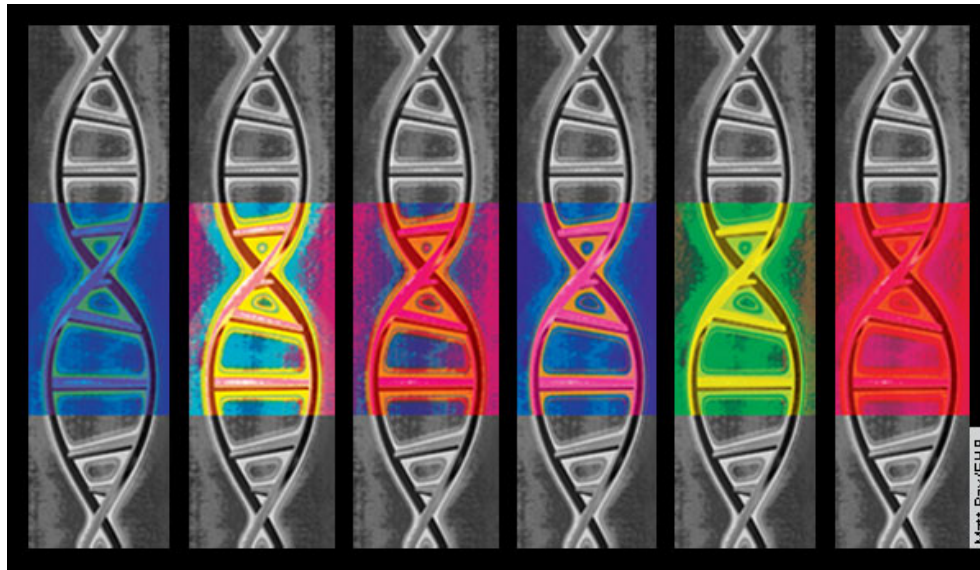


Geschlechtsspezifische Aspekte der Epigenetik - Einfluss von Stress und Gender



Genderaspekte in der Epigenetik

(fe)male



Cis (fe)male



Bi-Gendered



Non(?)
Gendered



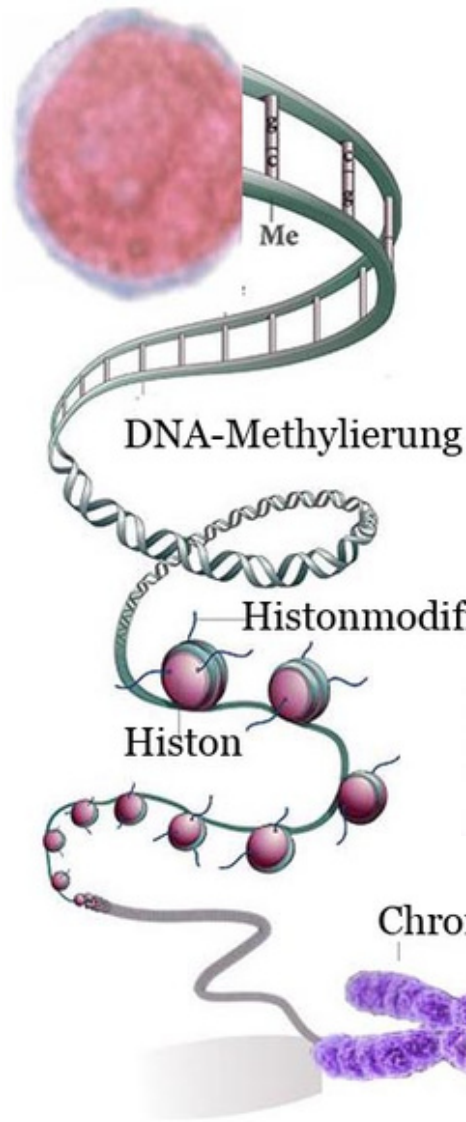
Trans(fe)male



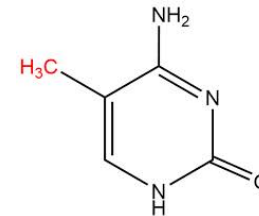
GENETIK & EPIGENETIK

- 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 erwerbbaaren, **nicht in der DNA-Sequenz festgelegten Informationen** beschäftigt sich die **Epigenetik.**

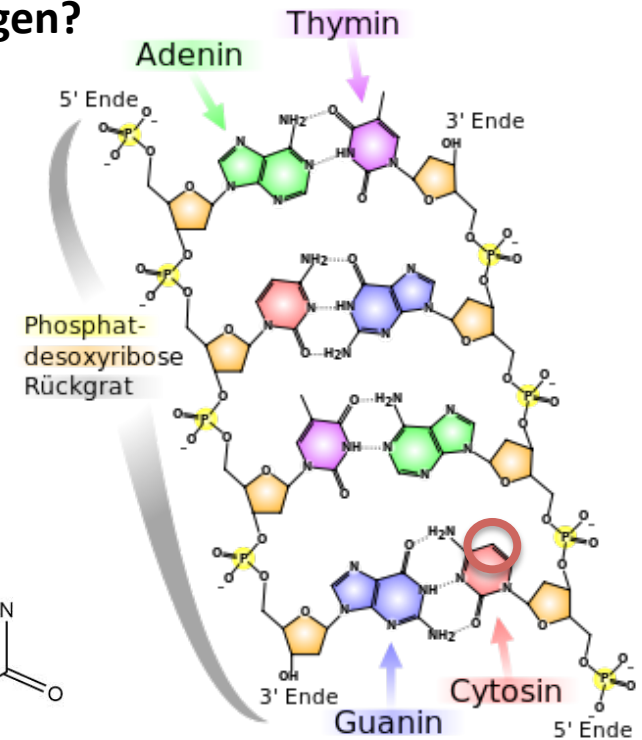
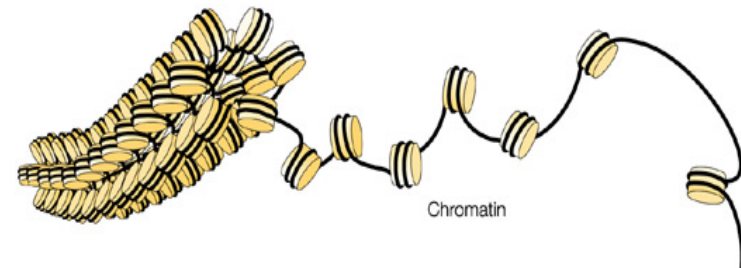
Wie kann die Inaktivierung erfolgen?



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



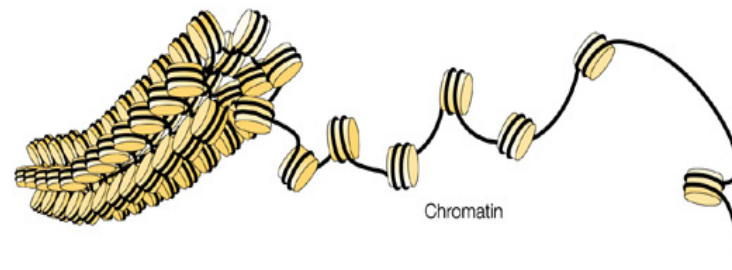
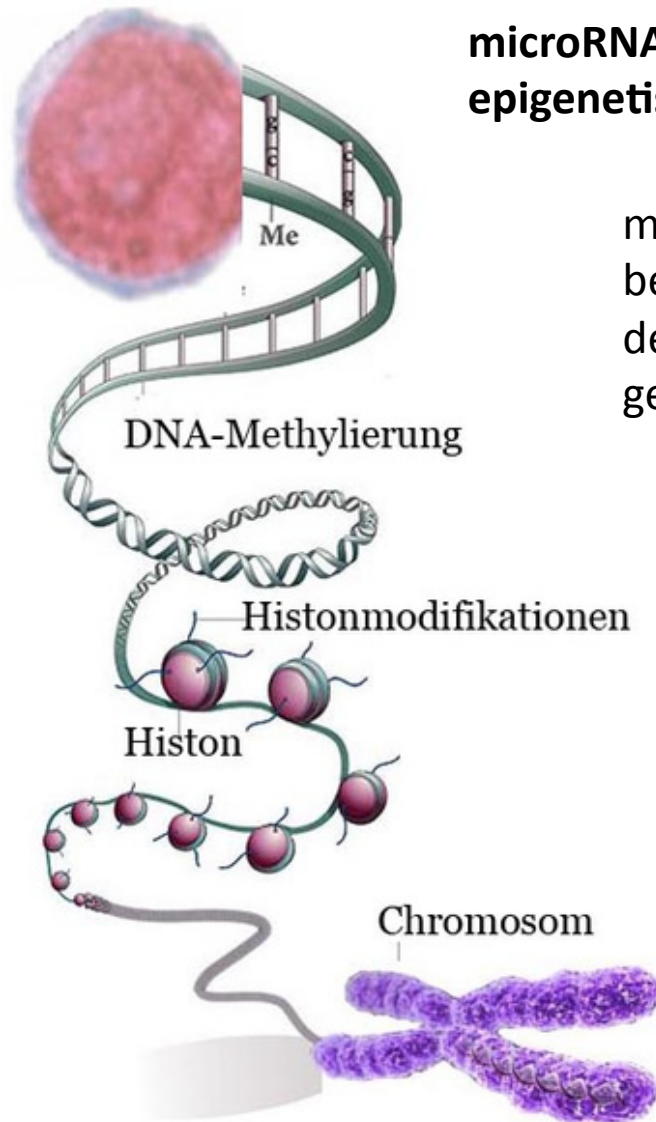
Histone sind dafür verantwortlich, wie dicht die Information aufgerollt ist



C,T (in RNA: Uracil, ohne Methylgruppe am C5) = Pyrimidine; A, G = Purine

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)



Epigenetik im Kontext von Geschlecht und ethnischer Herkunft

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



© Heidrun Karlic



© Heidrun Karlic

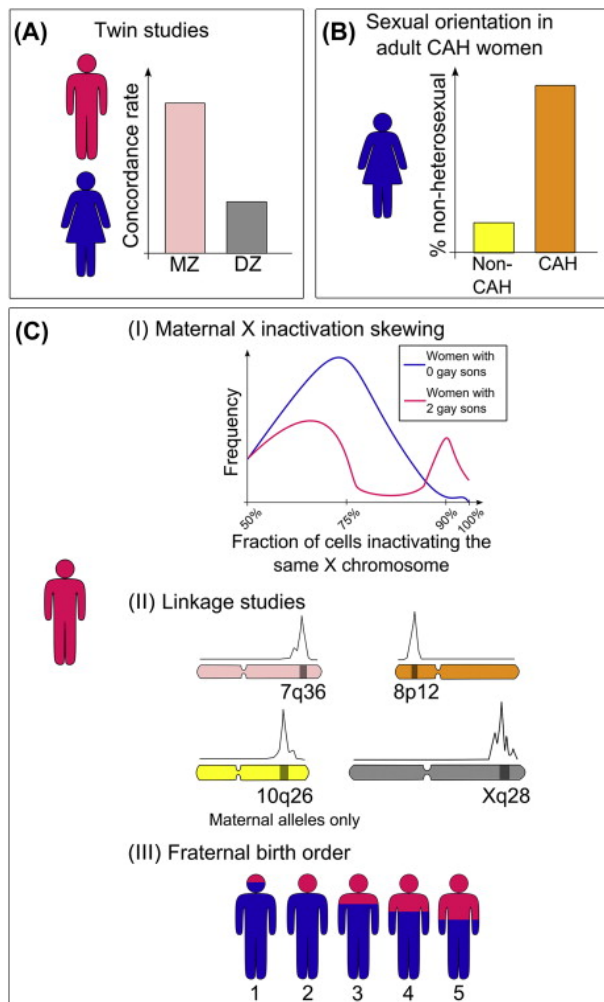
- **Epigenetik und Vererbung**



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. |



Study of 412 twin pairs:

CAH, congenital adrenal hyperplasia in mother;
MZ, monozygotic; DZ, dizygotic

(I) The frequency of extreme inactivation of maternal X chromosome is significantly higher among women with two gay sons than among women with no gay sons.

(II) Male sexual orientation has been linked to several regions in the human genome. **Dominance of maternal alleles** & hypermethylation/inactivation of paternal alleles.

(III) Each male pregnancy increases the chance that the following male child will be gay by 33% relative to the baseline population rate.

Figure 8.1 Sexual orientation has biological underpinnings. The accumulated evidence strongly suggests that sexual orientation has biological origins. (A) Twin studies on both male and female twins have found that the concordance rate for homosexuality is significantly higher in MZ twins than in DZ twins.

Tuck C. Ngun , Eric Vilain

Chapter Eight - The Biological Basis of Human Sexual Orientation : Is There a Role for Epigenetics?

Advances in Genetics, Volume 86, 2014, 167 - 184
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800222-3.00008-5>

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.**

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.

Siehe auch: **Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation.** *Nature Neuroscience* **18**, 690–697 (2015) & **Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage** C.P. Morgan, T.L. Bale *J Neurosci*, 31 (2011), pp. 11748–11755

Zu Beginn der Entwicklung unterdrückt an vielen Stellen eine Methylierung der DNA die Aktivität von Genen im Gehirn. Bleibt es dabei, entwickelt sich das Denkgorgan in weibliche Richtung, und die Tiere zeigen später das entsprechende Sexualverhalten. Tauchen im Zuge der Entwicklung männlicher Tiere Sexualhormone auf, unterdrücken diese die Aktivität jener epigenetischen Enzyme, die Methylgruppen an die DNA anlagern (DNA- Methyltransferasen, DNMTs). Die DNA-Methylierung lässt nach, zusätzliche Gene werden aktivierbar, und das Gehirn vermännlicht sich. Es gelang den Forschern sogar, diese Prozesse durch eine pharmakologische Unterdrückung der Enzyme auszulösen und die sexuelle Orientierung weiblicher Tiere zu einem späteren Entwicklungszeitpunkt zu verändern.

Is There Something Unique about the Transgender Brain?

Imaging studies and other research suggest that there is a biological basis for transgender identity

By Francine Russo on January 1, 2016 (Scientific American, MIND)



Is There Something Unique about the Transgender Brain?

Imaging studies and other research suggest that there is a biological basis for transgender identity

By Francine Russo on January 1, 2016 (Scientific American, MIND)

.....investigators have looked at sex differences through brain functioning. In a study published in 2014, psychologist Sarah M. Burke of VU University Medical Center in Amsterdam and biologist Julie Bakker of the Netherlands Institute for Neuroscience used functional MRI to examine how 39 prepubertal and 41 adolescent boys and girls with **gender dysphoria responded to androstadienone, an odorous steroid with pheromonelike properties that is known to cause a different response** in the hypothalamus of men versus women. They found that the adolescent boys and girls with gender dysphoria responded much like peers of their experienced gender. The results were less clear with the prepubertal children.

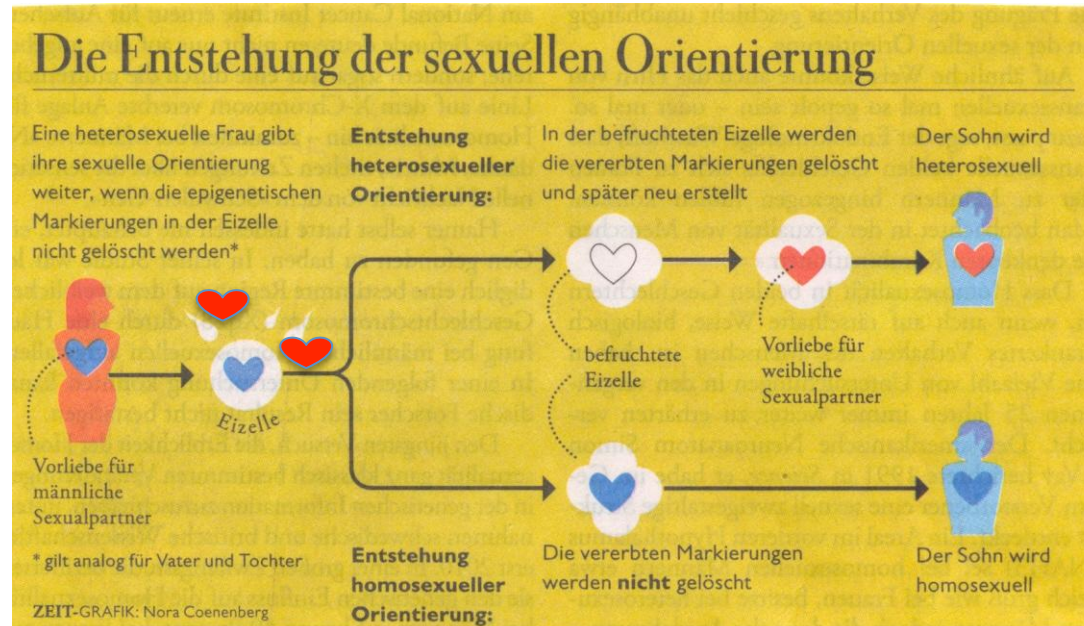
This kind of study is important, says Baudewijntje Kreukels, an expert on gender dysphoria at VU University Medical Center, “because sex differences in responding to odors cannot be influenced by training or environment.” The same can be said of another 2014 experiment by Burke and her colleagues. They measured the responses of boys and girls with gender dysphoria to echolike sounds produced by the inner ear in response to a clicking noise. **Boys with gender dysphoria responded more like typical females, who have a stronger response to these sounds.** But girls with gender dysphoria also responded like typical females.



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:



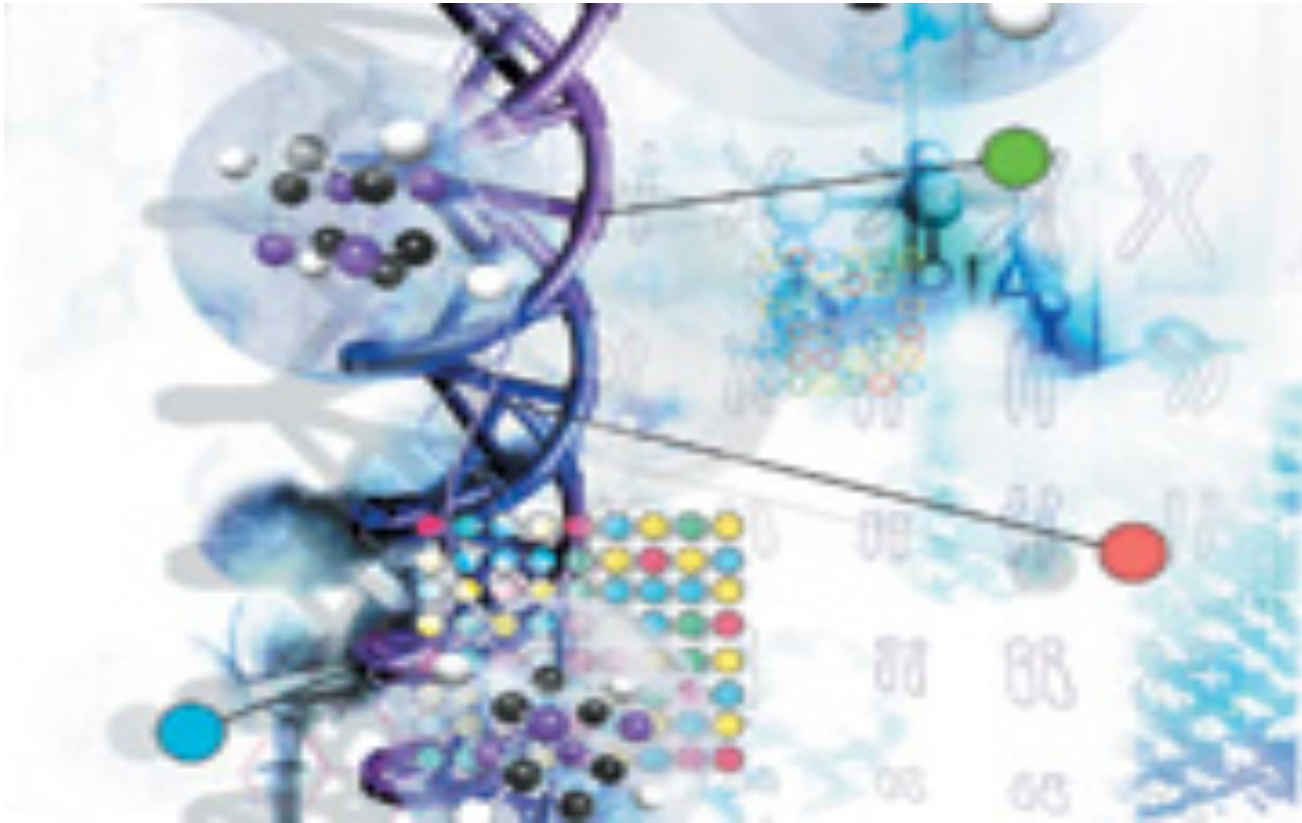
Bisexuell (beide Gene aktiv)



Asexuell

(keines der ererbten Gene aktiv)

Epigenetisch wirksame Substanzen können Männer und Frauen unterschiedlich treffen...

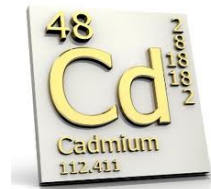


Quelle: www.nature.com/reviews/drugdisc

Epigenetische Wirkung von Umweltgiften: Gefahren durch Modeschmuck und Reis aus China

- >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

Untersuchungen der AGES im Zeitraum von 2007-2014 ergaben hohe durchschnittliche Gehalte an anorganischem Arsen bei **Algen** (1.901 µg/kg) und Reis (101 µg/kg). In der Gruppe „Fische und Meeresfrüchte“ wurde zwar ein hoher durchschnittlicher Gehalt an Gesamtarsen gemessen, der Gehalt an anorganischem Arsen ist jedoch gering (31 µg/kg).

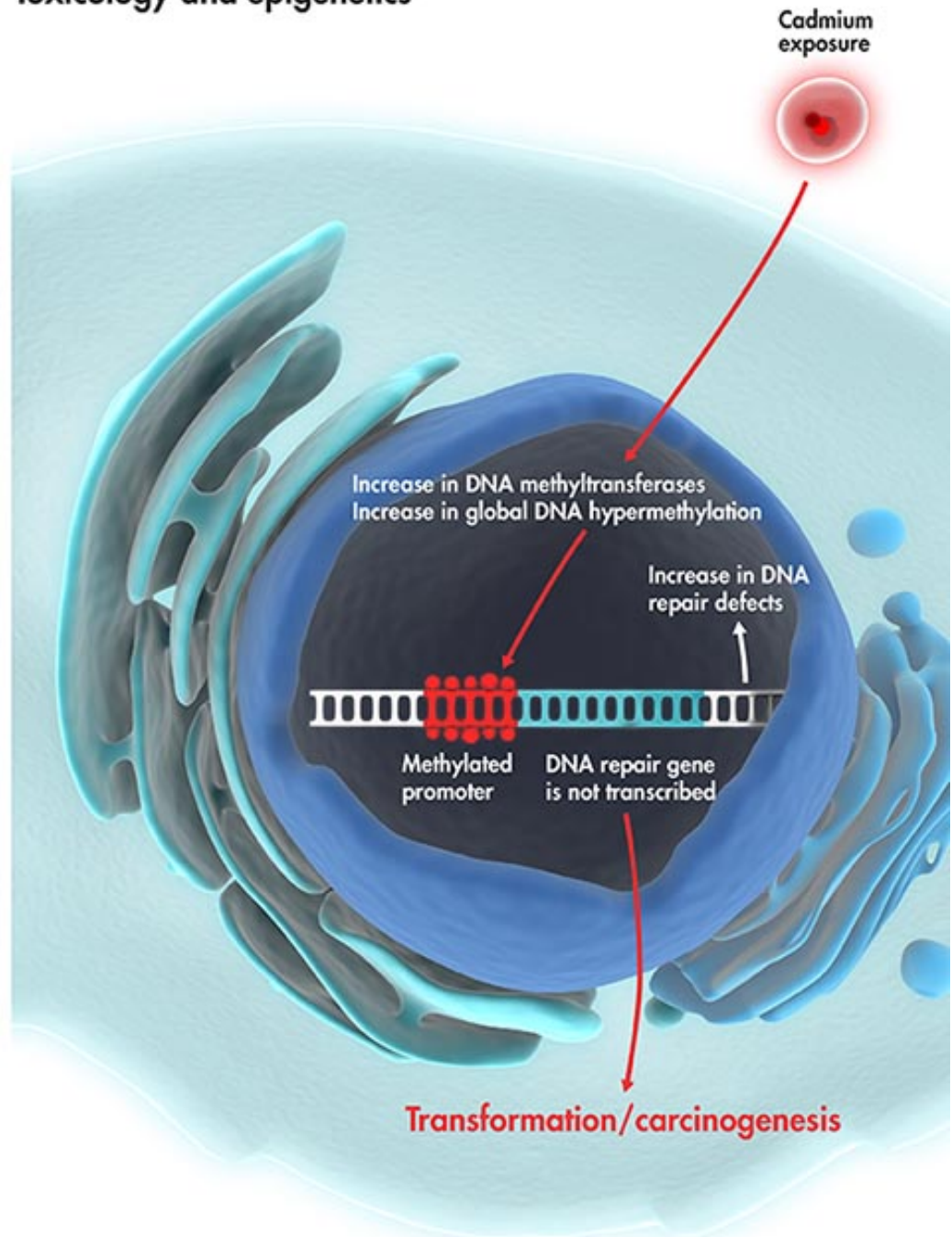
[AGES Bericht - Aufnahme von Arsen über Lebensmittel](#)

In anderen internationalen Untersuchungen wurden in Reisprodukten, wie zum Beispiel **Reiswaffeln, Reisbrei und Reisgetränke, deutlich höhere Gehalte an anorganischem Arsen** im Vergleich zu Reis nachgewiesen, wobei die Ursache erst geklärt werden muss (BfR, 2015).

[BfR: Reis und Reisprodukte enthalten viel anorganisches Arsen](#)

Cadmium hemmt DNA
Reparaturgene durch
DNA_Methyltransferase
(DNMT)Stimulierung

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



>>>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.

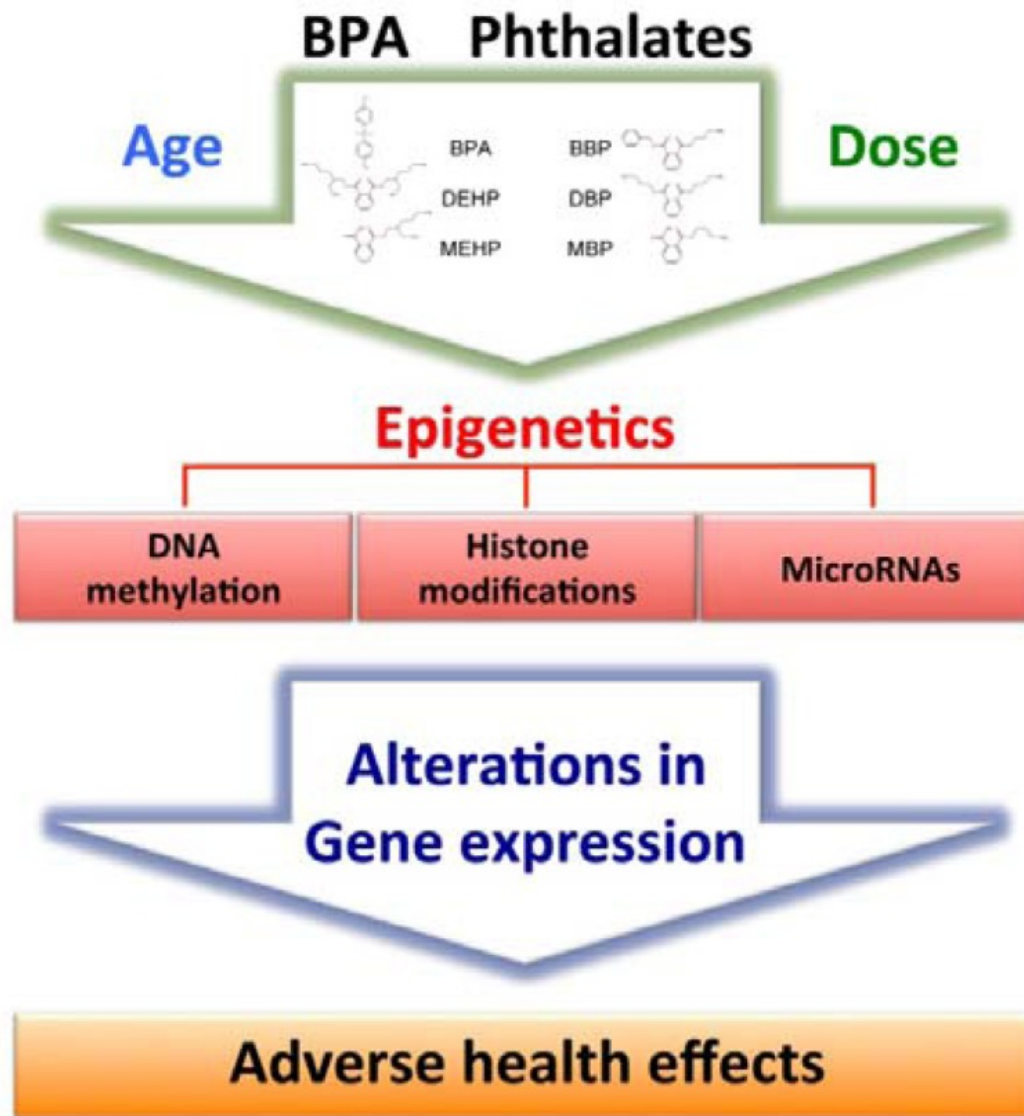


SOURCES: Dr. Aimin Chen; Casanovi & Doull's Toxicology, (Curtis D. Klaassen); Environmental Health Perspectives, Dec. 2009

AP

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).

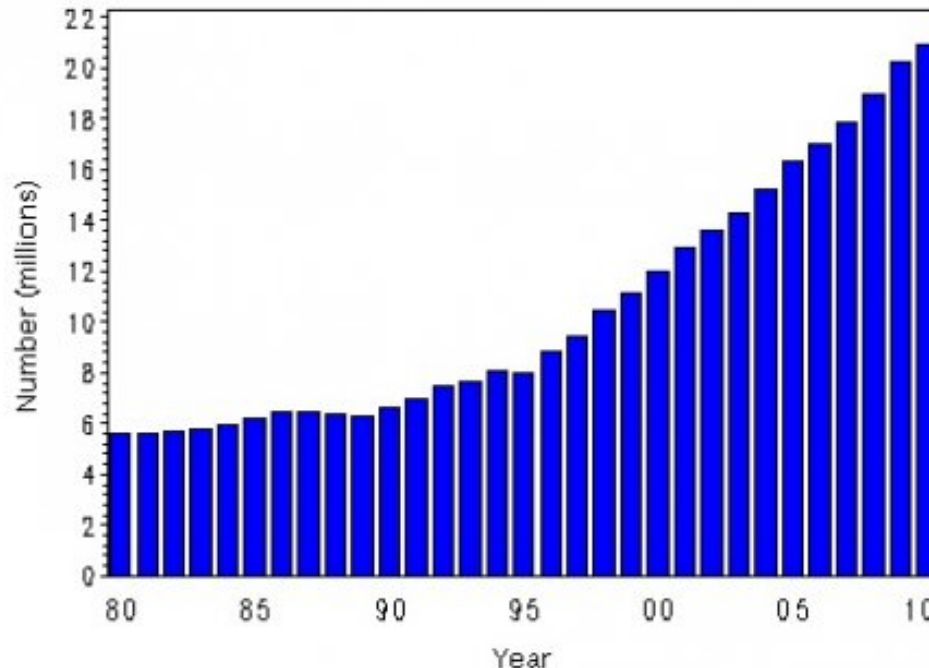


Aus: Singh et al, Int J Mol Sci. 2012;13:10143-53

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](http://www.cdc.gov)).

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: Tageskcalorien in Gramm
■ Frauen
■ Männer



N° 204

Die Themen der letzten Grafiken:
203
Machen
202
Arbeitszeit
201
Brain-Drain
Weitere Grafiken
im Internet:
www.zeit.de/grafik

Quelle:
Die ZEIT
(8. Mai
2013)

Illustration:
Martin Burgdorf

Recherche:
Urs Wilmann

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
unterschiedliche
Altersgruppen
(14-18, 19-24, 25-
34, 35-44, 45-54,
55-64, 65-80 Jahre) angibt

Männer & Frauen:

Essgewohnheiten

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>

Alkohol

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



und **stört (besonder bei Frauen) die Differenzierung von Nerven-Stammzellen**
>> extrem gefährlich in der Embryonalentwicklung

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.

Schlafmangel macht dick

Mehr Ghrelin und weniger Leptin sorgen für Fett

Schlafmangel setzt das Hungerhormon Ghrelin frei und verringert damit gleichzeitig die Konzentration des Sättigungshormons Leptin - und das kann dick machen.



(Quelle: Proceedings of the National Academy of Sciences
Möller-Levet et al, 25. Februar, 2013)



Schmerzempfinden, Stress, Plazebo Effekt und Epigenetik:

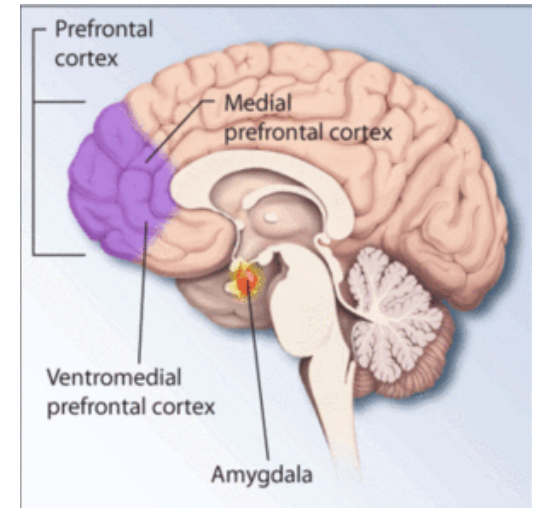
Weibliche Ratten sind Schmerz-empfindlicher und werden nach Ovariectomie unempfindlicher (Wagner EJ, Frontiers in Neuroendocrinology 2016)

Die positive Reaktion auf viele Schmerzmittel wird von **Opioid- bzw. Cannabinoid Rezeptoren (OR bzw. CR) 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 Cannabinoid -Opioid-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 & Androgene können die Sensitivität von OR bzw. CR fördern,

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

Schmerzempfinden, Stress, Plazebo Effekt und Epigenetik...



© Heidrun Karlic

Transgenerationale Epigenetik:

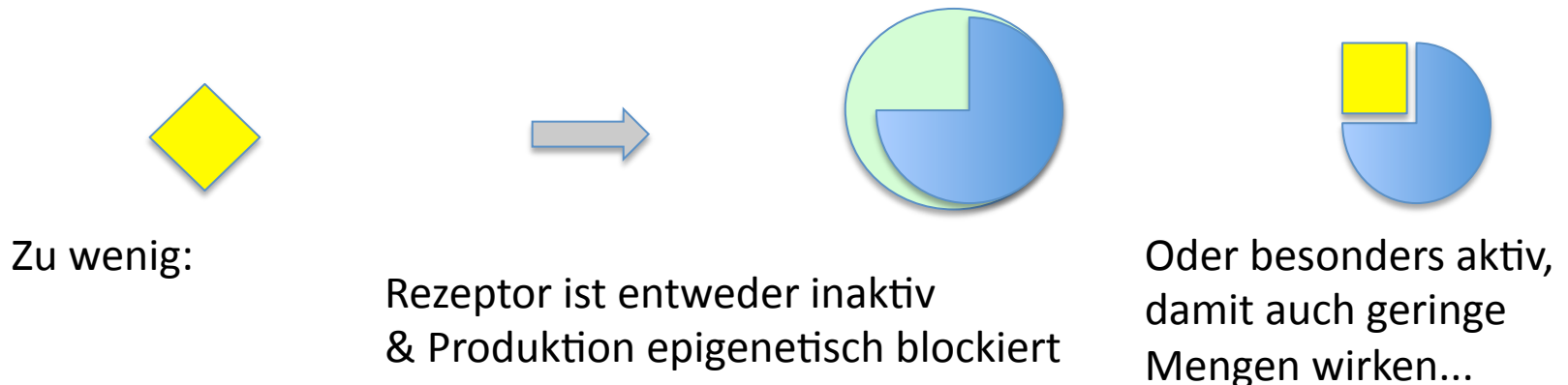
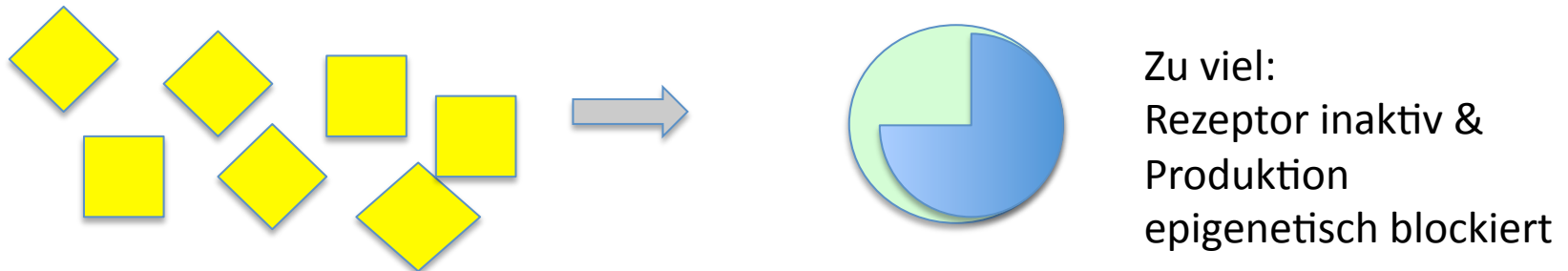
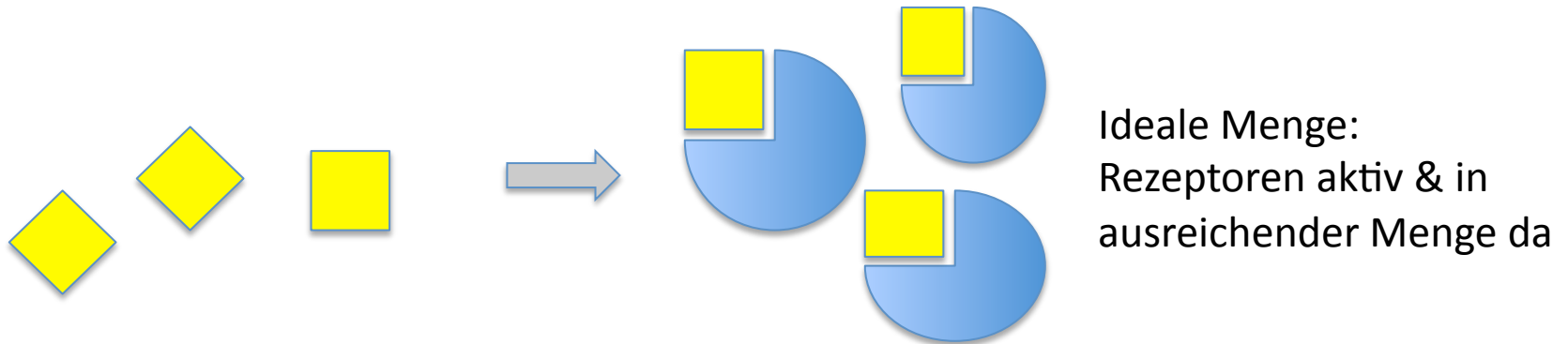
Sowohl väterliche* als auch mütterliche Einnahme von Opiaten bzw. Cannabinoiden, aber auch fettreiche Ernährung & Steroide (Östrogene), können zu einer Hypermethylierung der Cannabinoid bzw. Opioid-Rezeptoren (CR bzw. OR) bei den Nachkommen führen. „Runners High“ ist nur bei aktiven CR möglich.

>Tiere & Menschen werden dadurch schmerzempfindlicher, weil sie auf endogene Opioide & Cannabinoide nicht mehr ansprechen.

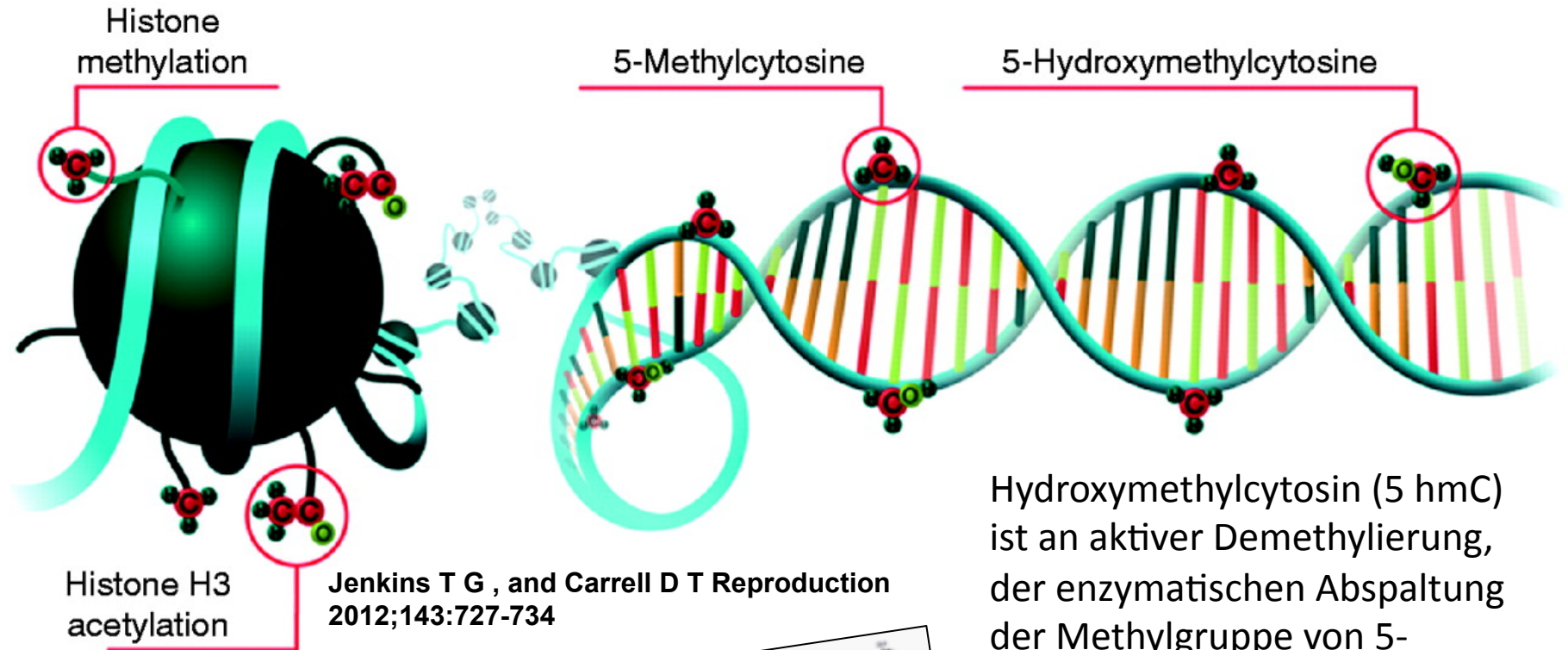


* Männer neigen eher zu Cannabinoid- bzw. Opiat-Abusus

Botenstoffen aller Art & „Drogen“ können nur wirken, wenn Rezeptorgene aktiv sind:

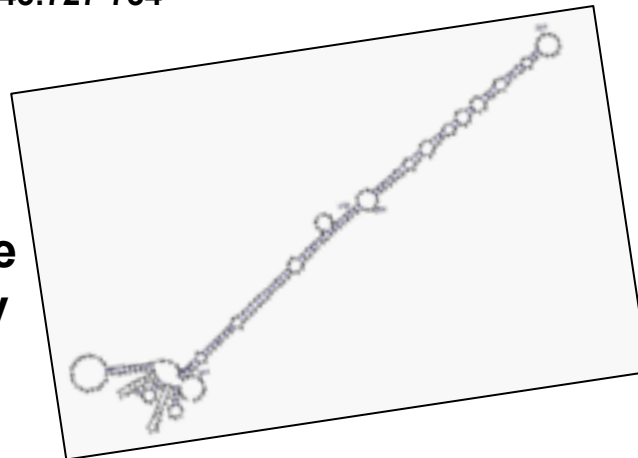


Epigenetic modifications (both histone modifications and DNA methylation) and micro RNAs commonly found in sperm.



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

micro RNAs have a high regulatory potential



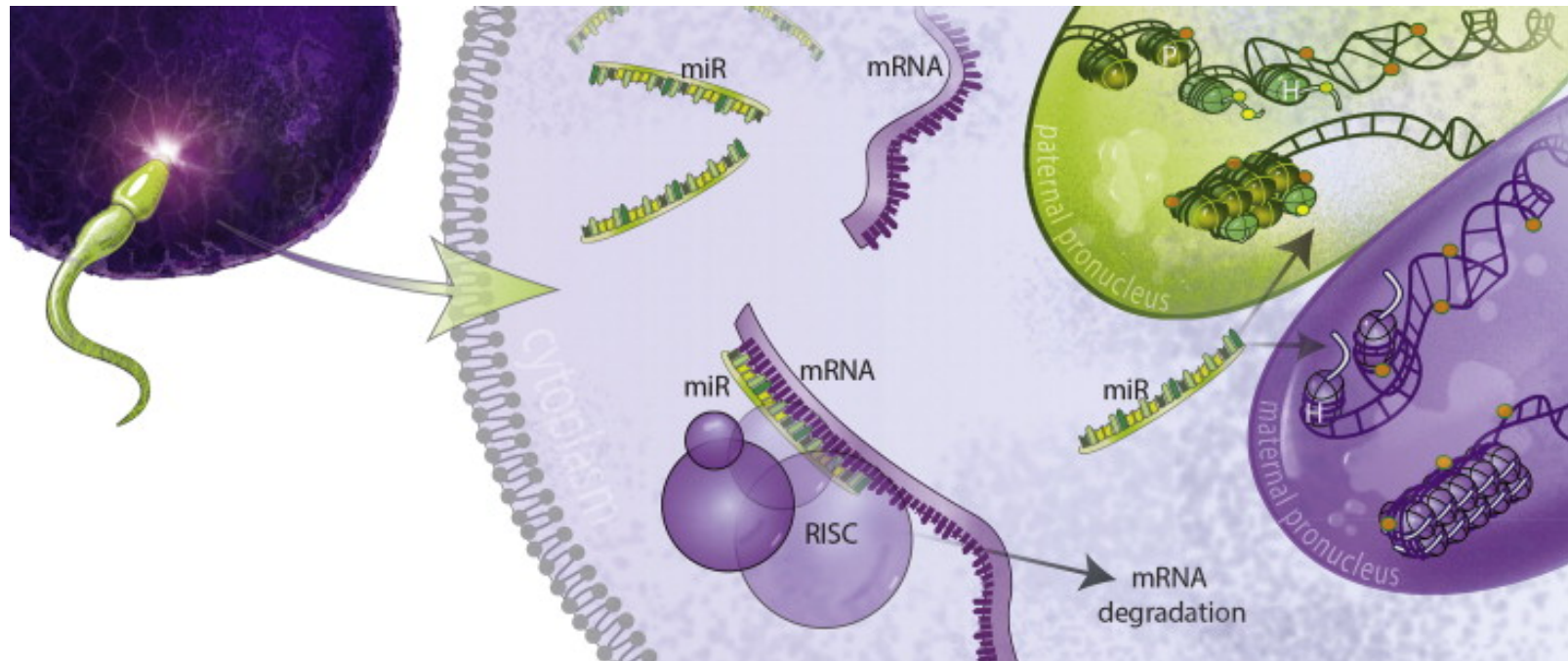
Stressed dads affect offspring brain development via sperm microRNA

goo.gl/424xJb #epigenetics #DNA #RNA pic.twitter.com/UYN7EHMF26



<https://mobile.twitter.com/dhalab/status/656806934427774976>

Vererbung von „(post traumatic) stress disorder“ via Sperm microRNA



Effects of sperm epigenetic marks following fertilization. Histone modifications, DNA methylation patterns, and small noncoding RNA populations contained in the mature sperm may direct development in the zygote through transcriptional and posttranscriptional mechanisms, initiating a molecular cascade that may eventually impact the brain. Alternatively, these epigenetic marks may persist through development into the adult brain, exerting continual control over gene regulation. By altering these epigenetic signatures in sperm, environmental exposure to chronic stress can ultimately reprogram offspring behavior and/or physiology, influencing disease risk
[miR, microRNA; mRNA, messenger RNA; RISC, RNA-induced silencing complex](#). . Illustration by Jay LeVasseur / www.appliedartstudio.com.

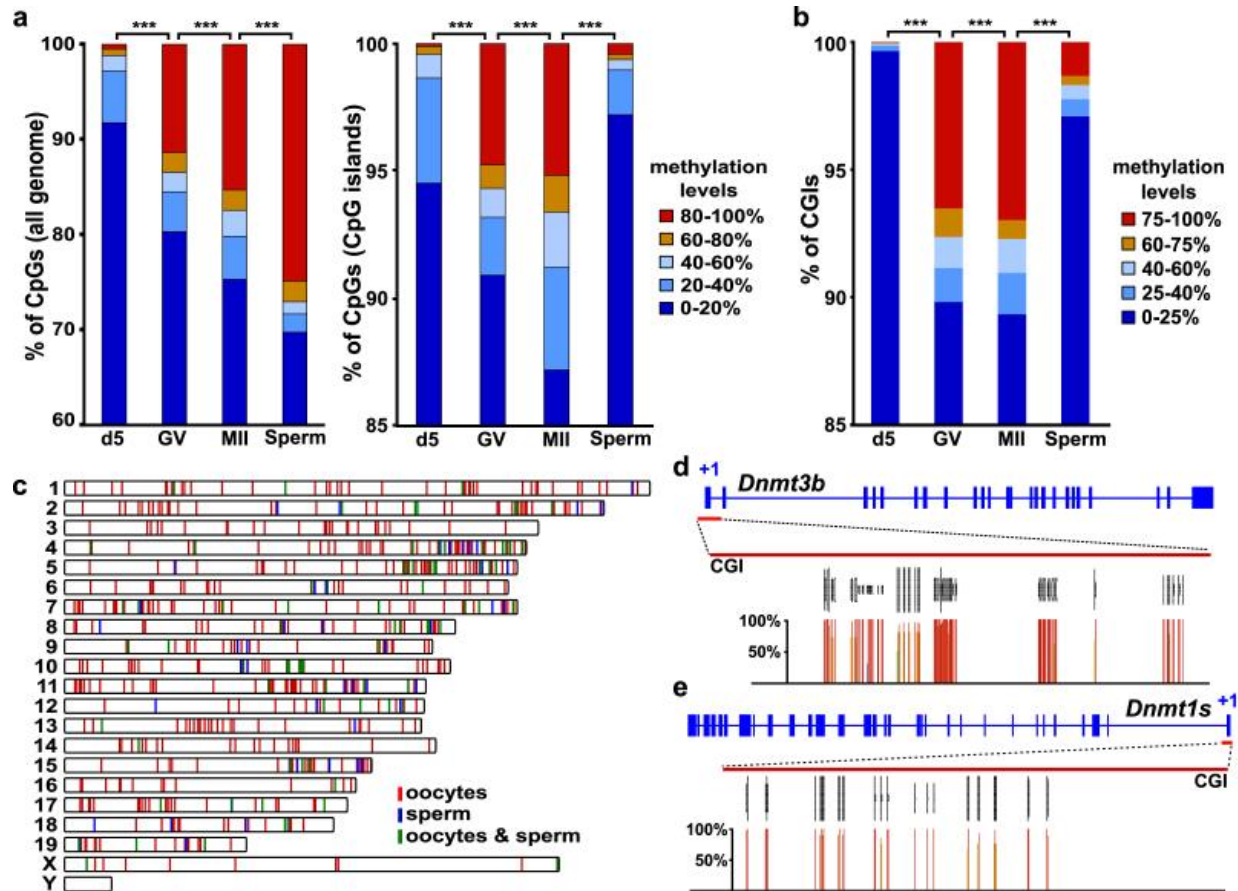
Ali B. Rodgers, Tracy L. Bale

Germ Cell Origins of Posttraumatic Stress Disorder Risk: The Transgenerational Impact of Parental Stress Experience

Biological Psychiatry, Volume 78, Issue 5, 2015, 307–314

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.018>

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)

Resümee

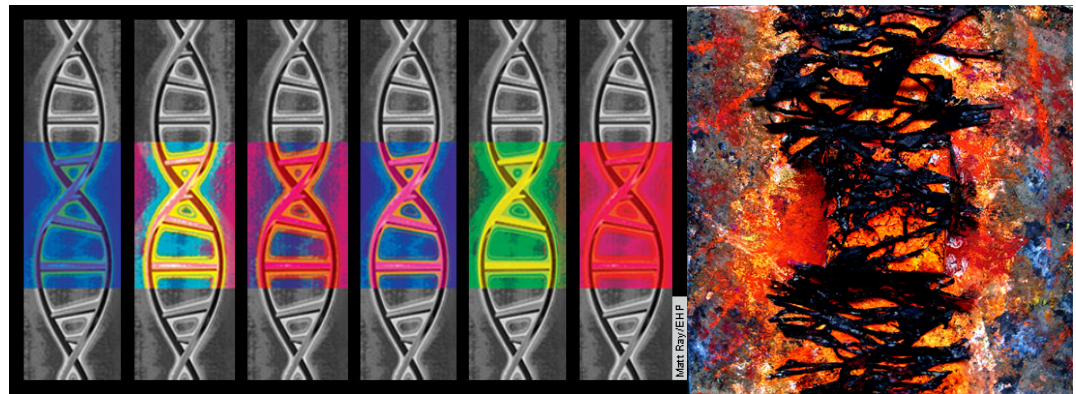
- Die Erkenntnisse der Epigenetik unterstreichen unsere Verantwortung gegenüber nachfolgenden Generationen und
- das Verständnis für die Variabilität der Zuordnung von „Sex“ und „Gender“,
- sowie die daraus resultierenden gesundheitspolitischen Konsequenzen

Buchempfehlung zu Epigenetik im Allgemeinen:

Peter Spork

Der zweite Code

Link: <http://www.peter-spork.de/86-0-Newsletter-Epigenetik.html>



© Heidrun Karlic

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

