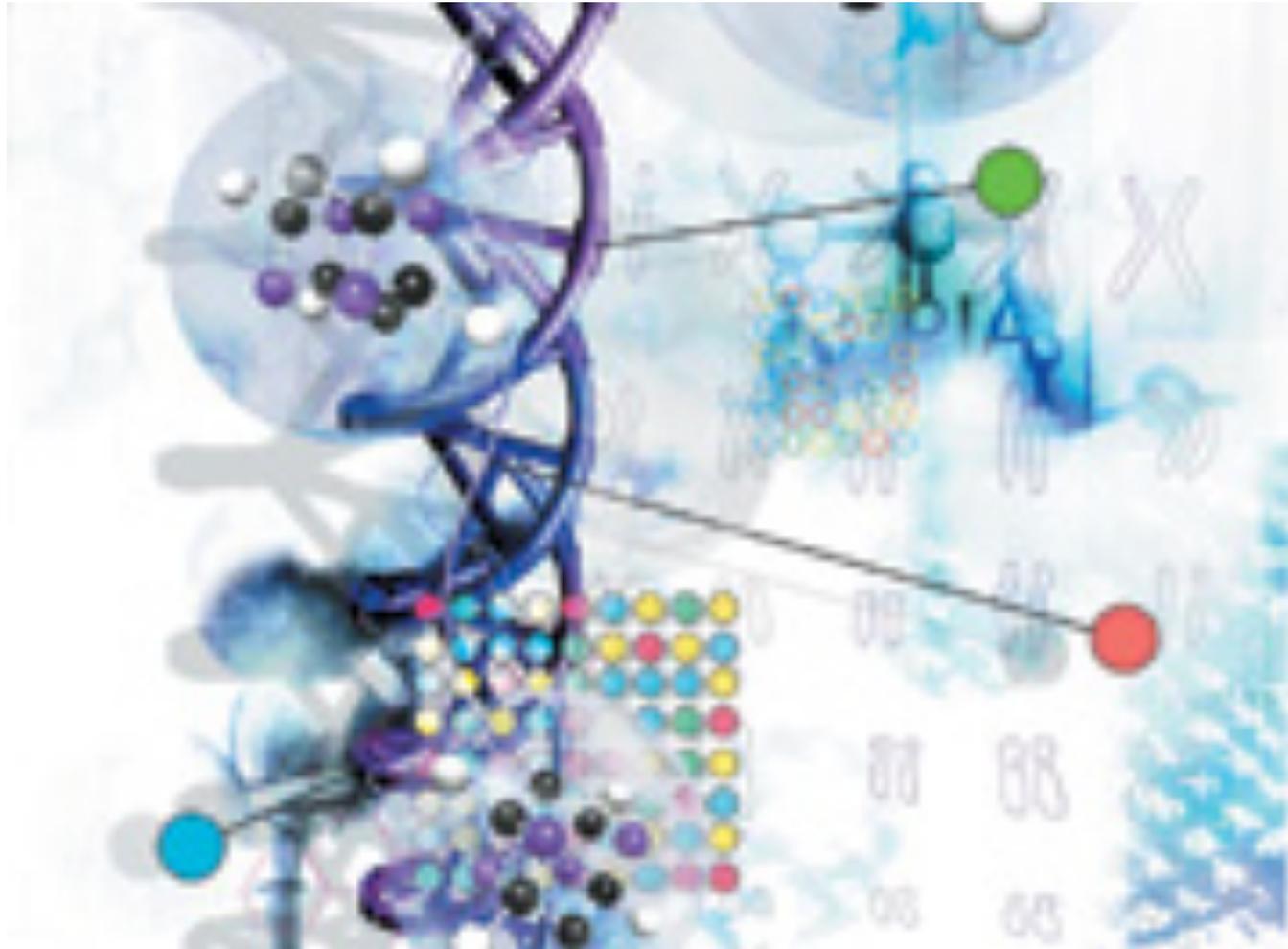
# Was steht zur Diskussion?

- **Geschichte & Grundlagen** 
- **Umweltgifte** und Epigenetik
- **Vererbung** und Epigenetik
- **Stress & Ernährung**
- **Krebs** und Epigenetik
- Epigenetische Interaktionen bei **Therapie und Prävention** von Krankheiten
- **Gender Aspekte**

- **Umweltgifte und Epigenetik**



# Epigenetisch wirksame Substanzen

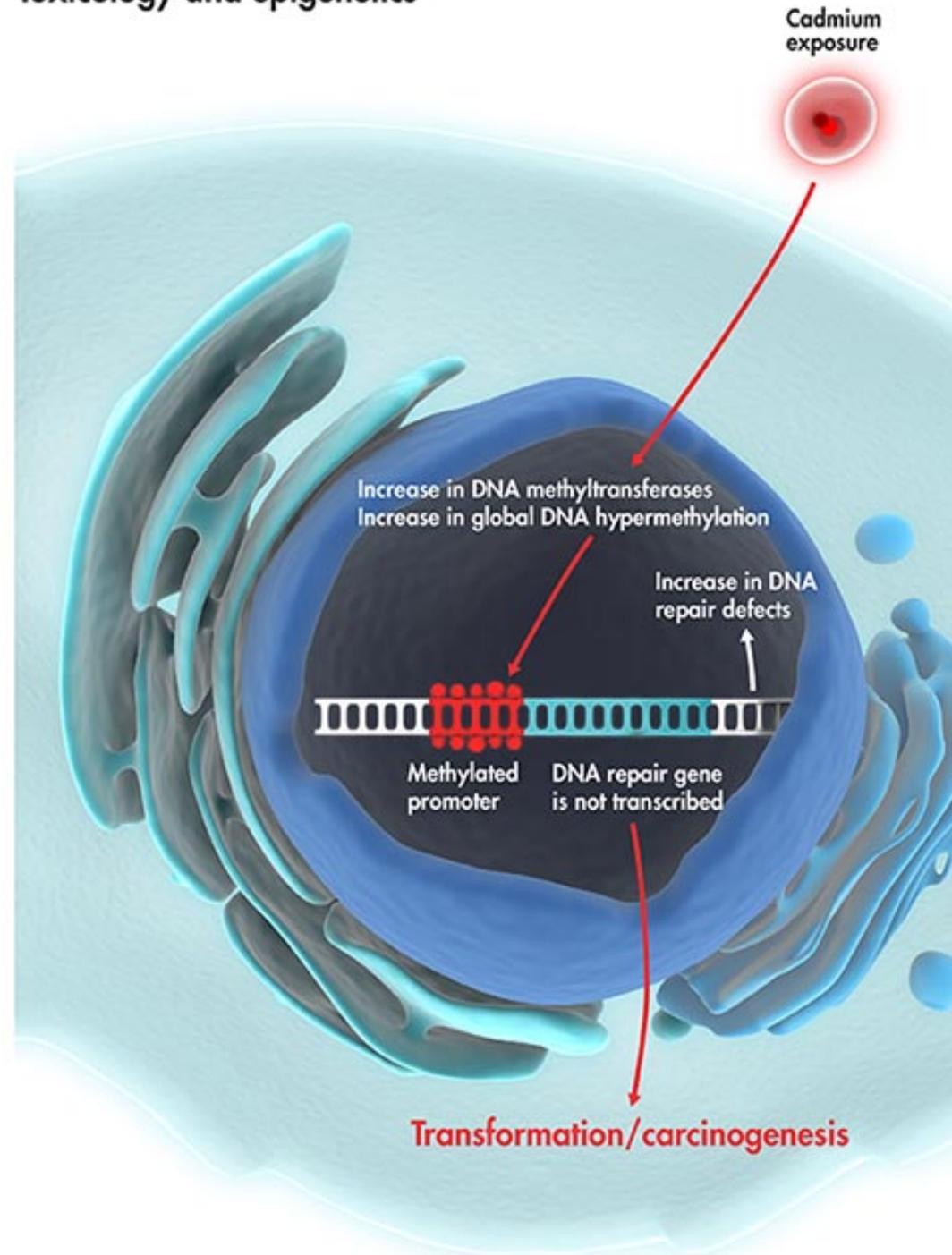


Quelle: [www.nature.com/reviews/drugdisc](http://www.nature.com/reviews/drugdisc)

## Toxicology and epigenetics

Cadmium hemmt die Expression von DNA Reparaturgenen durch DNA\_Methyltransferase (DNMT) Stimulierung

Eine Störung der DNA-Reparatur gilt als frühes Zeichen der Krebsentstehung...



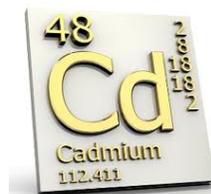
Quelle: SAB-Biosciences,  
Pathwaymagazine, Mar 8, 2013

## Epigenetische Wirkung von Umweltgiften

>Umweltgifte tragen zu einer aberranten DNA Methylierung bei.

>Die veränderten DNA\_Methylierungen fördern das Entstehen von Tumor-Stammzellen

Arsen und Cadmium fördern die agglomerative DNA Methylierung von Transkriptionsfaktoren (PCDH, HOXC, und HOXD Cluster)



>> dadurch können Gene nicht mehr von der DNA abgelesen werden

>>>Mit einer genaueren Definition epigenetischer Effekte von Giften wird man bessere Biomarker für Exposition und Krankheitsrisiko festlegen können

## Unsafe substance

*Dangerous levels of cadmium are reportedly being used in children's jewelry imported from China.*

### What is cadmium?

- Soft, whitish metal, occurs naturally in soil

### Why is it bad?

- Known to cause cancer; can hinder brain development in young children

### Where is it used?

- In rechargeable batteries, pigments, electroplating and plastic
- It's cheap, shiny, strong and malleable at low temperature

Source: Los Alamos National Lab



cadmium  
48  
**Cd**  
112.411

Element	Metal
Melting point	321 C (610 F)
Boiling point	767 C (1,412 F)
Phase*	Solid

\*At room temperature

Graphic: Melina Yingling © 2010 MCT

Krebs, Herz-, Nieren und Lungenkrankheiten & ein **Verlust der Knochendichte** können durch Cadmium verursacht sein....



### Cadmium toxicity

Research has shown that cadmium affects the developing brain in children. Here are some other parts of the body it can effect.

RELATED HEALTH ISSUES

- A recent study has linked it to breast cancer.
- Cardiovascular disease
- Obstructive pulmonary disease
- The kidneys lose function, which can also cause gout, a form of arthritis.
- Bones lose density and fracture.

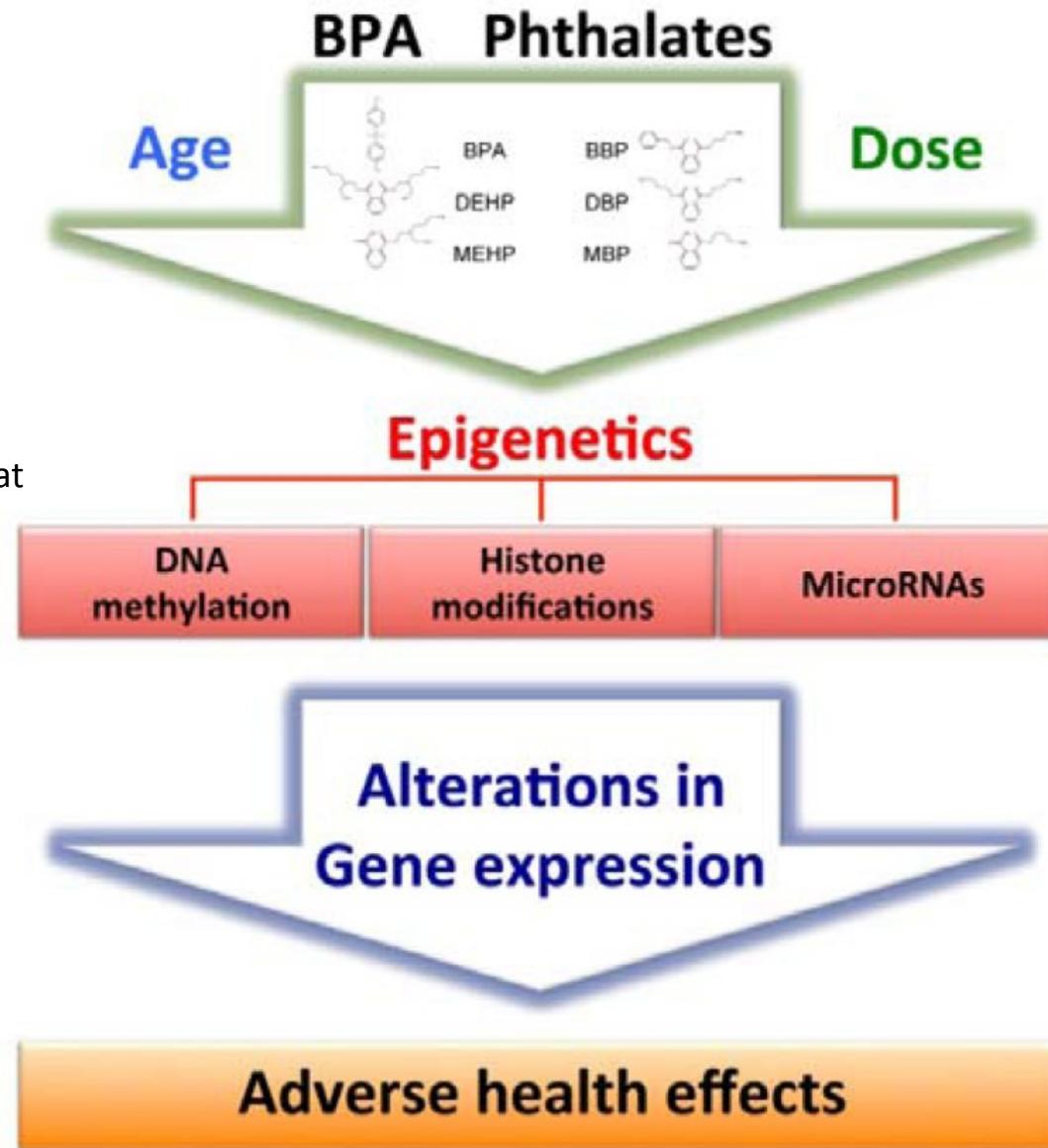


SOURCES: Dr. Amin Cheri; Casarett & Doull's Toxicology, (Curtis D. Klaassen); Environmental Health Perspectives, Dec. 2009 AP

In Reiswaffeln wurden hohe Mengen von Arsen, Cadmium und Acrylamid gefunden

**Weichmacher** in  
Kunststoffen, Gummi,  
Klebstoffen etc.

BPA = Bisphenol A  
DEHP = Diethylhexylphthalat  
MEHP= Mono-2 ethylhexyl phthalat  
BBP= Benzyl-butylphthalat  
DBP= Dibutylphthalat  
MBP= Monobutylphthalat



## **Flugzeug-Treibstoffe induzieren Epi-Mutationen in Keimzellen, die trans-generationell weitergegeben werden**

- > erst in der F3- Generation, also bei den Urenkeln von Ratten, die einem Kohlenwasserstoffgemisch mit dem Treibstoff (JP-8) ausgesetzt waren, konnten 33 DNA-Epimutationen (aberrant methylierte Regionen) nachgewiesen werden (Tracey R et al, Reprod Toxicol. 2013 36:104-16).
- > Ähnliches passiert nach Kontakt mit Pestiziden sowie „Weichmachern“ in Kunststoffen (Phthalate) bekannt, die Unfruchtbarkeit bei Männern und Typ2-Diabetes induzieren können (Int J Mol Sci. 2012;13:10143-53).

Vererbung

- **Epigenetik und Vererbung**



## **Der Zwillings-Unterschied**

Gordon L et al.: Neonatal DNA methylation profile in human twins is specified by a complex interplay between intrauterine environmental and genetic factors, subject to tissue- specific influence. *Genome Research* 22, 08/2012, S. 1395-1406.

Schon bei der Geburt unterscheiden sich Zwillings-Epigenome deutlich. Bioinformatiker aus Australien untersuchten das DNA-Methylierungsmuster eineiiger und zweieiiger neugeborener Zwillinge. Dabei fanden sich auch bei den genetisch identischen Zwillingen deutliche, über das gesamte Genom verteilte Unterschiede, die allerdings geringer waren als bei zweieiigen Zwillingen. Die Forscher vermuten, die Unterschiede beeinflussten das spätere Krankheitsrisiko der Kinder. Ihre Ursache sei vermutlich, dass die Zwillinge bereits im Mutterleib verschiedenen Umweltbedingungen ausgesetzt waren.

## Vererbtes Sucht Risiko

Virender Rehan et al.: Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. BMC Medicine 10, 30.10.2012, Online-Vorabpublikation. Fair M. Vassoler et al.: Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. Nature Neuroscience 16, 1/2013, S. 42-47.

Wenn schwangere Frauen rauchen, sollten sie in Zukunft bedenken, dass sie vielleicht nicht nur das Baby in ihrem Bauch gefährden, sondern auch ihre noch lange nicht gezeugten Enkel. Virender Rehan, USA, und Kollegen setzten trächtige Ratten Nikotin oder einer Scheinsubstanz aus und untersuchten die Nachkommen. Wie erwartet und auch von Menschen bekannt, hatte der im Mutterleib vergiftete Nachwuchs ein erhöhtes Asthmarisiko und typische Begleiterscheinungen. Ähnliche Schäden zeigten aber auch die Enkel, obwohl deren Eltern nie mit Nikotin in Kontakt gekommen waren. Als mögliche Erklärung der transgenerationalen Vererbung beschreiben die Forscher epigenetische Veränderungen in den Keimzellen der Tiere. Ähnliche Effekte könnten auch den zuletzt starken Anstieg der Asthmahäufigkeit bei Menschen erklären.

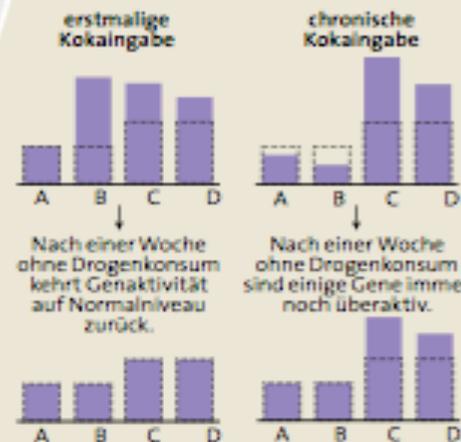
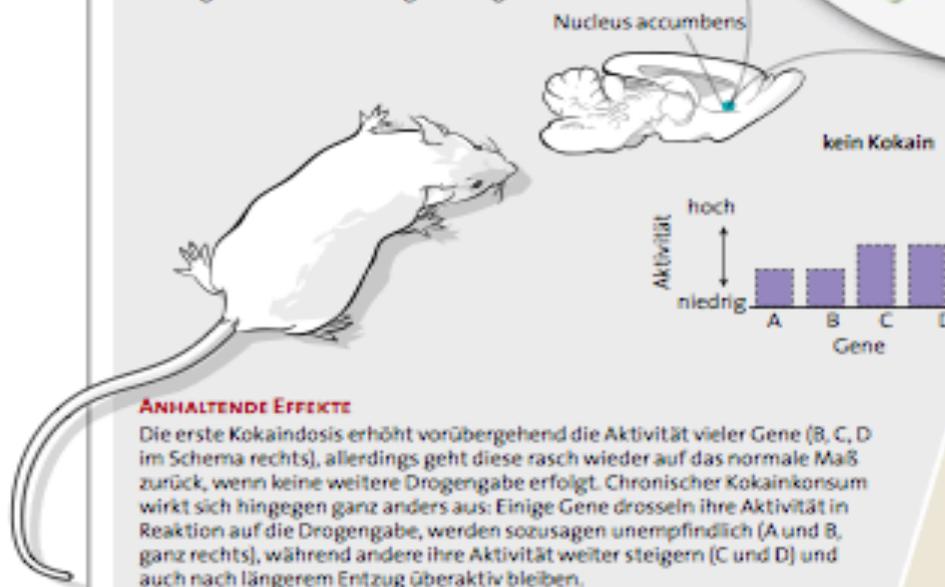
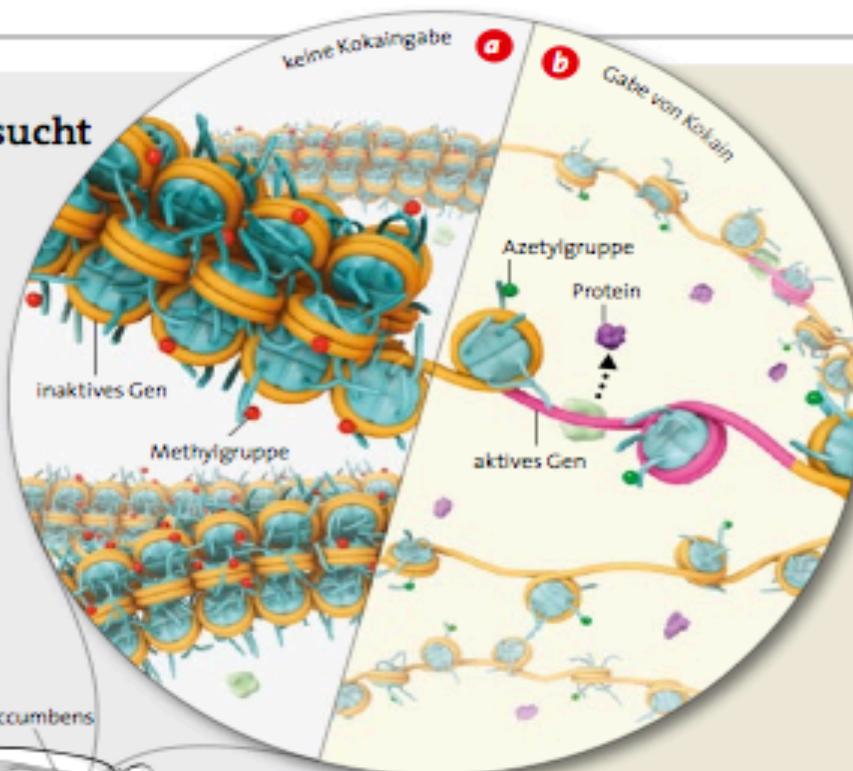
Hirnforscher um Fair Vassoler, USA, fanden ebenfalls bei Ratten ein weiteres Indiz, das für die Existenz einer generationsüberschreitenden epigenetischen Vererbung spricht: Männliche Ratten, die abhängig von der Droge Kokain sind, besitzen in ihren Samenzellen eine spezifische Veränderung des Histon-Codes. Diese Veränderung findet sich auch in Hirnzellen ihrer **männlichen** Nachfahren, wo sie für erhöhte Werte des Nervenwachstumsfaktors BDNF sorgt. Das könnte wiederum verantwortlich für die erstaunliche Beobachtung sein, dass diese Nachkommen besonders resistent gegenüber Kokain sind.

## Die Epigenetik der Drogensucht

Studien an Mäusen zeigen, dass regelmäßige Kokaingaben zu einem veränderten Muster epigenetischer Markierungen im Belohnungszentrum des Gehirns führen. Dies erhöht die Empfindlichkeit für die Drogenwirkung und steigert die Suchtgefahr.

### SCHON EINE EINZIGE DOSIS KOKAIN ...

... kann bei den Tieren das Muster epigenetischer Markierungen im Nucleus accumbens (einem Teil des Belohnungszentrums) verändern. In Abwesenheit der Droge dominieren Methylgruppen (a), wodurch das Chromatin dicht gepackt vorliegt und viele Gene stillgelegt sind. Unter dem Einfluss von Kokain werden vermehrt Acetylgruppen an die Histone gehaftet, was das Chromatin auflockert (b). Dies aktiviert viele Gene, deren Proteine an der Reaktion des Organismus auf die Droge beteiligt sind.



## Ungleicher Start ins Leben

Sonja Entringer et al.: Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. PNAS 108, 16.08. 2011, S. E513-E518.

Stacy S. Drury et al.: Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. Mol Psychiatry. 2012 Jul;17(7):719-27.

Sonja Entringer, jetzt in Irvine, USA, testete vor Jahren in Trier zwei Gruppen von Studenten mit vergleichbarer Kindheit und Jugend. Die Mütter der einen mussten allerdings trotz medizinisch unauffälliger Schwangerschaft starke psychische Belastungen überstehen, etwa den Tod eines Elternteils oder die Scheidung vom Ehepartner. Vermutlich aufgrund vorgeburtlicher epigenetischer Prägung hatten diese ein überempfindliches Stresshormonsystem. Jetzt zeigte sich, dass unter der Belastung sogar das physiologische Alter gelitten hatte – gemessen anhand der Länge der sogenannten Telomere an den Chromosomen-Enden von Immunzellen. Die Körperzellen 25-jähriger Männer, deren Mütter in der Schwangerschaft starkem psychosozialen Stress ausgesetzt waren, entsprechen demnach etwa jenen gewöhnlicher 28-jähriger, die von 25-jährigen Frauen sogar jenen von 30-jährigen. Entringer kommentiert: „Stress im Uterus beeinflusst signifikant die Telomerlänge bei Erwachsenen, und das selbst dann, wenn man alle bereits bekannten vor- und nachgeburtlichen Einflussfaktoren berücksichtigt.“ Eine zweite Studie passt ins Bild: Forscher aus den USA hatten die Telomerlänge 136 rumänischer Heimkinder analysiert. Es zeigte sich, dass die Telomere der Kleinen umso kürzer waren, je länger ihr vermutlich sehr belastender Aufenthalt im Heim gedauert hatte. |

**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 02 2012 (April 2012)**

## Vernachlässigung kleiner Kinder hinterlässt bleibende Spuren

Audrey R. Tyrka et al.: Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. PLoS one 7, 01/2012, e30148.

Zu den berühmtesten Befunden der Epigenetik gehört, dass Ratten, die in ihren ersten Tagen kaum umsorgt werden, eine epigenetische Besonderheit aufweisen, die sie zeitlebens ängstlich und aggressiv macht. Natürlich wird diskutiert, ob diese Resultate auf den Menschen übertragbar sind. Einige Untersuchungen sprechen dafür. Zudem ist bekannt, dass Menschen, die in früher Kindheit Gewalterfahrungen erlitten, später ein erhöhtes Depressionsrisiko haben.

Jetzt schließt sich die Indizienkette: Neurowissenschaftler aus den USA untersuchten die Epigenome in Blutzellen von 99 gesunden Erwachsenen und befragten sie nach ihrer Kindheit und dem Grad der elterlichen Fürsorge. Dann machten sie einen Stresstest. Tatsächlich schnitten Probanden, die einst vernachlässigt oder traumatisiert worden waren, im Stresstest besonders empfindlich ab. Vor allem aber besaßen sie die gleiche epigenetische Besonderheit wie schlecht umsorgte Ratten: eine starke Methylierung am Gen eines Rezeptors für das Stresshormon Cortisol. Diese Veränderung machen Forscher für eine zeitlebens anhaltende erhöhte Stressverwundbarkeit verantwortlich.

**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 02 2012 (April 2012)**

Data gathered 15 years after an intervention in a Canadian population suffering from poverty and low education ended, revealed that it produced persistent positive effects.

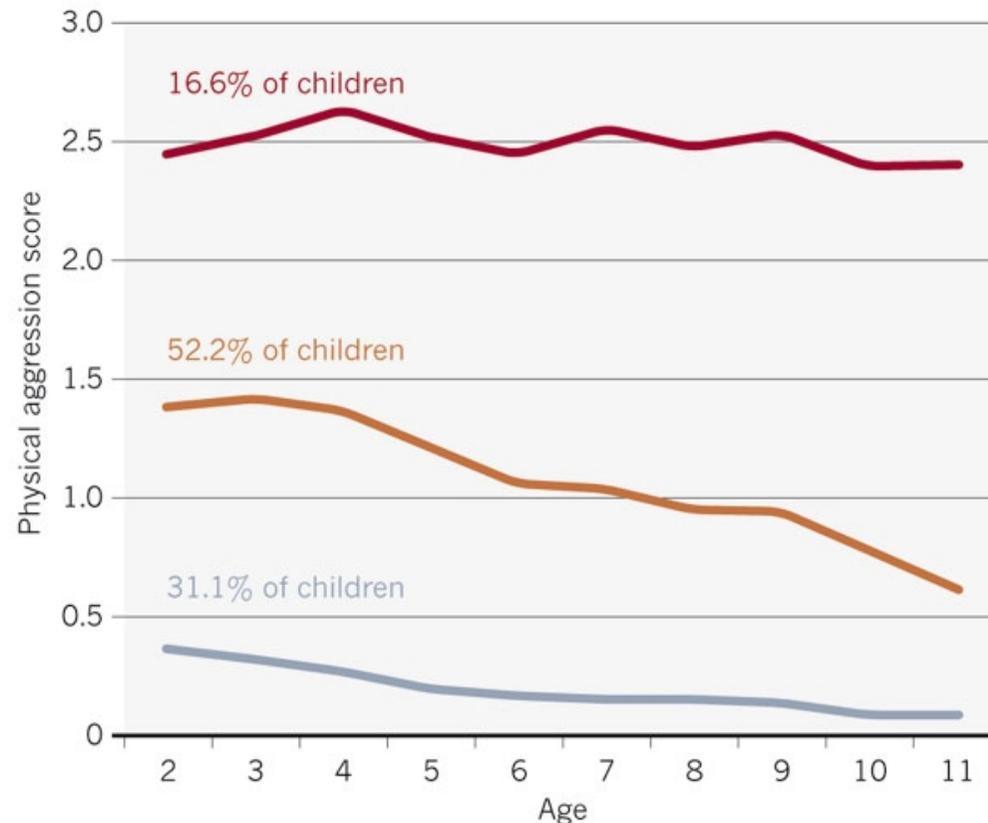
The boys whose families received support had a 46% graduation rate as opposed to 32% for controls.

And, at the age of 24, fewer of them had criminal records: 22%, versus 33% for controls



## AGGRESSION REGRESSION

A study of more than 10,000 Canadian children pointed to three basic trajectories for physical aggression. Most become less aggressive between the ages of 2 and 11 years, but a minority maintain a high level of aggression throughout childhood.



“To solve the aggression problems, which are mainly a male problem, we need to focus on females,” Tremblay says. “If you ameliorate the quality of life of women, it will transfer to the next generation.” *Nature* 505, 14–17 (02 January 2014) [doi:10.1038/505014a](https://doi.org/10.1038/505014a)

<http://www.everydayhealth.com/alzheimers/alzheimers-and-gender.aspx>

## **Alzheimer's: A Woman's Disease?**

3.4 million of the 5.4 million Americans living with Alzheimer's are female

*Women are more likely to develop Alzheimer's disease and other forms of dementia than men — but why?*

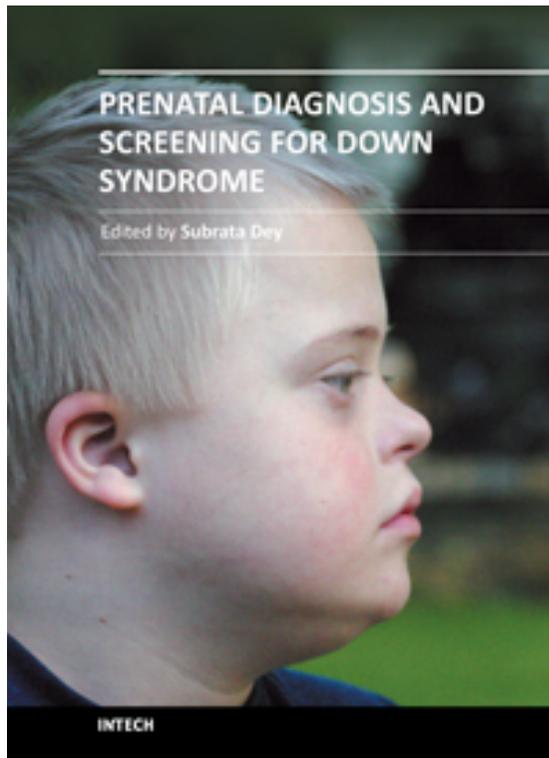
**One study, for instance, has found that hormone replacement therapy** can increase a person's risk of developing dementia.

Another study found that high or low levels of a thyroid hormone called thyrotropin may be associated with an increased risk of Alzheimer's disease in women.

**Gender also seems to play a role in which risk factors matter in the development of dementia. A French study found that men who had suffered a stroke were three times more likely to develop dementia**, while stroke seemed to have no effect at all as a risk factor in women. But women with *depression were twice as likely to suffer from dementia*



**Male prevalence** among patients with Down syndrome due to regular trisomy 21 (Kovalava, NV, [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com) )



Higher Risk for Alzheimer and  
Acute Myeloid Leukemia

# Stress und Ernährung

## Schlafmangel beeinflusst Gene für Entzündungen, Immunsystem, Stress

Während des Schlafentzugs wurde den Teilnehmern alle drei Stunden Blut entnommen. Daraufhin ließ sich prüfen, wann welche Gene aktiv sind. "Nach der Schlafbeschränkung wurden insgesamt **444 Gene herunterreguliert und 267 wurden hochreguliert**", so die Experten. Der Schlafmangel beeinflusste der Studie zufolge auch die Aktivität von Genen, die normalerweise einem Tag-Nacht-Rhythmus unterliegen. Das sind zum Beispiel Gene, die den Stoffwechsel steuern. Wenn ein Gen angeschaltet wird, dann wird dieser Teil des Erbguts abgelesen und kopiert. Die entstandenen Abschriften sind RNA-Moleküle. Alle Abschriften zusammen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle vorkommen, werden als Transkriptom bezeichnet. Dieses Transkriptom untersuchten die Forscher anhand der Blutproben.

(Quelle: Proceedings of the National Academy of Sciences

Möller-Levet et al, 25. Februar, 2013)

**Schlaflose Nächte bringen den Stoffwechsel durcheinander: Sie erhöhen den Insulin- und den Glucosepeak nach Mahlzeiten am Folgetag.**

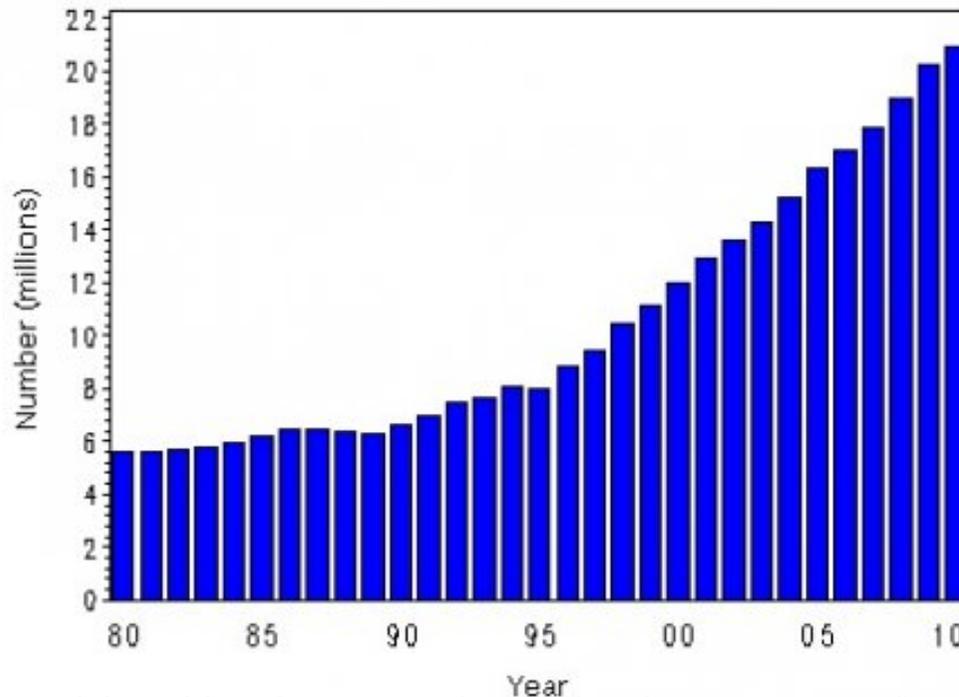


© Heidrun Karlic

## Diabetes: Welche Rollen spielen Stress, Ernährung und Vererbung?

>>>Alarmierende Diabetes-Zahlen in Deutschland (82 Mio Einwohner): Es gibt 6 Millionen Betroffene, fast 1000 Neuerkrankungen am Tag, alle 20 Minuten stirbt ein Mensch daran!

>>>Ab 55 Jahren werden Männer doppelt so häufig zuckerkrank wie Frauen!

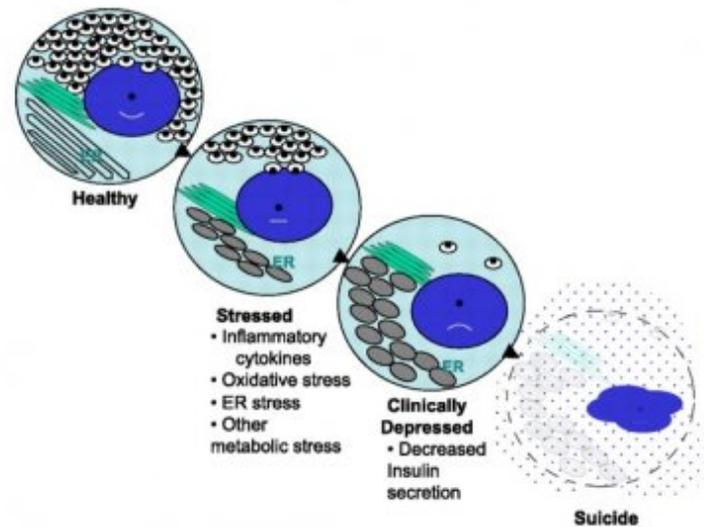


*Wohlstandskrankheit? Anstieg der Diabetiker von 5.6 auf 20.9 Millionen in den USA, 1980-2010 (Daten: [Centers for Disease Control and Prevention](#)).*

**Durch Stress in frühen Diabetesstadien, wandert FOXO1 aus dem Zytoplasma in den Zellkern.** In der Folge wird FOXO1 im Zellkern vermehrt, was zu einer verstärkten Insulinsekretion der Zelle führt.

Hält der Stress an, entgleist das System. FOXO1 ist dann nicht mehr nachweisbar. Die Betazelle verwandelt sich in eine Art Vorläuferzelle, die kein Insulin mehr produziert. Ein Teil der Zellen beginnt sogar Glucagon auszuschütten (=Gegenspieler des Insulins). Dies entspricht der Situation eines Typ 2 Diabetikers.

The progressive state of  $\beta$ -cell dysfunction in type 1 diabetes—a model for stages of depression?



Atkinson M A et al. Diabetes 2011;60:1370-1379

Copyright © 2011 American Diabetes Association, Inc.



# Diabetes & Vererbung...



6. März 2013 science.ORF.at / Meldung:  
**"Hunger bei der Geburt erhöht Diabetesrisiko"**

**Wenn eine Mutter während der Schwangerschaft hungert, ist die Chance, dass ihr Baby im fortgeschrittenen Alter an Diabetes leidet, deutlich größer als bei normal ernährten Müttern. Das haben Wissenschaftler der Medizinischen Universität Wien mit Hilfe statistischer Untersuchungen festgestellt.**

**In der Untersuchung bei den Geburtsjahren von 325.000 österreichischen Diabetes-Patienten bzw. deren Eltern und Großeltern sind drei Zacken aufgefallen: nämlich 1920/21, 1938 und 1946/47.**

"Quantification of excess risk for diabetes for those born in times of hunger, in an entire population of a nation, across a century" erscheint zwischen 4. und 9. März 2013 in der Fachzeitschrift "PNAS"

# Einfluss pränataler Stress-Faktoren aufs spätere Leben ...

- ▶ Umweltfaktoren: Gewicht auch abhängig von Lebensumwelt (Immigranten, Pima-Indianer)
- ▶ Mehr als 400 Gene mit Gewichtsregulation assoziiert – tatsächlich nur wenige Menschen mit nachgewiesener genetischer Fettleibigkeit  
→ Kombination!
- ▶ Prägung der Gene beeinflusst individuelle Reaktion auf äußere Einflüsse

# Hungersnot in Holland aber auch Österreich und Deutschland 1920 sowie 1944

- ▶ Ein Jahr mit 400-1000kcal/Tag
- ▶ Psychische und körperliche Folgen
- ▶ „Life History Regulation“ - mehr Zwillingsgeburten, früher geschlechtsreif
- ▶ Enkel: adipös, immunschwach
- ▶ >> TRANSGENERATIONELLE Weitergabe von epigenetisch determinierten Merkmalen

## Den Kampf gegen Fettsucht früher beginnen

Peter D. Gluckman et al.: Losing the war against obesity: The need for a developmental perspective. Science Translational Medicine 3, 27.07. 2011, S. 93cm19.

Wer den Kampf gegen die wachsende Zahl stark übergewichtiger Menschen und das damit steigende Risiko für Folgekrankheiten wie Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Leiden und manche Arten von Krebs noch gewinnen wolle, müsse sich verstärkt mit der vorgeburtlichen und frühkindlichen Prägung des Stoffwechsels beschäftigen. Das fordern der Perinatalmediziner Peter Gluckman aus Neuseeland und Kollegen in einem Kommentar für Science Translational Medicine, dem das Fachblatt sogar sein Titelbild widmete. Neueste Forschung habe ergeben, dass die epigenetisch gespeicherten Einflüsse der Umwelt auf die Genaktivität einen viel stärkeren Einfluss haben als die Gene selbst. Variationen im genetischen Code seien nur maximal für ein Sechstel der Fälle von Fettleibigkeit verantwortlich. Der Rest entfalle auf Umwelteinflüsse – und hier spiele es eine bislang unterschätzte Rolle, wie die Epigenome der Stoffwechselzellen von Embryonen, Feten und Kindern auf die Ernährung reagierten. Das sei auch der Grund, warum Präventionsmaßnahmen bei Erwachsenen so oft scheiterten. Eine zukünftige Vorbeugung vor krankhaftem Übergewicht müsse deshalb viel früher ansetzen, am besten bereits während der Zeit im Mutterleib. |



**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 04  
2011 (Oktober 2011)**

Science Translational Medicine vom 27. Juli 2011.

Stress >> Ernährung >>> Epigenetik

## Epigenetik Schuld am Jojo-Effekt?

Diane E. Pankevich et al.: Caloric restriction experience reprograms stress and orexigenic pathways and promotes binge eating. The Journal of Neuroscience 30, 1.12.2010, S. 16399- 16407.

Der Jojo-Effekt ist der große Feind aller, die mit Hilfe einer vorübergehenden kalorienreduzierten Diät ein dauerhaft geringeres Körpergewicht anstreben. Denn wer längere Zeit wenig isst, entwickelt anschließend meist einen solchen Heißhunger, dass binnen kurzer Zeit sogar noch mehr als die verlorenen Pfunde zurückkehren. Ein Team um die US-Biologin Tracy Bale fand jetzt in Experimenten mit Mäusen heraus, dass epigenetische Umprogrammierungen für den Jojo-Effekt mitverantwortlich sind.

Fastende Mäuse zeigten schon nach drei Wochen deutliche Stresssymptome und hatten erhöhte Stresshormonspiegel im Blut. Auslöser dafür war eine verringerte Methylierung von Stress-Genen, was diese leichter aktivierbar macht. Die epigenetische Veränderung hielt auch lange nach der Diät an und sorgte für stressanfällige Mäuse. Diese reagierten zudem auf fettreiche Nahrung mit einem ungewöhnlich starken Anstieg appetitfördernder Hormone. Auch noch lange nach der Fastenzeit entwickelten sie in Belastungssituationen Heißhunger, bevorzugten fettreiche Kost und nahmen rasch zu.

Auch für den Menschen habe ihr Resultat Bedeutung, schreiben die Forscher: „Ein gutes Stressmanagement während der Diät“ verhindere vielleicht die epigenetische Umprogrammierung und könne so helfen, das reduzierte Gewicht lange Zeit beizubehalten. |

**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 01 2011 (Jänner 2011)**

## Pränataler Hunger beschleunigt den geistigen Alterungsprozess

Susanne R. de Rooij et al.: Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. PNAS 107, 28.09.2010, S. 16881-16886.

Gegen Ende des Zweiten Weltkrieges litten die Niederländer wegen einer Blockade durch die Deutschen an einer fürchterlichen Hungersnot. Viele, lebenslang epigenetisch fixierte Folgen der extremen Unterernährung, denen Menschen ausgesetzt waren, deren Mütter damals mit ihnen schwanger waren, wurden bereits beschrieben. Nun kam ein weiteres Detail hinzu: Während die geistige Leistungsfähigkeit in jungen Jahren nicht beeinträchtigt zu sein scheint, ist sie bei jenen Menschen, die im Mutterleib hungern mussten, im Alter von 56 bis 59 Jahren deutlich schlechter als bei Anderen. Die Autoren der neuen Studie vermuten, hier zeige sich ein beschleunigter geistiger Alterungsprozess, dessen wahre Ursache in der schädlichen Prägung durch die vorgeburtliche Mangelernährung liege. |

**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 01 2011 (Jänner 2011)**

# **Auch das Osteoporose – Risiko hat einen epigenetischen Hintergrund & kann sich pränatal manifestieren...**

Der Transfer von Nährstoffen über die Plazenta spielt eine wichtige Rolle für die Entwicklung der kindlichen Knochen, aber auch für das Osteoporose-Risiko im späteren Leben:

Hyper- oder Hypomethylierung, Hypo- oder Hyperacetylierungen von Genen welche den Calcium und Vitamin D – Stoffwechsel regulieren, aber auch die Synthese von Wachstumsfaktoren und Hormonrezeptoren (zB. Vitamin D-Rezeptor) steuern, spielen dabei eine zentrale Rolle.

Die Synthese von Kollagen (COL1A1) ist epigenetisch gesteuert.

Der Vitamin D-Status der Mutter und auch die körperliche „Fitness“ beeinflussen das Osteoporose Risiko.\*\*

\*Interdiscip Toxicol. 2011; Vol. 4(4): 167–172

\*\*Osteoporos Int. 2012 Feb;23(2):401-10

# Alkohol

verändert die Promoter-Methylierung des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors  
>> hemmt die Fettverbrennung  
>>> erhöhtes Risiko von Stoffwechselerkrankungen und Krebs



und **stört die Differenzierung von Nerven-Stammzellen**  
>> extrem gefährlich in der Embryonalentwicklung

# Der große Unterschied

Männer essen nicht nur mehr als Frauen, sie essen (und trinken) auch anders. Außerdem verändern sich die Ess- und Trinkgewohnheiten stark im Laufe des Lebens. Ein Blick auf den Verzehr von Mann und Frau

LEGENDE DER GRAFIKEN:  
 Horizontal: Alter  
 Vertikal: Tageskonsum in Gramm  
 ■ Frauen  
 ■ Männer



N° 204

Die Themen der letzten Grafiken:  
 203 Marken  
 202 Arbeitszeit  
 201 Brain-Drain  
 Weitere Grafiken im Internet:  
[www.zeit.de/grafik](http://www.zeit.de/grafik)

Männer & Frauen:  
 Essgewohnheiten

Quelle:  
 Die ZEIT  
 (8. Mai  
 2013)

Illustration:  
 Martin Burgloff

Recherche:  
 Urs Willmann

Quelle:  
 Bundesforschungs-  
 institut für Ernäh-  
 rung und Lebens-  
 mittel, Nationale  
 Verzehrsstudie II  
 (2008)

Die Kurven sind  
 Interpolationen der  
 Zahlen aus der  
 Studie, die den  
 Verzehr jeweils für  
 sechs Altersgruppen  
 (14-18, 19-24, 25-  
 34, 35-50, 51-64,  
 65-80 Jahre) angibt

## **Stress im Job und schlechte Essgewohnheiten halten Millionen Bundesbürger von gesunder Ernährung ab.**

Für jeden Zweiten ist Essen nur Nebensache. Jeder dritte Berufstätige beklagt, gesunde Ernährung sei bei der Arbeit unmöglich. Das geht aus einer Studie im Auftrag der Techniker Krankenkasse (BRD) hervor.

Insgesamt essen **58 Prozent der Männer und 39 Prozent der Frauen täglich Fleisch oder Wurst**. Vor allem bei Geringverdienern mit einem Monatseinkommen von maximal 1.500 Euro gehöre täglich ein Stück Fleisch dazu. Jeder zweite Berufstätige sagt, selbst in Arbeitspausen nicht genug Zeit zum entspannten Essen zu haben. Statt öfter kleine, gesunde Mahlzeiten zu sich zu nehmen, essen 30 Prozent der Frauen und sogar 47 Prozent der Männer abends reichlich zu Hause.

Für die Studie wurden 1.000 Bürger zu ihrem Ernährungsverhalten befragt. In Deutschland gelten **60 Prozent der Männer und 43 Prozent der Frauen** als übergewichtig.

Quelle: <http://www.zeit.de/karriere/beruf/2013-02/ernaehrung-arbeit-studie>

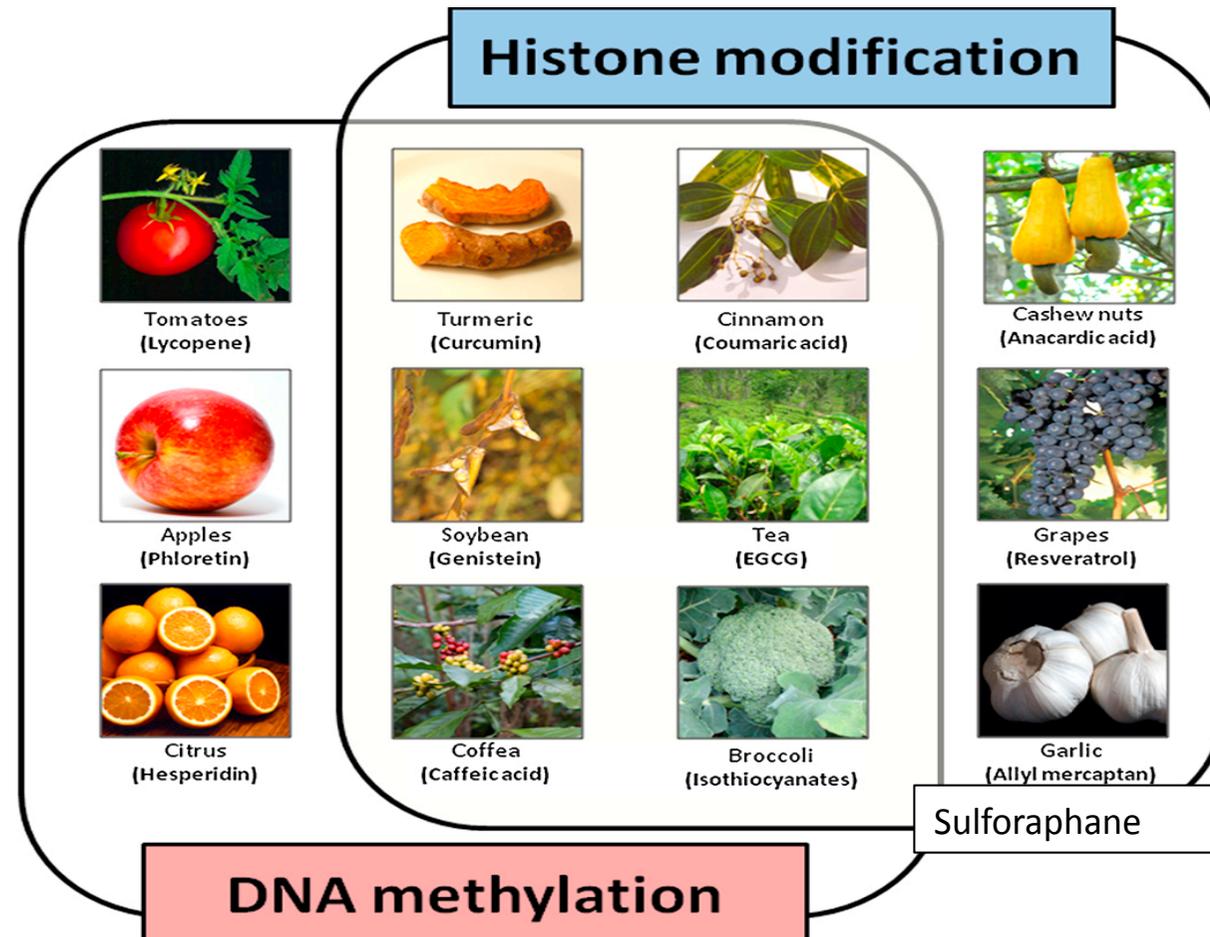
# Wie Lebensmittel vor Krebs schützen

Syed M. Meeran et al.: Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. *Clinical Epigenetics* 1,12/2010 , S. 101-116.

Es gibt zunehmend Hinweise, dass bestimmte Lebensmittel Inhaltsstoffe enthalten, die in einem gewissen Maß vor Krebs schützen können. Offenbar gelingt das diesen Stoffen, indem sie auf epigenetischem Weg Tumorsuppressorgene aktivierbar oder krebsfördernde Gene inaktivierbar machen. Eine aktuelle Übersichtsarbeit stellt die Forschung zu den wichtigsten Substanzen dieser Art vor. Es sind: Kurkumin (Kurkuma), Genistein (Sojabohne), Tee-Polyphenole (Grüner Tee), Resveratrol (Trauben), Senfö1 (Kreuzblütler). |



Das im Curry enthaltene Cucumin und die Bioflavonoide aus den Tomaten haben durchaus eine positive epigenetische Wirkung ....



## Wichtige Wirkstoffe aus der Nahrung:

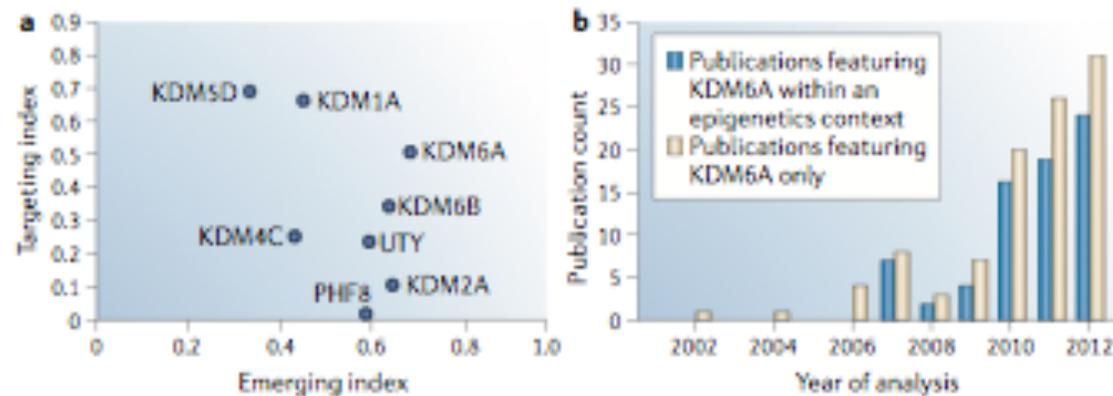
	Vorkommen	Hauptwirkung(-en) (Auswahl)
<b>Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)</b>	Grüner Tee	Antifolat, Hemmung der DNA Methyltransferasen (DNMT) und Dihydrofolat-reduktase
<b>Genistein</b>	Sojabohnen	In-/direkte DNMT-Hemmung
<b>Kaffee-Polyphenole</b>	Kaffeebohnen	Indirekte DNMT-Hemmung (S Adenosyl Homocystein-Anstieg)
<b>Curcumin</b>	Kurkuma	DNMT-Hemmung, Hypoacetylierung v. Histonen
<b>Rosmarinsäure</b>	Lamiaceae	Direkte DNMT-Hemmung
<b>Resveratol</b>	Rotwein	Aktivierung von SIRT1 (> Histon-Deacetylierung)

---

[1] S-adenosyl-L-homocysteine: Demethyliertes SAM, Inhibiert DNMT

[2] sirtuin (silent mating type information regulation 2 homolog) 1, wirkt deacetylierend

## Nahrungs-Inhaltsstoffe, die Histon-Demethylasen angreifen...



Der Methylierungsstatus von Lysin - und Arginin Resten an den Histonen wird durch Methyltransferasen (zB EZH2) und Demethylasen (wie zB den Lysin-Demethylasen KDM-1A, -2A oder 5B=JARIDB, 6A – auch bekannt als UTX reguliert (Nature Rev. Drug Discov. 11, 384–400; 2012). Diese Methylgruppen dienen als Andockstellen für Proteine, welche die Transkription regulieren (zB: Nature 488, 404–408; 2012).

Neue Publikationen zeigen dass Histon-Demethylasen wie KDM5B(das bei Karzinomen überexprimiert ist) mit **niedermolekularen Substanzen (inkl Resveratrol und Genistein)** angegriffen werden kann (zB: Sayegh J et al, J. Biol. Chem. February 13, 2013 )  
>> auch **microRNAs** (zB miR137) können Histon-Demethylasen hemmen und auf diese Weise als Tumor-Suppressoren wirken (Althoff K et al. Int J Cancer. 2013 Feb 7)

# Epigenetik und Krebs

## Großmutter's Nahrung beeinflusst Krebsrisiko

Sonia de Assis et al.: High-fat or ethinyl-oestradiol intake during pregnancy increases mammary cancer risk in several generations of offspring. Nature Communications 3:1053, 11.09.2012, doi: 10.1038/ncomms2058. **Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 02 2012 (April 2012)**

Schon länger ist bekannt, dass das Brustkrebsrisiko bei Ratten von der Ernährung ihrer Mütter während der Schwangerschaft beeinflusst wird. Viel Fett und hohe Mengen des weiblichen Geschlechtshormons Östradiol erhöhen das Brustkrebsrisiko des weiblichen Nachwuchses. Schuld daran ist vermutlich eine epigenetische Fehlprogrammierung. Nun bestätigten Onkologen aus den USA dieses Resultat und zeigten zudem, dass die fatale Prägung über mehrere Generationen anhalten kann. **Fetteiche Ernährung erhöhte auch bei den Enkelinnen das Brustkrebsrisiko**, nicht jedoch bei den Ur-enkelinnen. Bei der **Östradiol-Gabe war es umgekehrt**: Hier bekamen die Enkelinnen nach Gabe einer Brustkrebs auslösenden Substanz genauso viele Tumore wie eine Kontrollgruppe, aber **bei den Urenkelinnen war das Risiko erhöht.** |

**Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 04 2012 (Oktober 2012)**

## **Maligne Erkrankungen durch zu viele aber auch zu wenige Methylierungen**

Am besten untersucht ist die **Hypermethylierung** von Tumor-Suppressorgenen beim **Myelodysplastischen Syndrom**. Aufgrund zu vieler Methylierungen wird bei dieser Gruppe von Erkrankungen die Differenzierung der Stammzellen gestört. In der Behandlung ist man daher mit demethylierenden Medikamenten und Histon-Deazetylase-Hemmern erfolgreich.

>Beim **Multiplen Myelom (MM)** sind immer weniger Gene per DNA-Methylierung stumm geschaltet, je schwerer die Krankheit wird

>>**Auch beim Brustkrebs kann es zu einer aberranten Hypomethylierung** kommen, wenn durch eine hemmende Mutation des BRCA1 die Transkription der DNMT1, die durch BRCA1 reguliert wird, blockiert wird!

### **Quellen:**

**Issa JJ Blood 121 (Mai 2013) 3811 ff**

**Salhia B et al. Cancer Research 70, 01.09.2010, S. 6934-6944**

**Shukla, V et al Cell Research (2010) 20:1201-1215**

Epigenetische Interaktionen bei  
**Therapie und Prävention** von  
Krankheiten

# Epigenetisch wirksame Medikamente zur Bedandlung von Myelodysplastischem Syndrom

## DNA methylation

**HYPOMETHYLATION**

**HYPERMETHYLATION**

DNA methylation

transcription is ON

transcription is OFF

- 5'-azacytidine: Vidaza (Celgene)
- 5'-aza-2'-deoxycytidine: Dacogen (decitabine) (Esai)
- Zebularine (non commercialized)
- Potential new DnMT inhibitors (non-nucleoside)

## Histone acetylation

close/inactive

Open/active

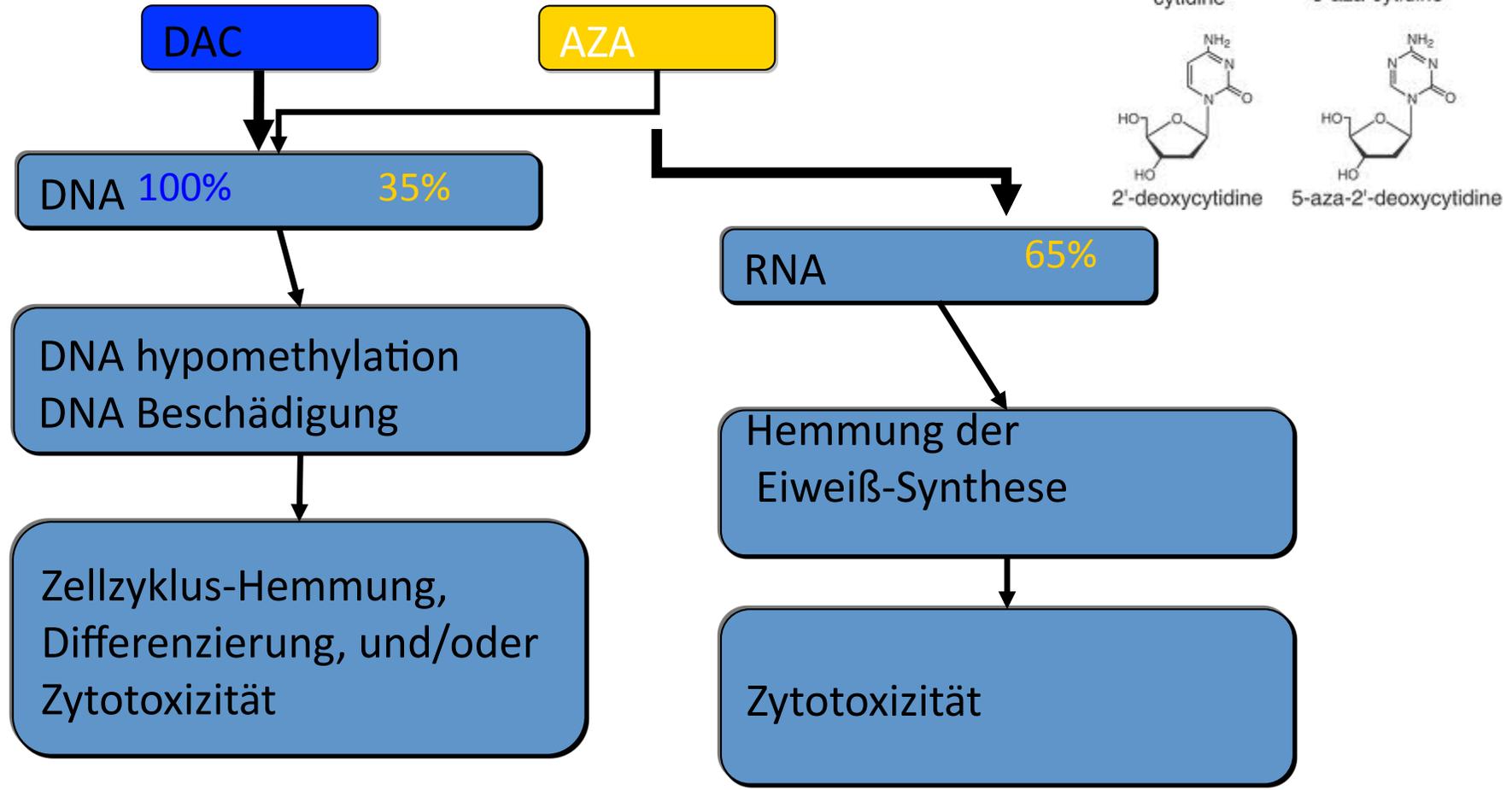
Histone Acetyl Transferases (HATs)

Histone Deacetylases (HDACs)

- Zolinza (CTCL, Merck)
- Romidepsin, Istodax (CTCL)
- Panobinostat (Novartis), Phase III
- Belinostat (Topotarget), Phase II, III
- Mocetinostat (Methylgene), Phase I, II

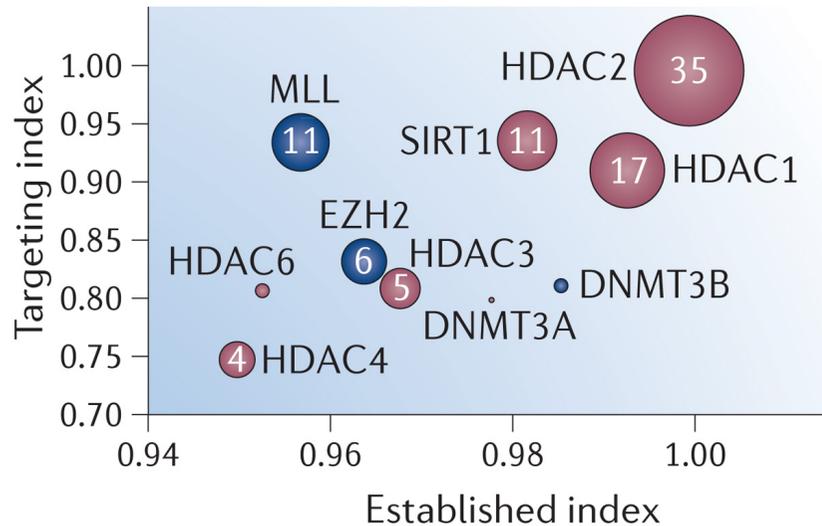


5' Desoxy-Cytidine (DAC) wird nur in DNA eingebaut  
 Azacitidine wird in RNA & DNA eingebaut

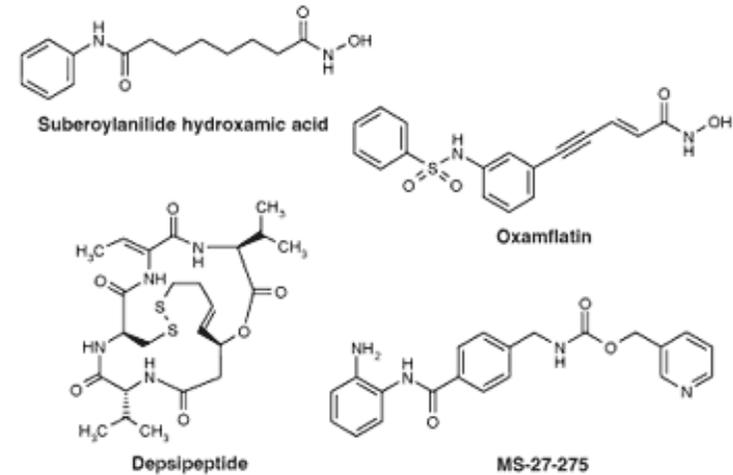


- DAC incorporates into DNA only

## Medikamente, die Histon-Deacetylasen angreifen...



Nature Reviews | **Drug Discovery**



...aber auch: niedermolekulare  
Fettsäuren (Buttersäure)

Mitglieder der Histone Deacetylase (HDAC)–Sirtuin (SIRT) Familie (rot) und der Methyltransferase Familie (blau), die generell bzw. gezielt von **Medikamenten** angegriffen werden (Nummer im Kreis = Anzahl der US-Patente).

DNMT, DNA methyltransferase; MLL, mixed lineage leukaemia protein.

from Burrridge S, *Nature Reviews Drug Discovery* **12**, 92-93 (February 2013)

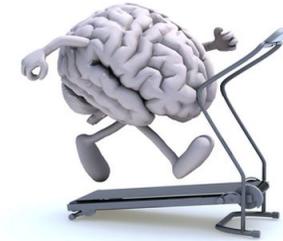
Histone deacetylase inhibitors HDACi facilitate partner preference formation in female prairie voles (Hui Wang et al "Nature Neuroscience, **16, 919–924 (2013)**")

**Liebesdroge verändert  
Gehirnaktivität:**

**Rezeptoren für Oxytocin und  
Vasopressin können durch HDACi  
aktiviert werden**

**>> Simulation eines Effektes, der  
sonst beim ersten Paarungsakt  
passiert**





## Sport verändert Epigenom in nur 20 Minuten

Romain Barrès et al.: Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. Cell Metabolism 15, 07.03.2012, S. 405-411.

Eigentlich gilt die Anlagerung von Methylgruppen an die DNA als stabilste aller epigenetischen Veränderungen. Doch jetzt zeigten Forscher aus Schweden, dass bereits ein 20-minütiges Training auf einem Fahrrad-Ergometer zu gezielter Abnahme der DNA-Methylierung in Muskelzellen führt. Die Forscher entnahmen den gesunden aber untrainierten Probanden vor und nach dem Training winzige Muskelproben. Am Energiestoffwechsel beteiligte und zuvor stumm geschaltete Gene (PPAR- $\delta$ , PGC-1 $\alpha$  und andere) waren danach wegen einer plötzlichen Demethylierung in ihrer Kontrollregion leichter ablesbar. Dieser Effekt war umso stärker, je intensiver die Testpersonen in die Pedale traten. Die Methylierung anderer Gene blieb dagegen unverändert.

Dieses Ergebnis unterstreicht nicht nur, wie tief greifend sich eine Lebensumstellung selbst im Erwachsenenalter noch auf die menschliche Physiologie auswirken kann. Es legt vor allem nahe, was viele Epigenetiker bis vor kurzem kaum für möglich hielten: Unsere Zellen kennen einen Weg zur raschen aktiven Demethylierung, der ihnen hilft, epigenetisch stumm geschaltete Gene wieder aktivierbar zu machen, wenn sie gebraucht werden. Wie dieser Weg genau aussieht, dürfte nun noch intensiver erforscht werden als bisher.

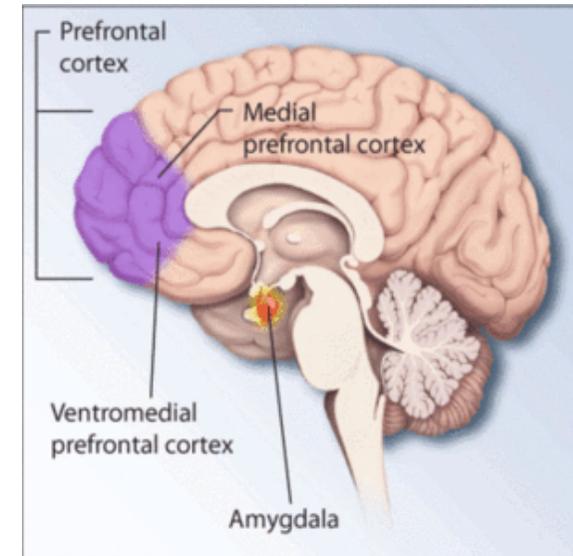
# Schmerzempfinden, Stress, Plazebo Effekt und Epigenetik...

Die positive Reaktion auf viele Schmerzmittel wird von **Opiat-Rezeptoren (OR) im präfrontalen Cortex** (in der Gehirnrinde hinter den Augen) gesteuert. In diesem Bereich des Gehirns wird auch die **Reaktion auf Stress** reguliert...

Studien (zB Perspectives of Psychology, Jan 2013) haben gezeigt, dass unser Körper aus selbst Opiate erzeugen kann, und dass die Produktion dieser Substanzen bei der Einnahme von Medikamenten, aber auch Plazebos angeregt wird.

Wenn die Funktion der Opiat-Rezeptoren chemisch oder epigenetisch blockiert wird, wirken weder Plazebos noch „echte“ Medikamente.

Möglicherweise kann umgekehrt auch ein „Nozebo“ (dh ein Pseudo-Gift) die entsprechenden Rezeptoren derart verändern, dass die Substanz tatsächlich schadet...



**Stress kann die Sensitivität von OR fördern,**

Langzeit-Einnahme von Opiaten führt zu Methylierung von OR ...

## Schmerzempfinden, Stress, Plazebo Effekt und Epigenetik...

### Transgenerationale Epigenetik:

Sowohl väterliche als auch mütterliche Einnahme von Opiaten, aber auch fettreiche Ernährung, kann zu einer Hypermethylierung der Opiat-Rezeptoren bei den Nachkommen führen.

>Die Menschen werden dadurch schmerzempfindlicher, weil sie auf endogene Opiate nicht mehr ansprechen.



© Heidrun Karlic



# Spezielle Gender Aspekte

## Epigenetik im Kontext von Geschlecht und ethnischer Herkunft

- Niedrigerer Gesamt-Methylierungsstatus bei Frauen,
- Älteren Personen,
- VeganerInnen,
- AfrikanerInnen und Hispanics
- Übergewichtigen Personen (BMI > 30) mit „central obesity“



© Heidrun Karlic



© Heidrun Karlic

## **Hat Homosexualität epigenetische Ursache?**

William R. Rice et al.: Homosexuality as a consequence of epigenetically canalized sexual development. The Quarterly Review of Biology 87, 12/2012, S. 343-368.

Mathematiker und Evolutionsbiologen um Sergey Gavrilets von der University of Tennessee stellen ein neues Modell zur Entstehung der Homosexualität zur Diskussion. Demnach **verfestigen epigenetische Markierungen an Genen, die auf das männliche Sexualhormon Androsteron reagieren, die normale Entwicklung.** Diese Markierungen sollen die Wirkung des Hormons bei männlichen Kindern verstärken und sie bei weiblichen verringern und unterstützen so die Ausprägung der Geschlechter. Normalerweise werden solche epigenetische Schalter aber nicht an die folgende Generation vererbt. Geschieht dies in Ausnahmefällen doch, und gelangt dieser geschlechtsspezifische Teil des Epigenoms zumindest teilweise zu einem Nachfahren des anderen Geschlechts, dann könnte das in der Theorie die Prägung des Geschlechts behindern und zur Homosexualität beitragen.

Dieses Modell würde das Rätsel erklären, dass es zwar Hinweise auf die Erbllichkeit der Homosexualität gibt, dass man aber keinerlei genetische Markierung finden kann und eineiige Zwillinge nur selten beide homosexuell sind.

<http://allesevolution.wordpress.com/2012/12/14/homosexualitat-und-epigenetik/>

Also scheinen die Forscher grundsätzlich auch von dem hier bereits häufiger angeführten Hormonmodell auszugehen, nachdem **pränatales Testosteron das “Mating Centre” des Gehirns**

Die Schalter werden normalerweise bei jeder neuen Generation gelöscht und dem Geschlecht des Fötus entsprechend neu gesetzt, erklären die Forscher. Doch möglicherweise nicht mit einheitlicher Effektivität:

Bleibt der feminine Schalter im Erbgut der Mutter bei der Entstehung eines Jungen erhalten, so könnte das Hirnentwicklungen begünstigen, die im Sprössling zu einer eigentlich typisch weiblichen Vorliebe für das männliche Geschlecht führen.

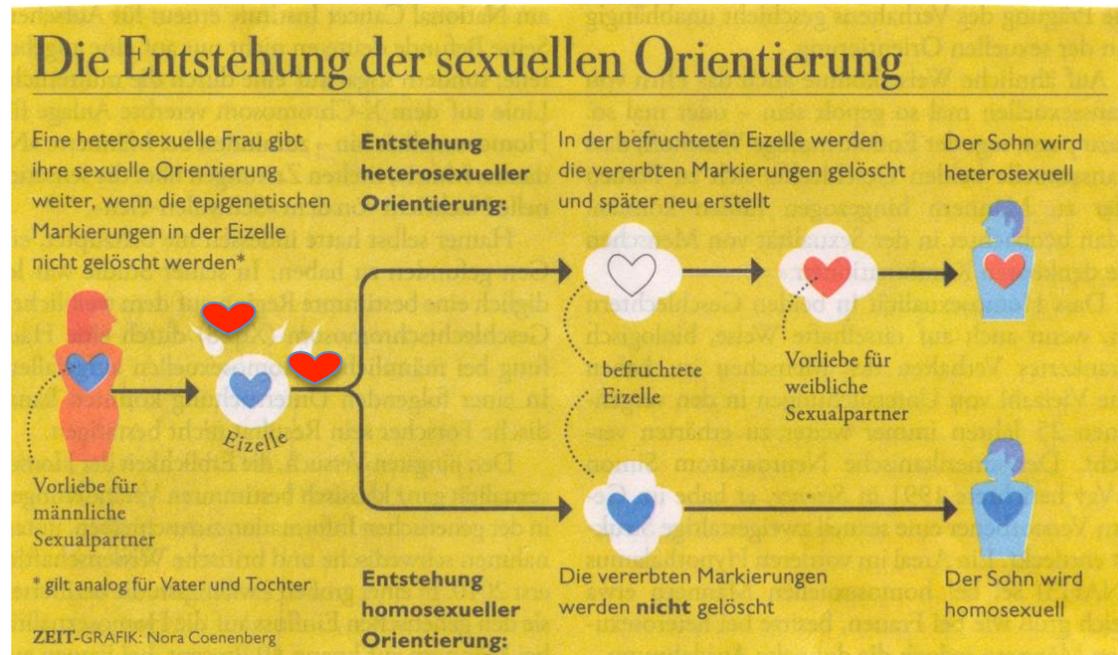
Lesbische Frauen könnten dagegen den Schalter des Vaters geerbt haben, mit entsprechendem Effekt.



## HOMOSEXUALITY AS A CONSEQUENCE OF EPIGENETICALLY CANALIZED SEXUAL DEVELOPMENT

Maskulinisierende bzw. feminisierende Epi-marker – Methylierungsstatus von Androgen- bzw. Östrogenrezeptoren, und Steroid-Hormon-bindenden Proteinen

Es ist allerdings anzumerken, dass diese Theorie derzeit noch nicht ausreichend experimentell belegt ist!! In der Originalgrafik fehlt das männliche Allel ...



Möglich wären auch die Kombinationen:



Bisexuell (beide Gene aktiv)



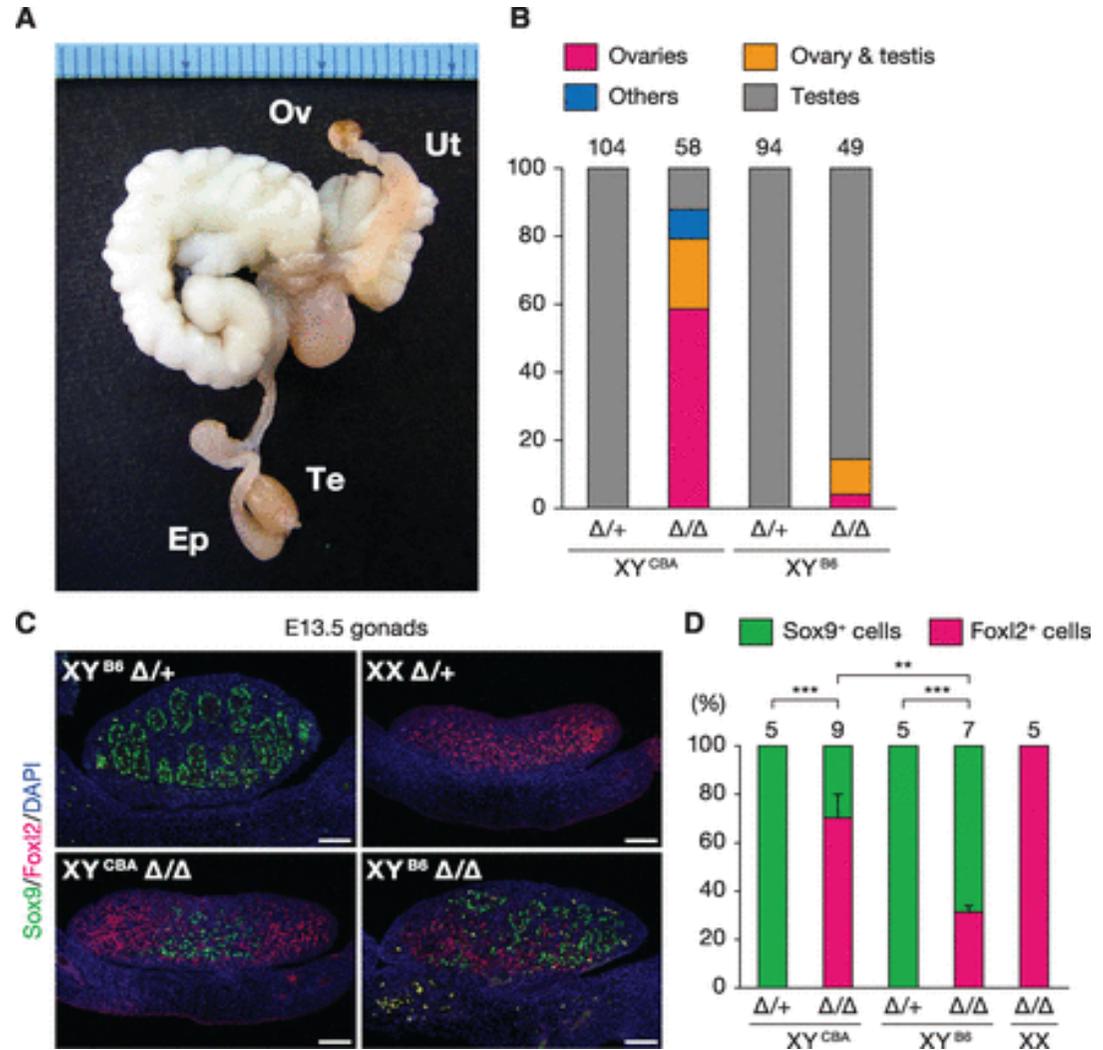
Asexuell

(keines der ererbten Gene aktiv)

Aus Die ZEIT vom 7. März 2013

**Epigenetic Regulation of Mouse Sex Determination by the Histone Demethylase Jmjd1a**  
 Kuroki S et al, Science 6 September 2013: vol. 341 no. 6150 1106-1109

**Fig. 1 Jmjd1a-deficient mice show XY sex reversal.**  
 (A) Internal genitalia of partially sex-reversed XY Jmjd1a-deficient mice. Ov, ovary; Ut, uterus; Te, testis; Ep, epididymis.  
 (B) Frequency analysis of abnormal sex differentiation between XY<sup>CBA</sup> and XY<sup>B6</sup> mice, determined by examining internal genitalia of adult mice. Genital classification is described in table S1 and fig. S1. Numbers of examined animals are shown above the bars.  
 (C) Immunofluorescence analysis of E13.5 gonads. Sox9 and Foxl2 mark testicular Sertoli and ovarian somatic cells, respectively. Scale bar, 100  $\mu$ m.  
 (D) Quantification of Sox9- and Foxl2-positive cells in E13.5 gonads. Numbers of examined embryos are shown above the bars. Data are presented as mean  $\pm$  SE. \*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001 (Student's t test).



# Resümee

- >Die **Erkenntnisse der Epigenetik erklären die Variationen von „gender“** & unterstreichen unsere Verantwortung gegenüber nachfolgenden Generationen
- >Neue Wege der Prävention, Diagnose und Intervention >> Krankheiten im Keim ersticken
- > Gesundheitsförderung von Schwangeren (nur 3% der Mütter halten sich an empfohlene Ernährung bzw. Lebensweise → Aufklärung!)
- >Ausmaß der Maßnahmen vielleicht erst in Jahrzehnten ersichtbar

## Buchempfehlung

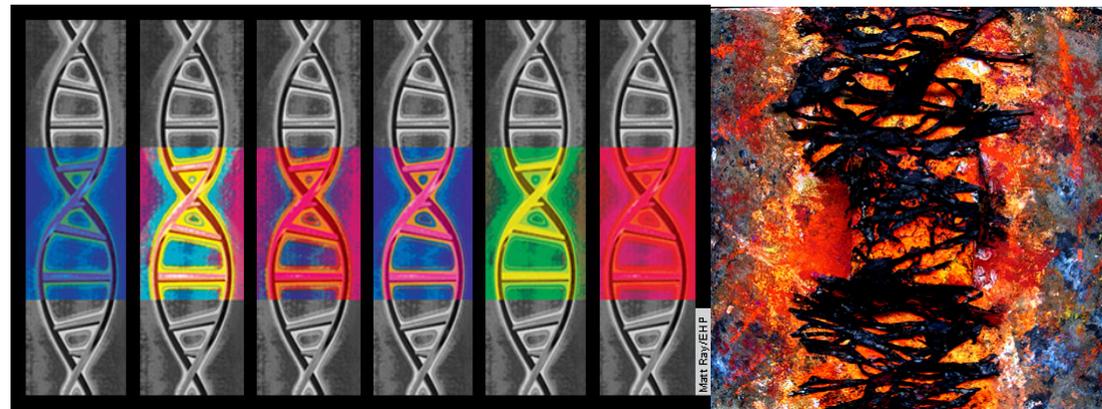
Peter Spork

### Der zweite Code

Epigenetik – oder wie wir unser Erbgut steuern können.

Rowohlt Taschenbuch Verlag,  
Reinbek bei Hamburg, 2010

9,99 EUR, ISBN 978 3 499 62440 7



© Heidrun Karlic