

## **Basics der Angewandten Epigenetik**

### **Ausreichende DNA- Methylierung ermöglicht ein Altern in Gesundheit**

- Meaghan J. Jones et al. DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell*. 2015 Dec; 14(6): 924–932.
- Adiv A. Johnson et al. The Role of DNA Methylation in Aging, Rejuvenation, and Age-Related Disease. *Rejuvenation Research*. October 2012, 15(5): 483-494.

**Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine bessere Erhaltung des DNA-Methylierungs- Status, ein langsames Zellwachstum/Stoffwechsel und eine bessere Kontrolle bei der Signalübertragung durch epigenetische Mechanismen mit der menschlichen Langlebigkeit in Zusammenhang stehen.**

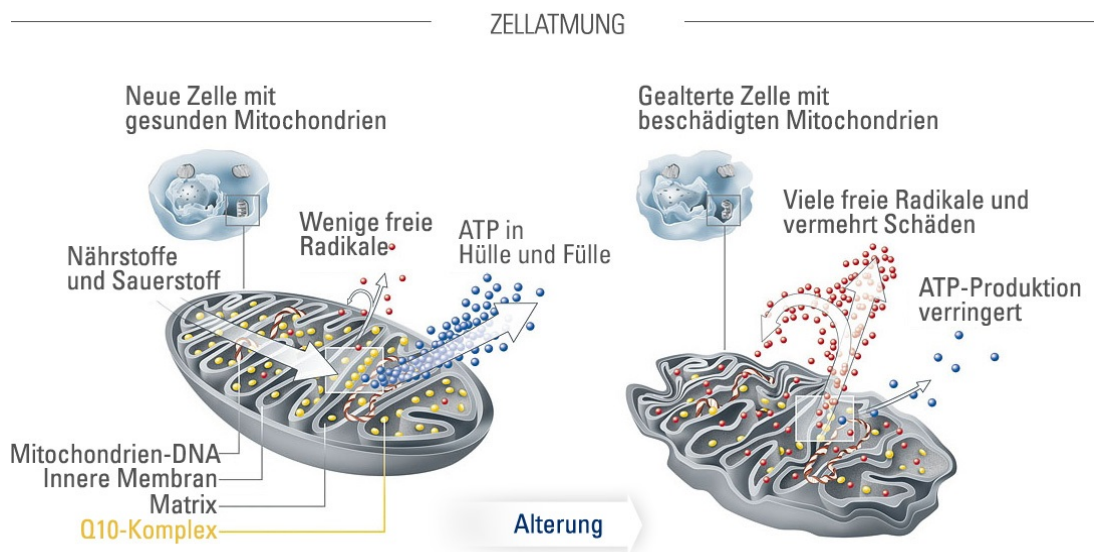
Lit.:

1. Gentilini D, et al. Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians' offspring. *Age (Dordr)*. 2013 Oct;35(5):1961-73.
2. Meaghan J. Jones, DNA methylation and healthy human aging. 2015, *Aging Cell*. [onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com)

3. Marc Winnefeld and Frank Lyko, The aging epigenome: DNA methylation from the cradle to the grave, Genome Biology 2012

## Altern in Gesundheit ist abhängig von:

- Relativer Unversehrtheit der Mitochondrien

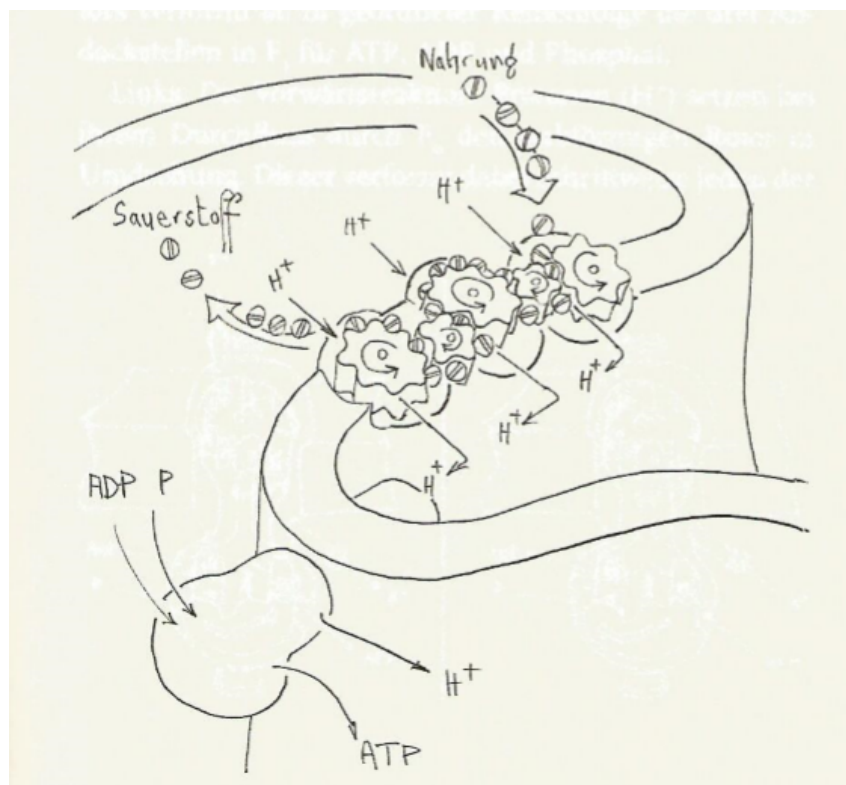


## Schadenssetzung durch Freie Radikale

Die ca. 3 Mrd. Basenpaare der Erbsubstanz im Zellkern sind relativ gut geschützt

Die 16.569 Basenpaare einer jeden Mitochondrie sind den Angriffen der Freie Radikalen ungeschützt ausgesetzt !

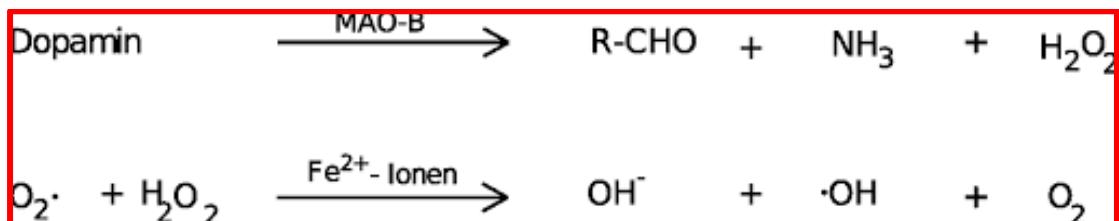
- **Quantitativer ATP- Bildung:** Kurzschluss des Protonenkreislaufes bei oxidativer Phosphorylierung.



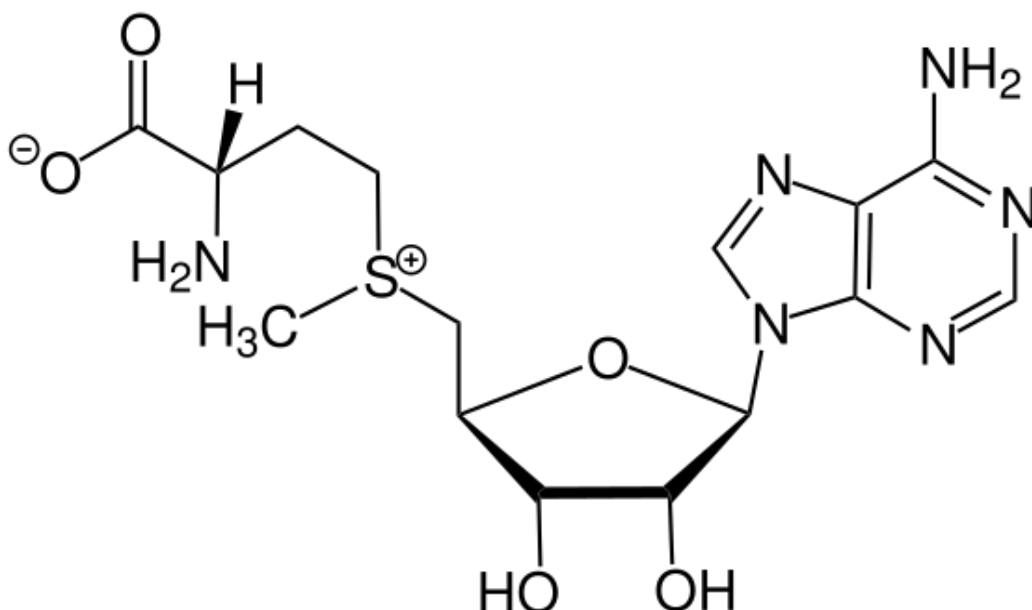
## Mitchells Hypothese zur ATP-Bildung in Mitochondrien

Abb.: Gottfried Schatz, Feuersucher, Wiley-VCH Verlag, 2011

- **Vermeidung der Generierung oxidativen Stresses:** Reaktive Stickstoffspezies - Peroxynitrit  $\text{ONOO}^-$  und reaktive oxidative Spezies Hyperoxid, Hydroxal-Radikal, Wasserstoffperoxid, Singulett-Sauerstoff u.a., die ein Nebenprodukt der Zellatmung sind, aber hauptsächlich durch Monoaminoxidasen beim Abbau von monaminergen Botenstoffen entstehen.



- **DNA- Methylierung durch den Methylgruppen- Donator Ademetionin**

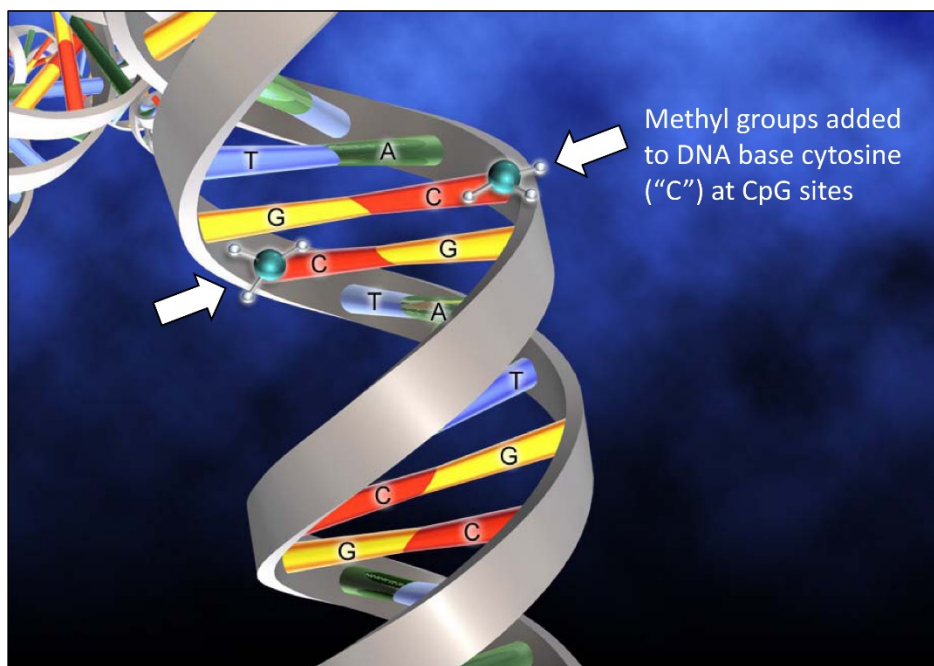


chemische Formel von Ademetionin

> **95% aller Methylierungsprozesse** erfolgt mittels der **(S, S) biologisch aktive Form von Ademetionin.**

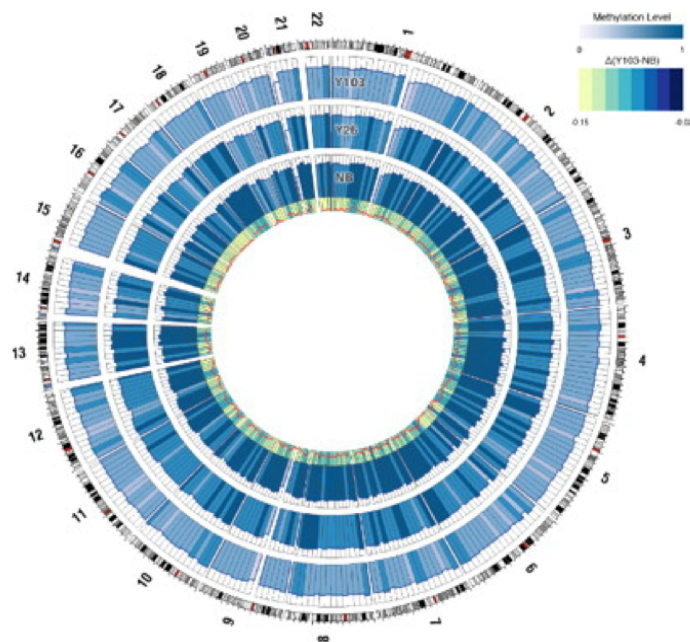
**Das von NUGENIS verwendete Ademetionin hat den höchsten Anteil von (S, S) aktiven Stereoisomeren  $\geq 75,0\%$ , viel höher als die "USP Dietary Supplement Monograph",  $\geq 60.0\%$  es vorschreibt. Das bestimmt auch den Preis der Anschaffungskosten!**

> **Ademetionin ist exklusiv** verantwortlich für die **Methylierung der Erbsubstanz**



> **Epigenetische Veränderungen sind im Gegensatz zu genetischen Mutationen potenziell reversibel.**

> Abnahme der altersabhängige zelleigene Ademetionin-Produktion, ab dem 50. Lebensjahr



> Vermeidung der Expression von Altersproteinen und damit von typischen Alterskrankheiten durch DNA-Hypomethylierung

Daher:

- Ausreichende DNA- Methylierung ermöglicht ein Altern in Gesundheit
- Ademetionin-Substitution: Ademetionin ist der Methyl-Gruppen- Spender für das Erbgut

- **Untermethylierung (durch mangelhafte Methylgruppen-Donation) führt zu Bildung von „Altersproteinen“, die dann Ursache für „Alterskrankheiten“ sind:**

im Alter per se: Untermethylierung im Alter (ab dem 50. Lebensjahr),

bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn,

bei Depression,

bei Arthrose, rheumatoider Arthritis.

- **DNA-Untermethylierung durch krankmachendem Lebensstil**

bei Dauerstress (Burnout),

bei Traumata,

bei Leberzellschaden,

bei Rauchen und Passivrauchen,

bei Dauereinnahme von Protonenpumpen-Hemmern (PPI),

bei Altersdiabetes (Diabetes mellitus Typ II) und Fettsucht,

bei Drogenabhängigkeit (repressive mark on histones (H3K9me3) at the FGF2 promoter)

**Was ist Epigenetik?**

Die Epigenetik ist ein relativ junges Forschungsgebiet. Es untersucht veränderte Gen-Funktionen, die nicht auf eine Änderung der DNA-Sequenz zurückzuführen sind, aber dennoch vererbt werden können.

Studien der letzten Zeit weisen verstärkt darauf hin, dass auch die Ernährung und andere Umweltfaktor, wie Lebensstil, Stress oder Traumata den Aktivitätszustand von Genen nachhaltig beeinflussen und selbst Erfahrungen können ihrerseits in einem epigenetischen Prozess auf die Gene modulierend wirken und deren Umsetzung in Proteine, die dann Komponenten der neurochemischen Systeme (Produktion und Freisetzung neuroaktiver Substanzen) beeinflussen.

Die **Methylierung der DNA** (Erbgut) kann die Aktivierung der Gene entweder erschweren oder erleichtern. Die direkte Methylierung der DNA verändert dann dauerhaft die Genexpression (Umsetzung der genetischen Information in Proteine), wenn sie in Steuerbereichen von Genen erfolgt (sogenannten CpG-Inseln), die durch die Modifikation der Histone zugänglich gemacht wurden.

Es bestätigte sich die Anschauung, dass psychische und körperliche Gesundheit ebenso wie psychische und somatische Erkrankungen durch spezifische Gen-Umwelt-Interaktionen bestimmt werden. Der Vorteil: Epigenetische Veränderungen sind im Gegensatz zu genetischen Mutationen potenziell reversibel.

Die **DNA-Hypomethylierung**, der Mangel an DNA- Methylierung im Zellkern, wird durch Methylgruppen-Mangel aufgrund einer Vielzahl von ökologischen und individuellen Einflüssen, wie Stresssituationen, Traumata, Rauchen u.v.m. verursacht, vor allem aber durch den Mangel des körpereigenen Methylgruppen-Donators, dem Ademetionin, dessen Produktion in den Körperzellen um das 50. Lebensjahr rückläufig ist. Ademetionin kann über die Nahrungskette nicht ausreichend dem Organismus zugeführt werden und bedarf daher einer regelmäßigen Zufuhr (Substitution).



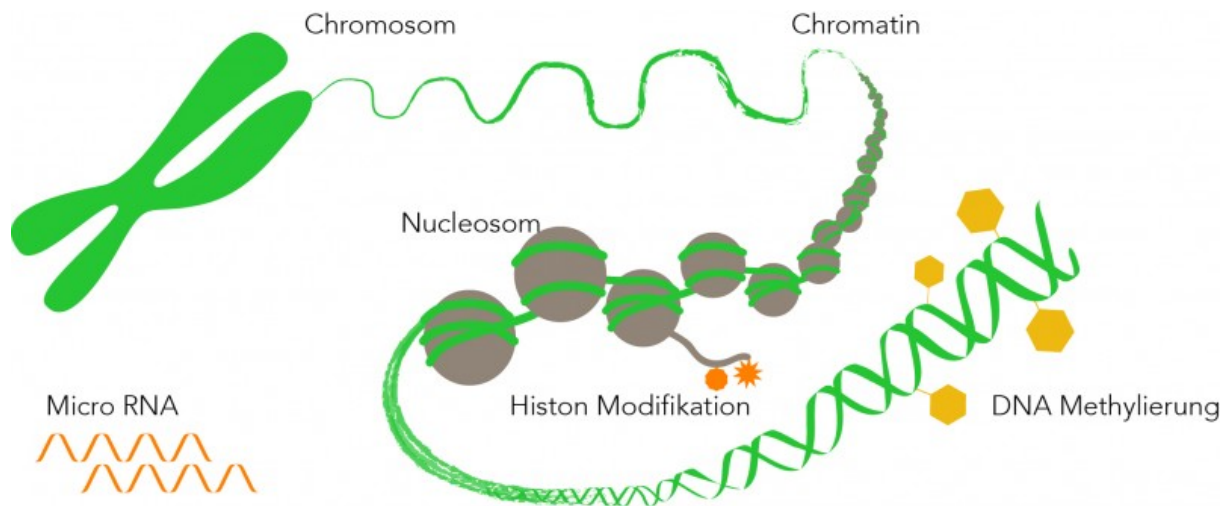


Abb.: <https://www.mibellegroup.com/blog/forschung-entwicklung/epigenetik-es-steht-doch-nicht-alles-den-genen/>

## Ausreichende DNA- Methylierung ermöglicht ein Altern in Gesundheit

Das epigenetische Alter hat etwas mit dem Grad der DNA-Methylierung in den Zellkernen zu tun. Dieses DNA- Methylierungsmuster ist ein epigenetischer Mechanismus, eine Art biologisches Gedächtnis, das dem Organismus dabei hilft, auf Umweltveränderungen flexibel zu reagieren.

Mit zunehmendem Alter wird es für den Körper immer schwieriger, die bestehenden epigenetischen Markierungen aufrecht zu erhalten. Altersspezifische Veränderungen in den Zellen häufen sich. Gesundheitsprävention sollte dazu führen, dass individuell dem Körper Ademetionin zugeführt wird, das er benötigt, um seine epigenetischen Markierungen aufrecht zu erhalten.

Lit.:

1. Horvath S (2013) DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 14, R115.
2. Gentilini D, Mari D, Castaldi D, Remondini D, Ogliari G, Ostan R, Bucci L, Sirchia SM, Tabano S, Cavagnini F, Monti D, Franceschi C, Di Blasio AM, Vitale G (2013) Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-

wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians' offspring. Age 35, 1961–1973.

3. Marioni RE, Shah S, McRae AF, Chen BH, Colicino E, Harris SE, Gibson J, Henders AK, Redmond P, Cox SR, Pattie A, Corley J, Murphy L, Martin NG, Montgomery GW, Feinberg AP, Fallin M, Multhaup ML, Jaffe AE, Joehanes R, Schwartz J, Just AC, Lunetta KL, Murabito JM, Starr JM, Horvath S, Baccarelli AA, Levy D, Visscher PM, Wray NR, Deary IJ (2015) DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol.* 16, 25.
4. Meaghan J. Jones et al. DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell.* 2015 Dec; 14(6): 924–932.
5. Adiv A. Johnson et al..The Role of DNA Methylation in Aging, Rejuvenation, and Age-Related Disease. *Rejuvenation Research.* October 2012, 15(5): 483-494. <https://doi.org/10.1089/rej.2012.1324>
6. Marc Winnefeld and Frank Lyko, The aging epigenome: DNA methylation from the cradle to the grave, *Genome Biology*2012

**# Ademetionin- Gabe führt zur Hemmung der Lipid- Wasserstoffperoxid-Produktion und verbessert das Glutathion- antioxidative System.**

Lit.:

De La Cruz JP<sup>1</sup>, Pavía J, González-Correa JA, Ortiz P, Sánchez de la Cuesta F. Effects of chronic administration of S-adenosyl-L-methionine on brain oxidative stress in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2000 Jan;361(1):47-52.

**# Ademetionin hemmt die Genexpression von SERT (selektiver Serotonin-Plasmatransporter an der präsynaptischen Membran)**

## **# Ademetionin schaltet das Presenilin 1 Gen (Teil der Gamma-Sekretase) ab**

## **# Ademetionin- Gabe schaltet das Bace-1 (Beta-Sekretase) - Gen ab**

Lit.:

Do Carmo S<sup>1</sup>, Hanzel CE<sup>1</sup>, Jacobs ML<sup>1</sup>, Machnes Z<sup>1</sup>, Iulita MF<sup>1</sup>, Yang J<sup>2,3</sup>, Yu L<sup>2,3</sup>, Ducatenzeiler A<sup>1</sup>, Danik M<sup>1</sup>, Breuillaud LS<sup>1</sup>, Bennett DA<sup>2,3</sup>, Szyf M<sup>1</sup>, Cuellar AC<sup>1,4,5</sup>. Rescue of Early bace-1 and Global DNA Demethylation by S-Adenosylmethionine Reduces Amyloid Pathology and Improves Cognition in an Alzheimer's Model. Sci Rep. 2016 Sep 29;6:34051

## **Zyto- und Neurotoxizität der Dopaminabbauprodukte**

Dopamin aus dem synaptischen Spalt wird auch von den umgebenden Gliazellen Zellen aufgenommen. Die Astrozyten enthalten Monoaminoxidase B (MaoB) und bauen das Dopamin gemeinsam mit der Catechol-o Methyl-Transferase (COMT) ab.

Monoaminoxidase B (MaoB) findet sich in den serotoninergeren und histaminergen Neuronen und den protoplasmatischen und fibrillären Astrozyten.

## **Dopamin wird beim Menschen am häufigsten durch Monaminoxidase B (MaoB) oxidativ desaminiert.**

Lit.:

Napolitano A, Cesura AM, Prada MD: The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. J Neural Transm Suppl. 1995, 45: 35-45.

## **Dopamin Oxidation und oxidativer Stress**

Die Monoamino-Oxidase B (MaoB) spielt eine herausragende Rolle bei der Inaktivierung biogener Amine, vorwiegend im Gehirn des Menschen.

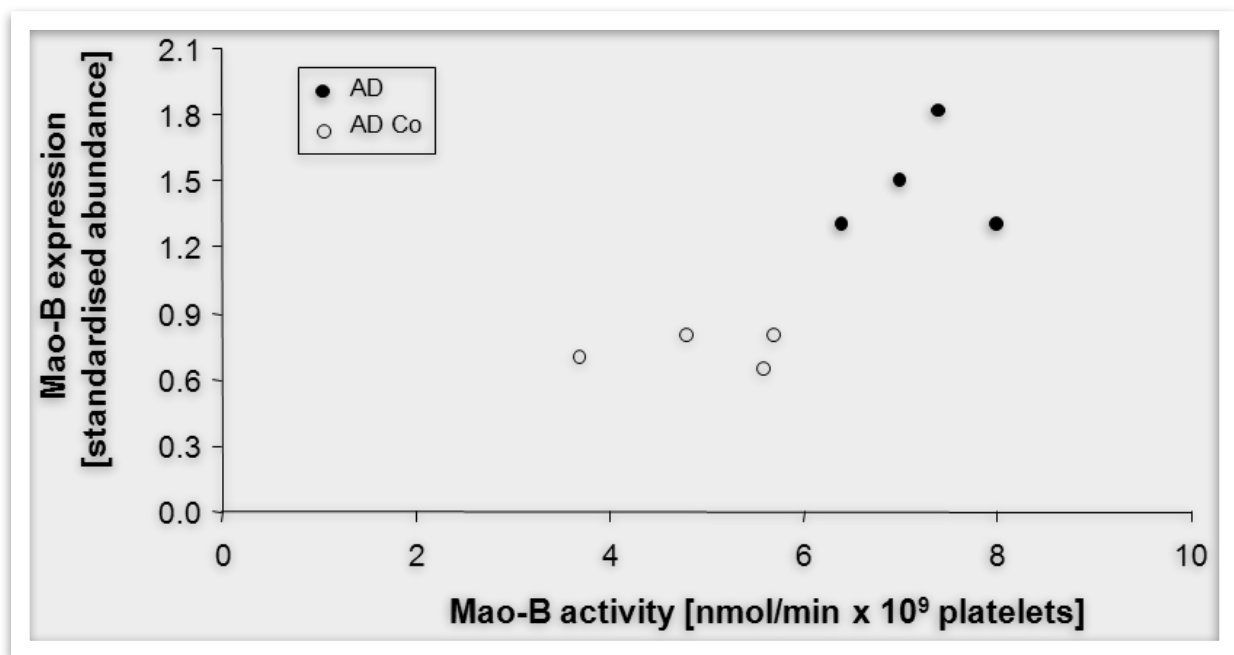
Bei der oxidativen Desaminierung der Amine entstehen Aldehyde, Wasserstoffperoxid, Ammoniak (Methylamin) und endogene Neurotoxine, wie 6-Hydroxydopamin und Salsolinol.

Das führt in Membran- oder Lipoprotein- Nähe zum Angriff auf die Fettsäureseitenkette der Phospholipide. Hier werden, indem die **freien Radikale mit Lipiden, DNA und Aminosäuren in den Proteinen reagieren, degenerative Prozesse in der Zelle ausgelöst.**

### Vorkommen erhöhter Monoaminoxidase B (Mao B)

# Eine erhöhte MaoB- Expression findet sich im Alter

# Eine erhöhte MaoB- Expression findet sich bei der Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (LOAD)



Lit.:

Zellner M, Baureder M, Rappold E, Bugert P, Kotzailias N, Babeluk R, et al. Comparative platelet proteome analysis reveals an increase of monoamine oxidase-B protein expression in Alzheimer's disease but not in non-demented Parkinson's disease patients. J Proteomics 2012 Jan 17.

## **Mao-B protein levels are gender-independently elevated in platelets of AD patients**

	AD vs. Control		AD vs. Control	
	Ratio	p-value	Ratio	p-value
<b>Mao-B</b>	<b>1.30</b>	<b>1.3E-06</b>	<b>1.38</b>	<b>5.1E-07</b>

Lit.

Christina Reumiller, Georg Johannes Schmidt, Ina Dhrami, Ellen Umlauf, Eduard Rappold and Maria Zellner. Gender-related increase in the platelet biomarker tropomyosin 1 in patients with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. 2018.

# ApoE4 und MaoB stehen über der Regulation der Melatonin- Synthese in einem funktionellen Zusammenhang

# Eine erhöhte MaoB- Expression findet sich bei Dauerstress und iatrogener Langzeit- Cortisol- Substitution

# Glucocorticoide (GC) aktivieren die MaoA- und MaoB- Gen- Expression

# Erhöhte Monoaminoxidase B (MaoB)- Werte finden sich bei Rauchern

# Erhöhte Monoaminoxidase B (MaoB)- Werte finden sich bei Säureblockade der Magenschleimhaut durch Langzeiteinnahme von Protonen-Pumpen- Inhibitoren mit Demenzrisiko

# Erhöhte Monoaminoxidase B- (MaoB)- Werte sind assoziiert mit Gamma-Sekretase- Expression bei Alzheimer Krankheit. Ein erniedrigter MaoB- Level reduziert die  $\beta$ - Amyloid- Produktion.