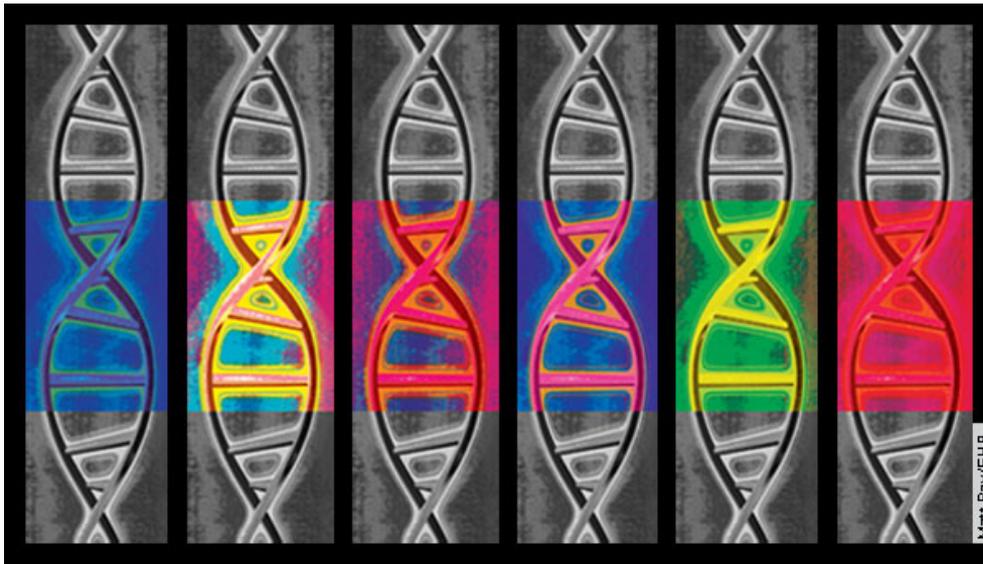
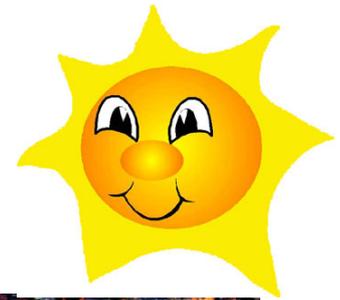


Epigenetik

Wie Umwelteinflüsse die
Gen-Information beeinflussen



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

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“
blockiert und der Künstler kann nicht
mehr malen....

Was steht zur Diskussion?

- **Epigenetik - als Spiegel der Kommunikation unserer Gene mit exo- und endogenen Faktoren: Geschichte eines expandierenden Forschungsgebietes**
- Wie werden Gene epigenetisch aktiviert bzw. inaktiviert?
- DNS-Methylierungen, Histone und micro RNS ...
- Umweltgifte und Epigenetik
- Epigenetik und Vererbung
- Bedeutung von Stress
- Epigenetische Veränderungen im Laufe des Alters
- Krebs und Epigenetik
- Epigenetische Interaktionen bei Therapie und Prävention von Krankheiten

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

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.“



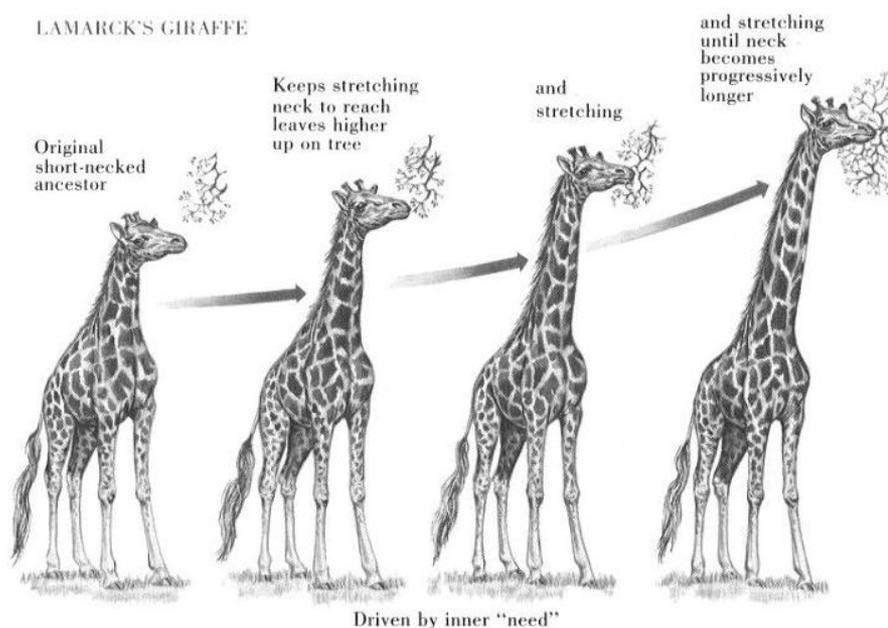
© Spektrum Verlag



© APA

Geschichte der Epigenetik 1

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

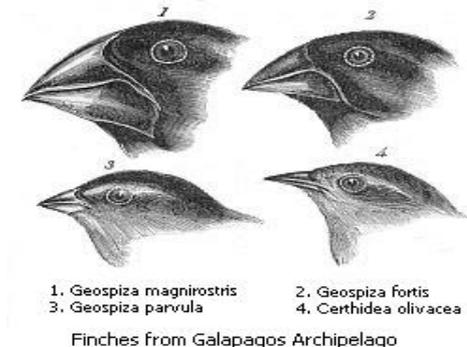


Darwin & Lamarck

- 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^{2+} 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“



****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.

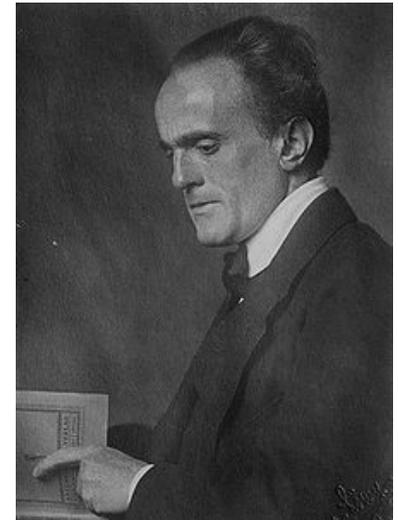
Sie postulierte, dass über die mütterlichen Eizellen auch Informationen an die nachfolgende Generation weitergegeben werden können, die nicht im Erbgut angelegt waren, sondern erst im Laufe des Lebens erworben wurden.

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

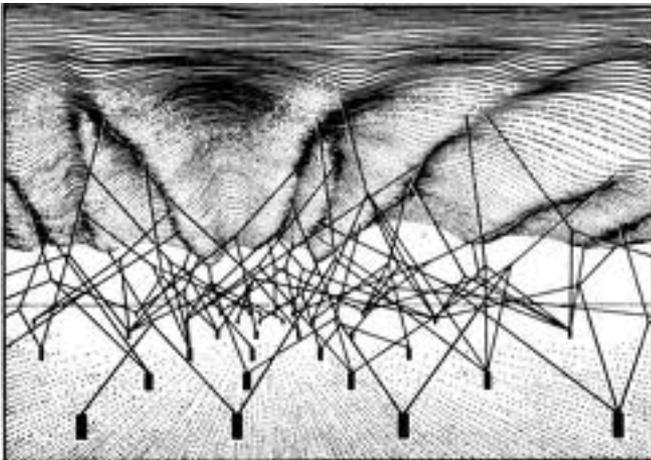


FIGURE 4.6. The epigenetic landscape. An illustration of the gene's modulation of the landscape's form. (After Waddington 1957, see n. 65.)

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



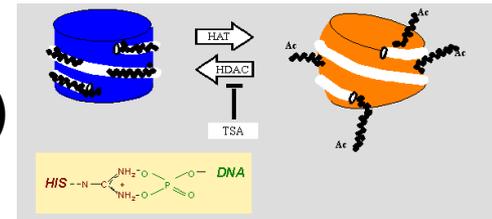
Geschichte der Epigenetik 4

- 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)

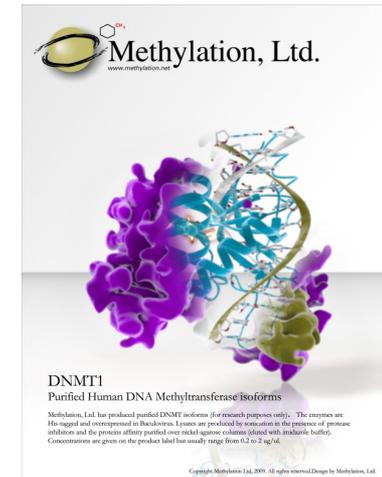


Geschichte der Epigenetik 5

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-assozierten Enzymen**
- Sager R and Kitchin R. Science 189: 426ff

2006/ 2007 Transgenerationale Epigenetik:

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

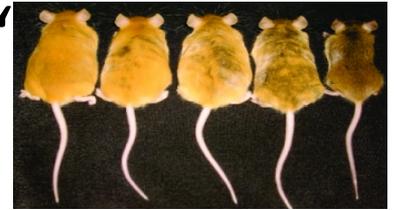


Image: Randy Jirtle

- 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.

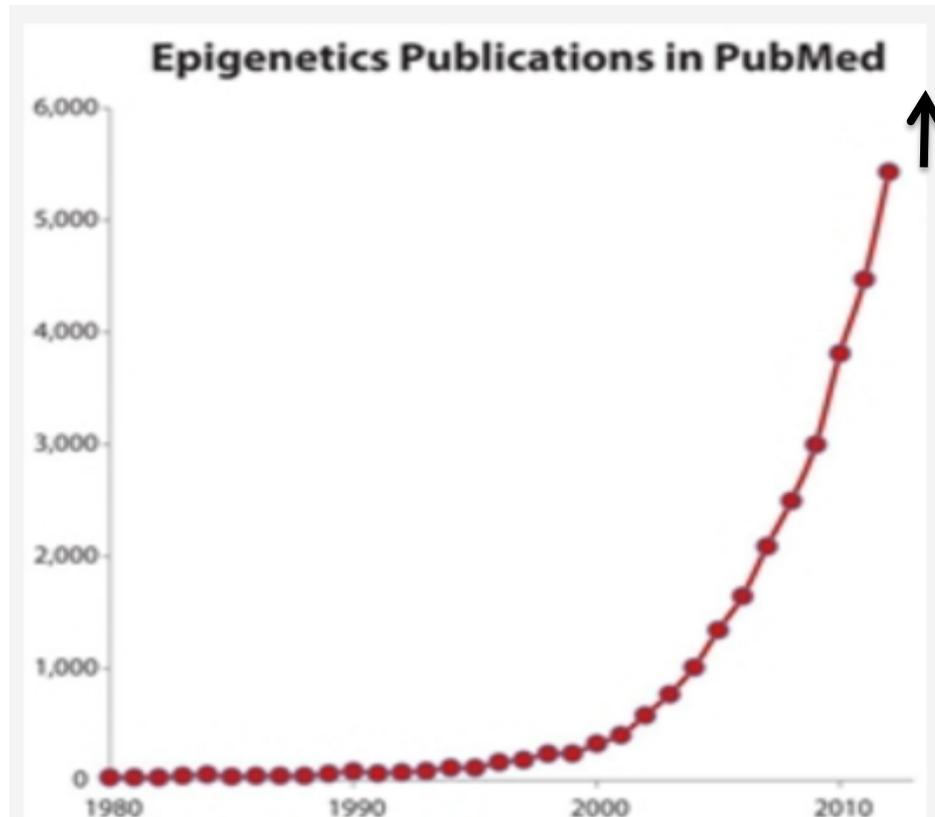
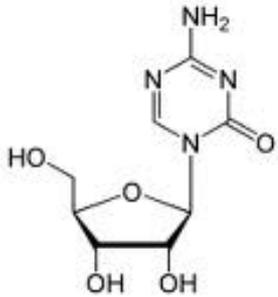
Die untersuchten Mäuse hatten einen Defekt in einem Gen namens Ras-GFR1, der ihr Erinnerungsvermögen beeinträchtigte. Die Gedächtnisschwäche verschwand jedoch, wenn die Forscher die Mäuse kurz nach der Geburt für zwei Wochen einer besonderen Umgebung aussetzten: Bunte Spielsachen, Bewegung und der Kontakt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

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. März 2013:
27 350 Publikationen

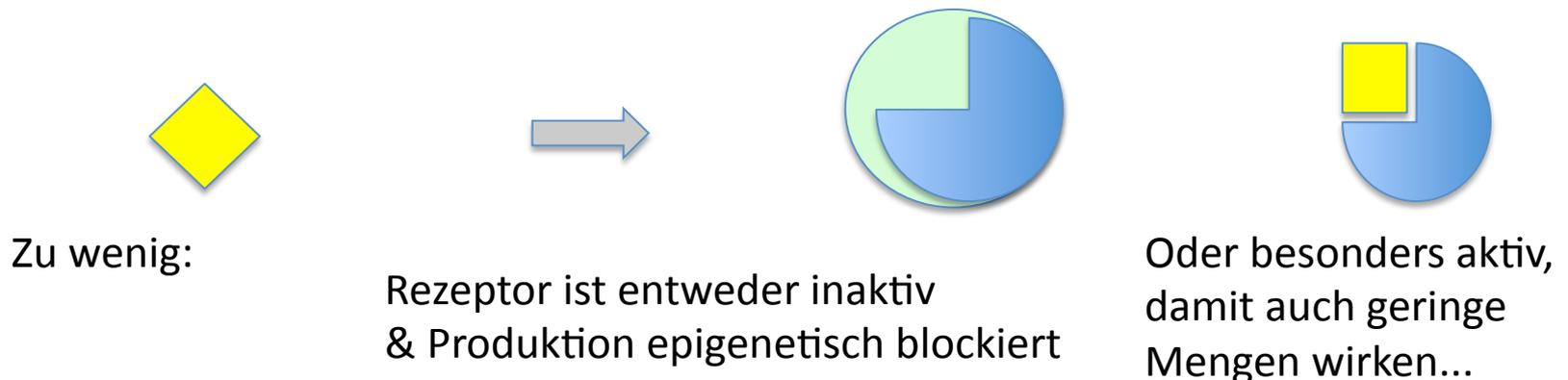
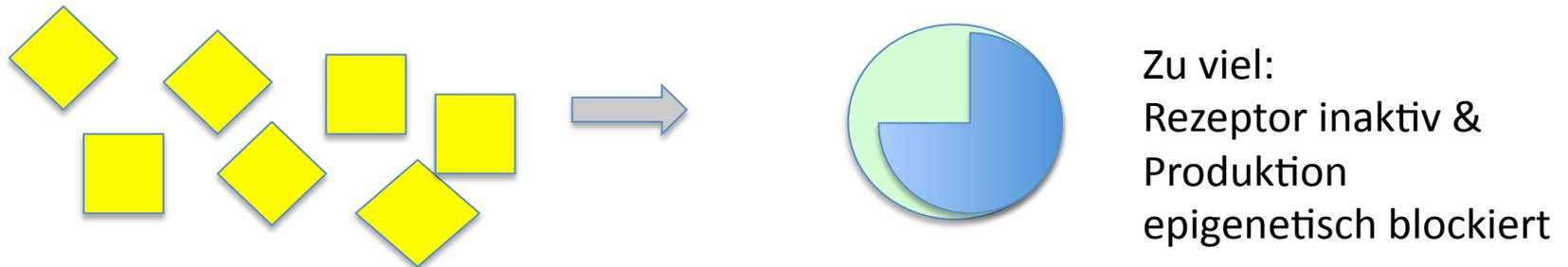
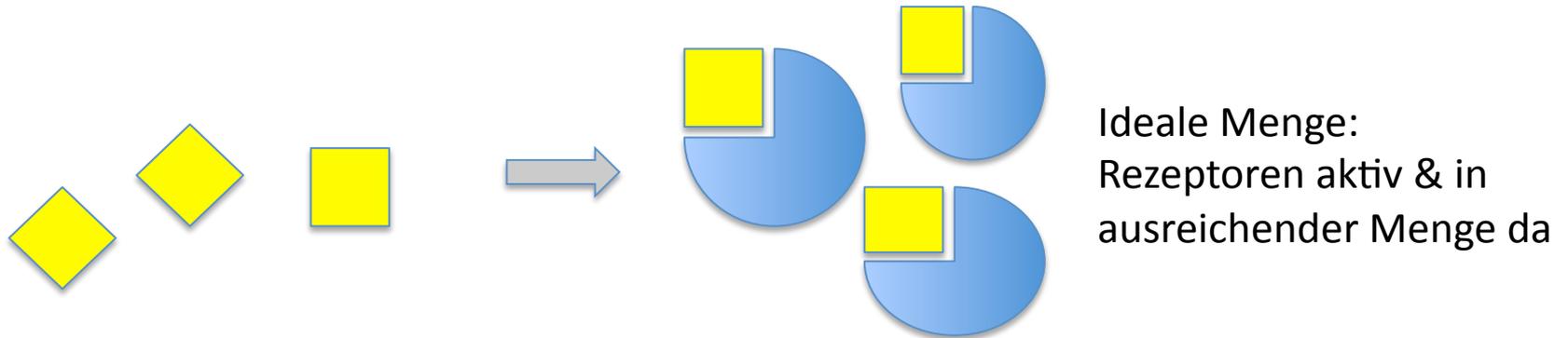
6. Oktober 2015:
43 051 Publikationen

Was steht zur Diskussion?

- Epigenetik - als Spiegel der Kommunikation unserer Gene mit exo- und endogenen Faktoren: Geschichte eines expandierenden Forschungsgebietes
- **Wie werden Gene epigenetisch aktiviert bzw. inaktiviert?**
- **DNS-Methylierungen, Histone und micro RNS ...**
- Epigenetik und Vererbung & Umweltfaktoren
- Bedeutung von Stress
- Epigenetische Veränderungen im Laufe des Alters
- Krebs und Epigenetik
- Epigenetische Interaktionen bei Therapie und Prävention von Krankheiten

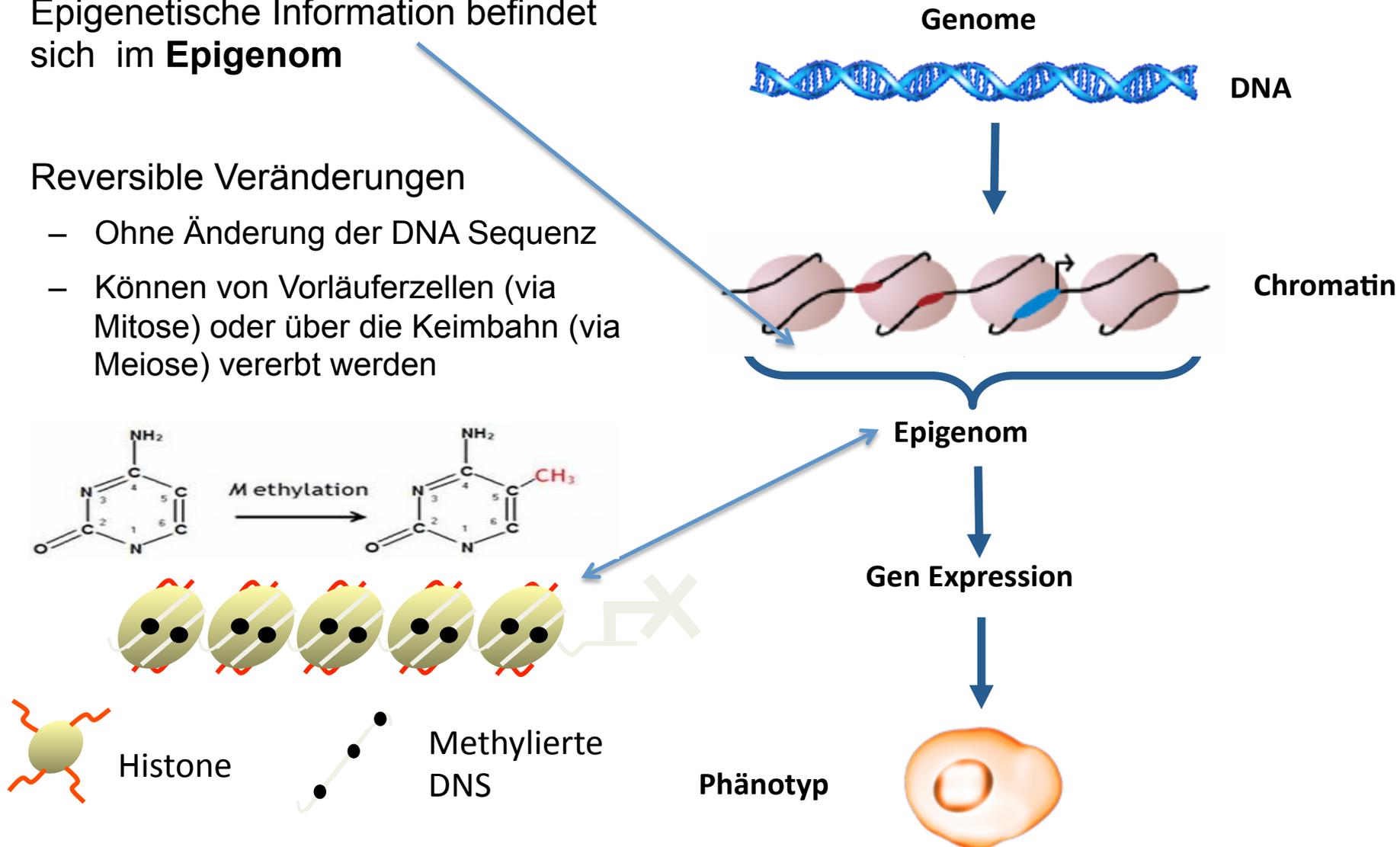


Botenstoffe können nur wirken, wenn Rezeptorgene aktiv sind

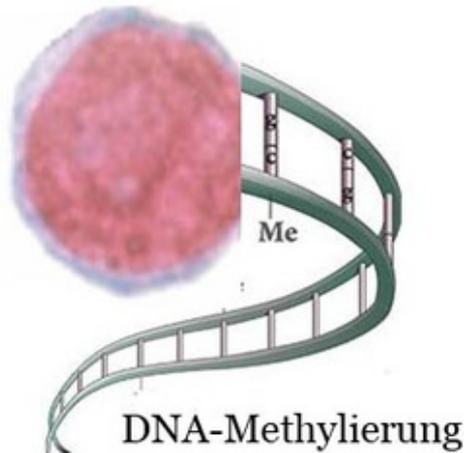


• Wie werden Gene epigenetisch aktiviert bzw. inaktiviert?

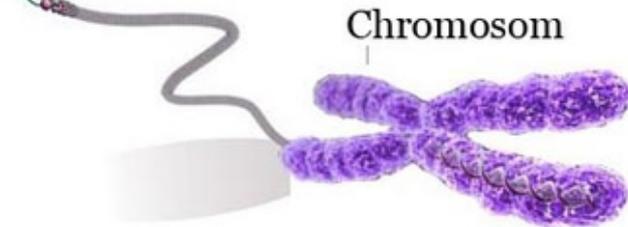
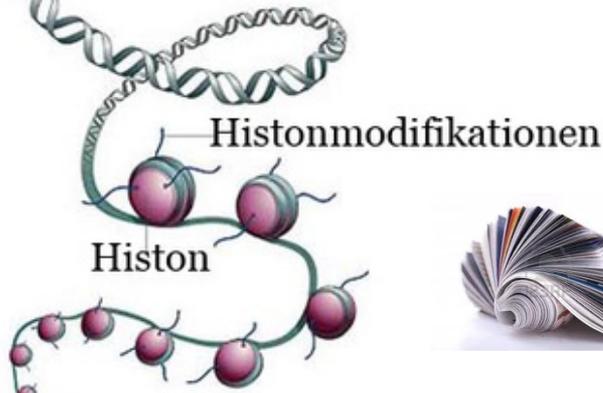
- Epigenetische Information befindet sich im **Epigenom**
- Reversible Veränderungen
 - Ohne Änderung der DNA Sequenz
 - Können von Vorläuferzellen (via Mitose) oder über die Keimbahn (via Meiose) vererbt werden



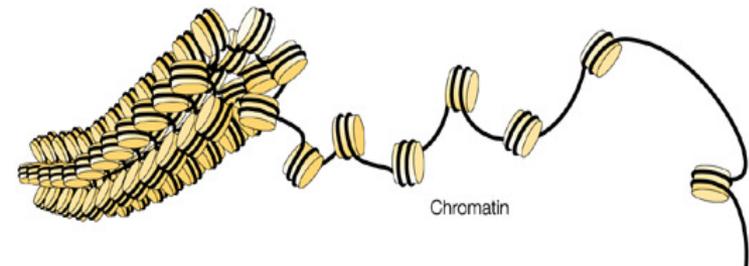
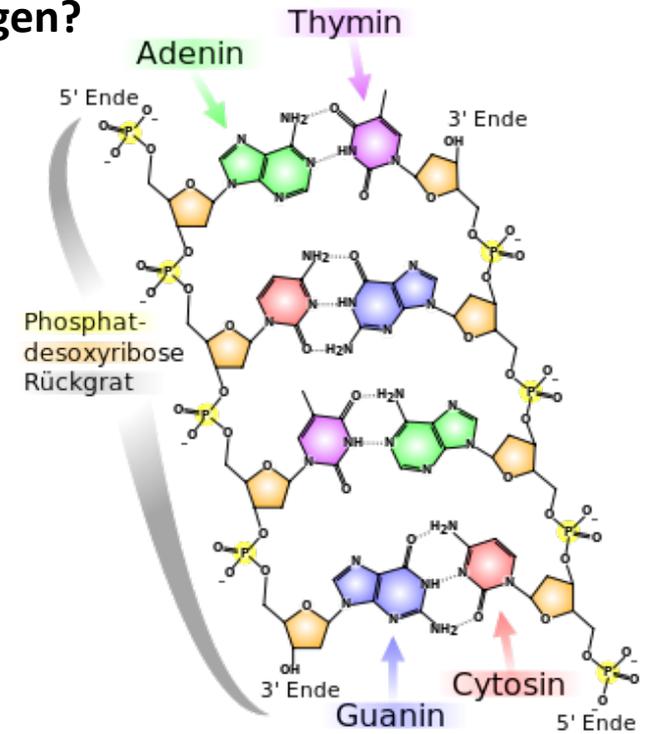
Wie kann die Inaktivierung erfolgen?



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



Histone sind dafür verantwortlich, wie dicht die Information aufgerollt ist

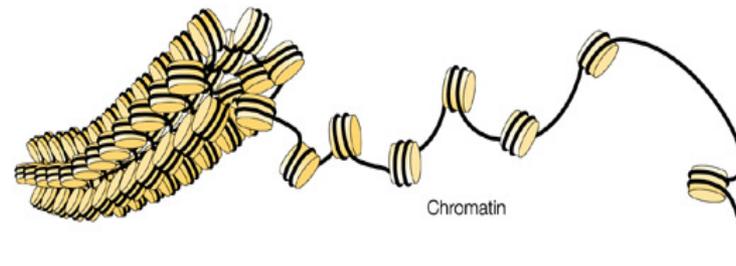
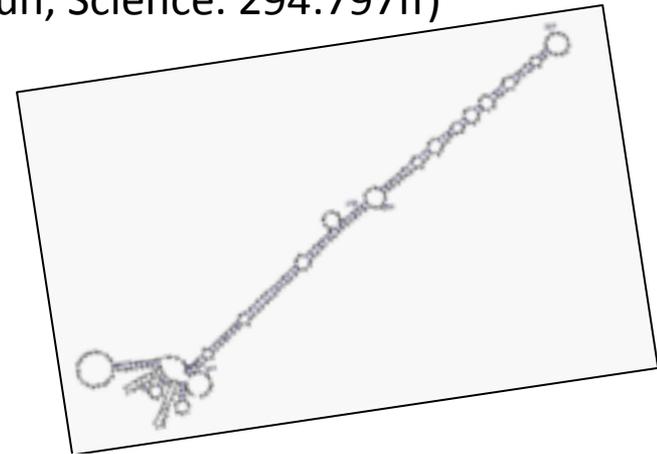
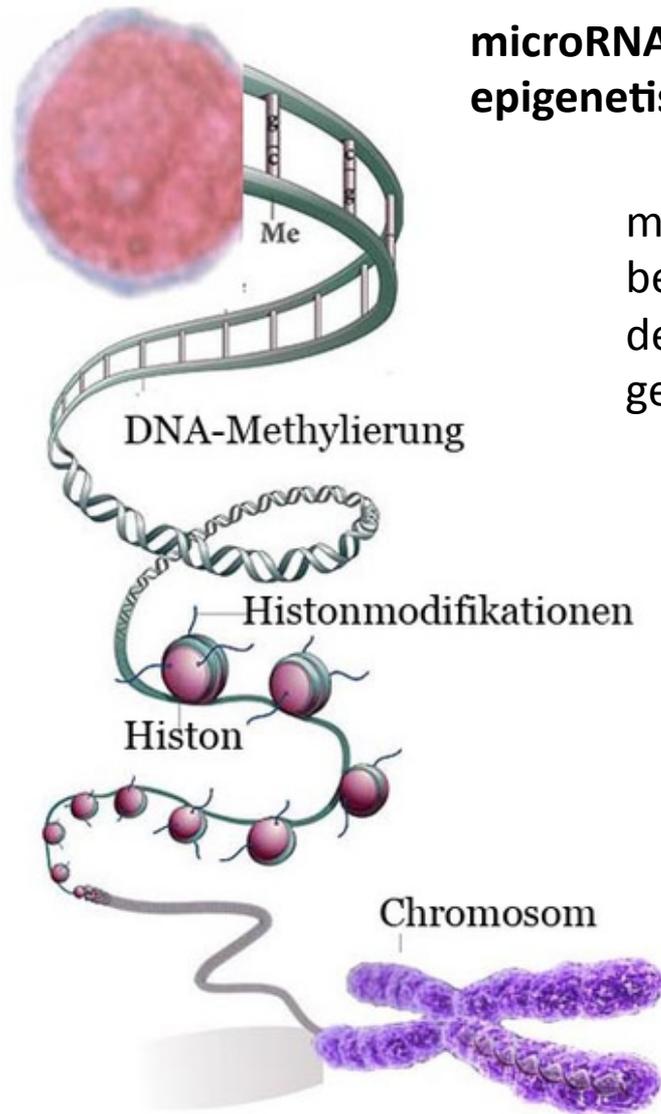


C,T (in RNA: Uracil , ohne Methylgruppe am C5 = Pyrimidine;

A, G = Purine

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

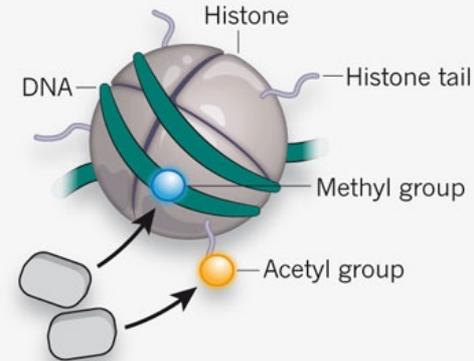
microRNAs **wurden 1993** erstmals beschrieben, Lee RC et al.: Cell 75(5), 843ff
der Name microRNA wurde jedoch erst 2001 geprägt (von G. Ruvkun, Science. 294:797ff)



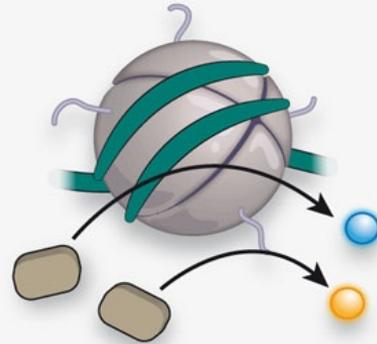
Wie wird die Lesbarkeit der Gene organisiert?

REWRITING MEMORY

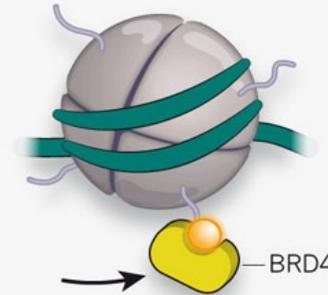
Three types of protein — writers, erasers and readers — orchestrate epigenetic instructions, the chemical modifications that regulate gene expression. Researchers think that compounds that manipulate these proteins could stop cancer cells from proliferating.



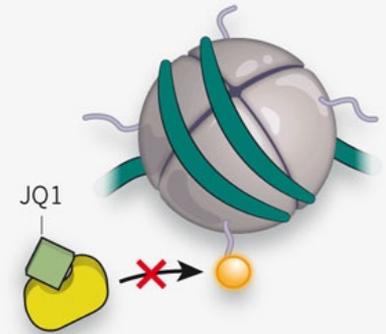
Writers add chemical marks to the DNA or to the histone proteins that DNA wraps around.



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 (zB DNMT, HAT...) markieren DNA und Histone für Aufwicklung

2
Radierer (zB Demethylasen, Deacetylasen...) entfernen Markierungen >> auch Substanzen gegen Krebs

3
Leser wie zB BRD4 können an Markierungen von (1) binden und die Expression von Genen regulieren

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

2 October 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**



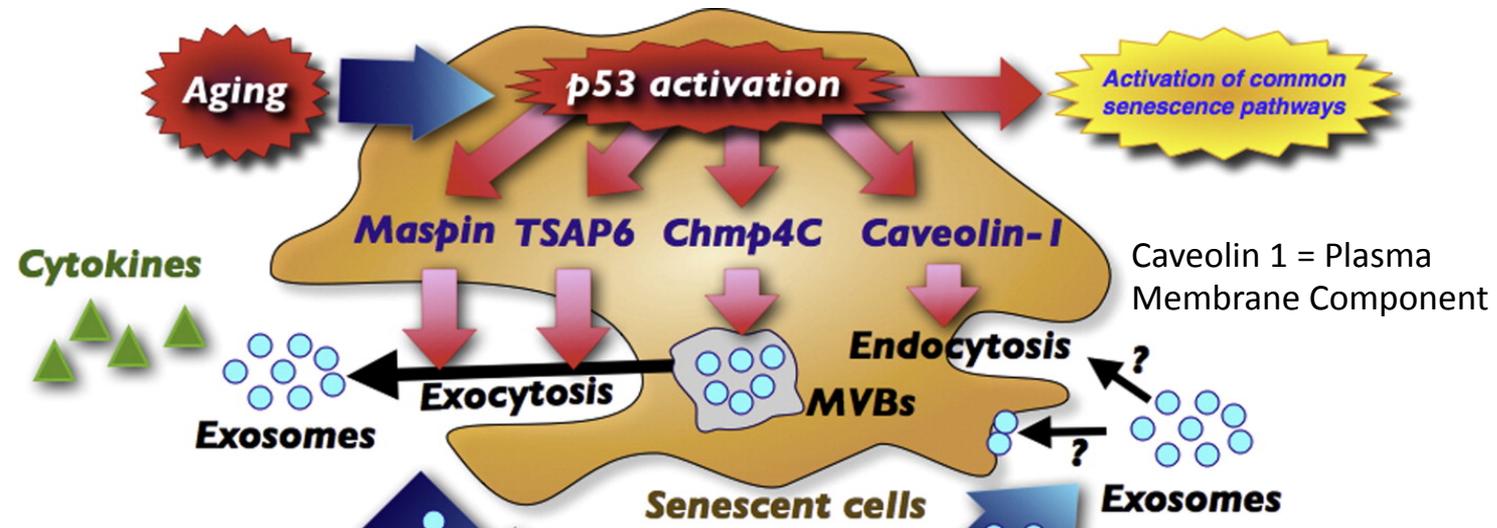
© Jan Kooter, Epigenome NoE

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

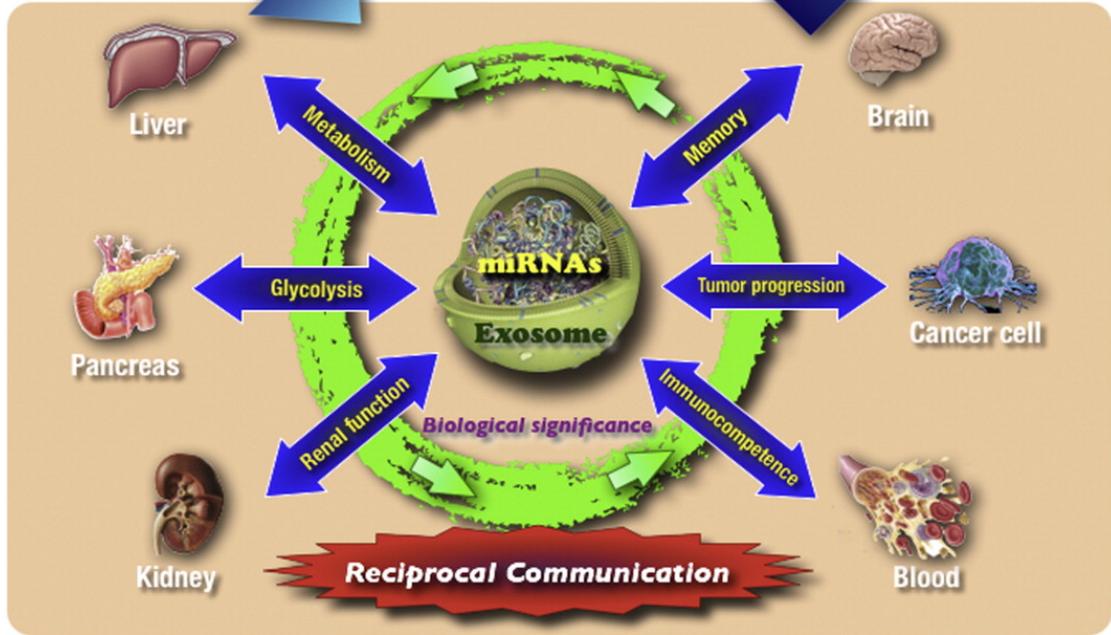
In der Natur dient die RNA-Interferenz der Abwehr gegen Infektionen (zB Viren)

Mit RNA-Interferenz gegen die Bluterkrankheit

Alfica Seghal et al.: An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. Nature Medicine 21, 05/2015, doi: 10.1038/nm.3847.

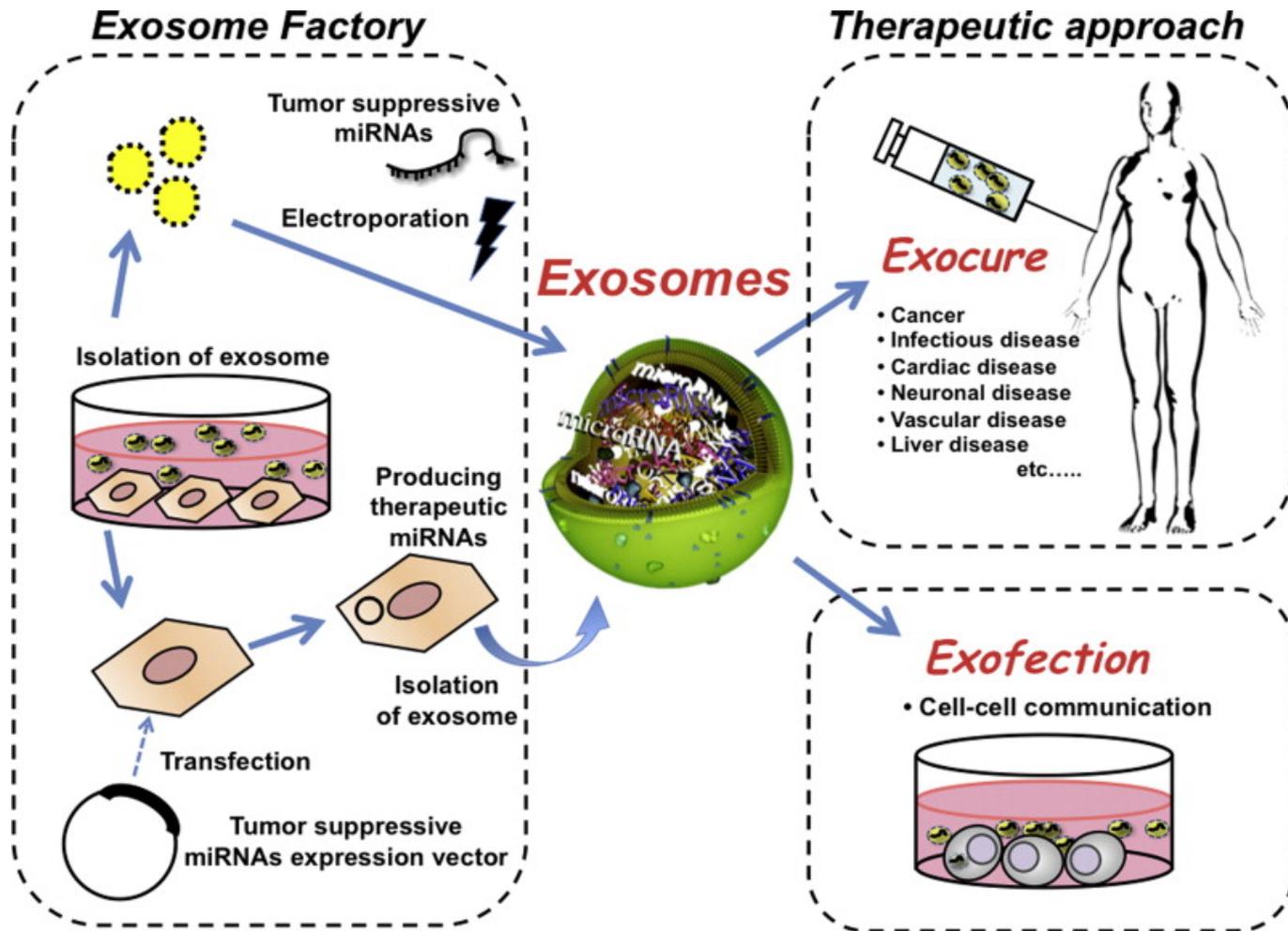


miRNAs können in Vesikeln (Exosomen) durch den ganzen Organismus transportiert werden...



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

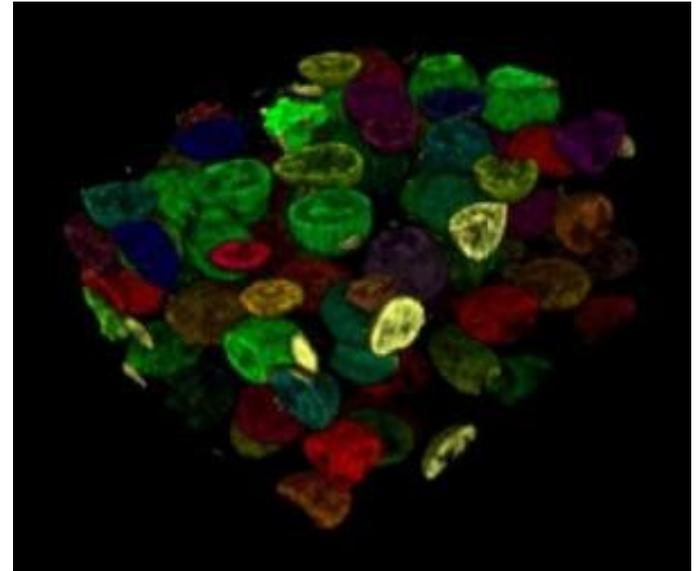
Therapeutischer Einsatz von Exosomen...



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

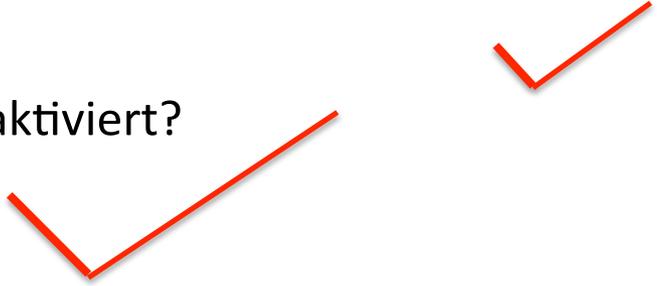
Gene, die für das Wachstum von Neuronen verantwortlich sind, sitzen bei gesunden Tieren eher an der Kernmembran und wandern in das Innere des Zellkerns, wenn ein traumatisches Erlebnis passiert ist.

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?

- Epigenetik - als Spiegel der Kommunikation unserer Gene mit exo- und endogenen Faktoren: Geschichte eines expandierenden Forschungsgebietes
 - Wie werden Gene epigenetisch aktiviert bzw. inaktiviert?
 - DNS-Methylierungen, Histone und micro RNS ...
 - **Umweltgifte und Epigenetik**
 - Epigenetik und Vererbung & Umweltfaktoren
 - Bedeutung von Stress
 - Epigenetische Veränderungen im Laufe des Alters
 - Krebs und Epigenetik
 - Epigenetische Interaktionen bei Therapie und Prävention von Krankheiten
- 

Krebs durch zu viele aber auch zu wenige Methylierungen

Bodour Salhia et al.: DNA methylation analysis determines the high frequency of genetic hypomethylation and low frequency of hypermethylation events in plasma cell tumors. Cancer Research 70, 01.09.2010, S. 6934-6944.

Von einigen Krebsarten ist bekannt, dass in den entarteten Zellen mit fortschreitendem Krankheitsverlauf immer mehr Gene durch angelagerte Methylgruppen stillgelegt werden. Deshalb setzen Ärzte gegen diese Leiden zum Teil recht erfolgreich demethylierende Substanzen ein. Doch manchmal passiert in Tumorzellen auch das Gegenteil. Krebsforscher aus den USA fanden heraus, dass beim Multiplen Myelom (MM) immer weniger Gene per DNA-Methylierung stumm geschaltet sind, je schwerer die Krankheit wird. Bodour Salhia und Kollegen verglichen die Epigenome der Krebszellen von MM-Patienten mit gesunden Knochenmarkszellen. Dabei stellten sie immer größere Unterschiede fest, je fortgeschrittener der Krebs war. Überraschenderweise überwog die Zahl jener DNA-Stellen, an denen nur die gesunden Zellen methyliert waren. Die Forscher hoffen nun auf ein noch besseres Verständnis der Krebsentstehung. Und sie weisen darauf hin, dass demethylierende Substanzen offenbar nicht für die Bekämpfung jeder Krebserkrankung geeignet sind.

Die Forscher hoffen nun auf ein noch besseres Verständnis der Krebsentstehung. Und sie weisen darauf hin, dass demethylierende Substanzen offenbar nicht für die Bekämpfung jeder Krebserkrankung geeignet sind.

Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 01 2011 (Jänner 2012)

- **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 Astmahäufigkeit bei Menschen erklären.

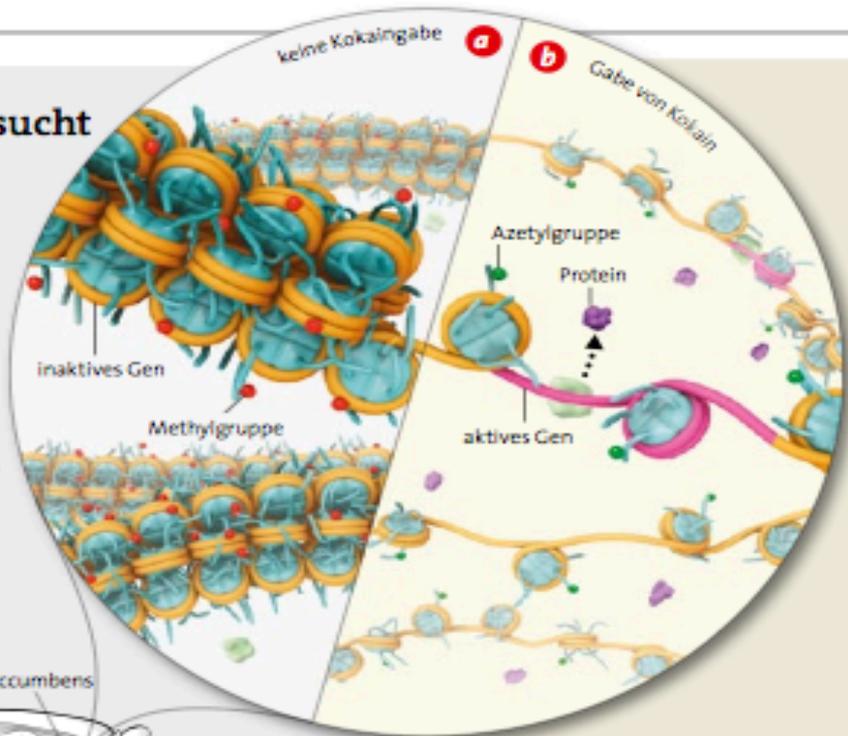
Hirnforscher um Fair Vassoler, USA, fanden ebenfalls bei Ratten ein weiteres Indiz, das für die Existenz einer generationsüberschreitenden epigenetischen Vererbung spricht: Männliche Ratten, die abhängig von der Droge Kokain sind, besitzen in ihren Samenzellen eine spezifische Veränderung des Histon-Codes. 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 geheftet, was das Chromatin auflockert (b). Dies aktiviert viele Gene, deren Proteine an der Reaktion des Organismus auf die Droge beteiligt sind.



Nucleus accumbens



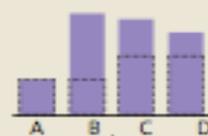
kein Kokain



ANHALTENDE EFFEKTE

Die erste Kokaingabe erhöht vorübergehend die Aktivität vieler Gene (B, C, D im Schema rechts), allerdings geht diese rasch wieder auf das normale Maß zurück, wenn keine weitere Drogengabe erfolgt. Chronischer Kokainkonsum wirkt sich hingegen ganz anders aus: Einige Gene drosseln ihre Aktivität in Reaktion auf die Drogengabe, werden sozusagen unempfindlich (A und B, ganz rechts), während andere ihre Aktivität weiter steigern (C und D) und auch nach längerem Entzug überaktiv bleiben.

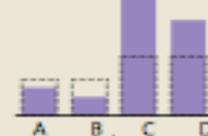
erstmalige Kokaingabe



Nach einer Woche ohne Drogenkonsum kehrt Genaktivität auf Normalniveau zurück.



chronische Kokaingabe



Nach einer Woche ohne Drogenkonsum sind einige Gene immer noch überaktiv.



Psychische Leiden verbindet epigenetische Auffälligkeit:

The Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium: Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. Nature Neuroscience 18, 02/2015, S. 199 - 209.

Ein riesiges internationales Forschungskonsortium hat das Erbgut von mehr als 60.000 Menschen mit verschiedensten psychischen Erkrankungen analysiert. Dabei suchten sie genetische Auffälligkeit, die Menschen mit einer von drei häufigen Leiden gemeinsam sind: **Schizophrenie, Depression und Bipolare Störung**. Die stärkste der gefundenen Assoziation betraf eine Gruppe von Genen, die allesamt an der Regulation eines epigenetischen Schalters mitwirken: der Methylierung von Histonen. Diese chemische Veränderung beeinflusst den Histon-Code und verändert somit die Aktivierbarkeit von Genen.

Offenbar erhöhen bestimmte epigenetische Veränderungen also das allgemeine Risiko für psychische Leiden, folgern die Forscher. Darüber hinaus fanden sie systematische aber weniger stark ausgeprägte Veränderungen des Immunsystems und bei Botenstoffen im Gehirn.

Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 02 2012 (April 2012)

Einfluss pränataler Faktoren aufs spätere Leben ...

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

>>>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!

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 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"

Epigenetische Botschaften im Sperma

Johannes Bohacek et al.: Pathological brain plasticity and cognition in the offspring of males subjected to **postnatal traumatic stress**. Molecular Psychiatry, 05.08.2014,

Elizabeth J. Radford et al.: In utero undernourishment perturbs the adult **sperm methylome and intergenerational metabolism**. Science, 10.07.2014

Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 03/September 4

Überernährung des Vaters macht Kinder fett

Anita Öst et al.: Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity. Cell 159, 4.12.2014, S. 1352 – 1364.

Pressemitteilung der Max-Planck-Gesellschaft (www.mpg.de/8783749/epigenetik_uebergewicht).

Quelle: Epigenetik Newsletter Ausgabe 01/April 2015

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

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.

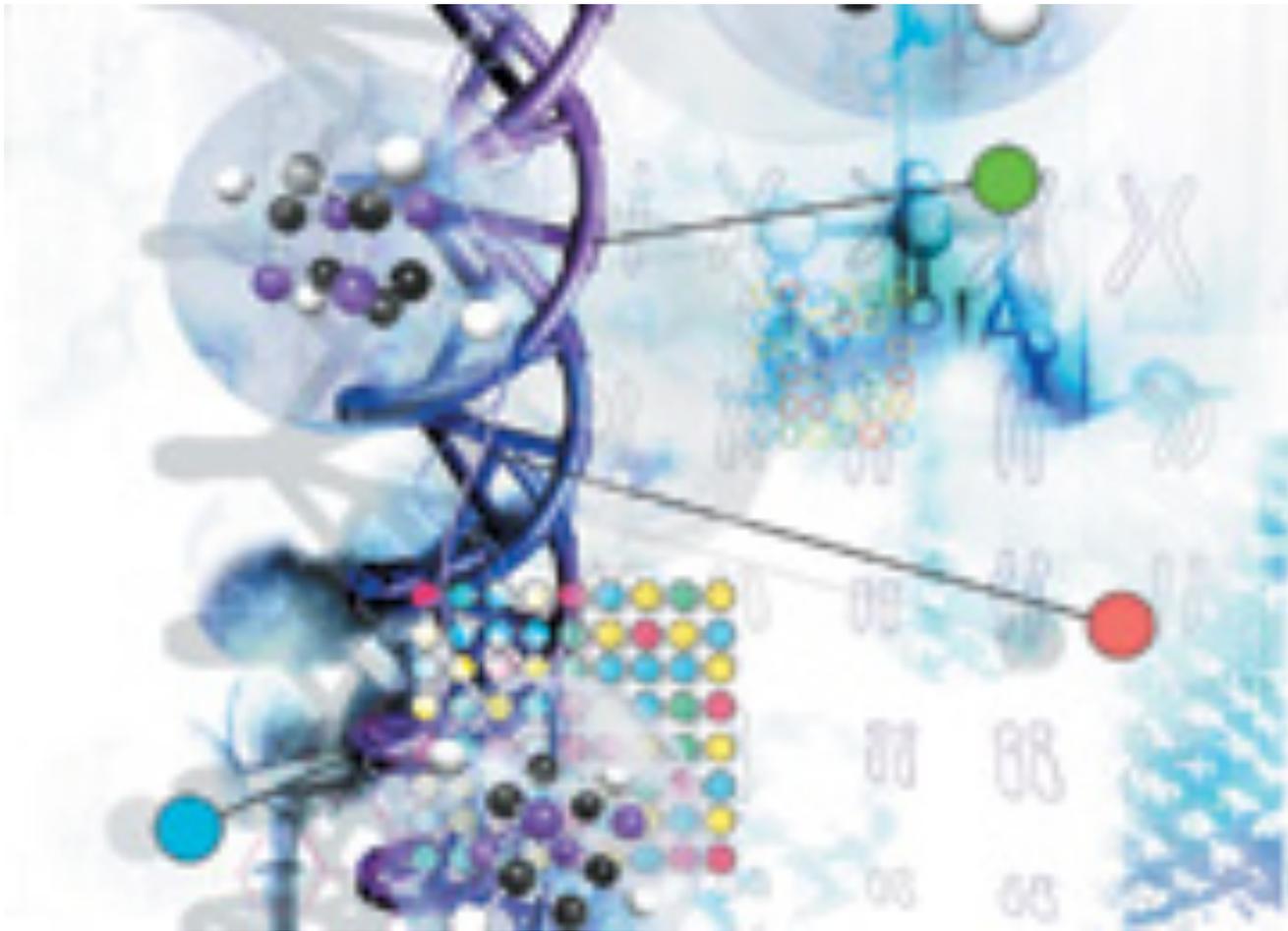
Die Synthese von Kollagen (COL1A1) ist epigenetisch gesteuert.

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

Epigenetisch wirksame Substanzen

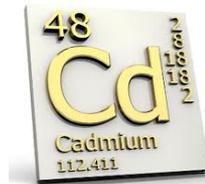
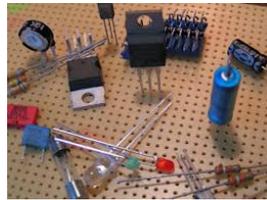


Quelle: www.nature.com/reviews/drugdisc

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

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).

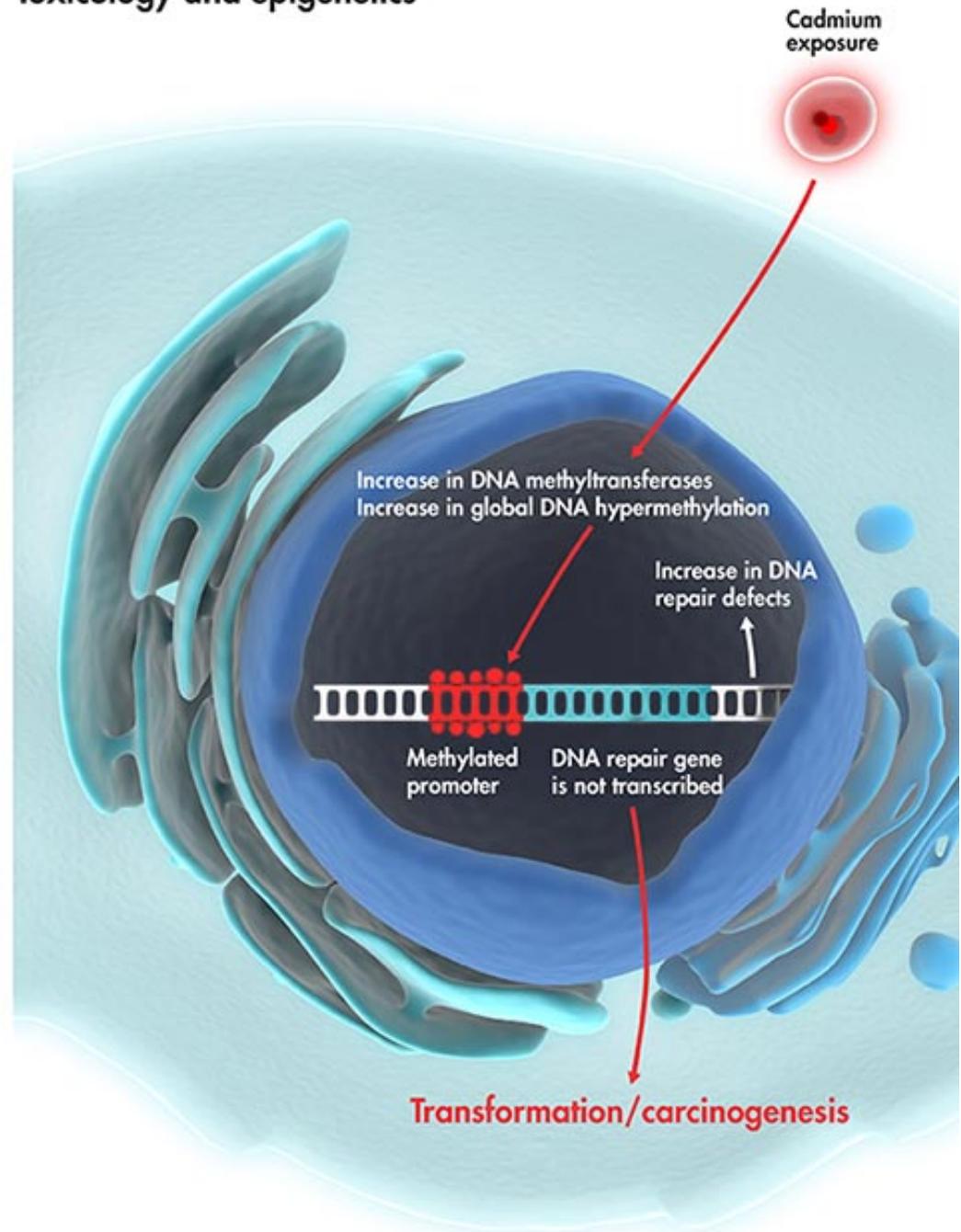
[AGES Bericht - Aufnahme von Arsen über Lebensmittel](#)

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

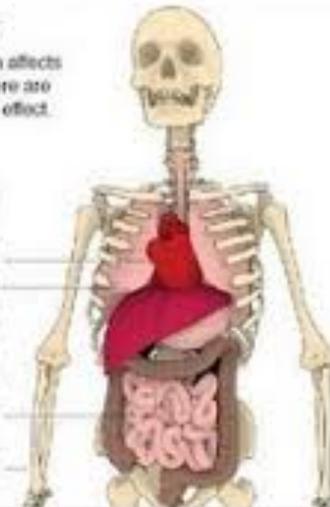
A recent study has linked it to breast cancer.

Cardiovascular disease

Obstructive pulmonary disease

The kidneys lose function, which can also cause gout, a form of arthritis.

Bones lose density and fracture.

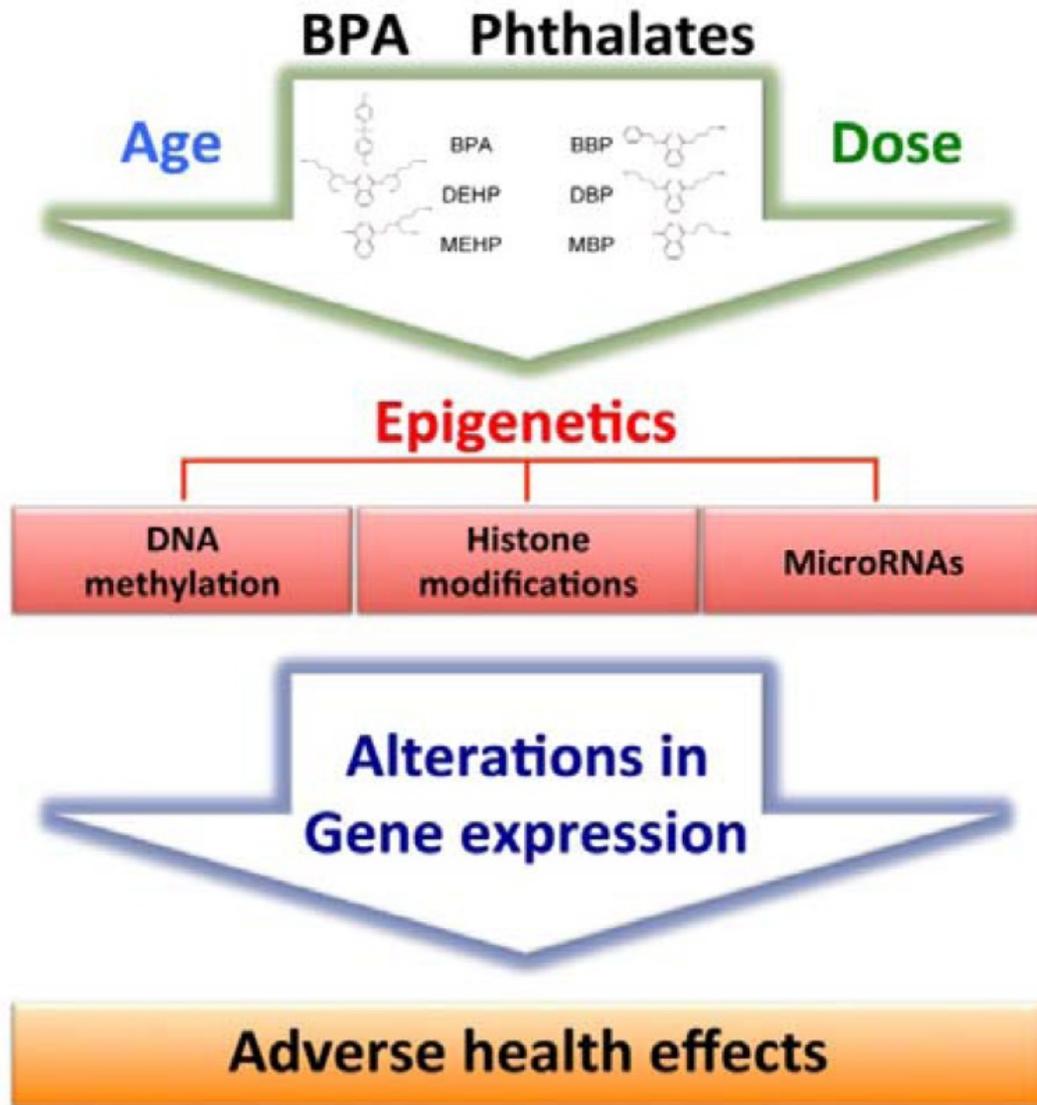


SOURCES: Dr. Amin Chen; Casanoff & Doell's Toxicology, (Curtis D. Klaassen); Environmental Health Perspectives, Dec. 2009

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 Typ“-Diabetes induzieren können (Int J Mol Sci. 2012;13:10143-53).



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

Alkohol

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

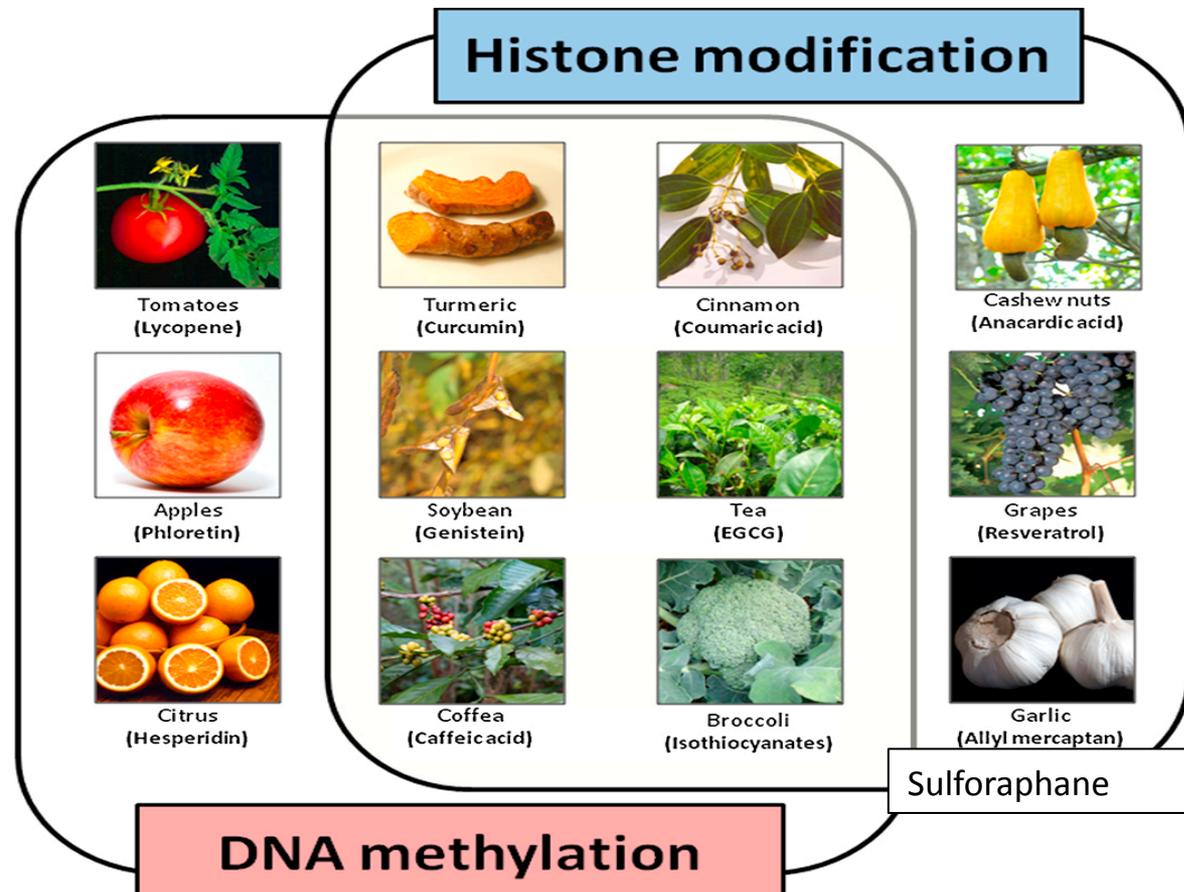


und **stört die Differenzierung von Nerven-Stammzellen**
>> extrem gefährlich in der Embryonalentwicklung

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), Senfö (Kreuzblütler). |



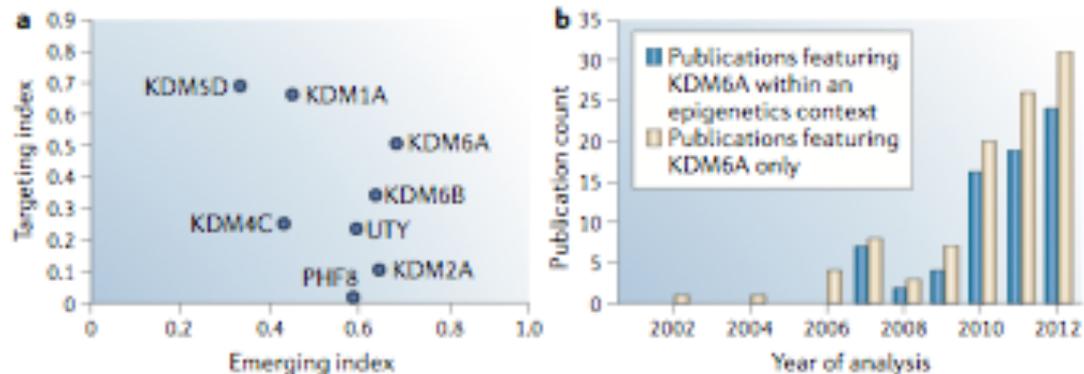
Wichtige Wirkstoffe aus der Nahrung:

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

[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...

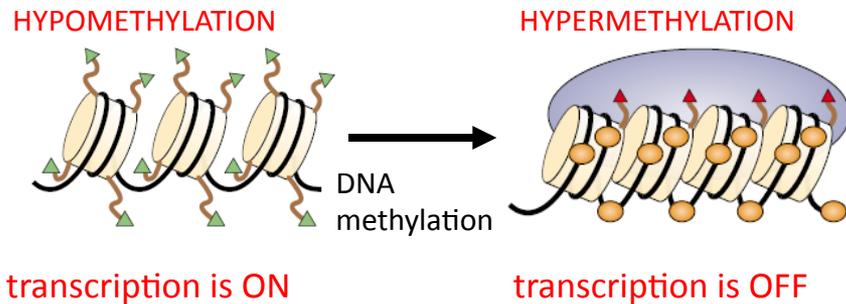


Der Methylierungsstatus von Lysin - und Arginin Resten an den Histonen wird durch Methyltransferasen (zB EZH2) und Demethylasen (wie zB den Lysin-Demethylasen KDM-1A, -2A oder 5B=JARIDB, 6A – auch bekannt als UTX reguliert (Nature Rev. Drug Discov. 11, 384–400; 2012). Diese Methylgruppen dienen als Andockstellen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

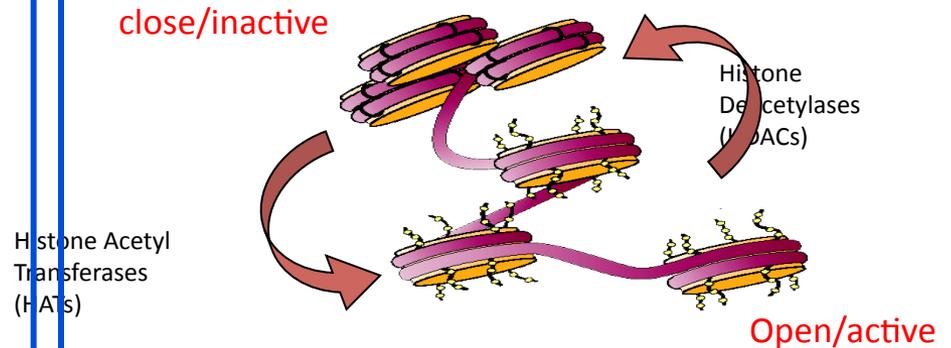
Epigenetisch wirksame Medikamente

DNA methylation



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

Histone acetylation

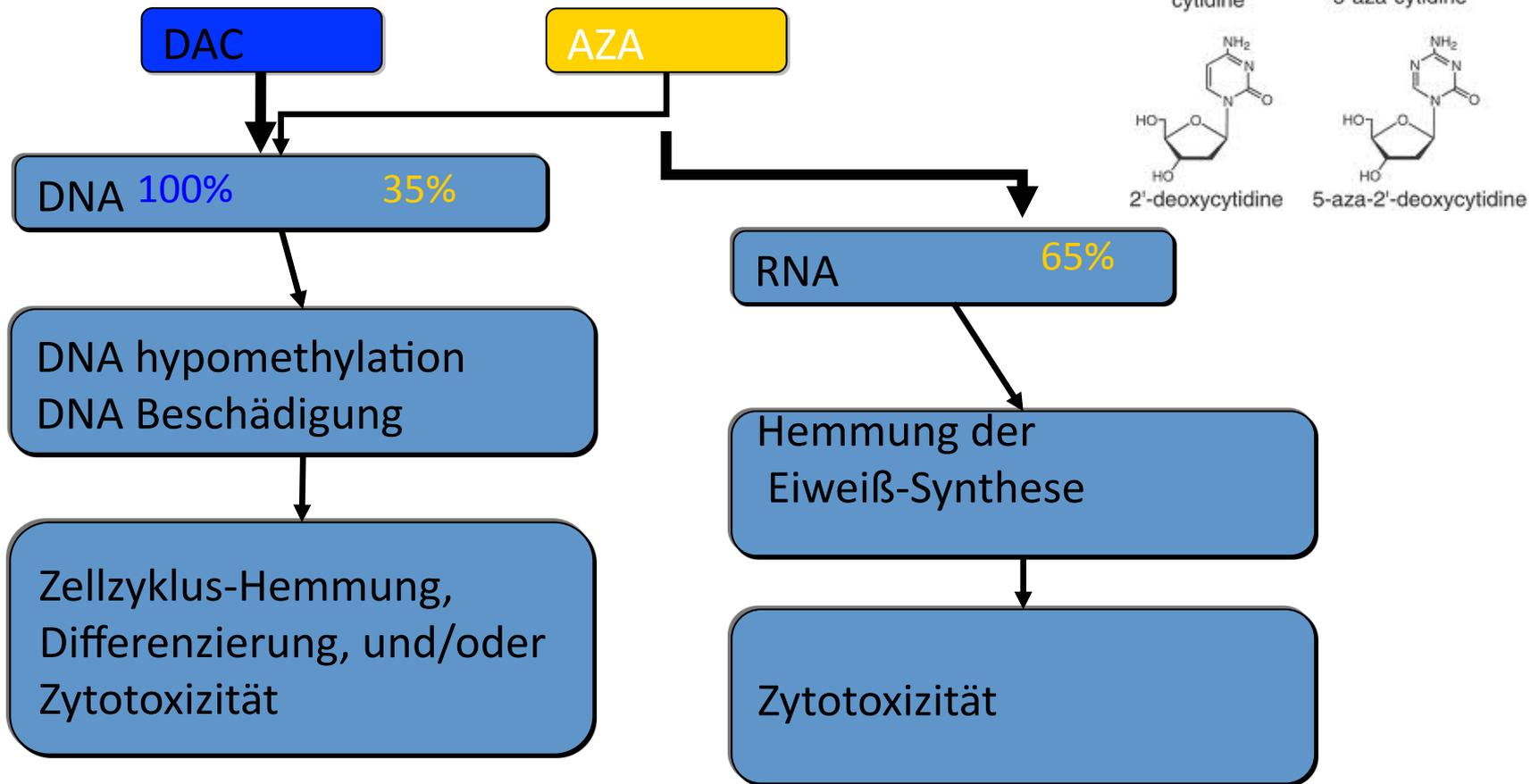


- Zolinza (CTCL, Merck)
- Romidepsin, Istodax (CTCL)
- Panobinostat (Novartis), Phase III
- Belinostat (Topotarget), Phase II, III
- Mocetinostat (Methylgene), Phase I, II

Vidaza[®]
azacitidine for injection

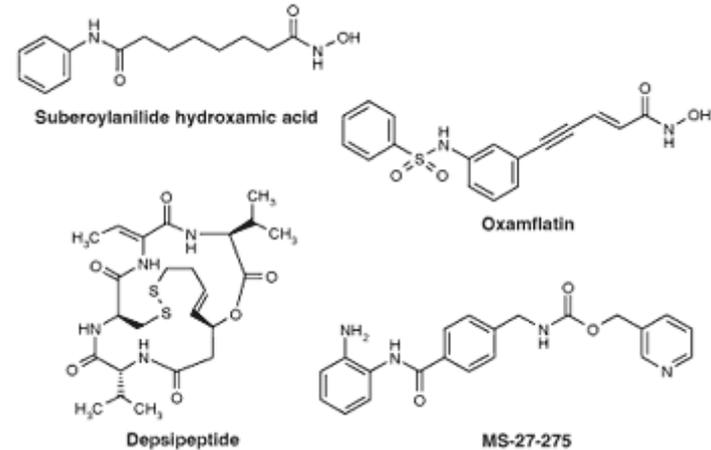
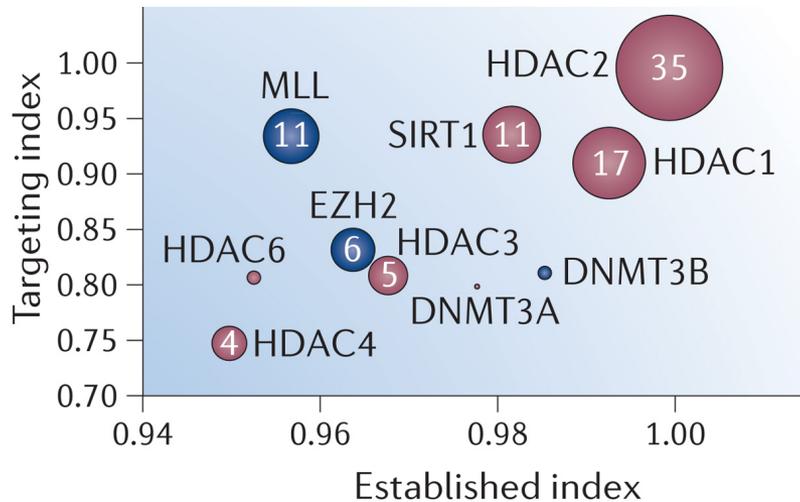
ISTODAX[®]
(romidepsin) for injection

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...

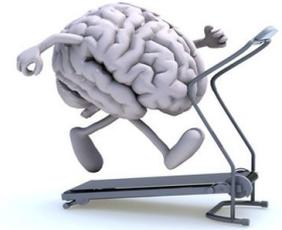


Nature Reviews | **Drug Discovery**

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



Wie Sport die Zellen verändert

Maléne E. Lindholm et al.: An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. *Epigenetics* 9, 02.12.2014, S. 1557-1569.

Regelmäßige Bewegung ist gesund. Sie schützt vor Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Erkrankungen und vor manchen Arten von Krebs. Dass daran auch Veränderungen des Zellstoffwechsels und der Aktivität einzelner Gene in der Muskulatur beteiligt sind, wurde bereits mehrfach gezeigt. Im Jahr 2012 gelang sogar der Beleg, dass ein **20-minütiges Training auf dem Ergometer, das Muster der epigenetisch wichtigen Methylierung an der DNA der Muskelzellen** beeinflusst (siehe Newsletter Epigenetik 2/2012). Und 2013 zeigten Forscher, dass ein **sechsmonatiges Sportprogramm die Epigenome von Fettzellen** grundlegend verändert (siehe Newsletter Epigenetik 4/2013).

Die neue Studie zeigte **nach 3-monatigem Training an knapp 5.000 Stellen des Muskelzell-Genoms systematische epigenetische Veränderungen** am Muster der DNA- Methylierung, darunter mehr als 800, die besonders deutlich waren. Mal war das Erbgutmolekül mehr, mal weniger stark methyliert.

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)



© Heidrun Karlic

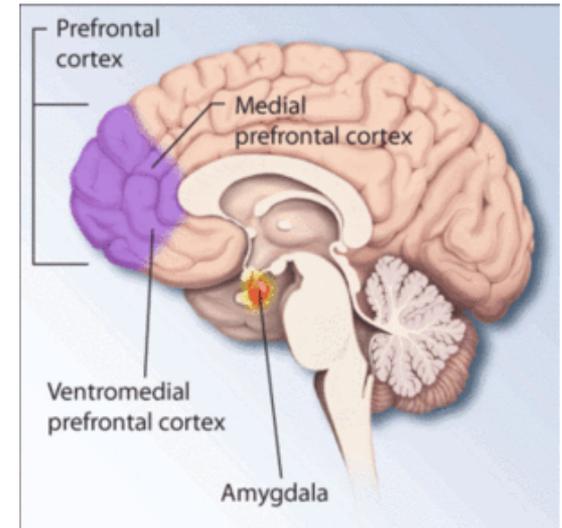
Schmerzempfinden, Stress, Plazebo Effekt und Epigenetik...

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



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.**

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):

Zu Beginn der Entwicklung unterdrückt an vielen Stellen eine Methylierung der DNA die Aktivität von Genen im Gehirn. Bleibt es dabei, entwickelt sich das Denkkorgan 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.



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)

Resümee

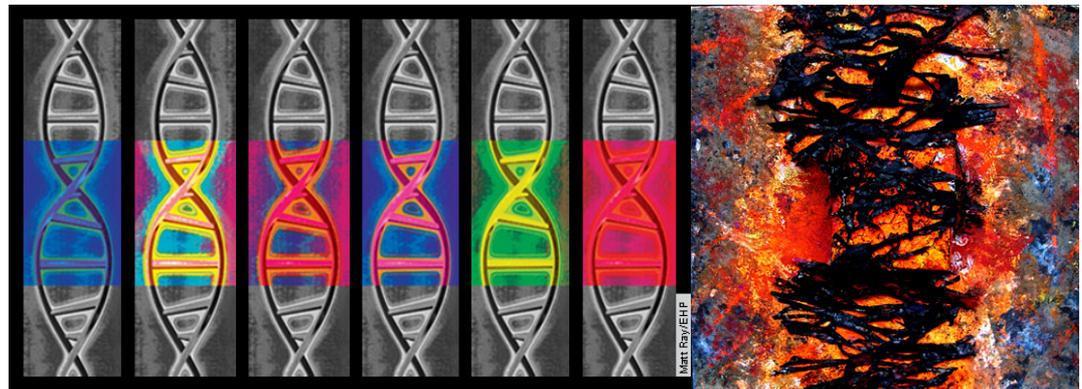
- >Die Erkenntnisse der Epigenetik unterstreichen unsere Verantwortung gegenüber nachfolgenden Generationen
- >Neue Wege der Prävention, Diagnose und Intervention >> Krankheiten im Keim ersticken
- > Gesundheitsförderung von Schwangeren (nur 3% der Mütter halten sich an empfohlene Ernährung bzw. Lebensweise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

Buchempfehlung

Peter Spork

Der zweite Code

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



© Heidrun Karlic