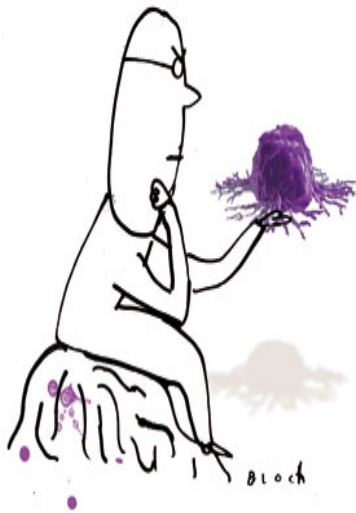


# Bedeutung von Genen und Genderaspekten in der Evolution von Krebsstammzellen



Female

Cis Female



Non(?)  
Gendered

Bi-Gendered

Trans(fe)male

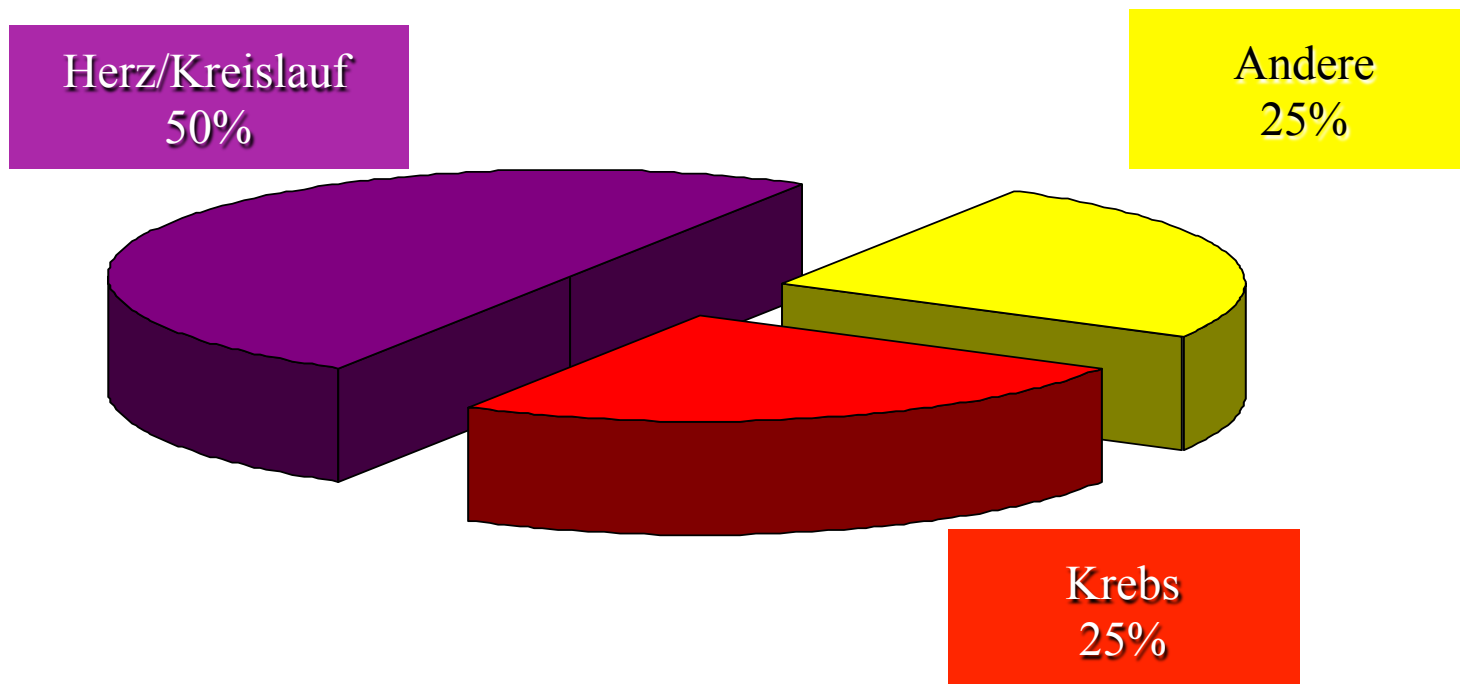


# Überblick:

- **Epidemiologische Krebsdaten**
- **Genetische und zellbiologische Grundlagen**
- **Genetische Polymorphismen**
- **Pharmakogenetik**
- **Molekulare Onkologie**
- **Molekular zielgerichtete Therapien**
- **Epigenetik, Umwelt, Lebensstil**
- **Zukunftsperspektiven**

# Epidemiologie:

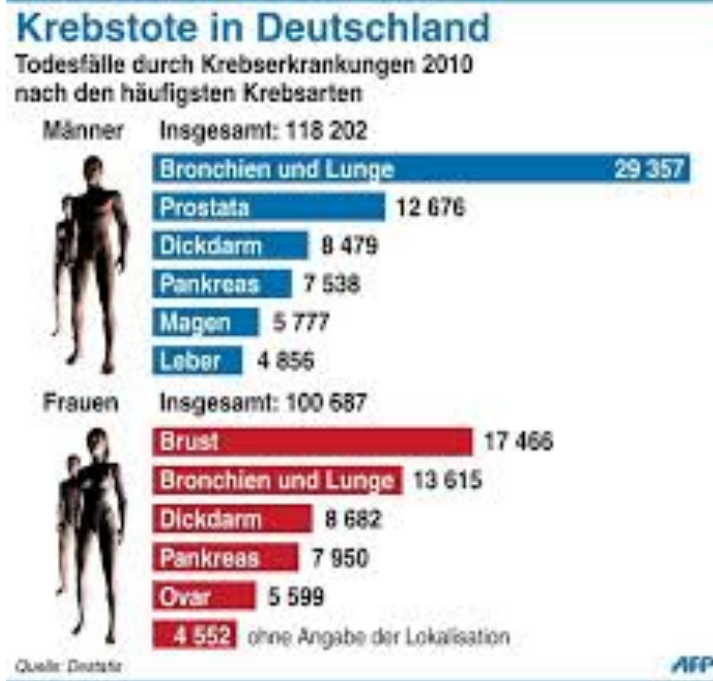
## Todesursachen - Österreich



76 000 Todesfälle /Jahr

# Epidemiologische Krebsdaten

Insgesamt erkranken weniger Frauen an Krebs als Männer, aber auch nicht-rauchende Frauen haben ein höheres Risiko für Lungenkrebs\*



Approximately 20% of women with lung cancer have never smoked versus 2–6% of nonsmoking men.

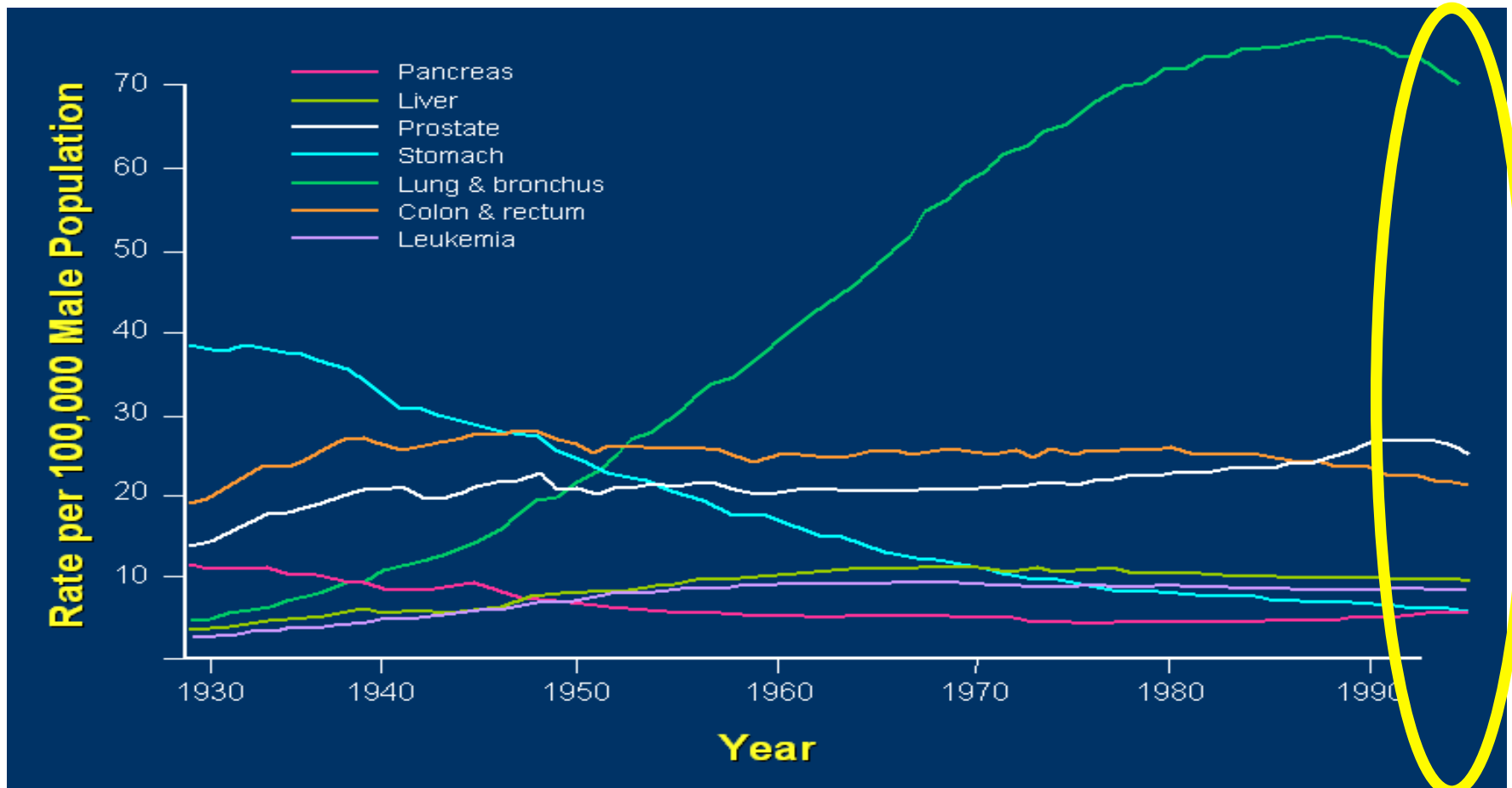
This trend is further accentuated in Asian populations, where 60–80% of women with lung cancer have never smoked, in contrast to 10–15% of nonsmoking men.

\*North and Christiani, Semin Thorac Cardiovasc Surg. Author manuscript; available in PMC Jul 1, 2014



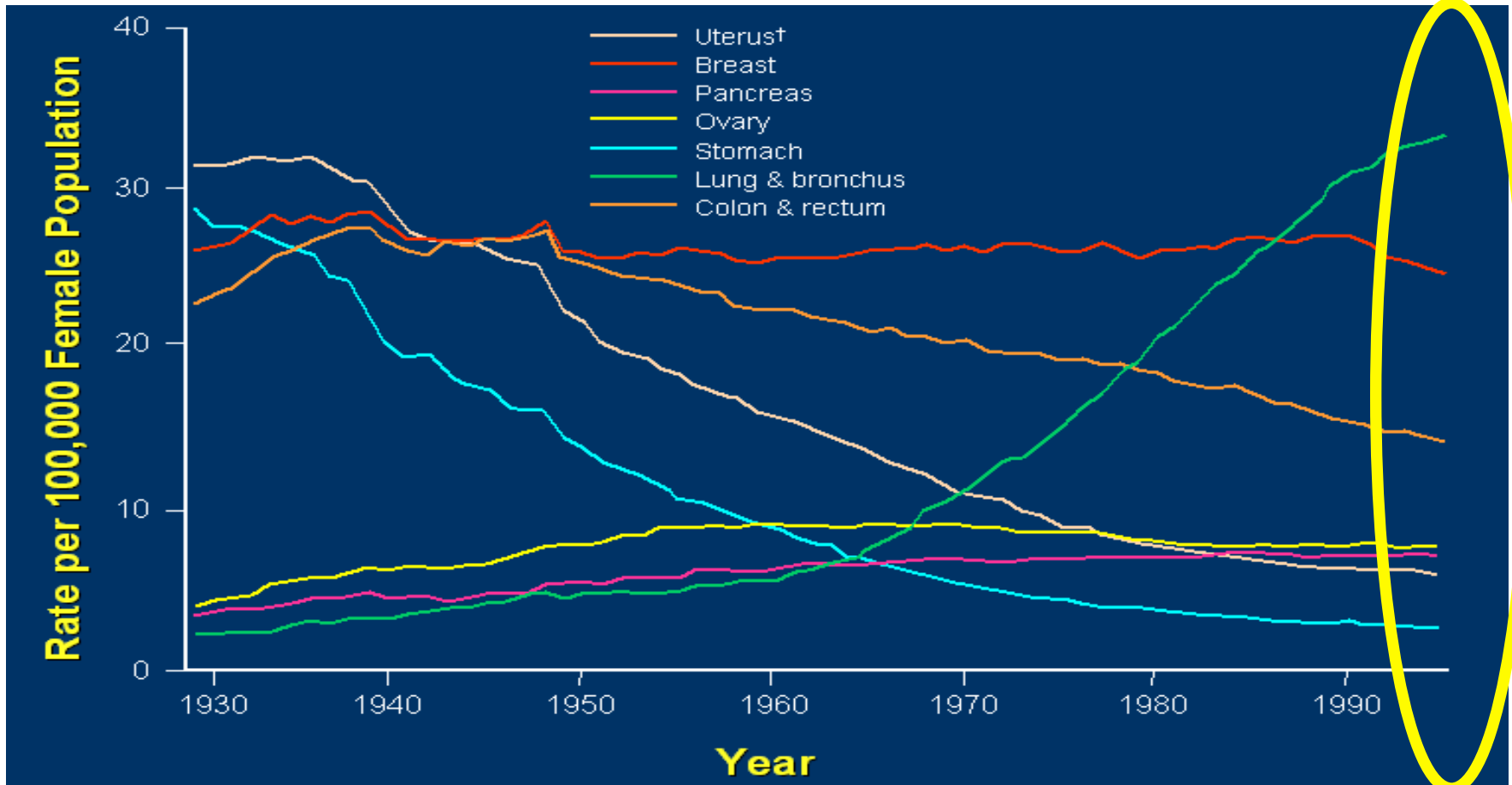
# Epidemiologie:

## KREBSTODESFÄLLE – MÄNNER weltweit



# Epidemiologie:

## KREBSTODESFÄLLE – FRAUEN weltweit



# Cancer

## Male-to-female ratio

Front Genet. 2012 Nov 28;3:268

	<b>SEER (USA)</b>	<b>IARC (world)</b>
Larynx	5.17	6.36
Hypopharynx	4.13	5.75
Kaposi sarcoma	28.7	4.87
Lip	7.16	4.25
Urinary bladder	3.92	4.12
Gall bladder and biliary tract	0.57	0.94
Anus	0.81	0.85
Thyroid	0.39	0.33

*\*SEER data from Cook et al. (2009), Siegel et al. (2012); GLOBCAN (world) data from Edgren et al. (2012). In SEER data, all ages combined, the cancer burden was higher in males than females for total cancer (male-to-female incidence rate ratio = 1.37; 95% CI = 1.37–1.38. For the world data, all sex differences were statistically significant ( $P < 0.0001$ ).*

Cancer	RISK Genes	Locus/SNP	PubMed ID
Various cancers		MDM2 (SNP309; accelerated age of diagnosis in females)	17322917
Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)		MDM2 (SNP309; accelerated age of diagnosis in females)	19837266
Childhood ALL		HLA-DRB4 (rs2395185; risk association in males only)	10397736 (Kennedy et al., unpublished data)
Childhood ALL		HLA-DRA (rs3135388), HLA-C (rs9264942; risk and protective associations in females only)	21067287
Childhood ALL		HSPA1B (rs1061581; stronger protective association in males)	20012387
Childhood ALL		IFNG (rs2069727; protective association in males only)	21067287
Childhood ALL		IRF4 (rs12203592; risk association in males only)	19897031
Childhood ALL		HFE (rs807212; protective association in males only)	19806355
Childhood ALL		CYP1A1 (rs1799814), NAT1/NAT2 (associations in females "CYP21A2/protective" and males "NAT1-NAT2/risk" only)	10953966
Childhood ALL		ARID5B (rs10994982 and rs10740055; risk association in males only)	20460642
Acute myeloblastic and lymphoblastic leukemia		NQO1 (rs1800566) and GSTT1 (deletion; stronger risk association in males)	17339179
Nasopharyngeal cancer		MICA (short tandem repeat polymorphism and deletion; increased MICA*A9 and *A5.1 frequencies in males; increased MICA/HCP5 deletion in males)	16547745; 21536588
Lung cancer		VEGF (haplotypic risk association in males only)	18223238
Lung cancer		MTHFR (risk and protective associations in females only)	15941959
Lung cancer		CYP1A1 (stronger risk association in males)	12594823
Lung cancer		GSTM1 (stronger risk association in females)	9855008
Lung cancer		Chromosome 15q25 region (rs3841324; protective association in females only)	22028403
Upper aerodigestive tract cancers		Chromosome 15q25 region (rs16969968; risk association in females only)	21335511
Colorectal cancer		GSTM1 and GSTM3 (stronger associations in males)	11408349
Colorectal cancer		APOE (risk association in females only)	12529167
Colorectal cancer		NAT2 (risk association in females only)	19107910
Pancreas cancer		NAT1 (risk association in males only)	18499698
Bladder cancer		SULT1A1 (rs9282861; stronger protective association in females)	14643027

## From: Front Genet. 2012 Nov 28;3:268

Trait	PubMed ID
Transcriptional sexual dimorphism in preimplantation embryos due to lack of X chromosome inactivation at that stage	20501630; 21339284
Greater fetal growth rate and higher birth weight in males	8300805; 17344203
Higher endothelin-1 blood levels in males	8439117
Higher gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) levels in females	10620630
Higher leptin levels in females from birth to adulthood	12105281
Higher iron stores in males	21161013
Immunologic functions are stronger in females	517475; 6228595
Immunomodulatory effects of vitamin D(3) are stronger in females than in males	20855882
Gene expression level differences in autosomal as well as sex chromosome genes	10620630; 11641384; 15177028; 15851067; 16469768; 16825664; 17646949; 19190082; 18974276; 20142440; 21858147; 22434084; 19190082; 18156105
Long-range transcriptional regulatory elements associated with chromatin structure (correlating with sex-specific gene expression levels)	20876297
Higher methylation levels in males	17851693
Overall higher recombination rates in female germ cells (except at the telomeres of chromosomes where male recombination rates are higher)	9718341
Differences in alternative splicing	20009012
Higher level of DNA damage in males	12297147
Higher <i>in vitro</i> gamma-ray-induced chromatid breaks in males	10856961
Lower DNA repair capacity in females	11058619; 19065660; 18845243; 12917198; 20022891
Higher baseline micronucleus or micronucleated binucleate cell frequency in females	11170240; 9729354
Higher CYP1A1 expression and DNA adduct levels in the lung of female smokers	16557573
Higher lipid peroxidation in females	12142263

# Gene vs Hormone

- **XY** hat ein höheres Krebs-Risiko als **XX**
- ABER:
- Tierversuche haben gezeigt, dass eine Östrogengabe dieses Risiko kompensieren bzw. umkehren kann:
- **XY + Östrogen = selbes Risiko wie XX**

## Estrogens

*Overall:* enhanced immune response

Enhanced antibody-mediated responses to exogenous antigens

Enhanced T-cell cytotoxicity

Increased cytokine and chemokine levels (including increased interferon-gamma production)

Decreased IL-6 production

Enhanced antigen presenting cell activation

Stronger innate immune responses by promoting the differentiation of IFN-gamma-producing killer dendritic cells or by up-regulation of inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production

## Androgens

*Overall:* diminished immune response

Decreased antibody production

Decreased T-cell proliferation

Alteration of cytokine profile of activated T-cells to decrease inflammation (including decreased interferon-gamma production)

Increased IL-6 and IL-10 production

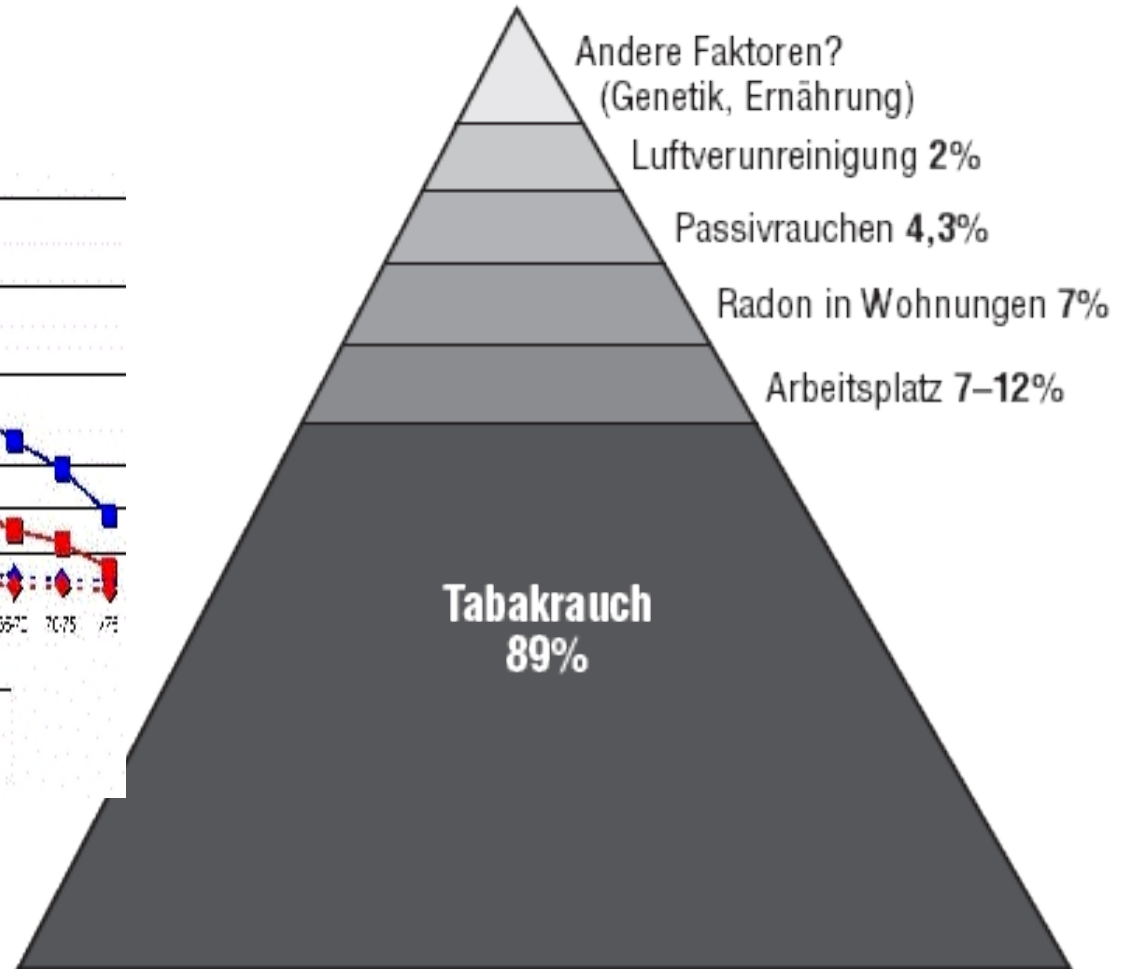
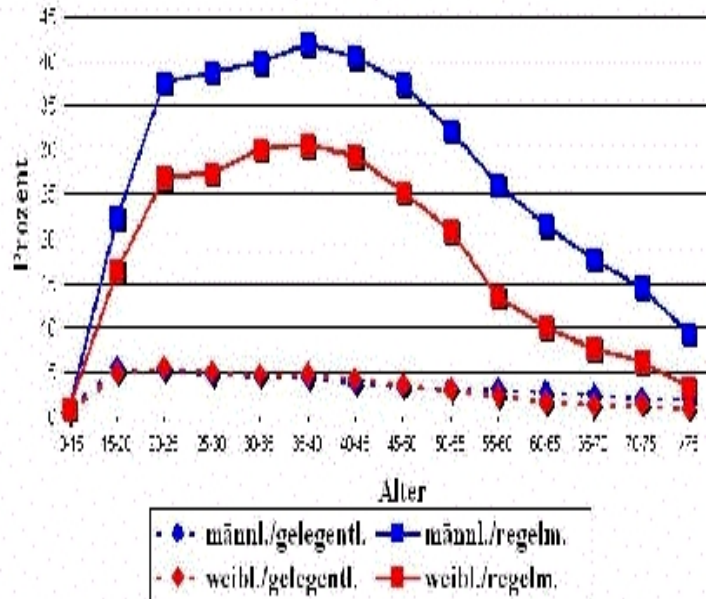
Decreased MHC class II antigen expression on antigen presenting cells

Reduced inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production

Front Genet. 2012 Nov 28;3:268

*\*Reviewed in Olsen and Kovacs (1996), Martin (2000), Lin et al. (2010), Ghazeeri et al. (2011), Karpuzoglu and Zouali (2011), Klein (2012), Pennell et al. (2012).*

# Risikofaktoren



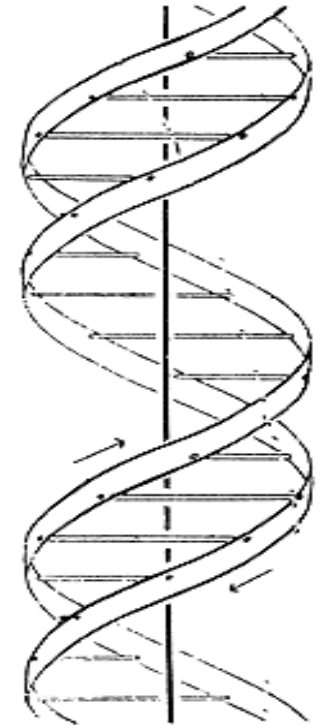
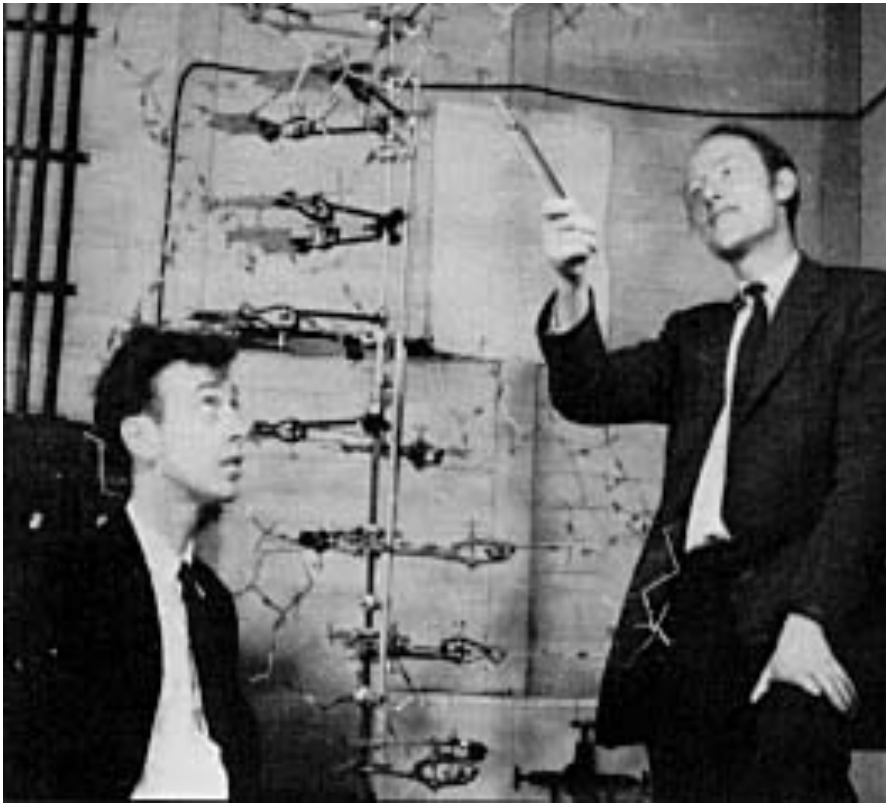


# Genetische und epigenetische Grundlagen



## Genetische Grundlagen:

“We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (DNA). This structure has novel features which are of considerable biological interest.”

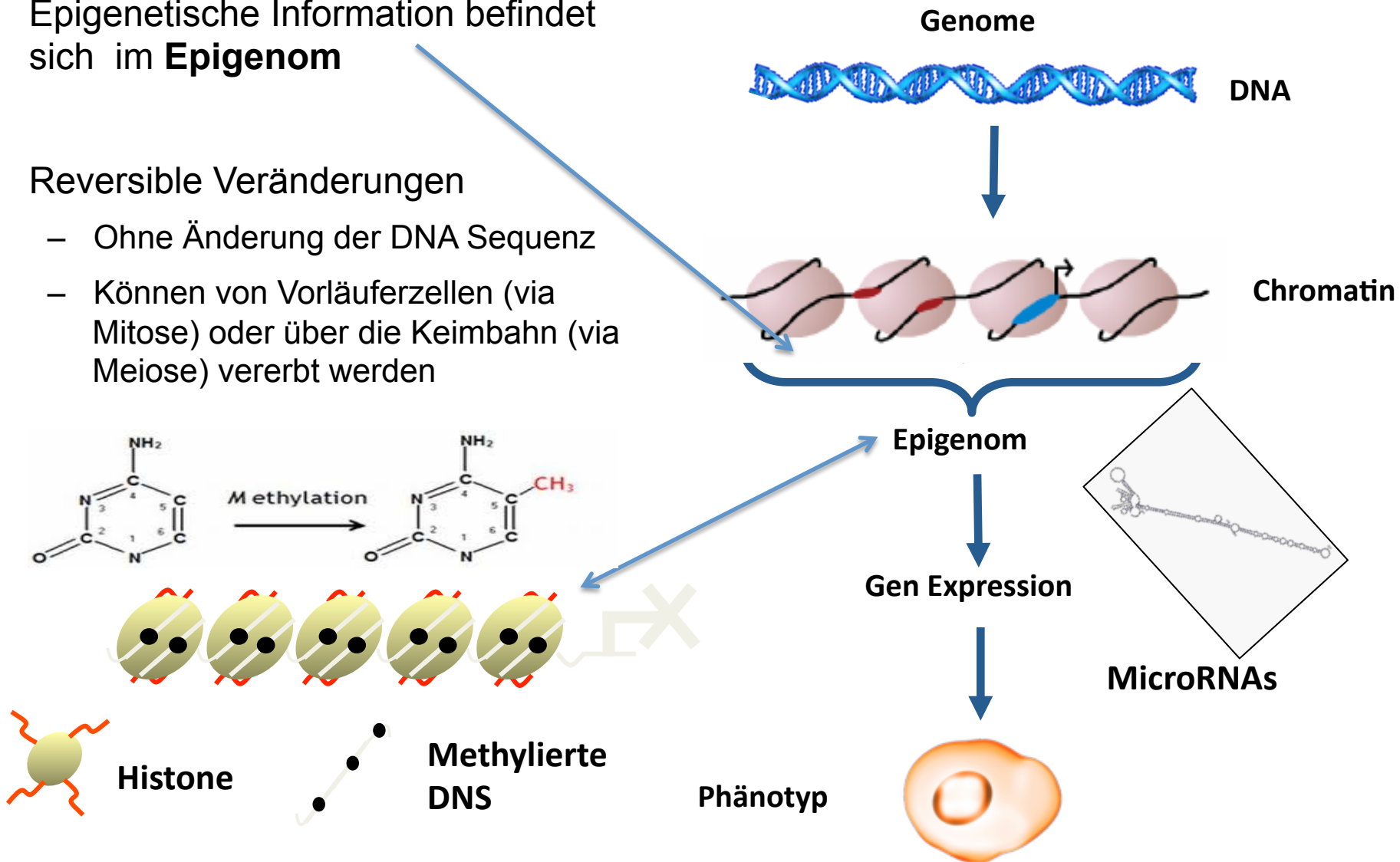


This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate—sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

James Watson and Francis Crick, *Nature*, April 2, 1953

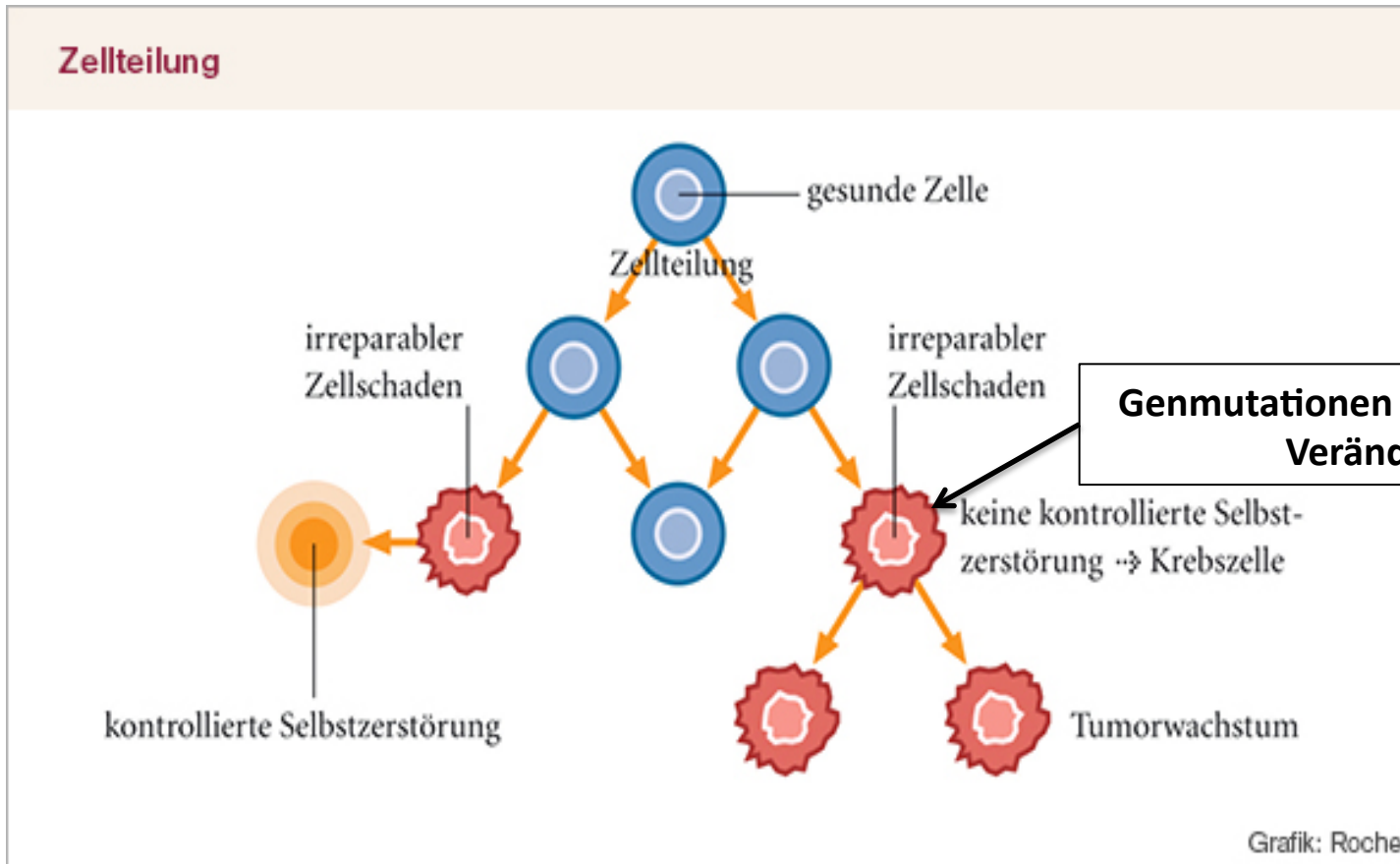
# • Wie werden Gene epigenetisch aktiviert bzw. inaktiviert?

- 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

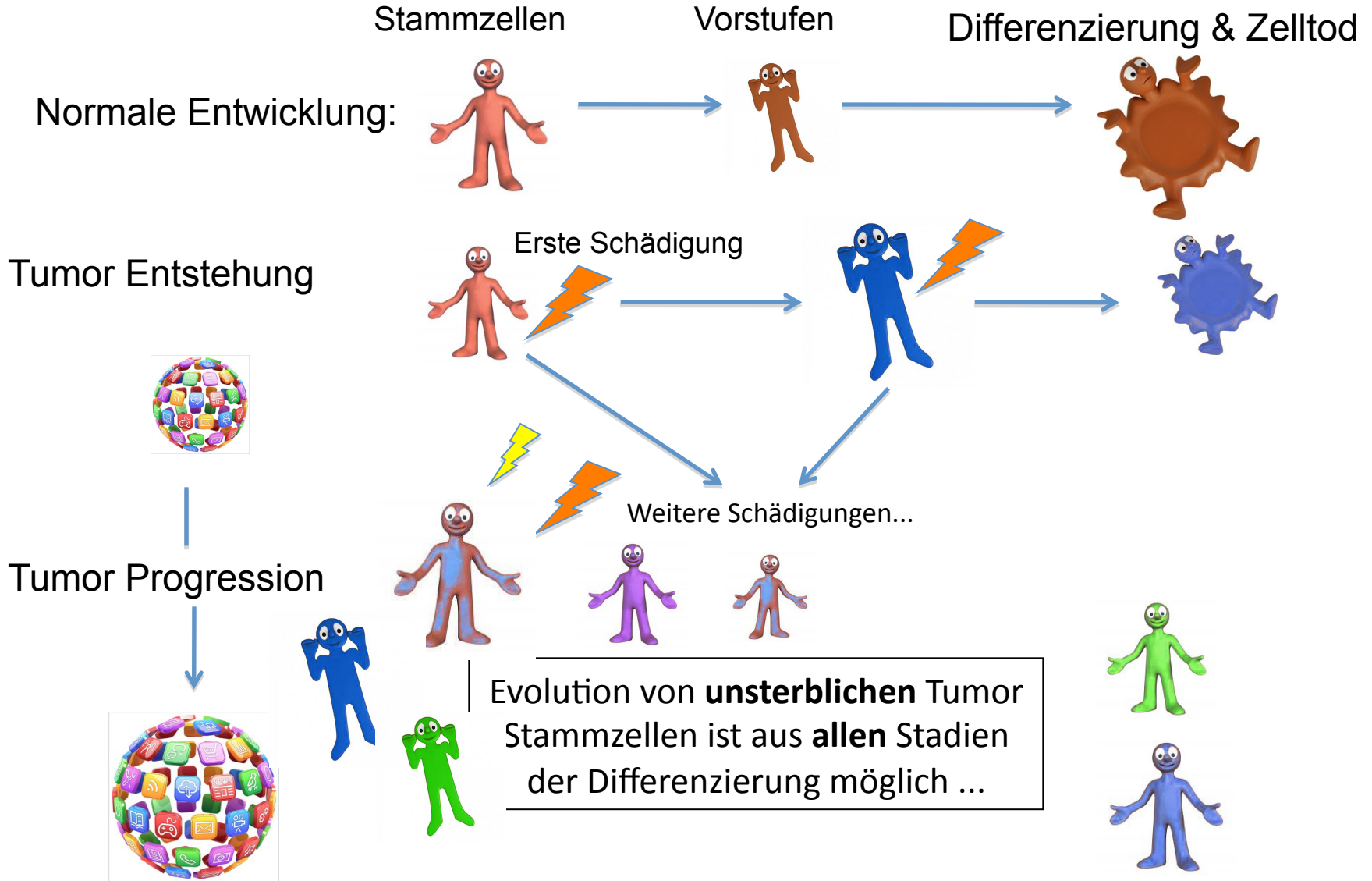


# Genmutationen und epigenetische Veränderungen können Krebs erzeugen

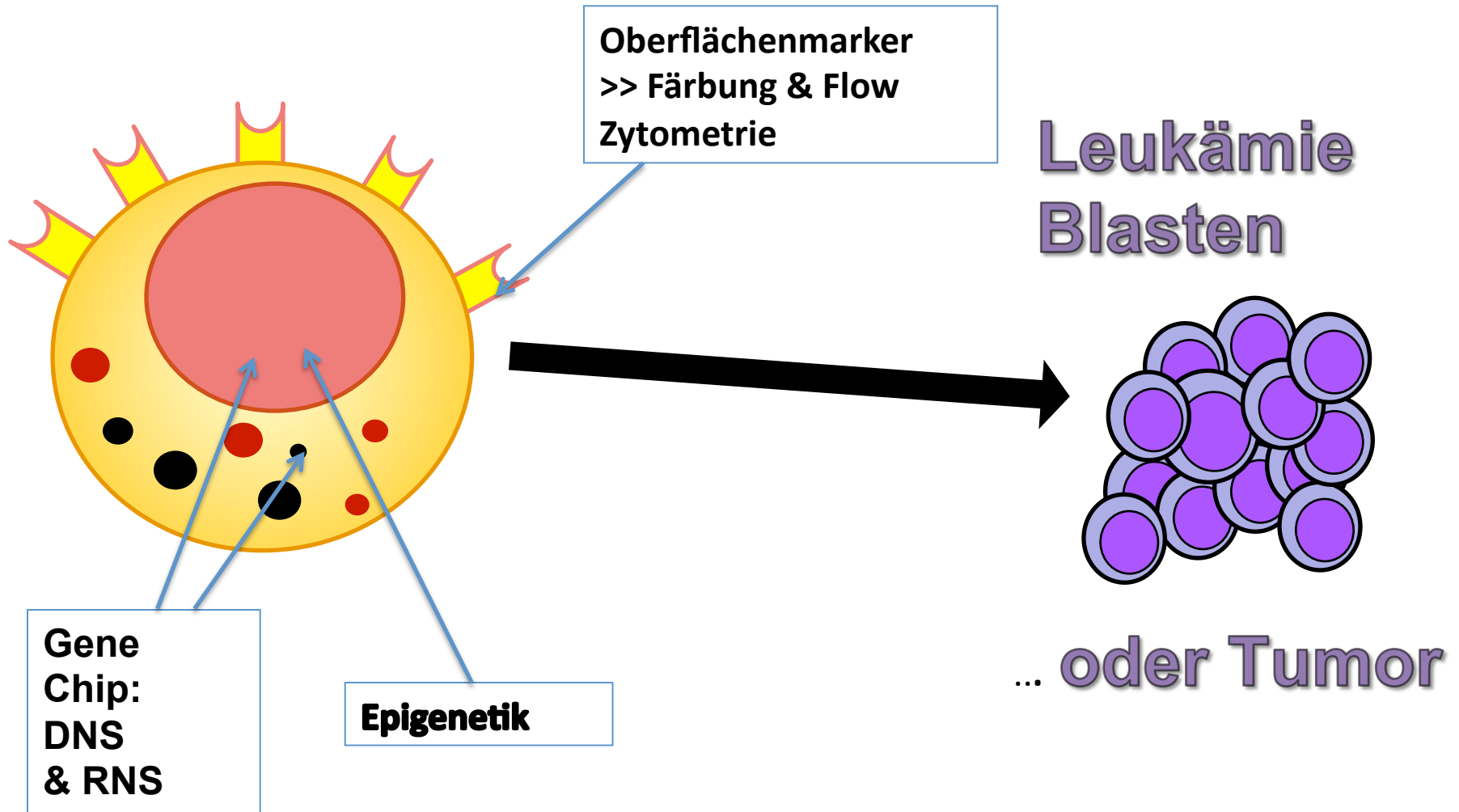
**Krankheit der Gene:** Gene, die nach einer Mutation ein unkontrolliertes Wachstum von Zellen auslösen können, heißen Onkogene.



# Wie entstehen Krebs Stammzellen?

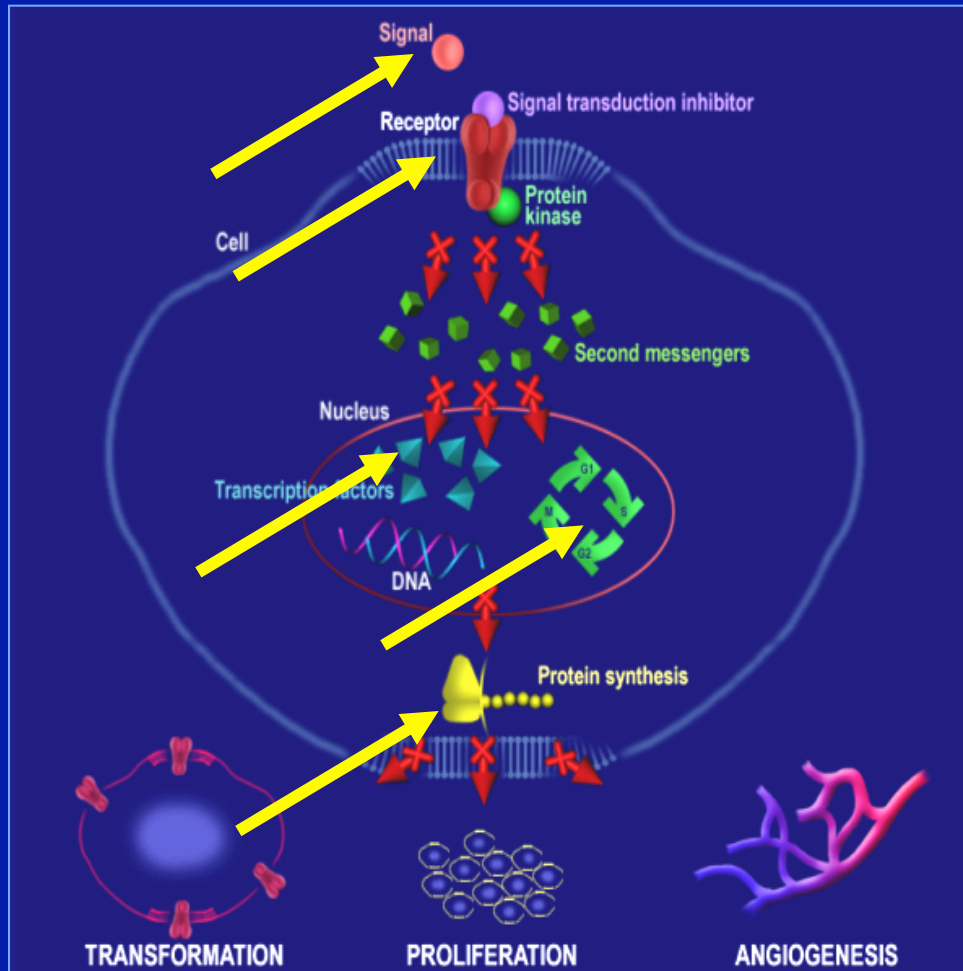


# Wie werden Krebs- oder Leukämienstammzellen charakterisiert ?





# Molekulare Onkologie:



SIGNAL → Angiogenese

OBERFÄCHENREZEPTOR -  
SIGNALKASKADE

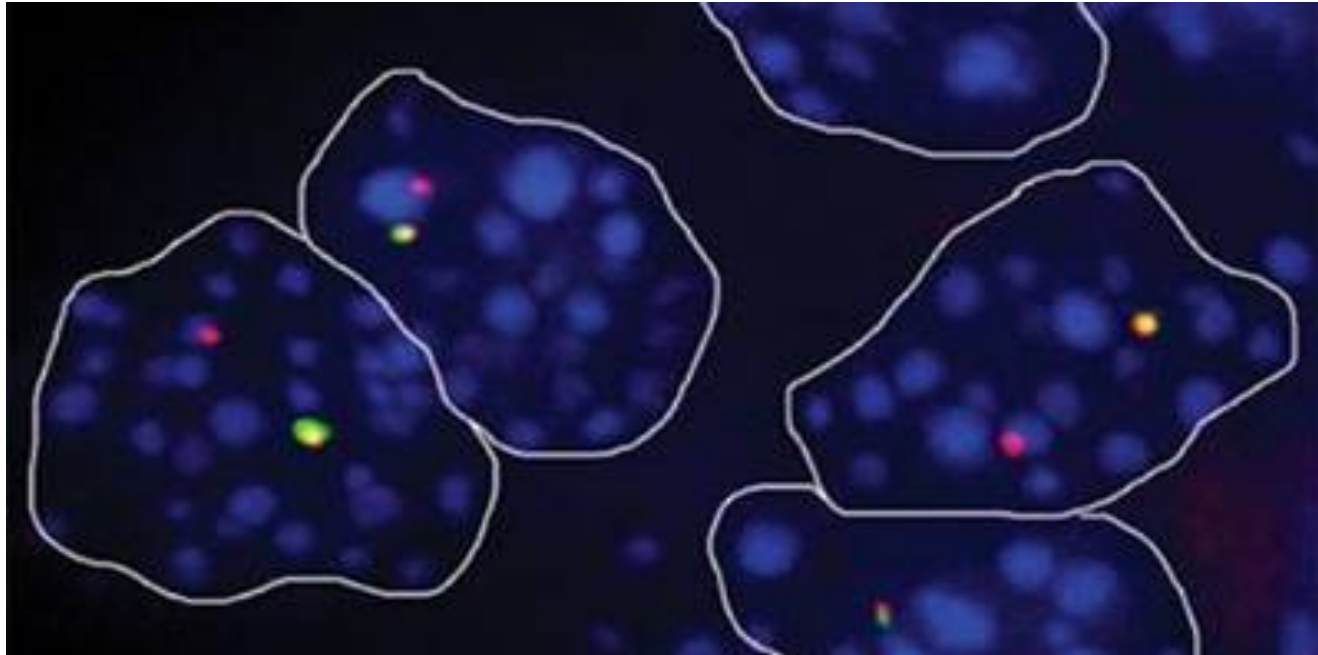
→ Epidermal Growth Factor  
Receptor  
→ HER 2 / neu Rezeptor

ZELLKERNREZEPTOR  
SIGNALKASKADE

→ Epidermal Growth Factor  
Receptor  
→ Tyrosinkinase

ZELLZYKLUS

PROTEINSYNTHESE

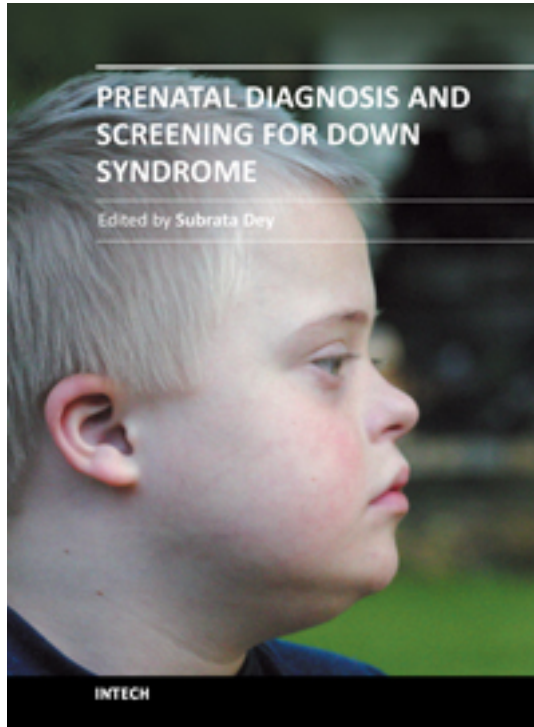


Each nucleus contains two copies of each gene (nuclei outlined in purple, DNA for individual genes labeled in red). In general, these copies are used equally, but occasionally the cell chooses to use just one (seen here in yellow/green). [Cold Spring Harbor Laboratory CSHL]

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



**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

# Vererbare Dispositionen...

## Genetische Polymorphismen

- Veränderungen in der genetischen Information (**genetische Disposition**)
- Mehr als **1%** in der Bevölkerung
- Jeder Mensch (außer eineiige Zwillinge) hat eine individuelle und **einmalige** Basensequenz
- Am häufigsten sind Einzelnukleotidveränderungen (**SNPs**)
- Die meisten sind stumme Genmutationen (**nicht funktionell**)

## Klinische Konsequenz:

# Funktionelle Polymorphismen

- Beeinflussung der Krankheits(**Krebs**)anfälligkeit  
(genetische Epidemiologie)
- Beeinflussung der Medikamenten(**Krebs**)therapie  
(Pharmakogenetik)

## Definitionen:

# PHARMAKOGENETIK

- **Pharmakogenetik:**

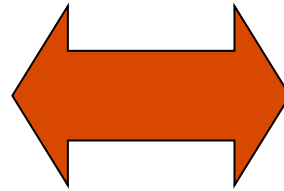
- Individuell unterschiedliche Medikamentenwirkung
- in Abhängigkeit von der genetischen Disposition

## Definitionen:

# PHARMAKOGENETIK

### •Pharmakogenetik:

- Individuell unterschiedliche Medikamentenwirkung
- in Abhängigkeit von der genetischen Disposition



### •Pharmakogenomik:

- Anwendung der kompletten Genominformation zur
- Entwicklung neuer Medikamente

# Pharmakogenetik:

## Hauptprobleme der Medikamententherapie

### Fehlende Wirksamkeit (Non-Responder)

#### „Anti-Krebs“ Medikamente:

- Zytostatika 40-70%
- Hormontherapien 20-50%
- Molekular zielgerichtete Therapeutika 30-60%

#### Kardiovaskuläre Medikamente:

- ACE-Inhibitoren 10-30%
- Statine (HMG-CoAR-I) 10-60%

#### Antidepressiva:

- SSRI (selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) 10-25%

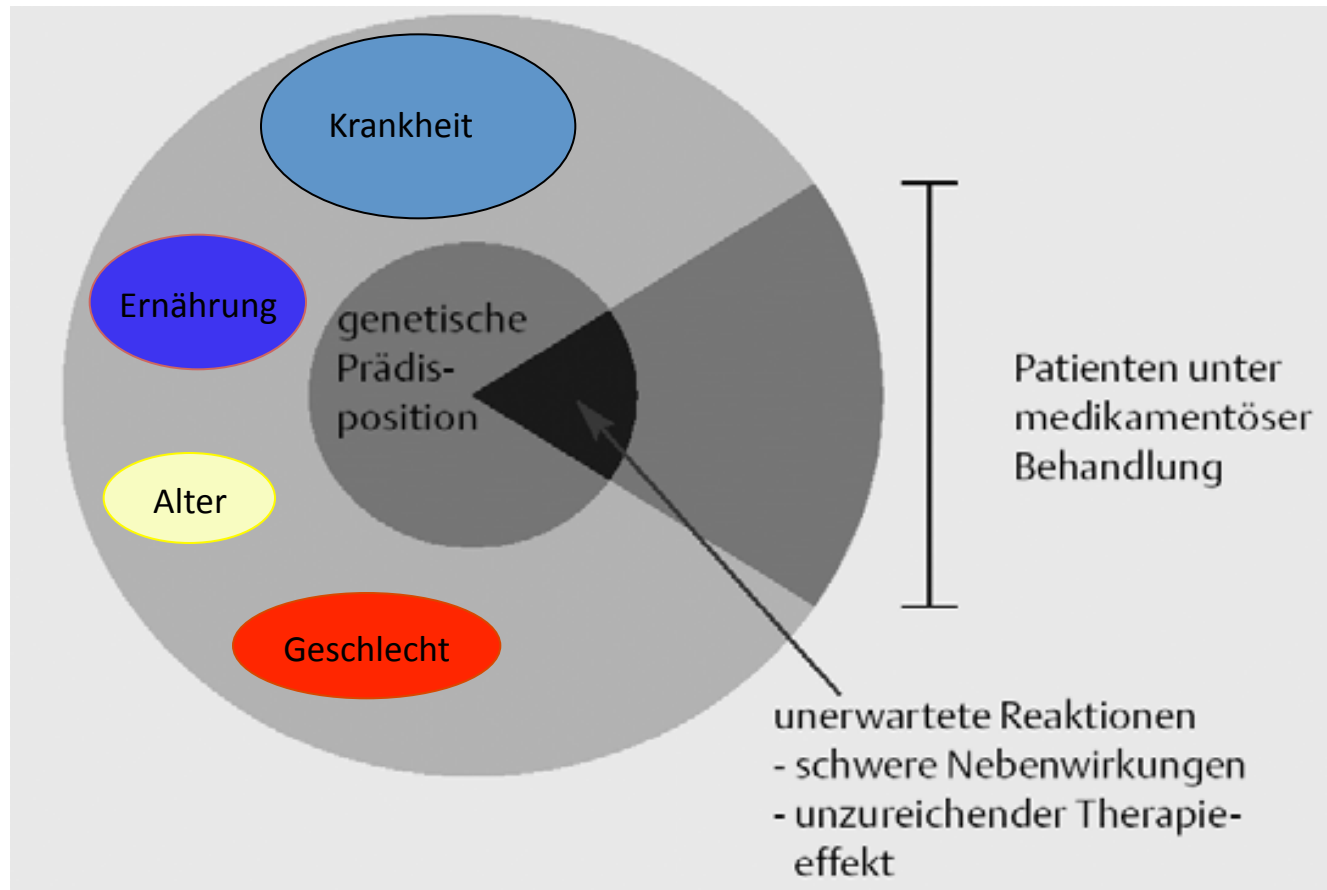
### Nebenwirkungen (ADR, adverse drug reactions)

Sachgemäßer Gebrauch, Dosierung, kein Missbrauch:

- Deutschland: 16.000 Todesfälle jährlich

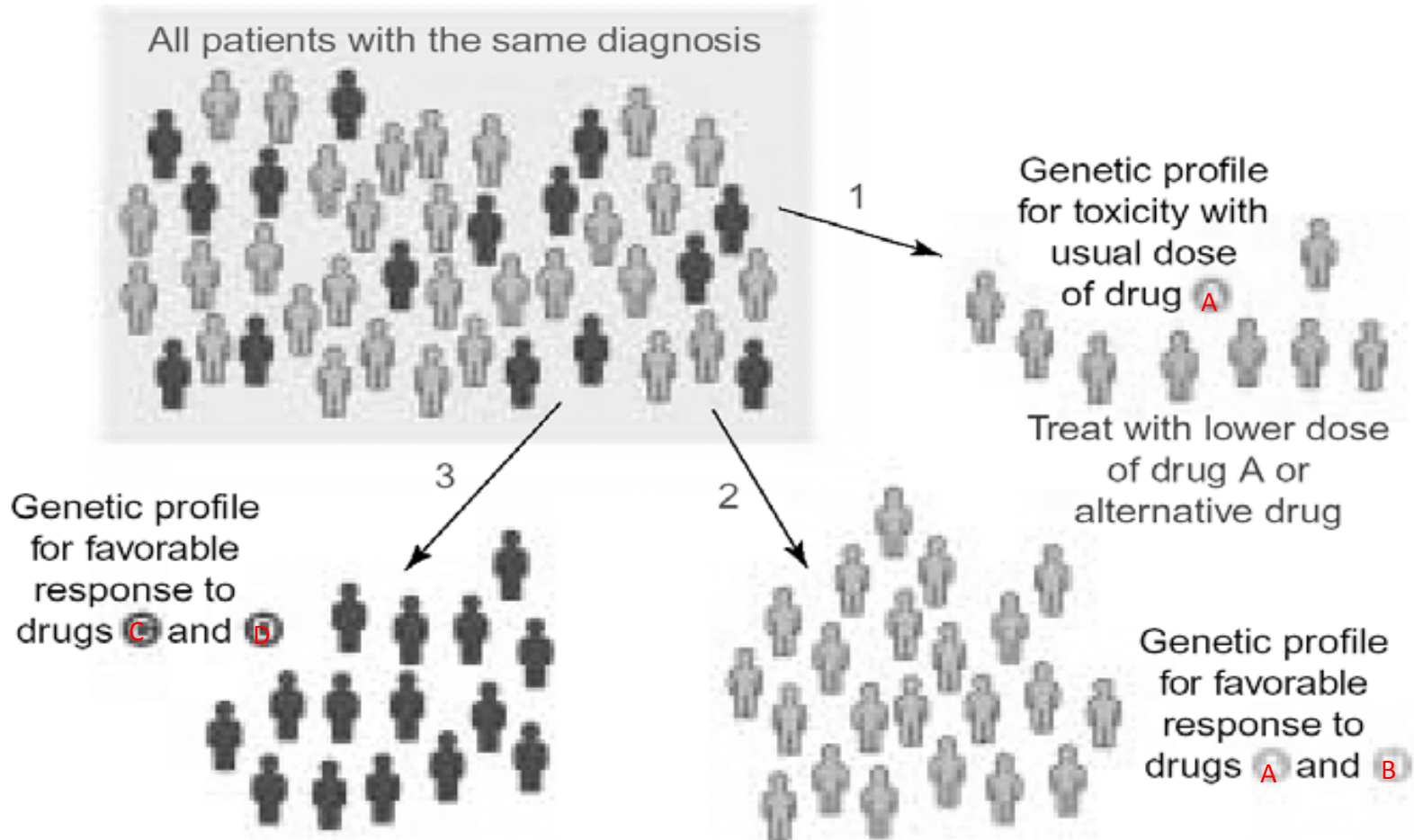
# Pharmakogenetik:

## Variabilität der Medikamentenwirkung



# Pharmakogenetik:

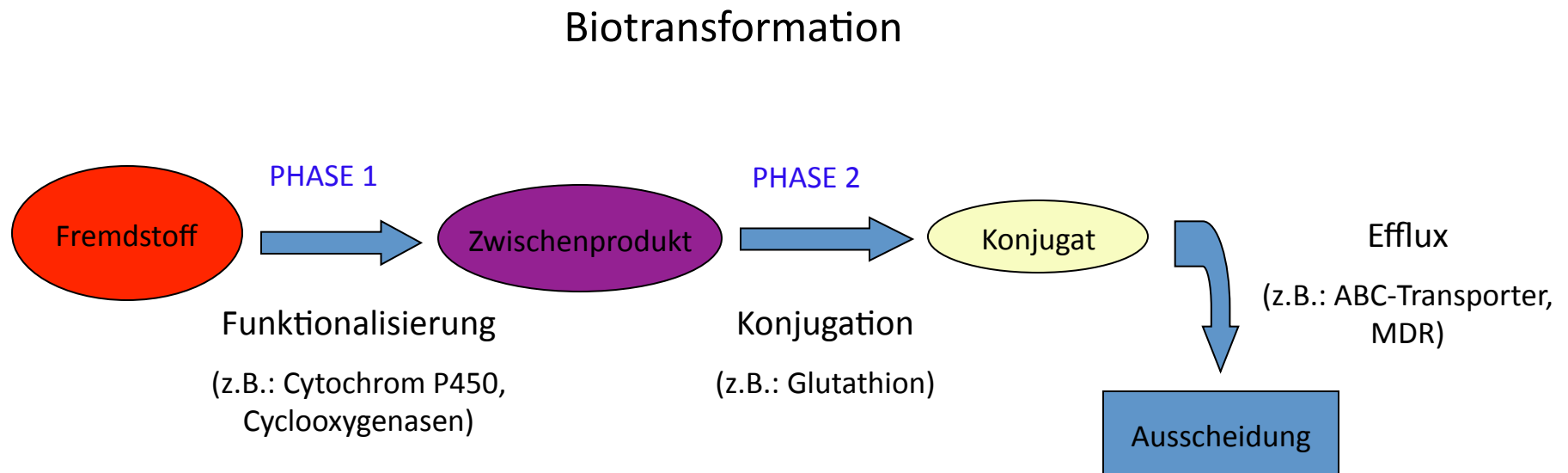
## Subklassifizierung von Patienten hinsichtlich der Medikamentenwirkung





# Pharmakogenetik:

## Phase 1, Phase 2 und Efflux-Mechanismen

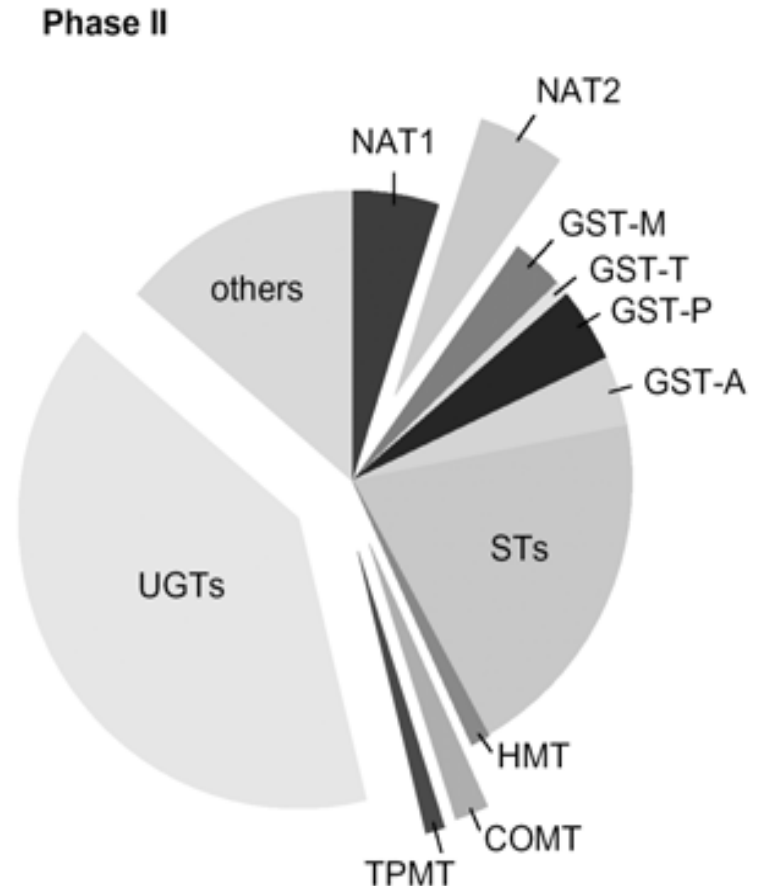
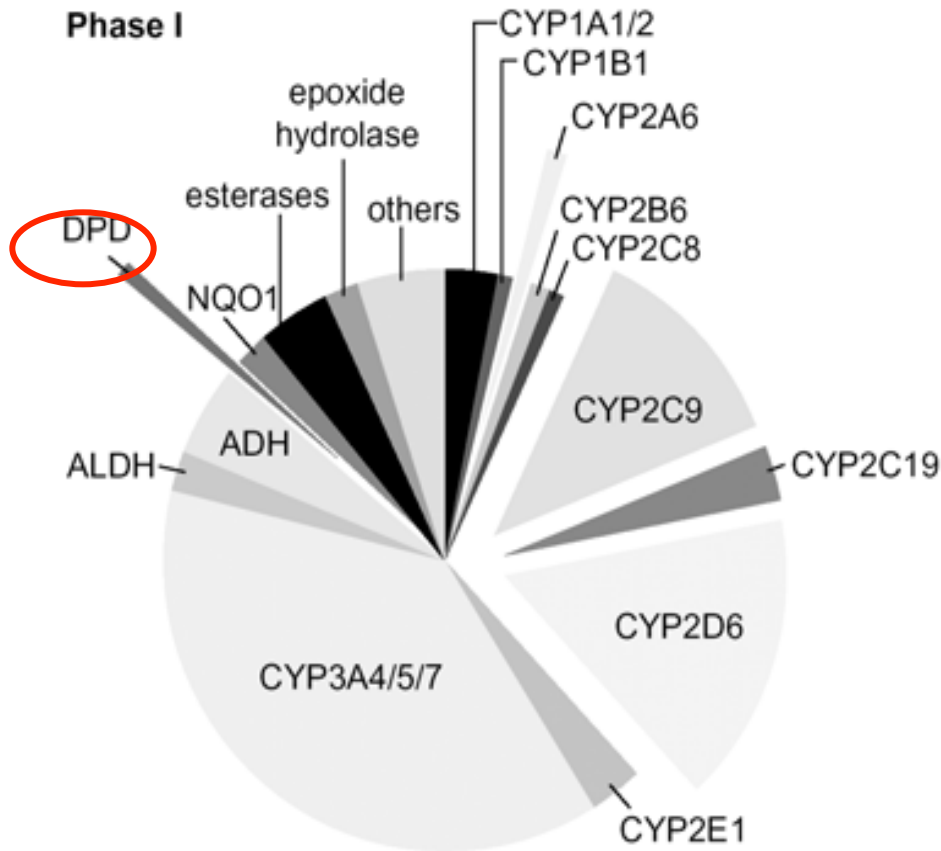


# Pharmakogenetik:

## Klinisch relevante Polymorphismen in Phase 1, 2

Enzymes responsible for modification of functional groups

Conjugation with endogenous substituents



ADH, alcohol dehydrogenase; ALDH, aldehyde dehydrogenase; CYP, cytochrome P450; DPD, dihydropyrimidine dehydrogenase; NQO1, NADPH:quinone oxidoreductase or DT diaphorase; COMT, catechol O-methyltransferase; GST, glutathione S-transferase; HMT, histamine methyltransferase; NAT, N-acetyltransferase; STs, sulfotransferases; TPMT, thiopurine methyltransferase; UGTs, uridine 5'-triphosphate glucuronosyltransferases.

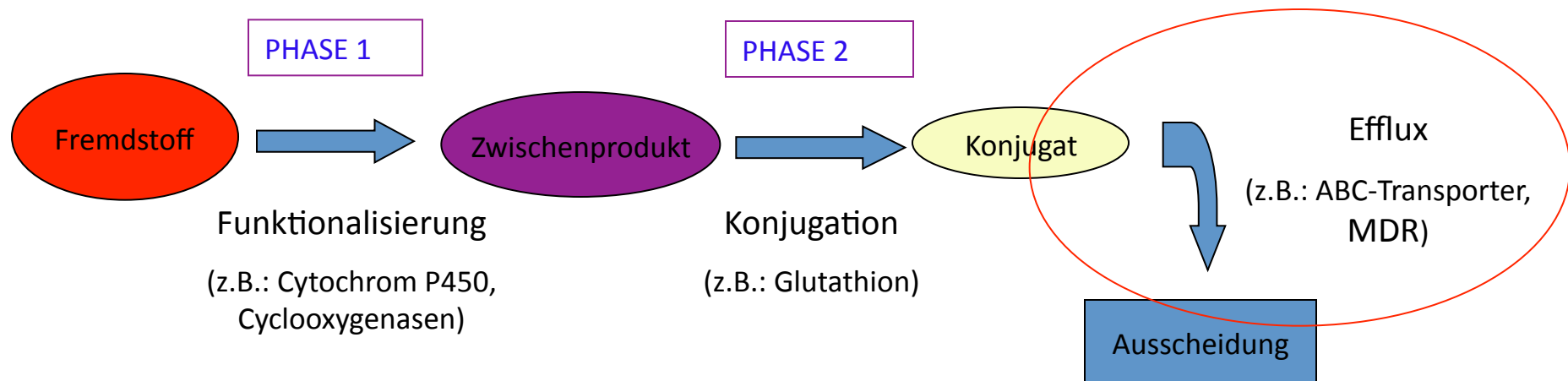
# Pharmakogenetik:

Die MDR Gene sind bei Frauen eher aktiv, weil sie von Androgenen unterdrückt werden

( Drug Metab Dispos. Jan 2009; 37(1): 203–210)

Hohe Expression in

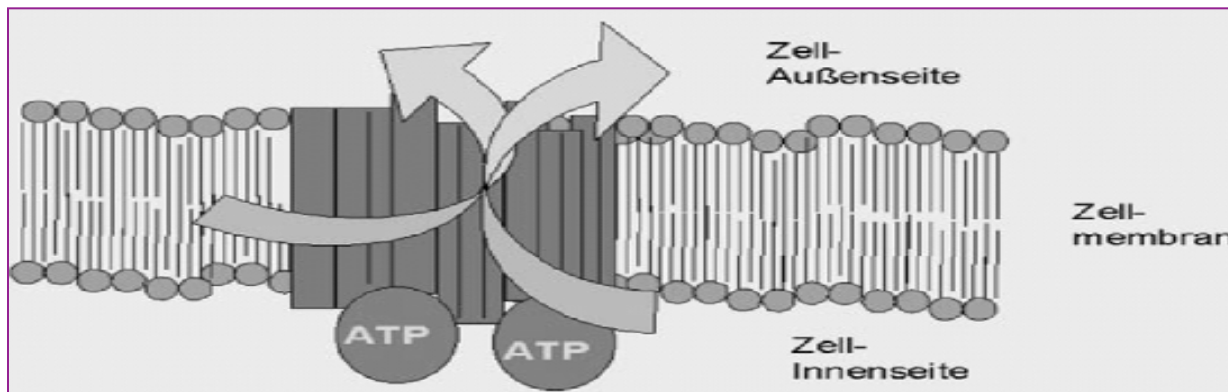
- Tumorgeweben
- Organen mit Ausscheidungsfunktion



# Pharmakogenetik:

## Funktion: Medikamenten-Transporter MDR1 (multi-drug resistance)

- 15 funktionelle MDR1 Genpolymorphismen bekannt
- Transport von zytotoxischen Substanzen aus Zellen



# Pharmakogenetik:

## MDR1 Polymorphismen und Medikamentenwirkung

### Anti-Krebsmittel:

Topotecan, Tamoxifen, Mitoxantrone, Paclitaxel

### Immunsuppressiva:

Cyclosporin A, Tacrolimus

### Analgetika:

Morphine

### Antibiotika:

Cefotetan, Cefazolin

### Antiallergika:

Terfenadine

### Ca<sup>2+</sup>-Blocker:

Diltiazem, Verapamil, Nicardipine

### Herzmittel:

Digoxin, Amiodarone, Quinidine

### ZNS-Medikamente:

Fluphenazine, Trifluoperazine, Phenytoin, Ondansetron

### HIV-Protease-Inhibitoren:

Indinavir, Ritonavir, Saquinavir

# GENETIK & EPIGENETIK

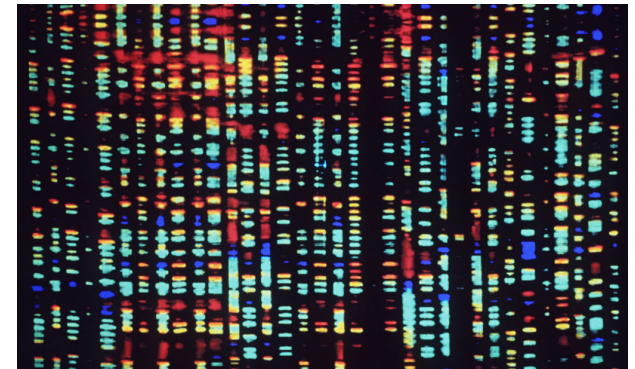
- Die klassische Genetik konzentrierte sich auf „Gene“, das sind DNA-Abschnitte mit spezifischen Informationen: **Bauanleitungen für Proteine. Die stellen zwei Prozent unseres Genoms.** Das ist in voller Länge seit 2000 sequenziert, aber die Funktion der restlichen 98 Prozent zeigt sich erst allmählich: 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.**

# 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.“

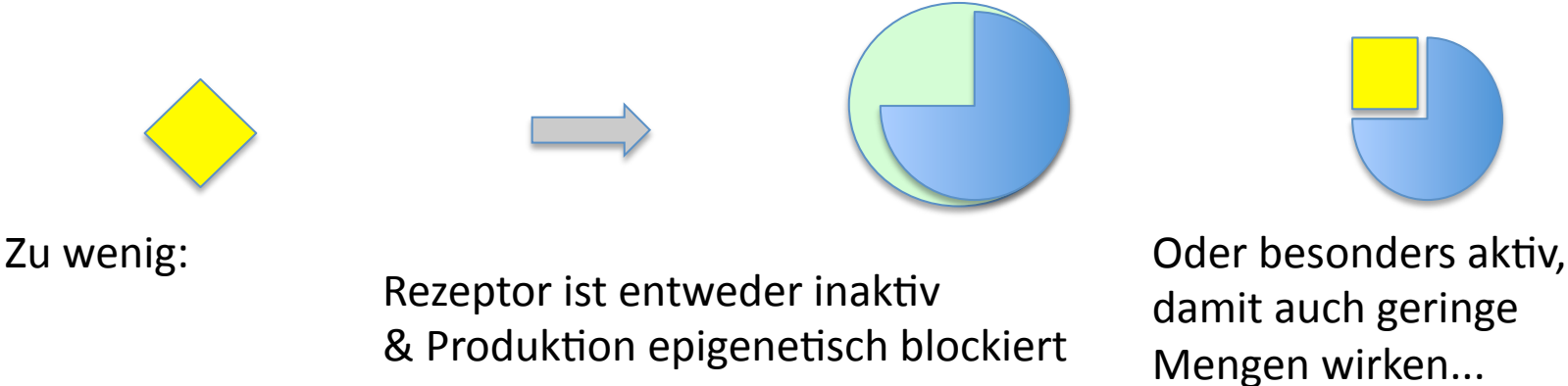
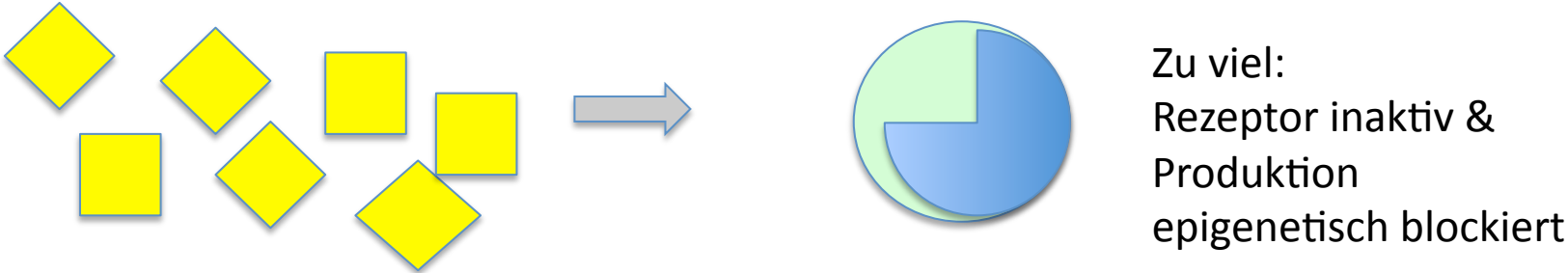
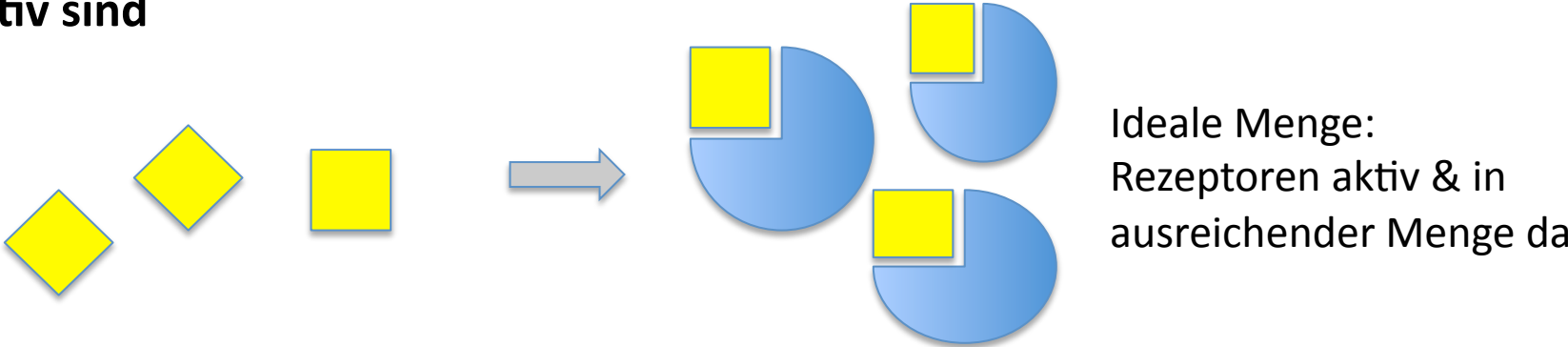


© Spektrum Verlag



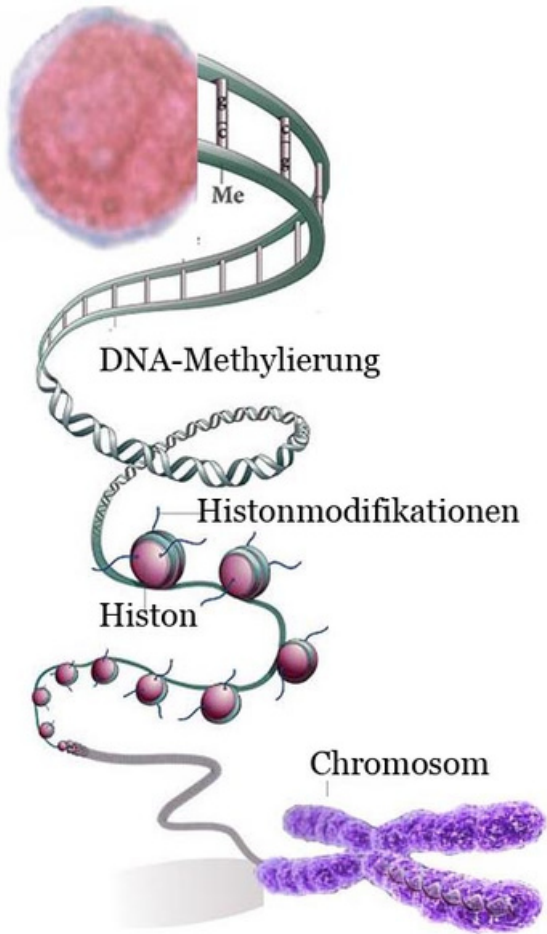
© APA

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

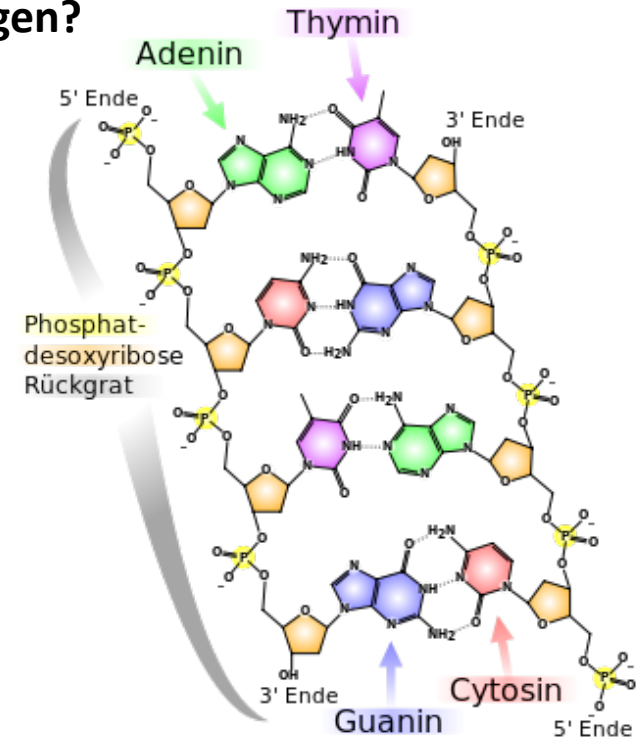




# Wie kann die Inaktivierung erfolgen?



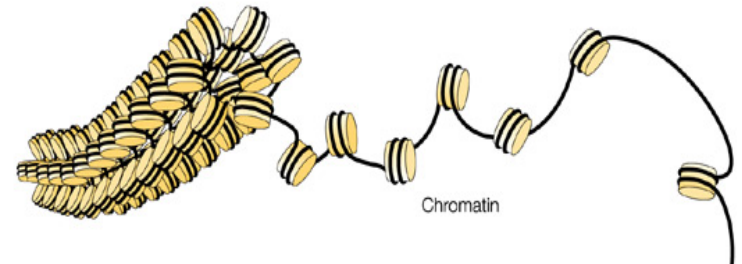
**Methylierung** kann die DNA-“Schrift” **abdecken**



Histone sind dafür verantwortlich, wie dicht die Information aufgerollt ist

**Männer:** mehr Chromosomen-Translokationen

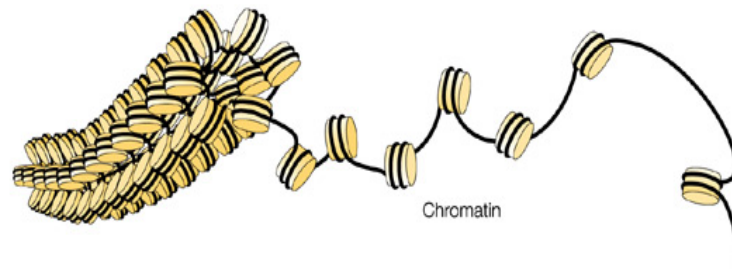
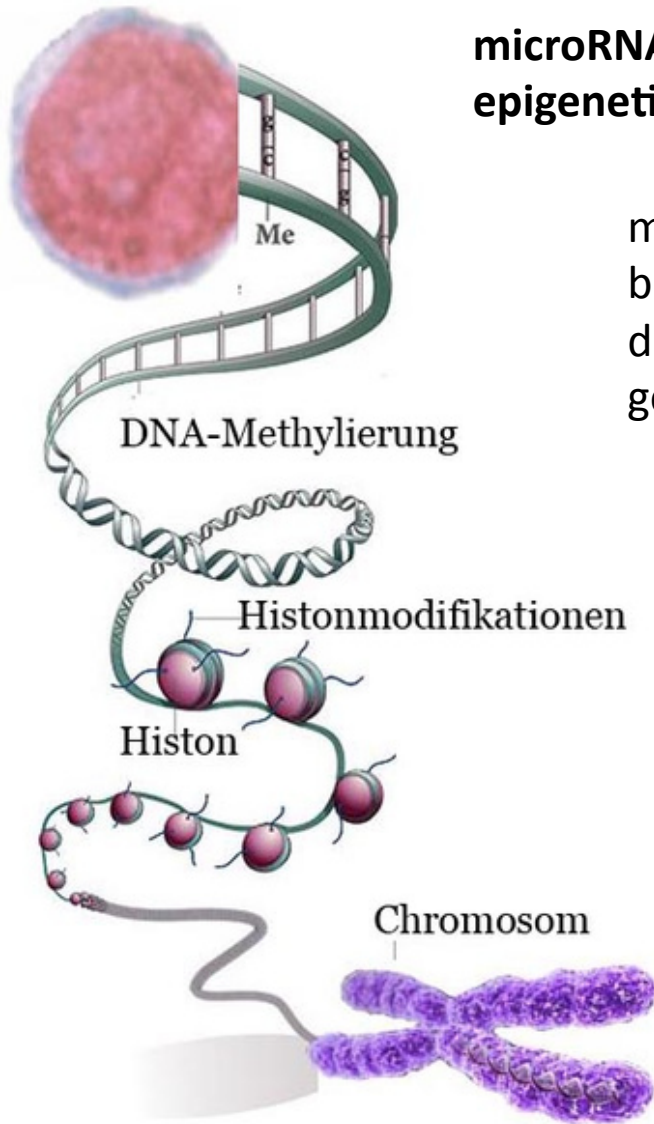
**Frauen:** mehr Deletionen



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

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

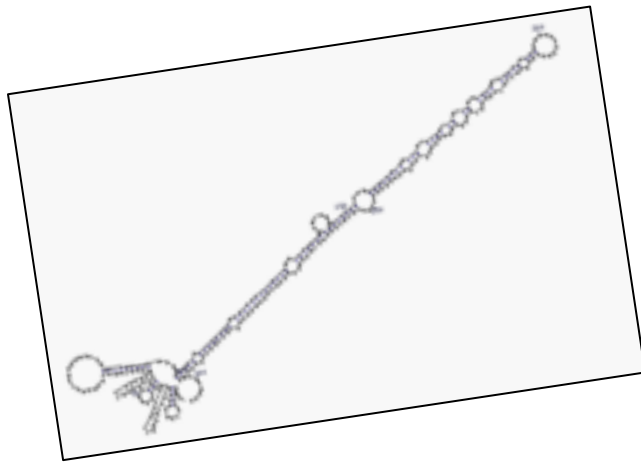
microRNAs **wurden 1993** erstmals beschrieben, Lee RC et al.: Cell 75(5), 843ff  
der Name microRNA wurde jedoch erst 2001 geprägt (von G. Ruvkun, Science. 294:797ff)

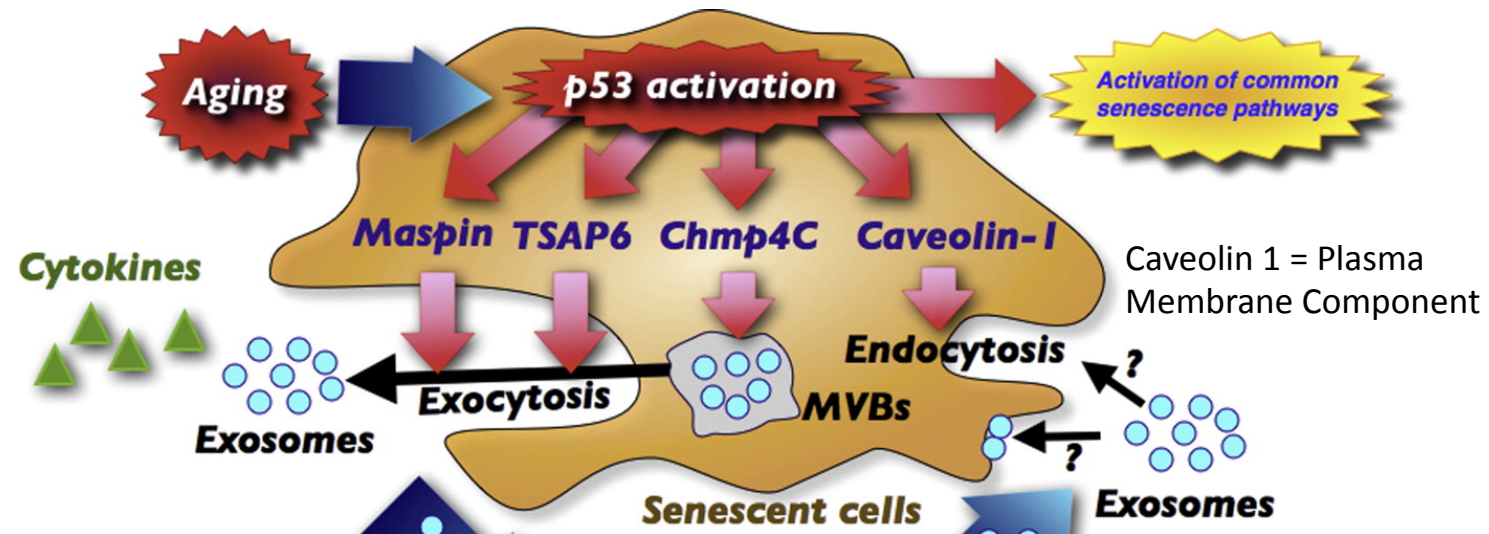


**MicroRNA-137 promoter methylation in oral rinses from patients with squamous cell carcinoma of the head and neck is associated with gender and body mass index**

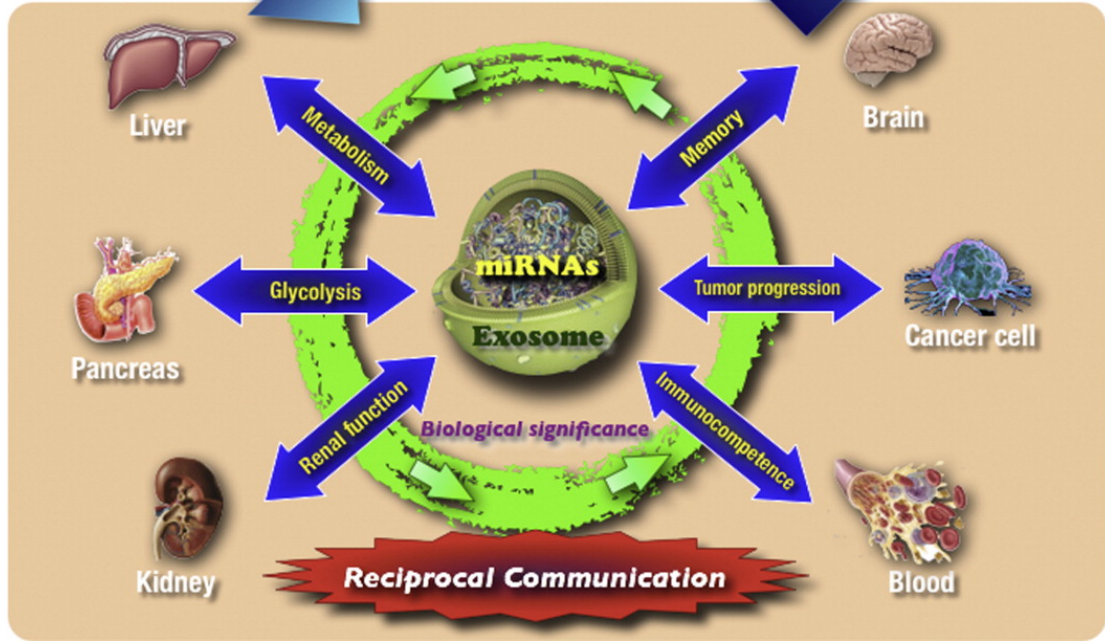
Langevin SM et al, Carcinogenesis 2010 Vol 31 p864-870

- >> **higher risk in female gender**
- & inverse correlation with body mass index**
- >> **BMI 25-30 hat das geringste Krebs-Risiko**





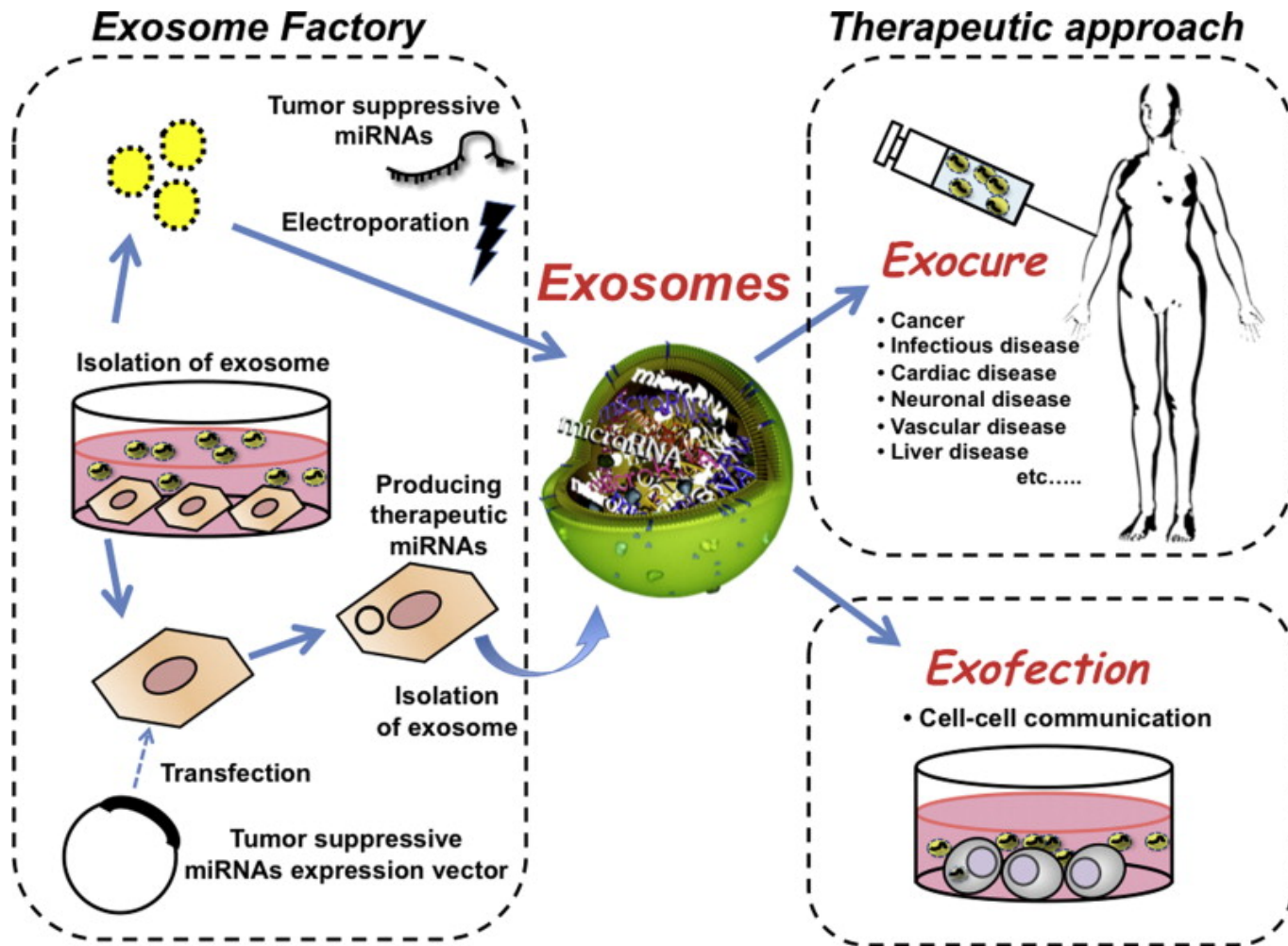
miRNAs können in Vesikeln (Exosomen) durch den ganzen Organismus transportiert werden...



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



# Therapeutischer Einsatz von Exosomen...

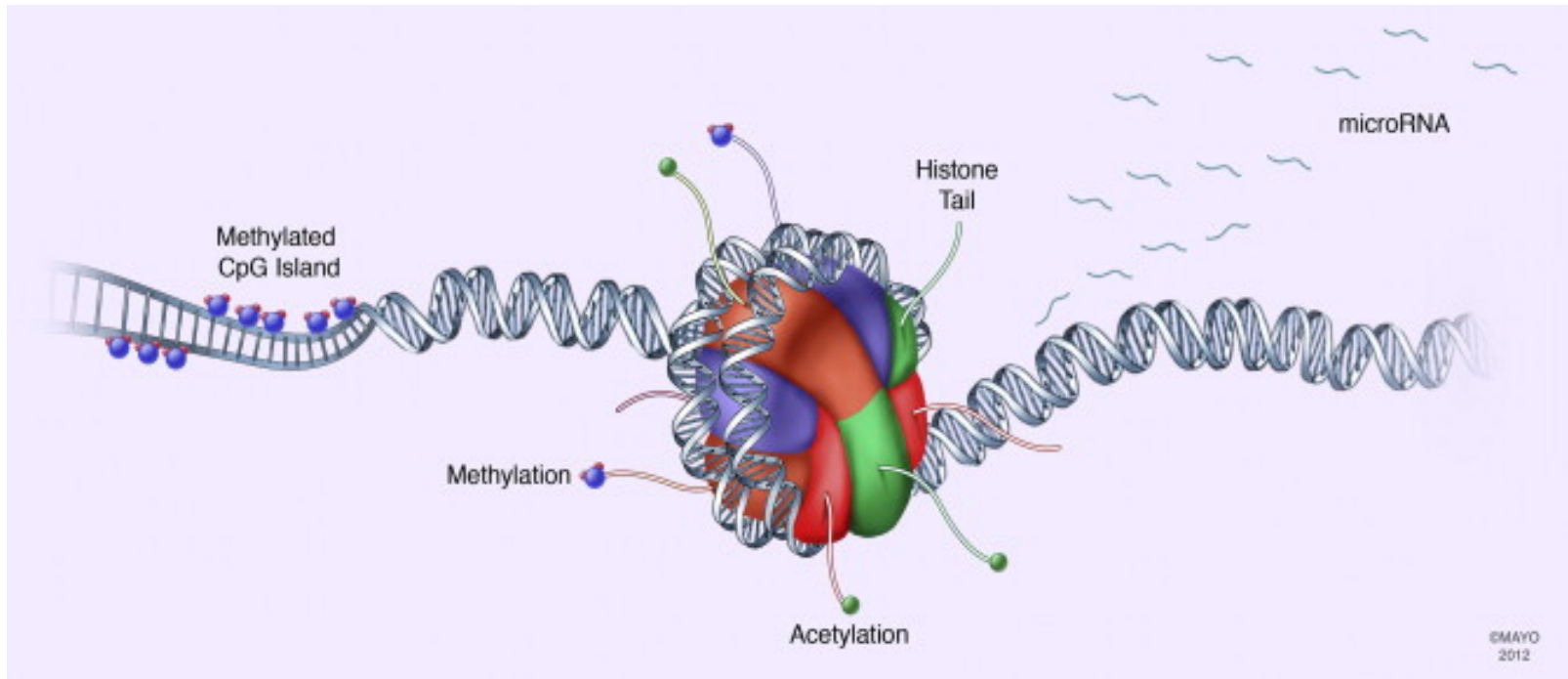


## Micro RNAs als neuer Ansatz zur Brustkrebstherapie

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

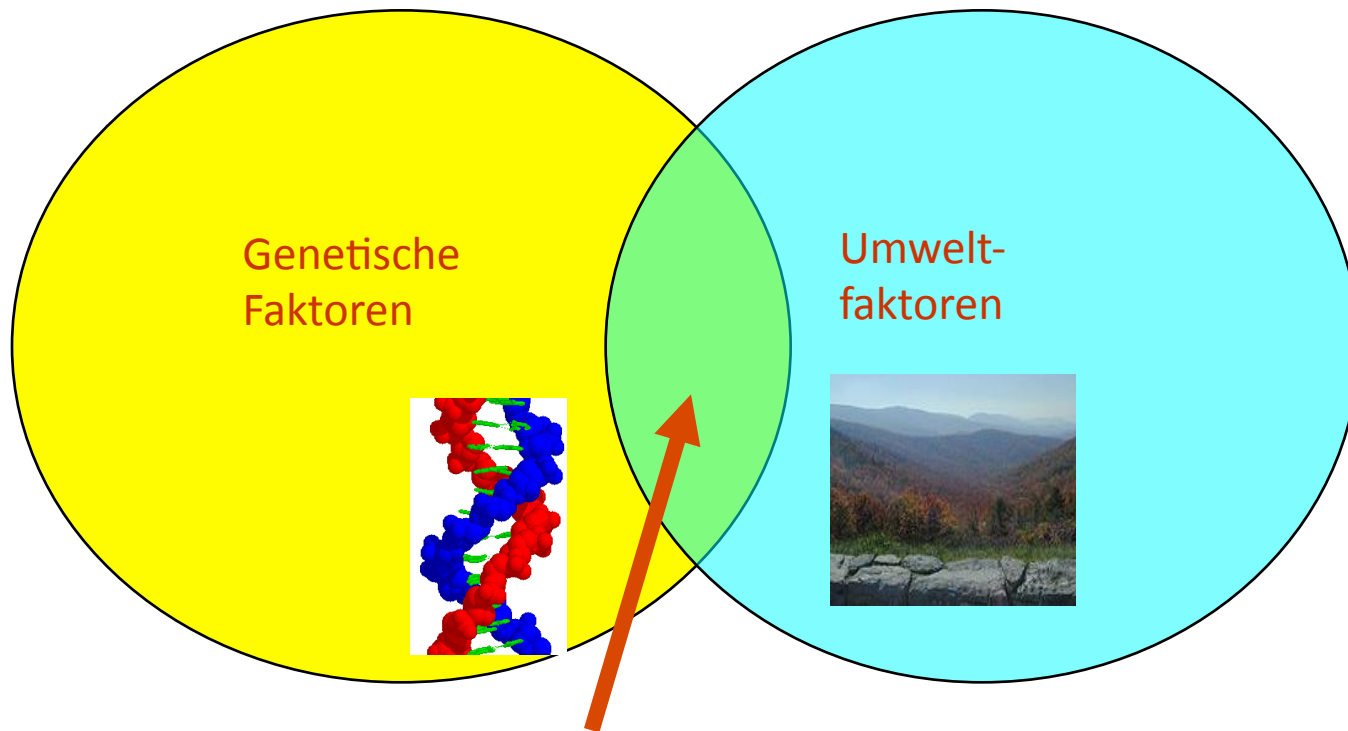
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.005>

- **Umweltgifte**

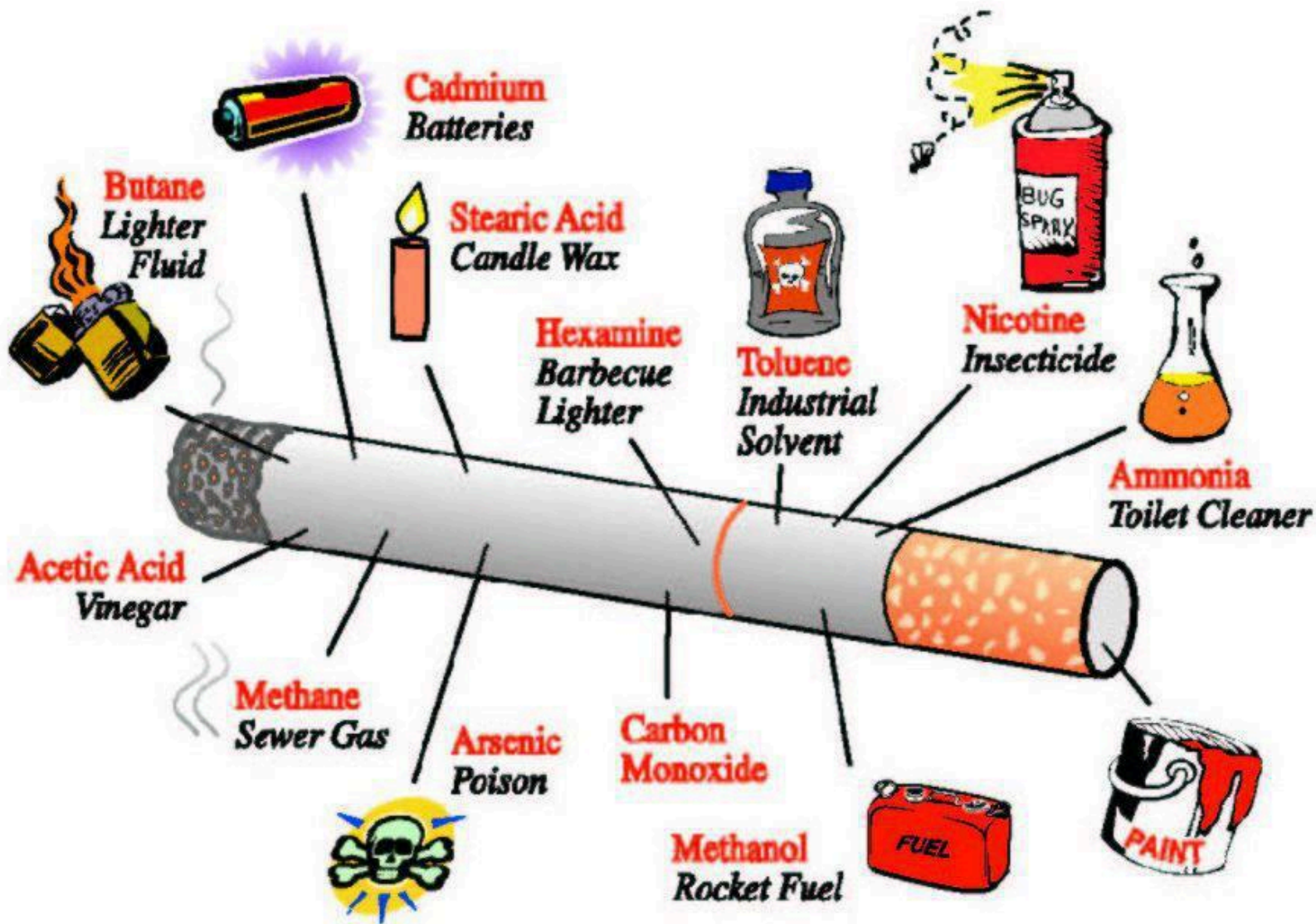




Krebs ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung bei der die genetische Komponente eine fundamentale Rolle spielt

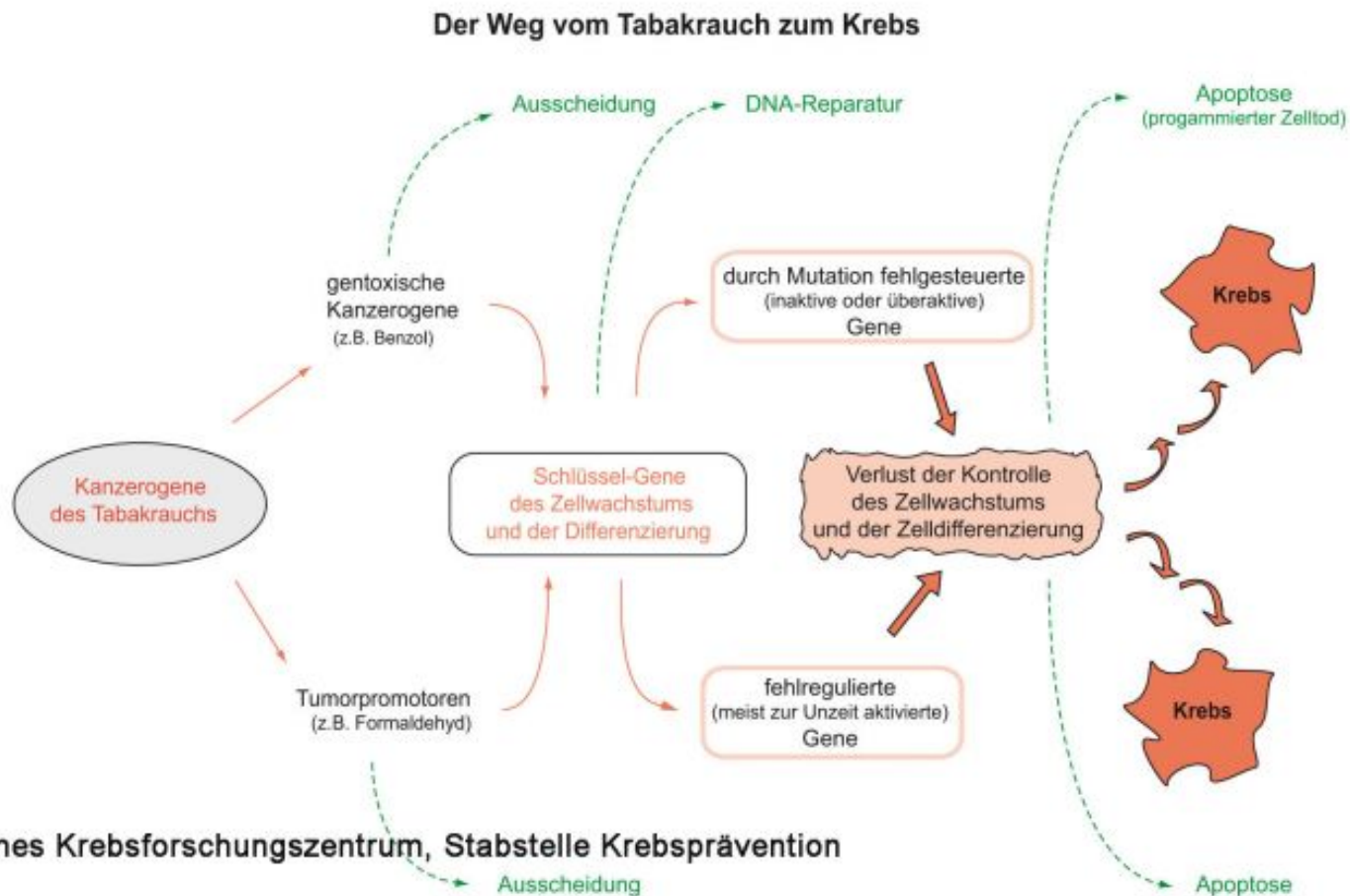


Hochrisikokonstellation

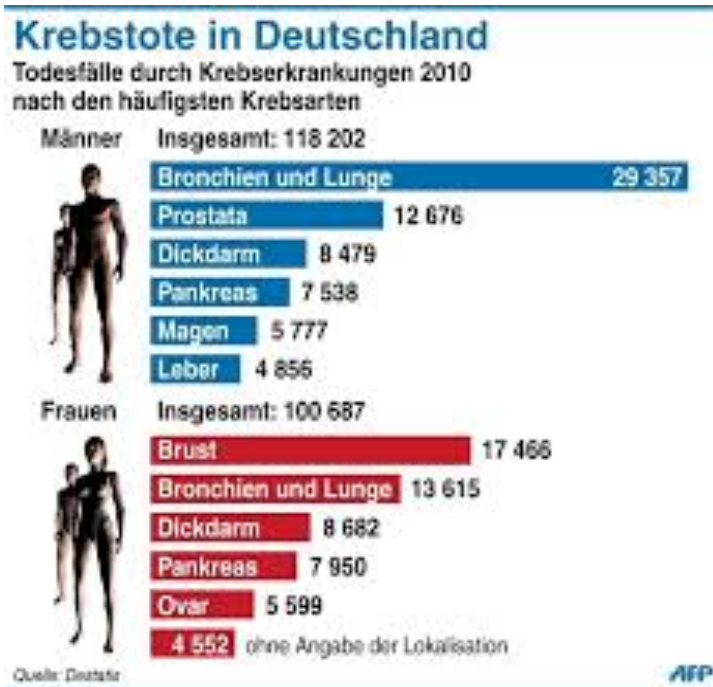


More smoke-inducible bulky DNA-adducts in women (Int J Cancer. 2006 Aug 15;119(4):741-4)

According to the World Health Organization (WHO), 80% of the world's 1 billion smokers live in low- and middle-income countries, and the incidence among women in low income countries continue to rise...



Insgesamt erkrankten weniger Frauen an Krebs als Männer, aber auch nicht-rauchende Frauen haben ein höheres Risiko für Lungenkrebs\*

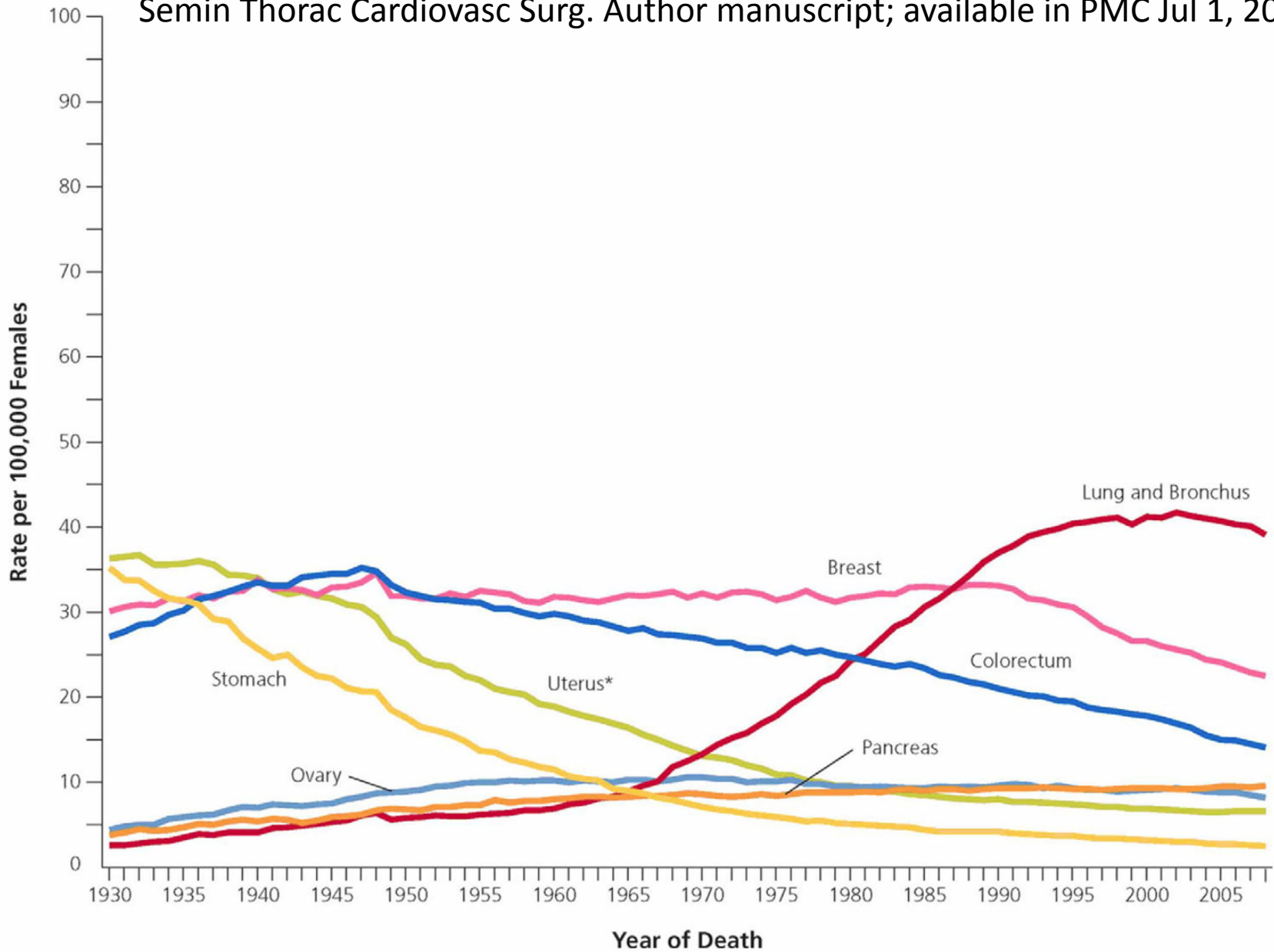


Approximately 20% of women with lung cancer have never smoked versus 2–6% of nonsmoking men.

This trend is further accentuated in Asian populations, where 60–80% of women with lung cancer have never smoked, in contrast to 10–15% of nonsmoking men.

\*North and Christiani, Semin Thorac Cardiovasc Surg. Author manuscript; available in PMC Jul 1, 2014


Lung cancer deaths in women (from North & Christiani  
Semin Thorac Cardiovasc Surg. Author manuscript; available in PMC Jul 1, 2014)






Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2012 (from North & Christiani Semin Thorac Cardiovasc Surg. Author manuscript; available in PMC Jul 1, 2014)

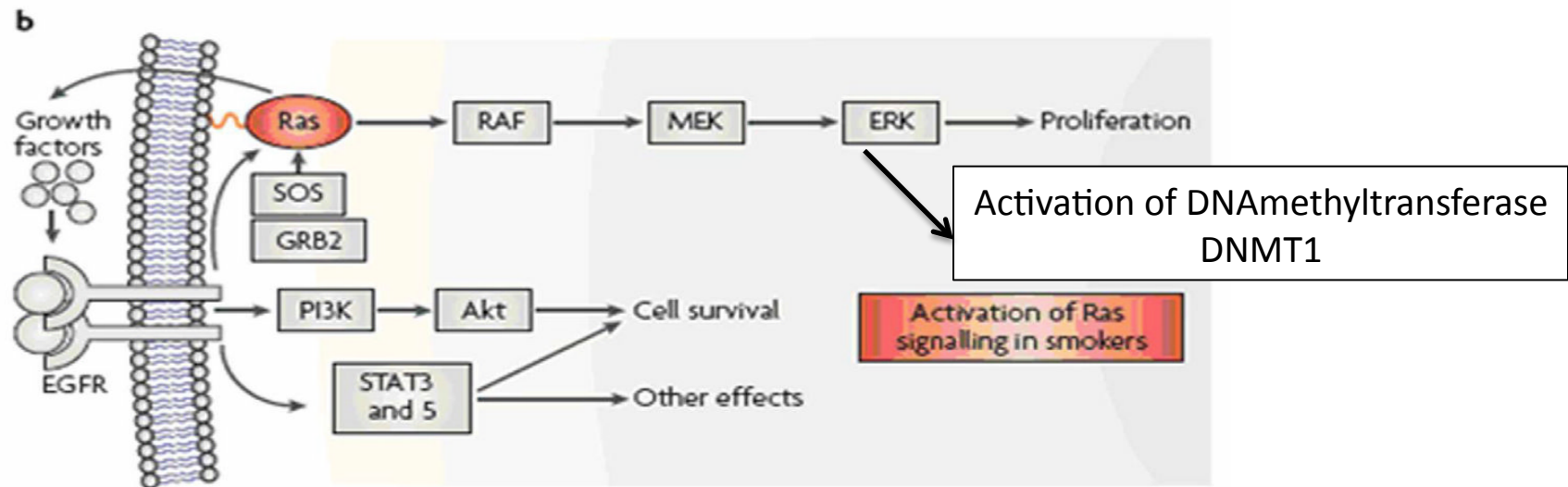
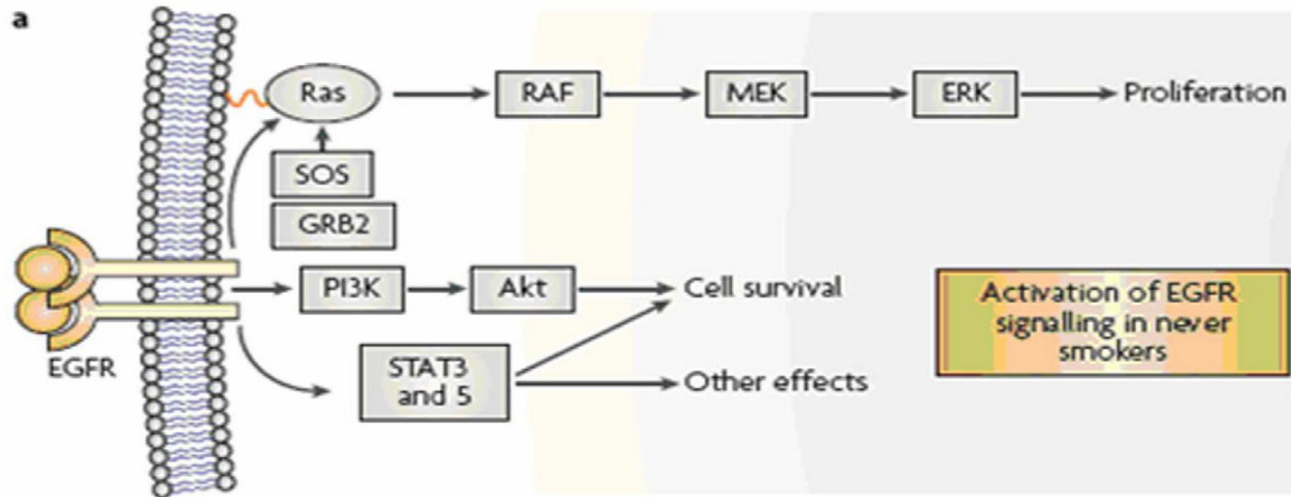
Estimated New Cases\*

		Males		Females			
Prostate	241,740	29%		Breast	226,870	29%	
Lung & bronchus	116,470	14%		Lung & bronchus	109,690	14%	
Colon & rectum	73,420	9%		Colon & rectum	70,040	9%	
Urinary bladder	55,600	7%		Uterine corpus	47,130	6%	
Melanoma of the skin	44,250	5%		Thyroid	43,210	5%	
Kidney & renal pelvis	40,250	5%		Melanoma of the skin	32,000	4%	
Non-Hodgkin lymphoma	38,160	4%		Non-Hodgkin lymphoma	31,970	4%	
Oral cavity & pharynx	28,540	3%		Kidney & renal pelvis	24,520	3%	
Leukemia	26,830	3%		Ovary	22,280	3%	
Pancreas	22,090	3%		Pancreas	21,830	3%	
<b>All Sites</b>	<b>848,170</b>	<b>100%</b>	<b>All Sites</b>	<b>790,740</b>	<b>100%</b>		

Estimated Deaths

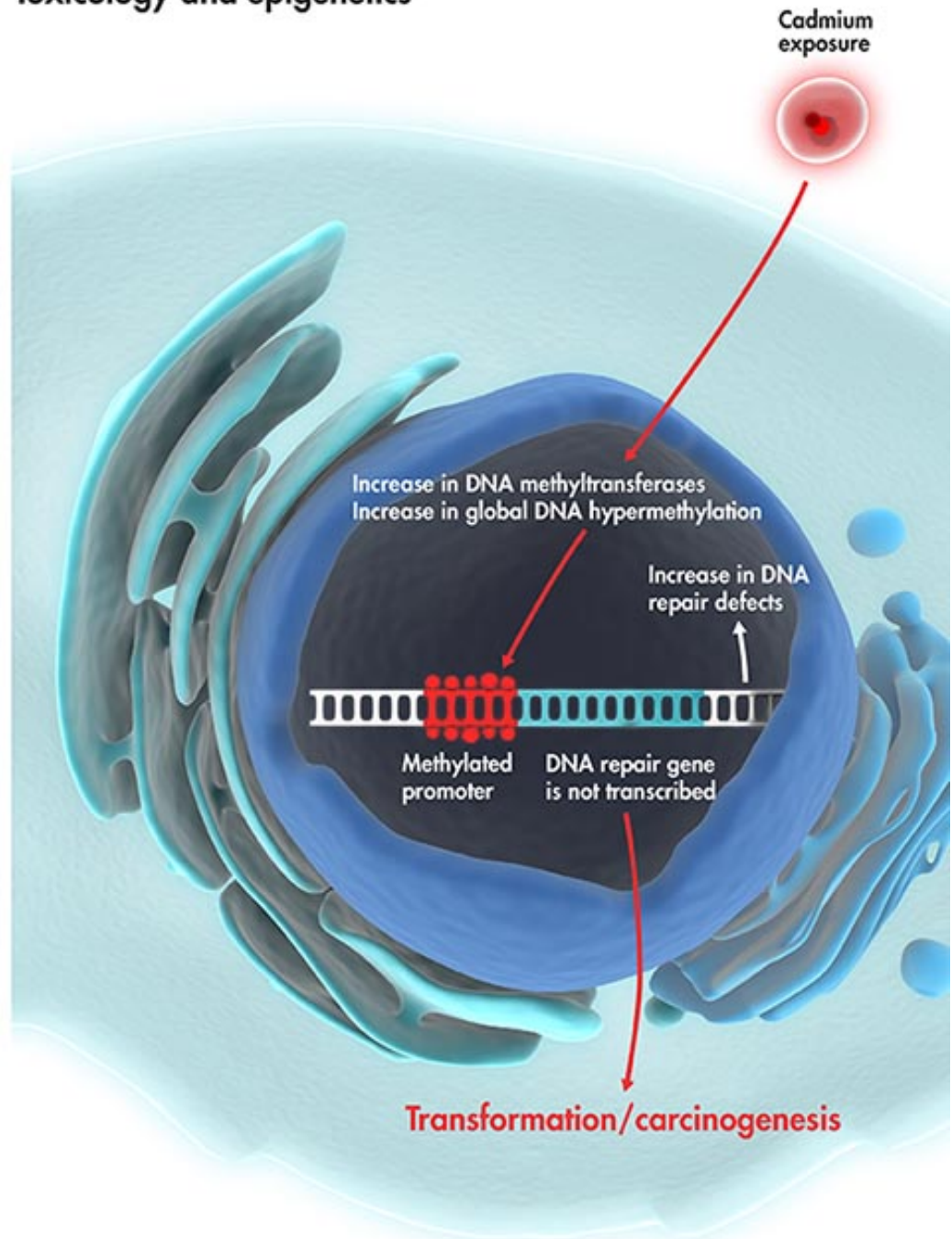
		Males		Females			
Lung & bronchus	87,750	29%		Lung & bronchus	72,590	26%	
Prostate	28,170	9%		Breast	39,510	14%	
Colon & rectum	26,470	9%		Colon & rectum	25,220	9%	
Pancreas	18,850	6%		Pancreas	18,540	7%	
Liver & intrahepatic bile duct	13,980	5%		Ovary	15,500	6%	
Leukemia	13,500	4%		Leukemia	10,040	4%	
Esophagus	12,040	4%		Non-Hodgkin lymphoma	8,620	3%	
Urinary bladder	10,510	3%		Uterine Corpus	8,010	3%	
Non-Hodgkin lymphoma	10,320	3%		Liver & intrahepatic bile duct	6,570	2%	
Kidney & renal pelvis	8,650	3%		Brain & other nervous system	5,980	2%	
<b>All Sites</b>	<b>301,820</b>	<b>100%</b>	<b>All Sites</b>	<b>275,370</b>	<b>100%</b>		

**Smoking promotes downstream signaling of RAS**, modified according to North & Christiani Semin Thorac Cardiovasc Surg. Author manuscript; available in PMC Jul 1, 2014



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

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



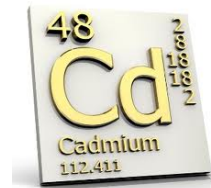
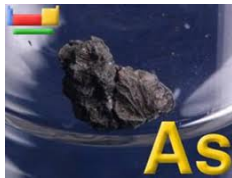


# Epigenetische Wirkung von Umweltgiften

>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

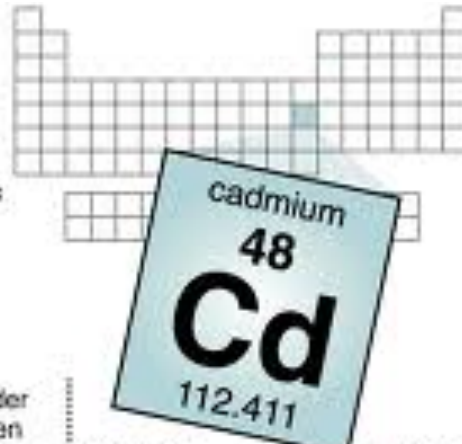
### Why is it bad?

- 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



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. Hanson); Environmental Health Perspectives; Dec. 2009

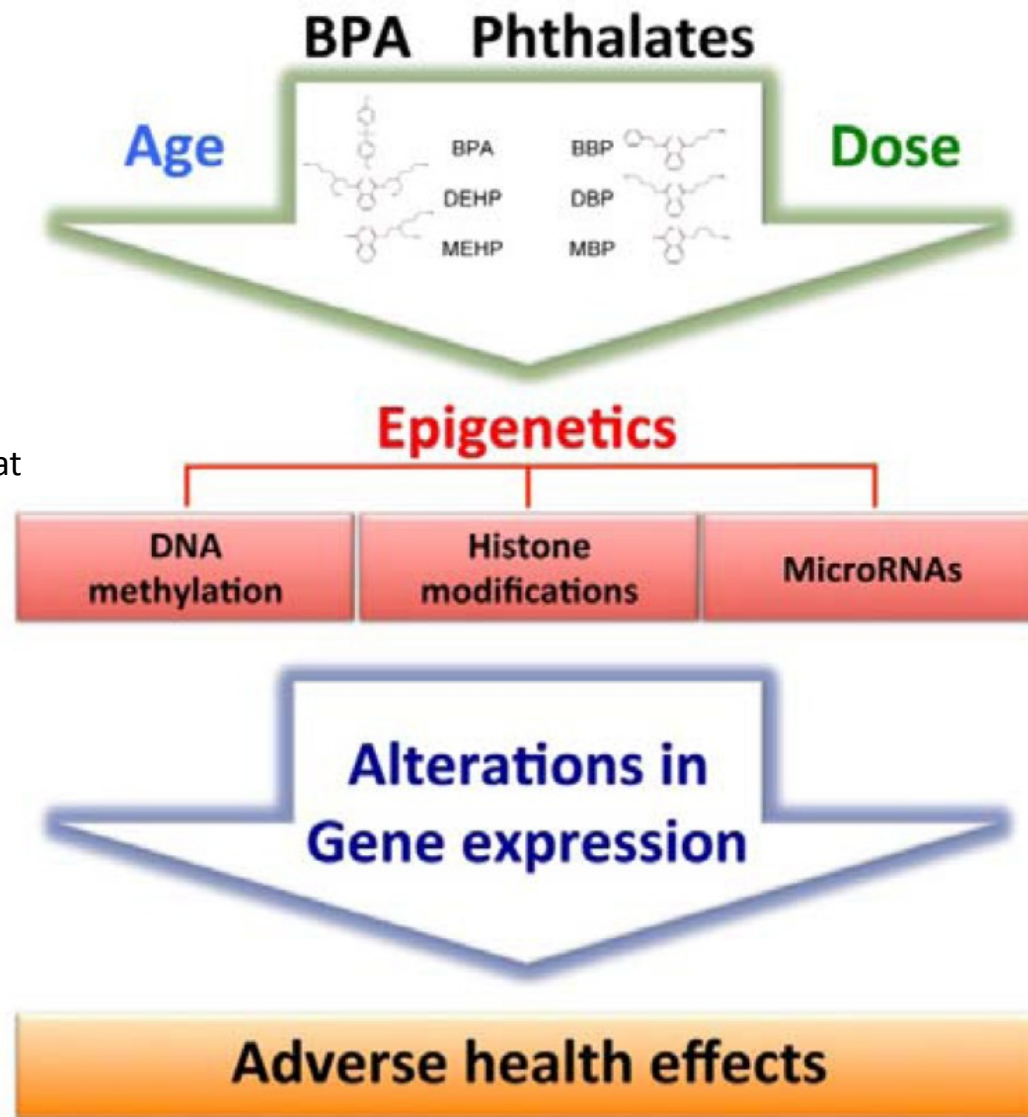
AP



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).

# 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.**

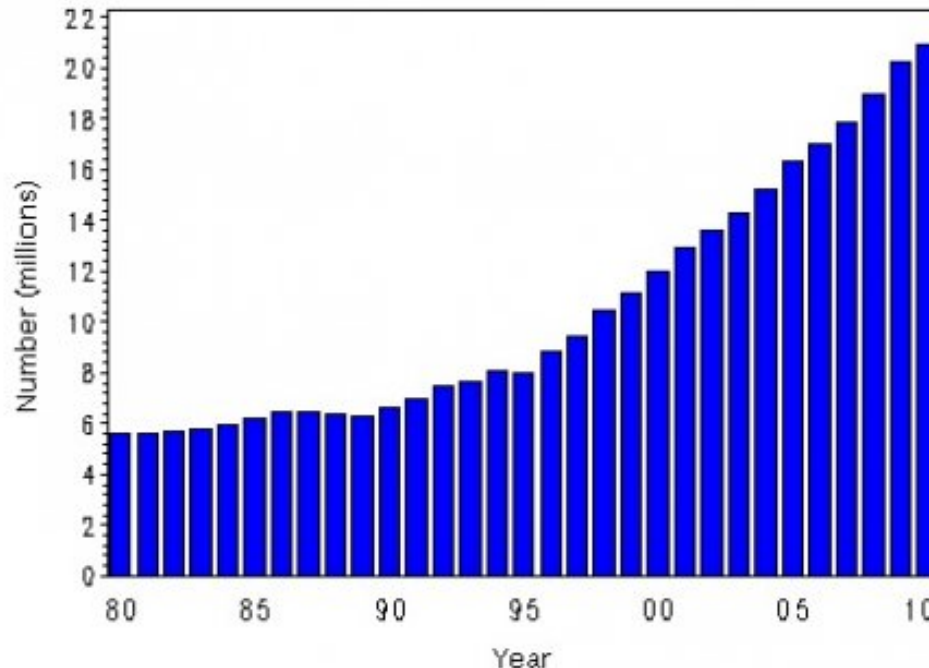


© Heidrun Karlic

## 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](#)).



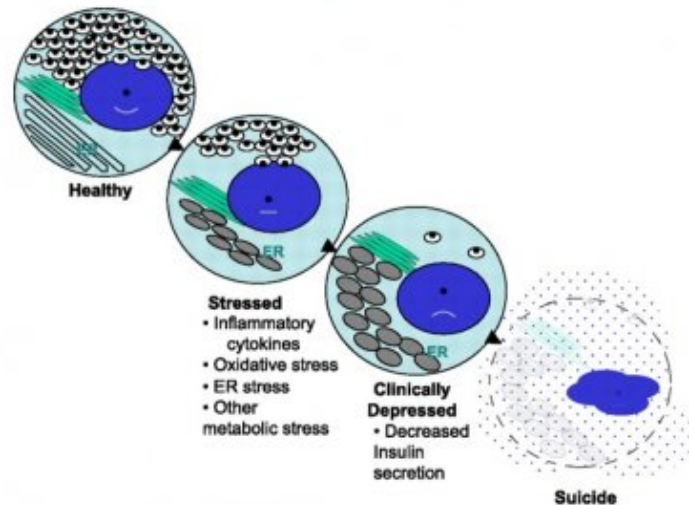
## Durch Stress in frühen Diabetesstadien, wandert FOXO1 aus dem Zytoplasma in den Zellkern.

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 und fördert auch die Aktivierung von Krebs-Stammzellen.

FOXO1 is an essential regulator of pluripotency in human stem cells  
*Nature Cell Biology* **13**,  
1092–1099 (2011)

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"

# 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 Mücken  
202 Arbeitszeit  
201 Brain-Drain  
Wissens-Grafiken im Internet:  
[www.zeit.de/grafik](http://www.zeit.de/grafik)

Männer & Frauen:  
Essgewohnheiten

Quelle:  
Die ZEIT  
(8. Mai  
2013)

Illustration:  
Martin Burgdorff  
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 dies  
Versteht jeweils für  
weitere Altersgruppen  
(14-18, 19-24, 25-  
34, 35-50, 51-64,  
65-80 Jahre) abgeleitet

## **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>

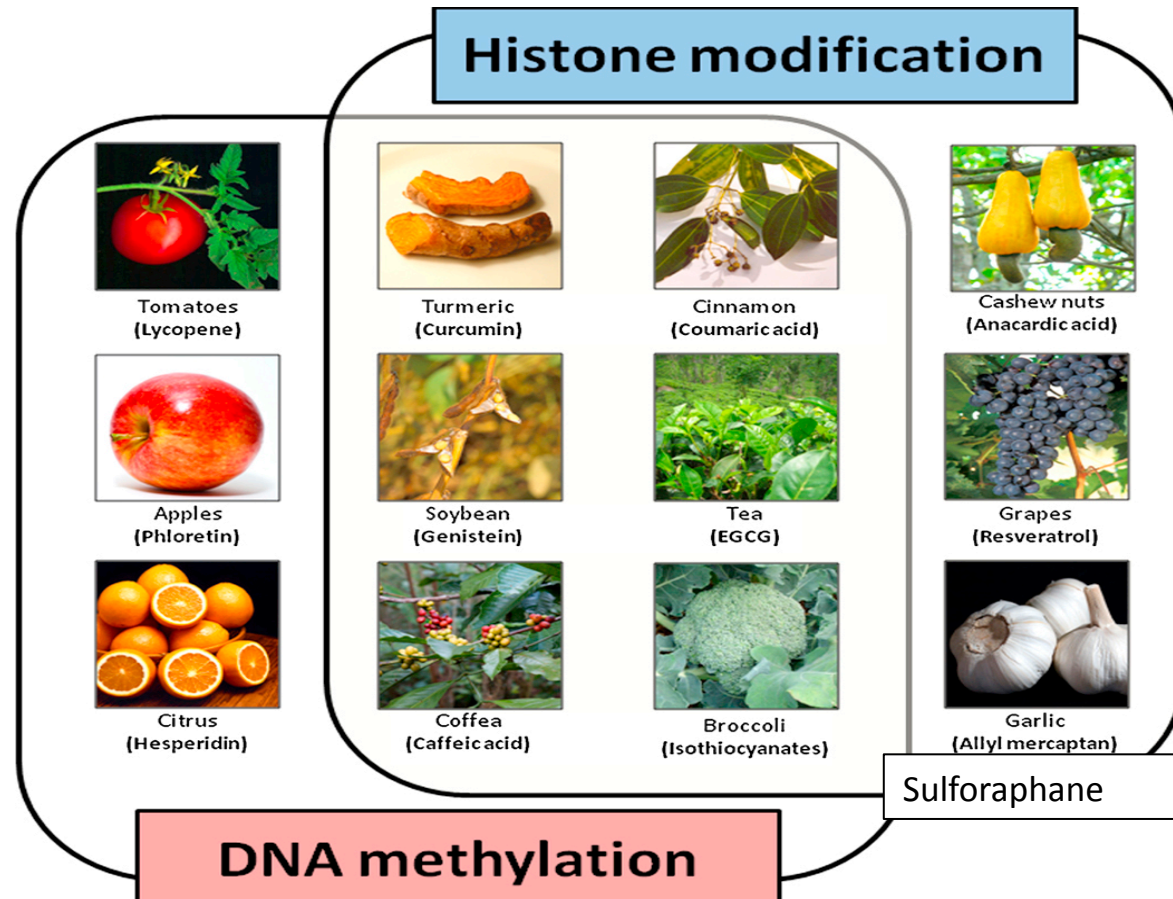
# Wie Lebensmittel vor Krebs schützen

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), Senfö (Kreuzblütler). |



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





# Wichtige Wirkstoffe aus der Nahrung:

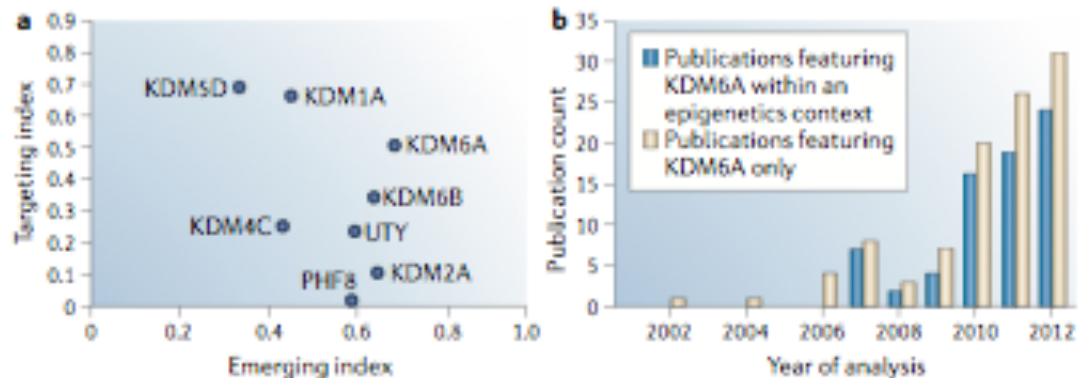
	Vorkommen	Hauptwirkung(-en) (Auswahl)
<b>Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)</b>	Grüner Tee	Antifolat, Hemmung der DNA Methyltransferasen (DNMT) und Dihydrofolat-reduktase
<b>Genistein</b>	Sojabohnen	In-/direkte DNMT-Hemmung
<b>Kaffee-Polyphenole</b>	Kaffeebohnen	Indirekte DNMT-Hemmung (S Adenosyl Homocystein-Anstieg)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

## 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**

J Immunol. 2010 Oct 15;185(8):4948-58.

Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects.

Correale J(1), Ysraelit MC, Gaitán MI.

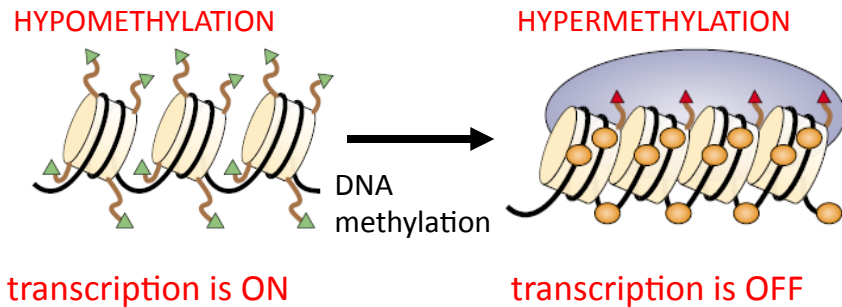
**Greater protective effect of vitamin D(3)-based therapeutic strategies in women.**



# Epigenetische Interaktionen bei **Therapien**

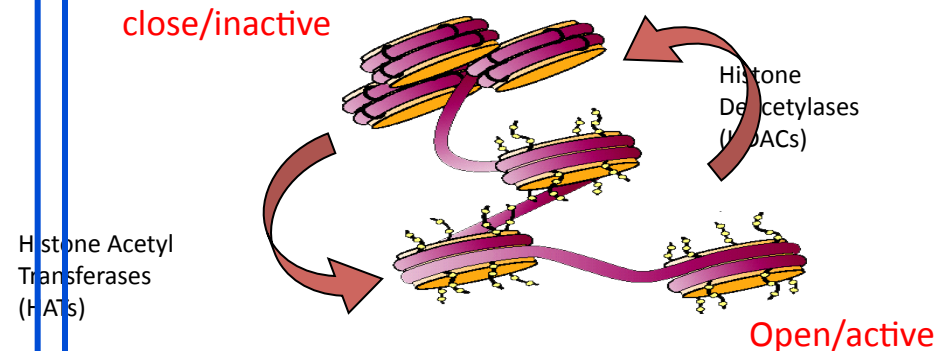
# Epigenetisch wirksame Medikamente zur Behandlung von Myelodysplastischem Syndrom

## DNA methylation



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

## Histone acetylation

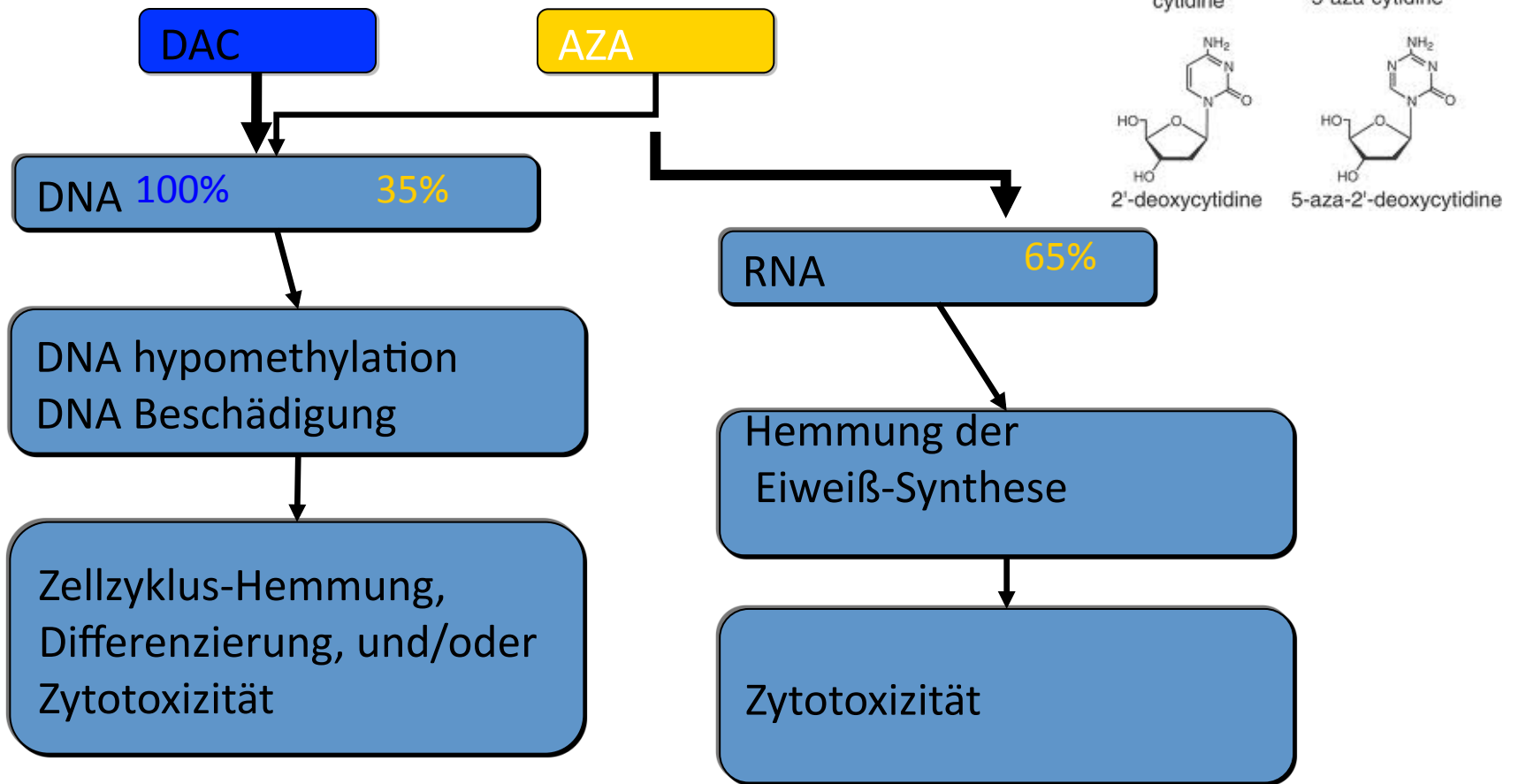


- Zolinza (CTCL, Merck)
- Romidepsin, Istodax (CTCL)
- Panobinostat (Novartis), Phase III
- Belinostat (Topotarget), Phase II, III
- Mocetinostat (Methylgene), Phase I, II

**Vidaza**<sup>®</sup>  
azacitidine for injection

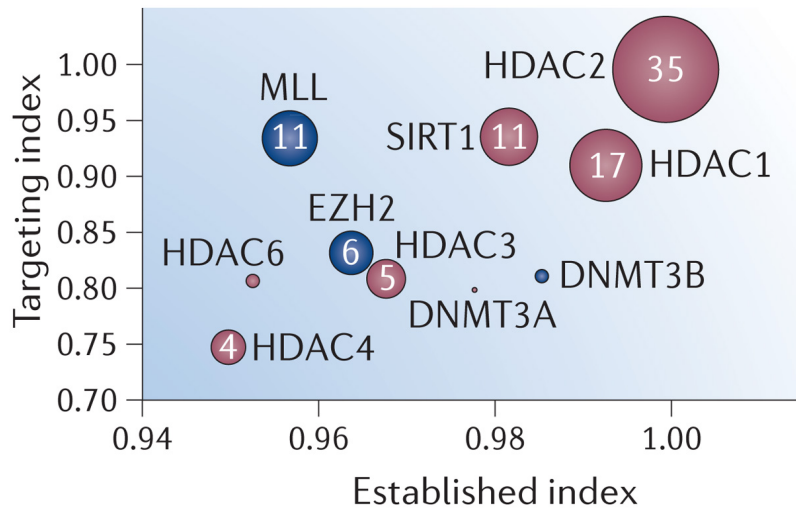
**ISTODAX**<sup>®</sup>  
(romidepsin) for injection

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

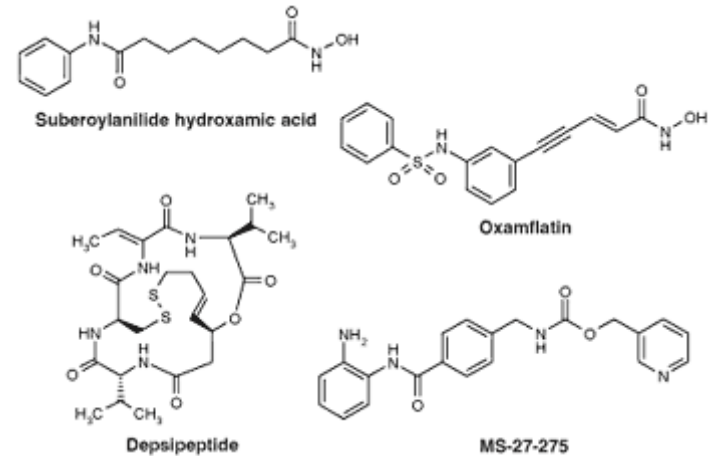


- DAC incorporates into DNA only

# Medikamente, die Histon-Deacetylasen angreifen...



Nature Reviews | **Drug Discovery**



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

## 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



# Resümee

>Die **Erkenntnisse der Genetik und Epigenetik erklären die Variationen von „gender“** & unterstreichen unsere Verantwortung gegenüber nachfolgenden Generationen

>Neue Wege der Prävention, Diagnose und Intervention >> Krankheiten im Keim ersticken

>Ausmaß der Maßnahmen vielleicht erst in Jahrzehnten ersichtbar

**Empfehlenswerter Review:** Dorak MT, Karpuzoglu E Front Genet. 2012 Nov 28;3:268

## **Buchempfehlung für Epigenetik**

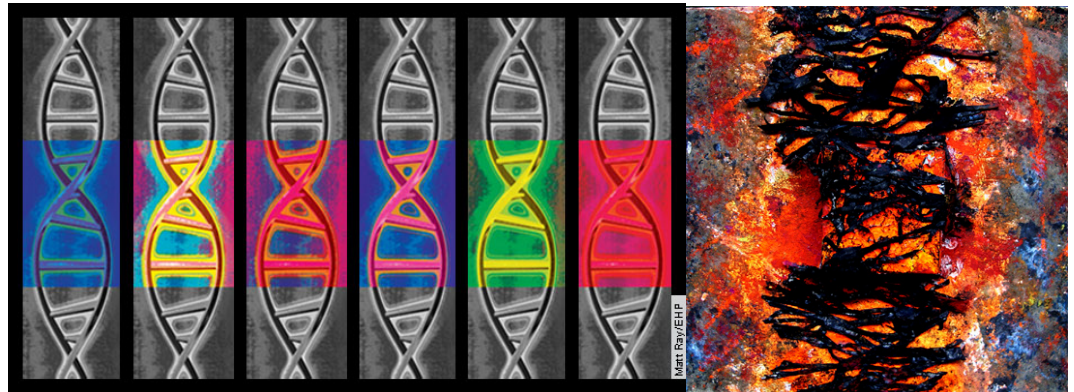
Peter Spork

### **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

Danke für Ihre Aufmerksamkeit !



„Haben Sie noch Fragen?“