

---

# Was ist Epigenetik?

## Gesundheit vorsorgen mit Angewandter Epigenetik

NUGENIS hat innovative Nahrungsergänzungsmittel entwickelt, die mit S-Adenosyl-L-Methionin als gecoatetem Granulat, Vitaminen und einem Spurenelement in magensaftresistenten Kapseln, die DNA-Methylierung unterstützen.

---

Stand -Februar 2018



---

## Was ist Epigenetik?

Es hat sich noch nicht herumgesprochen, dass Lösungen den Problemen um ein gutes Stück voraus sind

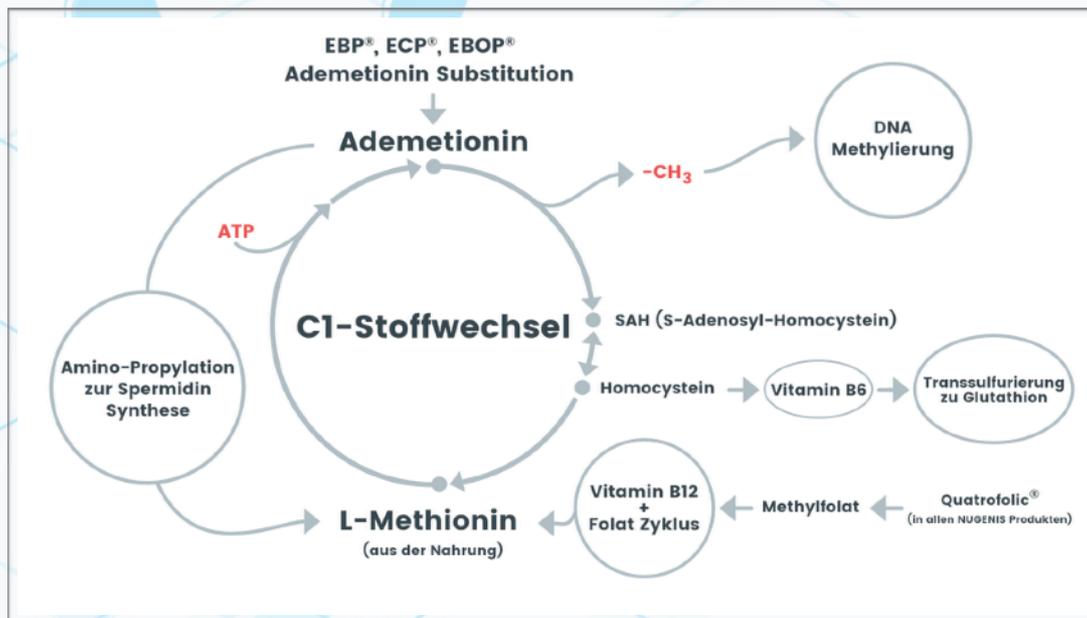
### Forschungsergebnisse zusammengefasst:

- ✓ Epigenetische Veränderungen treten mit dem Alter auf
- ✓ Epigenetische Forschung hat das Verständnis vom Zusammenhang zwischen Erkrankungen und Methylierungsmustern verbessert
- ✓ Epigenetische Veränderungen können durch die Entwicklung neuer Technologien laufend besser sichtbar gemacht werden
- ✓ Umweltbedingungen und individuelle Verhaltensweisen haben Auswirkungen auf das Epigenom, die Summe der epigenetischen Markierungen (=epigenetische Methylierungsmuster)
- ✓ Epigenetische Markierungsmuster spielen eine Rolle im Funktionserhalt der Zellen, im verzögernden Auftreten altersassoziierter Erkrankungen und in der gesteigerten Lebenserwartung

### Literatur:

[Ben-Avraham, D. et al. \(2012\). Epigenetic genome-wide association methylation in aging and longevity. Epigenomics 4\(5\): 503–509](#) (der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung)

Altern heißt sich entscheiden müssen: Sorge ich dafür, den normalen Vorgang der Methylierung meiner Erbsubstanz weiterhin zu ermöglichen und damit in Gesundheit zu altern oder eben nicht, und so den Weg in ein früheres Altern und die Alterskrankheiten zu öffnen. Ab dem 50. Lebensjahr reicht die körpereigene Ademetionin-Produktion für eine gesundheitsfördernde Bedarfsdeckung nicht mehr aus. Die regelmäßige Substitution von Ademetionin, als exklusiver Methylgruppen-Spender an der DNA, ist die einzige Möglichkeit die epigenetische Modulation der Erbsubstanz adäquat zu gestalten.



Die **NUGENIS-Produkte** der Angewandten Epigenetik **wirken physiologisch und sind keine Arzneimittel**. Sie helfen das Erbgut durch Methylierung epigenetisch zu modifizieren. Sie enthalten Ademetionin, das exklusiv die altersbedingte Hypomethylierung durch Methylgruppen-Gabe an wichtige Gene im Zellkern aufhebt. Ademetionin hat aber auch bei anderen wichtigen physiologischen Prozessen große Bedeutung. Ein Arzneimittel im Gegensatz steuert gezielt die Körperfunktionen von außen und hat eine pharmakologische Wirkung durch erhebliche Wechselwirkungen durch meist kompetitive Hemmung zwischen den Molekülen des Wirkstoffes und einem gewöhnlich als Rezeptor bezeichneten Zellbestandteil und überschreitet die Erheblichkeitsschwelle, die über die Wirkung hinausgeht, die ein natürlich vorkommender autochthoner metabolischer Prozess im Organismus, wie am Beispiel der **EBP® Epigenetic Brain Protector** mit Ademetionin im C1-Stoffwechsel (one carbon cycle) hat. Ademetionin ist exklusiv für die DNA-Methylierung zuständig.



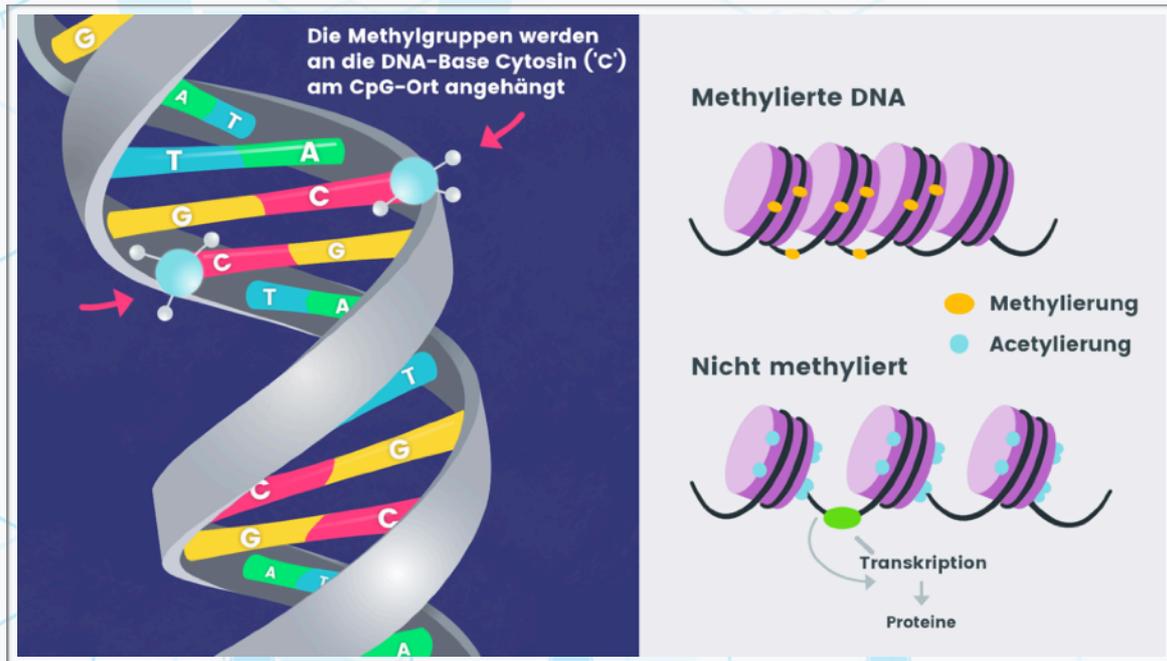
## Basics der Angewandten Epigenetik

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

Literatur:

Meaghan J. Jones et al. DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell*. 2015 Dec; 14(6): 924–932 (der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung)

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 (der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung)



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.

Literatur:

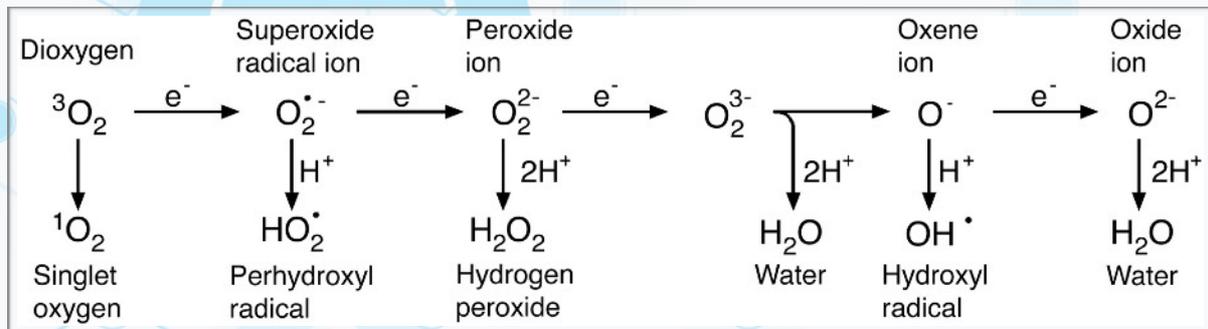
Gentilini D, et al. Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians' offspring. *Age (Dordr)*. 2013 Oct;35(5):1961-73 (der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung)

Meaghan J. Jones, DNA methylation and healthy human aging. 2015, *Aging Cell*. (der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung)

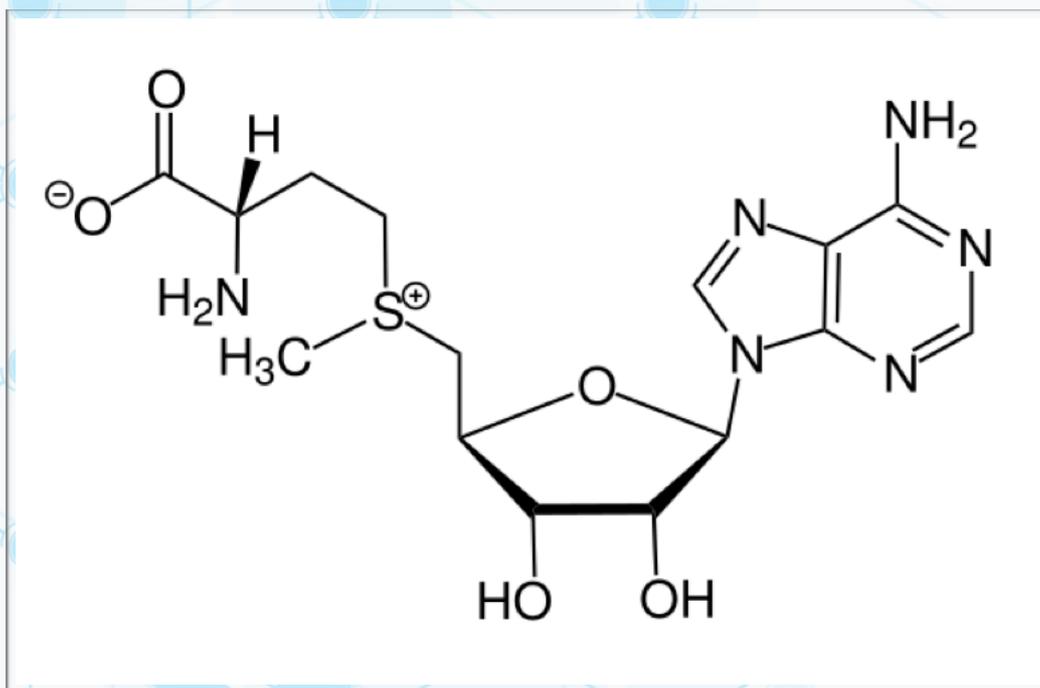
Marc Winnefeld and Frank Lyko, The aging epigenome: DNA methylation from the cradle to the grave, *Genome Biology* 2012 (eine Zusammenfassung steht hier zur Verfügung)



- ✓ **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-Spender Ademetionin**

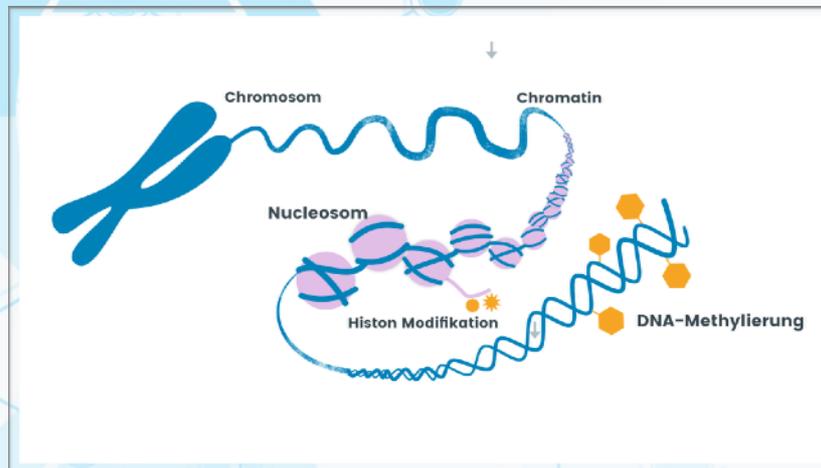


Chemische Formel von Ademetionin

**Mehr als 95% aller Methylierungsprozesse** erfolgen mittels der (S, S) biologisch aktiven 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

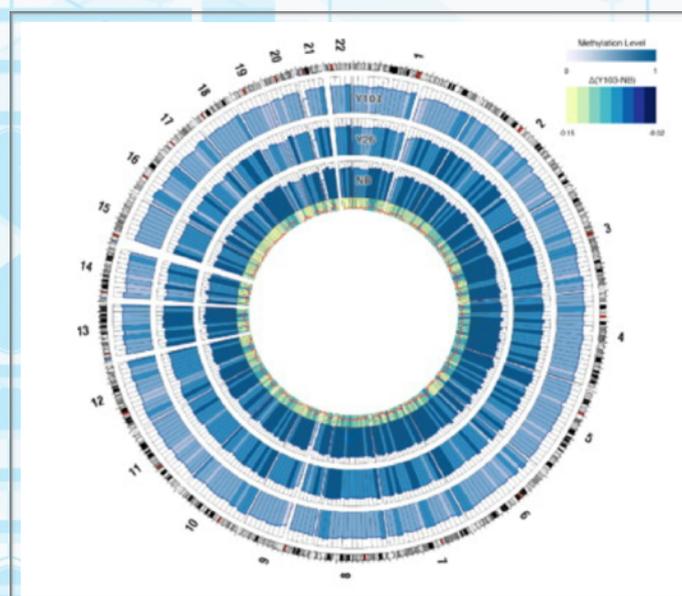
Supplement Monograph“,  $\geq 60.0\%$  es vorschreibt. Das bestimmt auch den Preis der Anschaffungskosten.

**Ademetionin ist exklusiv verantwortlich für die Methylierung der DNA.**



Die epigenetischen Veränderungen sind im Gegensatz zu genetischen Mutationen potenziell reversibel.

Die **Abnahme der altersabhängigen, zelleigenen Ademetionin-Produktion** nimmt ab dem 50. Lebensjahr ab und führt daher zu einem altersabhängigen Methylierungsmuster, das auch als das epigenetische Alter (im Gegensatz zum chronologischen und dem biologischen Alter) bezeichnet wird.



---

**Daher:** Vermeidung der Expression von Altersproteinen und damit von typischen Alterskrankheiten durch DNA-Hypomethylierung

**Durch:**

- ✓ **Ausreichende DNA-Methylierung** ermöglicht ein Altern in Gesundheit
- ✓ **Ademetionin-Substitution**, denn Ademetionin ist der exklusive 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 krankmachenden 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“)

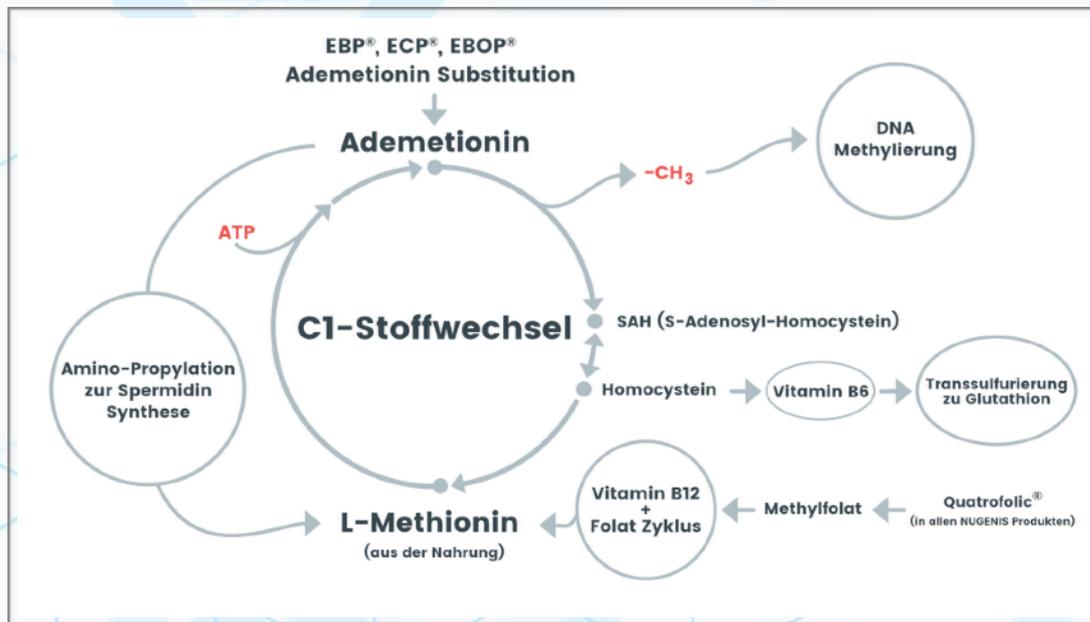
### **Was ist Epigenetik?**

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 Umweltfaktoren, 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.

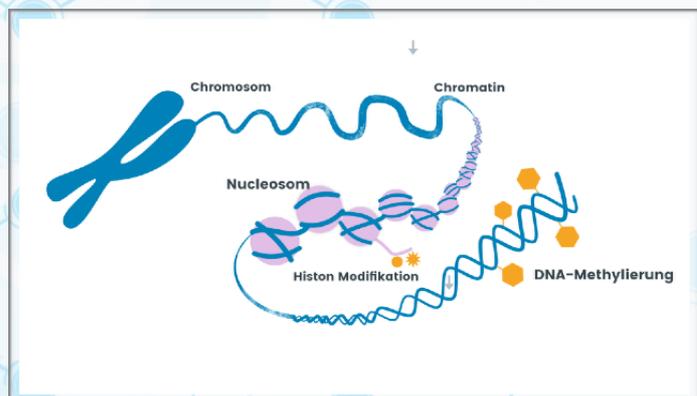
Die **Methylierung der DNA** (Erbgut) kann die Aktivierung der Gene entweder



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).

### **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.

#### **Literatur:**

[Horvath S \(2013\) DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol. 14, R115 \(der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung\)](#)

[Gentilini, D. et al. \(2013\). Role of epigenetics in human aging and longevity: genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians' offspring. Age 35, 1961–1973 \(der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung\)](#)

[Marioni, RE. et al. \(2015\). DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. Genome Biol. 16, 25 \(der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung\)](#)

[Meaghan J. Jones et al. DNA methylation and healthy human aging. Aging Cell. 2015 Dec; 14\(6\): 924–932 \(der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung\)](#)

[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 \(eine Zusammenfassung steht hier zur Verfügung\)](#)

[Marc Winnefeld and Frank Lyko, The aging epigenome: DNA methylation from the cradle to the grave, Genome Biology 2012 \(der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung\)](#)

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

Literatur:

De La Cruz, J. P. et al. (2000). 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 (eine Zusammenfassung steht hier zur Verfügung)

- ➔ **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**

Literatur:

Do Carmo, S. et al. (2016). 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 (der gesamte Artikel steht hier zur Verfügung)

### **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.**

Literatur:

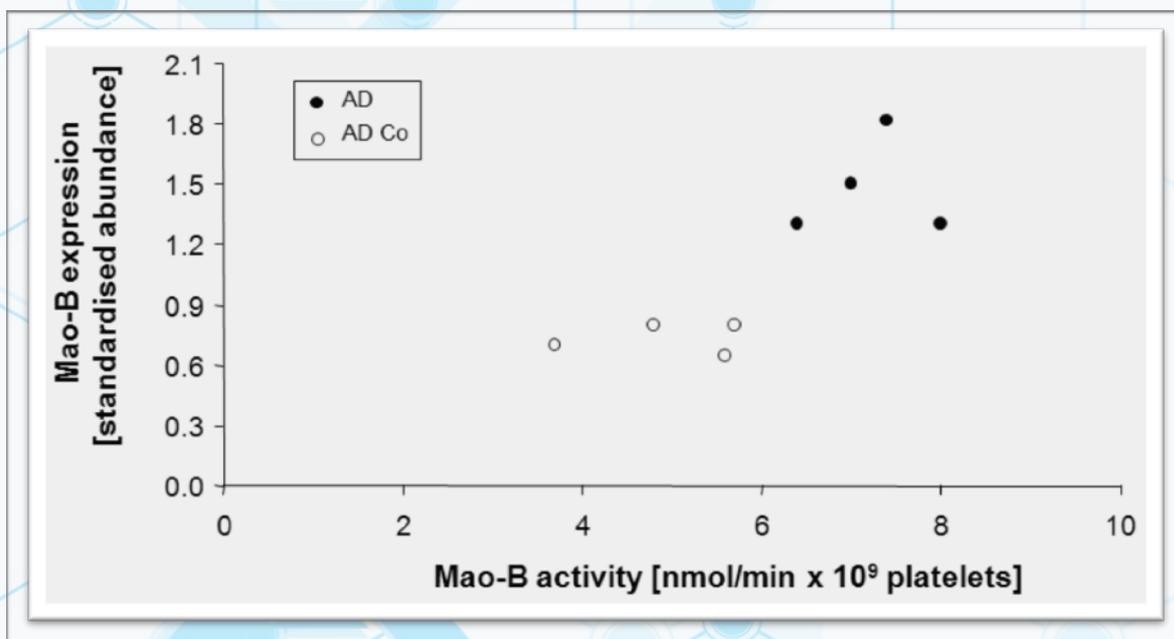
Napolitano, A. et al. (1995). The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. J Neural Transm Suppl. 1995, 45: 35-45 (eine Zusammenfassung steht hier zur Verfügung)

## 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 (MaoB)

- ➔ Eine erhöhte MaoB-Expression findet sich im Alter
- ➔ Eine erhöhte MaoB-Expression findet sich bei der Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (LOAD - Late Onset Alzheimer Disease)



Das konnten wir vor einiger Zeit in einer wissenschaftlichen Arbeit zeigen:

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. (eine Zusammenfassung steht hier zur Verfügung)

**Der Mao-B Eiweiss Status ist geschlechtsunabhängig bei Alzheimer-Patientengruppen erhöht.**

|              | 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> |

Das konnten wir ganz aktuell in einer wissenschaftlichen Publikation zeigen:

Christina Reumiller, Georg Johannes Schmidt, Ina Dhrami, Ellen Umlauf, Eduard Rappold and Maria Zellner (2018). Gender-related increase in the platelet biomarker tropomyosin 1 in patients with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. Journal of Proteomics - im Druck (eine Zusammenfassung steht hier zur Verfügung)

Weitere Forschungsergebnisse:

- ➔ ApoE4 und MaoB stehen über der Regulation der Melatonin- Synthese in einem funktionellen Zusammenhang
- ➔ Eine erhöhte MaoB- Expression findet sich bei Dauerstress und iatrogenen 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.

Verantwortlich für den Inhalt:

Dr. Eduard Rappold, MSc  
[eduard.rappold@nugenis.eu](mailto:eduard.rappold@nugenis.eu)