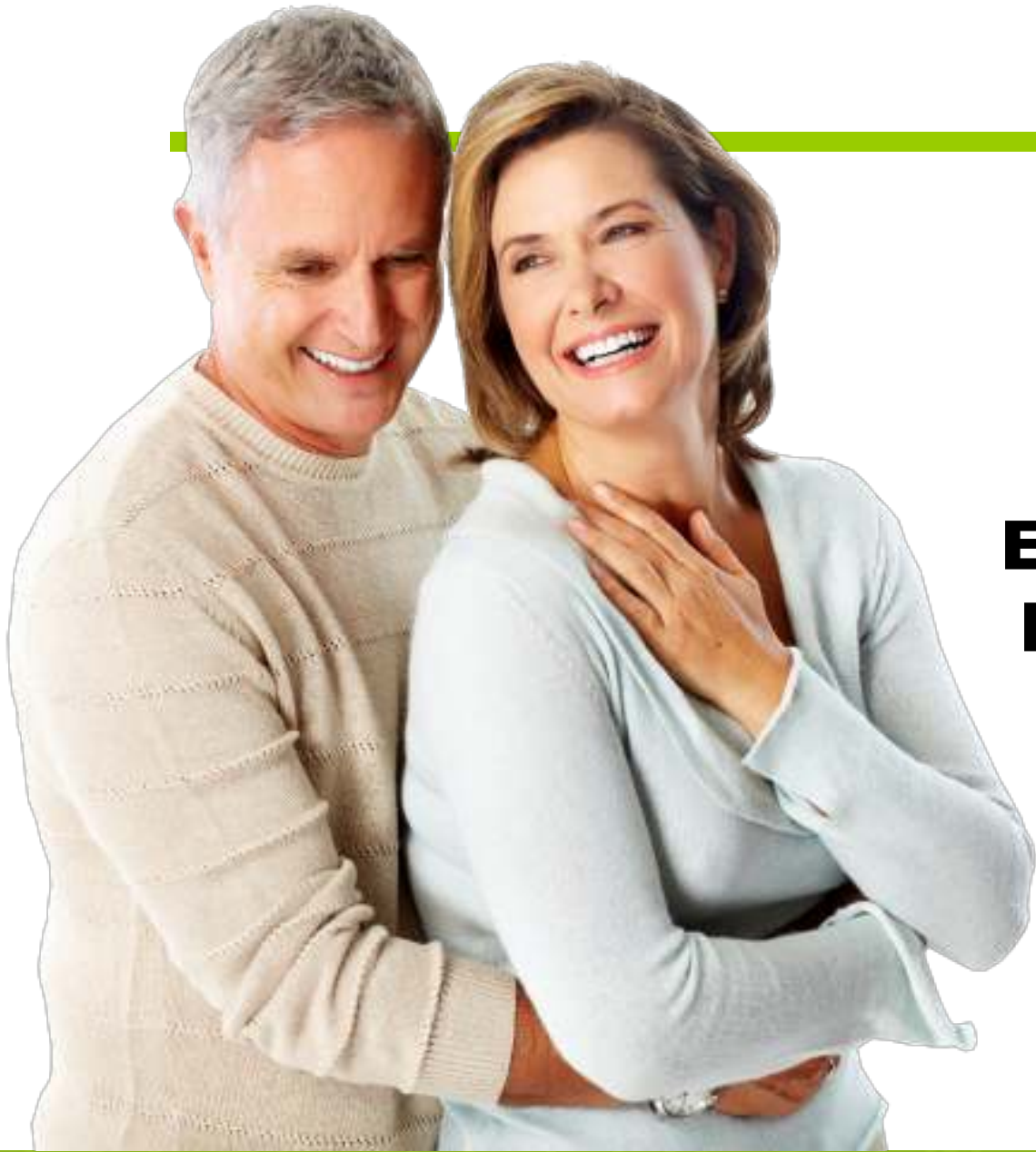
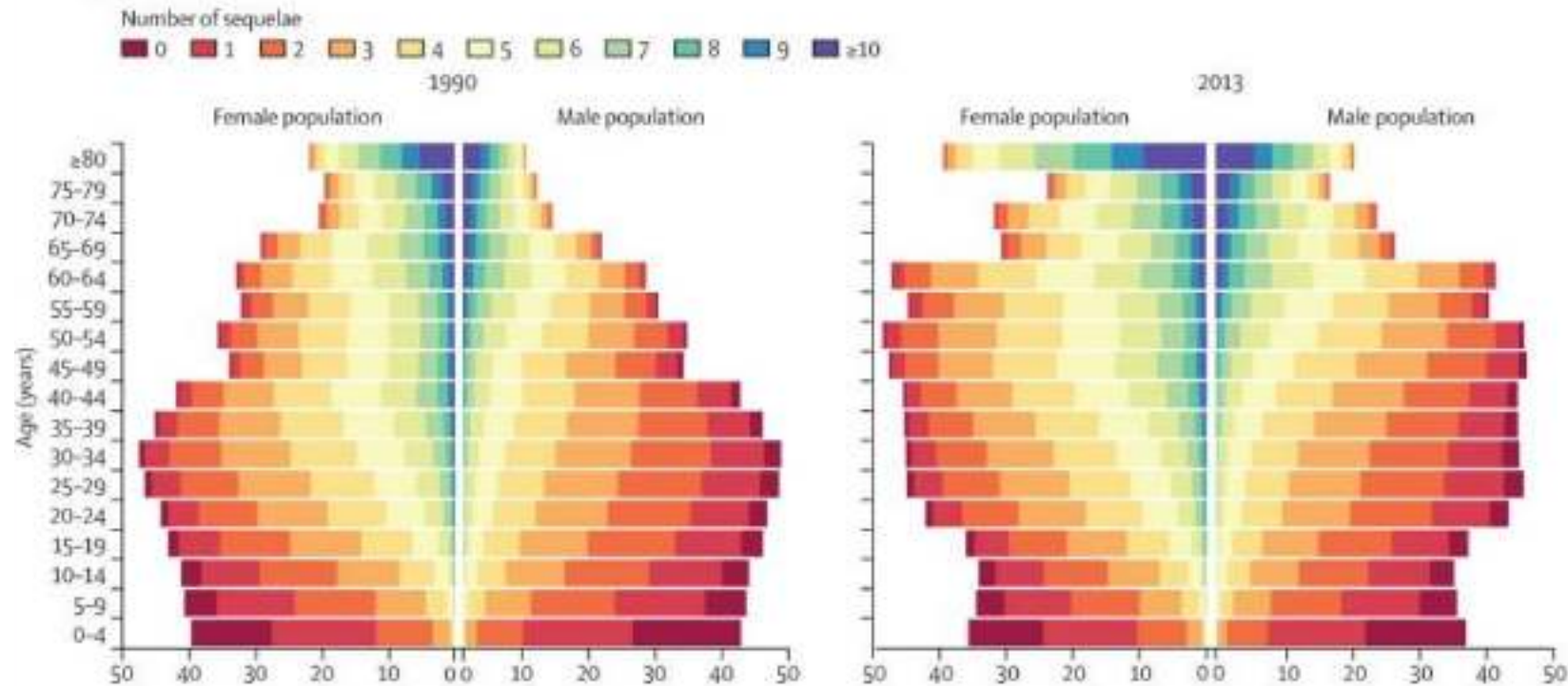




Epi-genetica voor mitochondriale biogenese, kanker en anti-aging

Luk T. Staelens

Intro

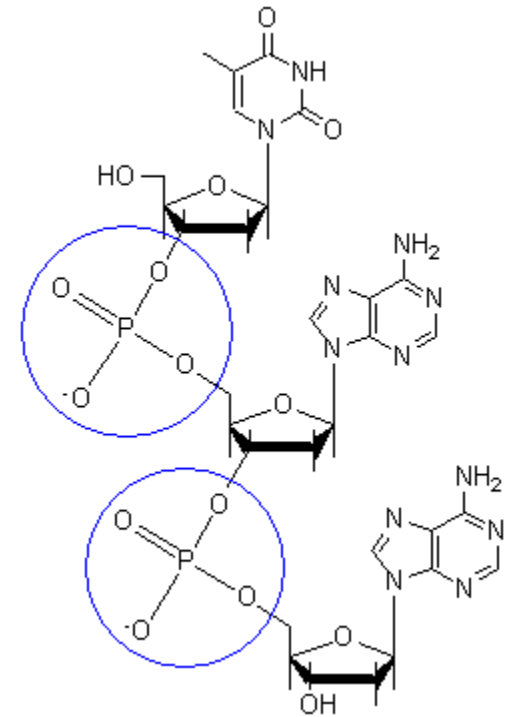
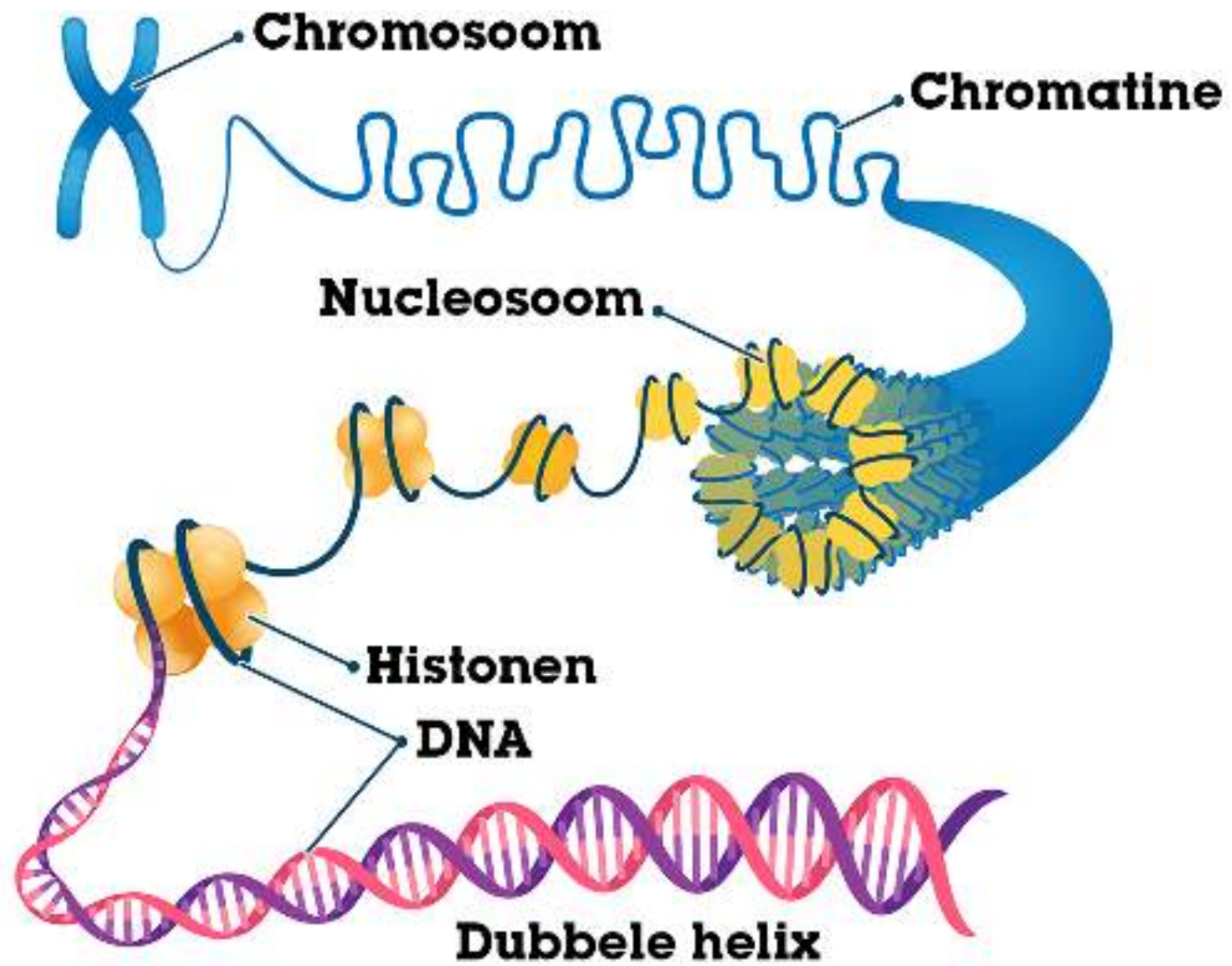


➔ We leven langer of overleven langer met chronische ziektes, obesitas, kanker, CVA, diabetes

EPI-GENETICA

A horizontal green bar with a cellular pattern, resembling a network of interconnected cells or a molecular structure, spanning the width of the slide.

DNA



WAAROM VEROUDEREN WE EN WORDEN WE ZIEK?



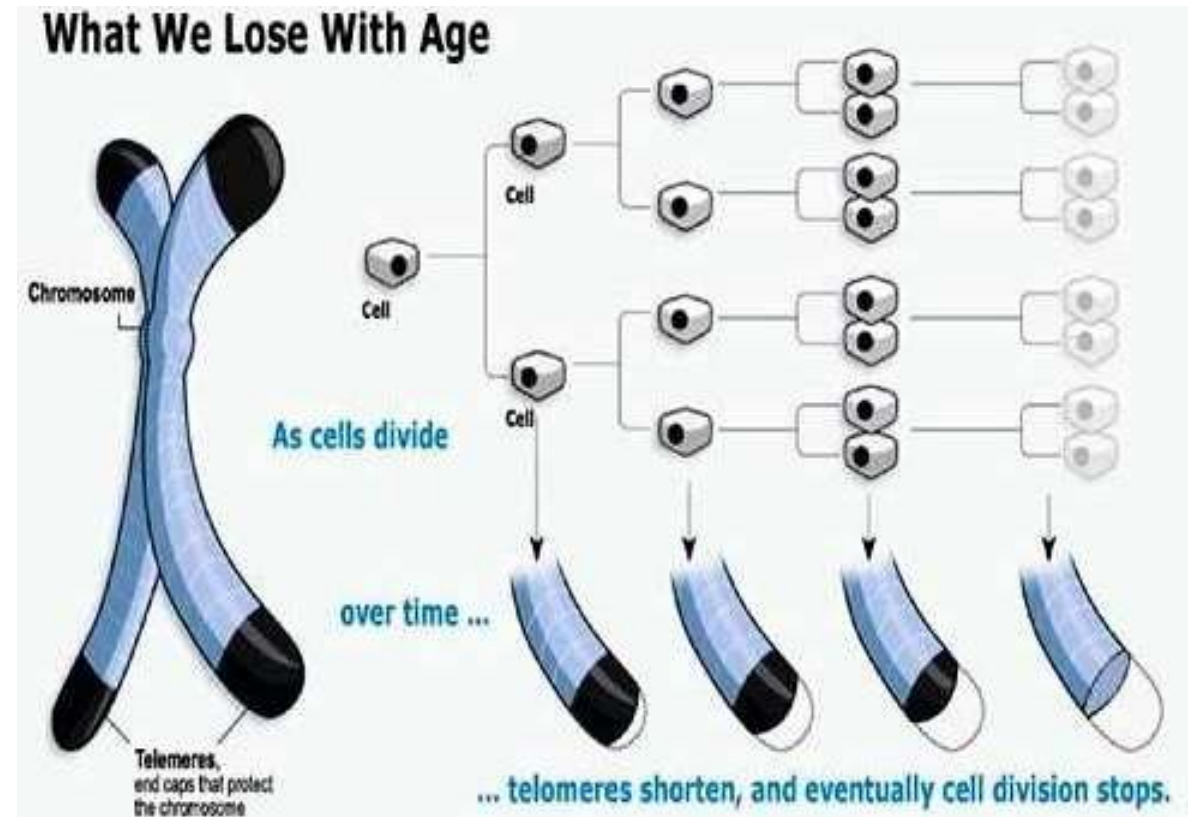
- * Inkorten van de telomeren
- * Mitochondriale schade

- * Epi-genetische effecten
- * Celmetabolisme

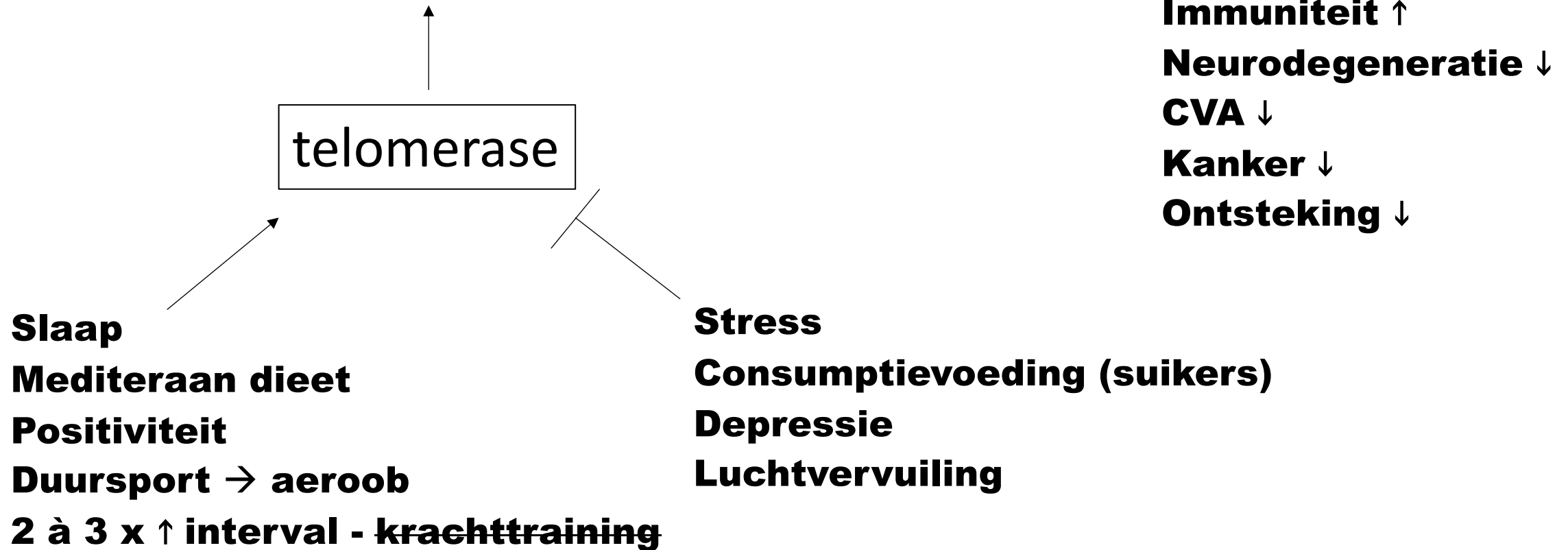
Het inkorten van de telomeren

Functie = beschermen DNA tijdens celdeling

Bij celding worden de telomeren telkens korter en korter → natuurlijk verouderingsproces (max. 50-70x delen)



Lengte van de telomeren



TELOMEERMODULATIE

- Resveratrol (blauwe bes)
 - Quercetine (ajuin)
 - Curcumine (kurkuma)
 - Luteoline (melisse)
 - Sulforaphaan (brocoli)
 - DIM (boerekool)
 - Allicin (look)
 - EGCG (groene thee)
 - Berberine (berberis)
 - Diosgenine (fenugriek)
 - Crocin (saffraan)
 - Silibin (mariadistel)
 - Helenaline (arnica)
 - Gambogic acid (garcinia)
 - Mangiferin (mango fruit)
-
- Telomerase Inhibitors from Natural Products and Their Anticancer Potential
Kumar Ganesan and Baojun Xu. International Journal of Molecular Sciences
Review, 2018

WAT IS EPIGENETICA?

Epigenetica is de wetenschap dat bepaalde genen aan en uit kunnen gezet worden onder invloed van de omgeving, levensstijl en voeding door eiwitten die betrokken zijn bij expressie of remming van transcriptiefactoren

Omgevingsfactoren veranderen het *DNA-profiel* zonder de *genetische letter-code* (sequentie) van het DNA te wijzigen

- ➔ Weinig genetische mutaties ontdekt die ouderdomsziektes verklaren
- ➔ Omgevingsfactoren verantwoordelijk voor 90% van de kankergevallen

Genetisch identieke tweelingen vertonen
een **verschillend** profiel aan **ouderdomsziekten**



BELANGRIJKSTE EPIGENETISCHE MECHANISMEN

1. DNA-methylering / demethylering

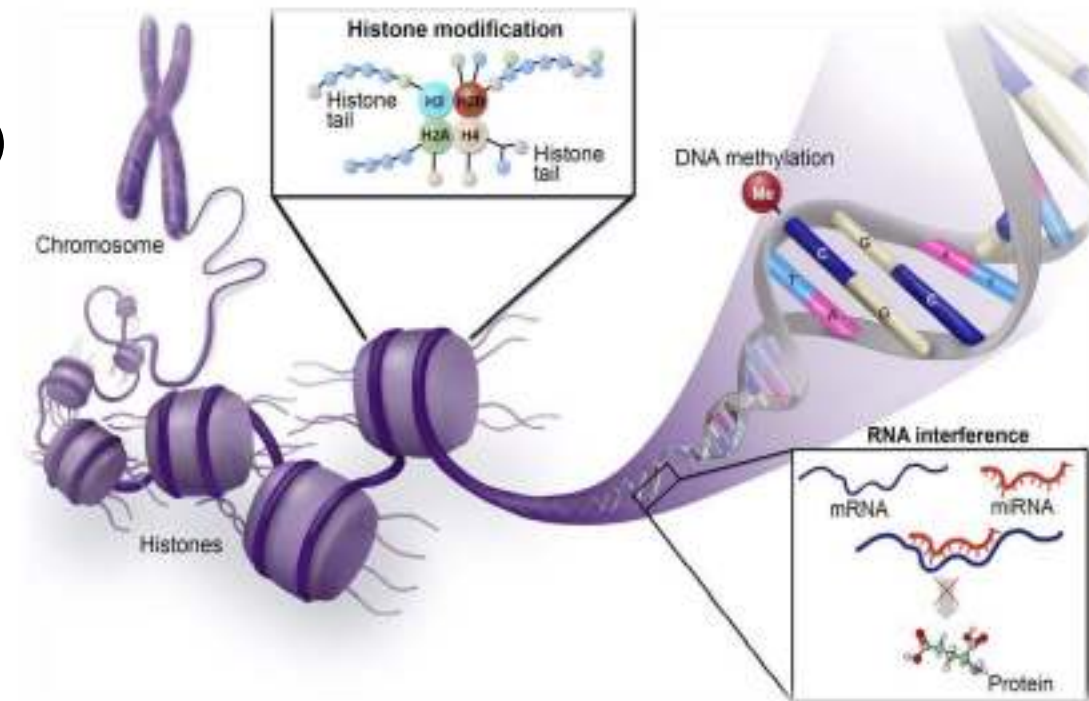
= toevoegen of verwijderen van een methyl groep (-CH₃)

2. Histon acetylatie / deacetylatie

= toevoegen of verwijderen van een acetylgroep

3. Histon-methylering / demethylering

= toevoegen of verwijderen van een methyl groep



Genregulatie

Pathway 1: Genen aan, actief, transcriptie stijgt

- HAT: **Histonacetylatie**
 - Acetylatie op lysine residu's
 - ➔ neutralisatie positief geladen eiwit
 - ➔ daling affiniteit met DNA
 - ➔ toegankelijkheid chromatine is verhoogd
- DNA **demethylatie** door demethylase enzymen (TET) of door inhibitie van DNMT
- **Histonmethylatie** op lysine of arginine door histon methyltransferase (HMT)

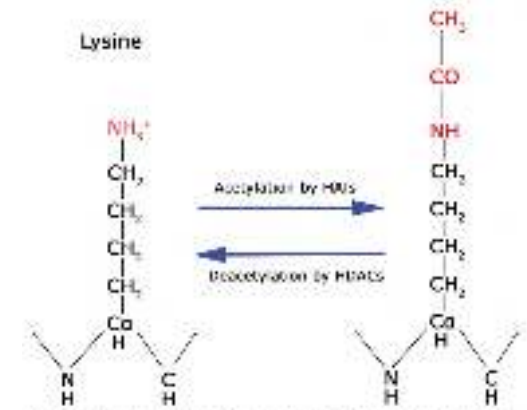
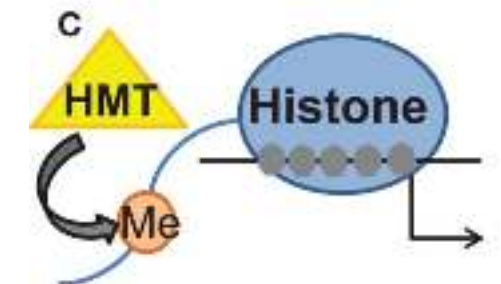
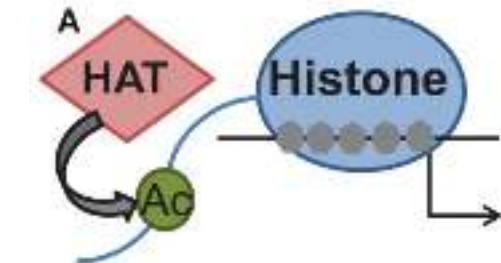


Figure 1. Acetylation and deacetylation of the histone protein. In histone acetylation, the acetyl group is transferred from the histone lysine residue to the acetyl group of the histone acetyltransferase (HAT) enzyme. In histone deacetylation, the acetyl group is transferred from the histone acetyltransferase (HAT) enzyme to the histone deacetylase (HDAC) enzyme. The acetyl group is then released as acetic acid.



Genregulatie

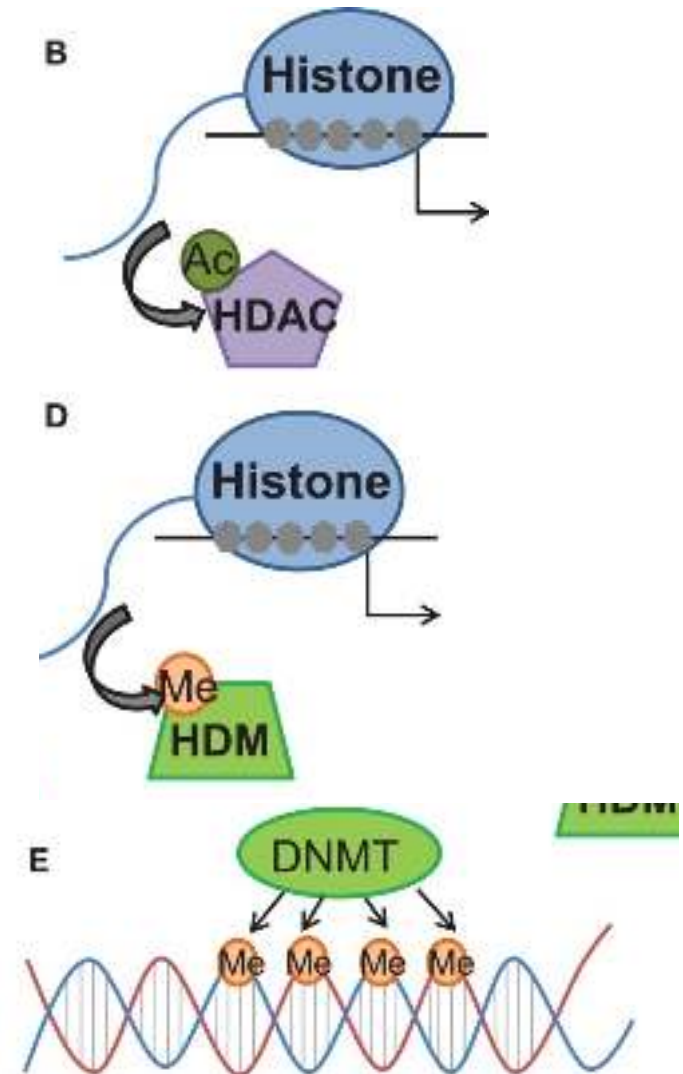
Pathway 2: Genen af, inactief, transcriptie daalt

- HDAC: **Histondeacetylatie**

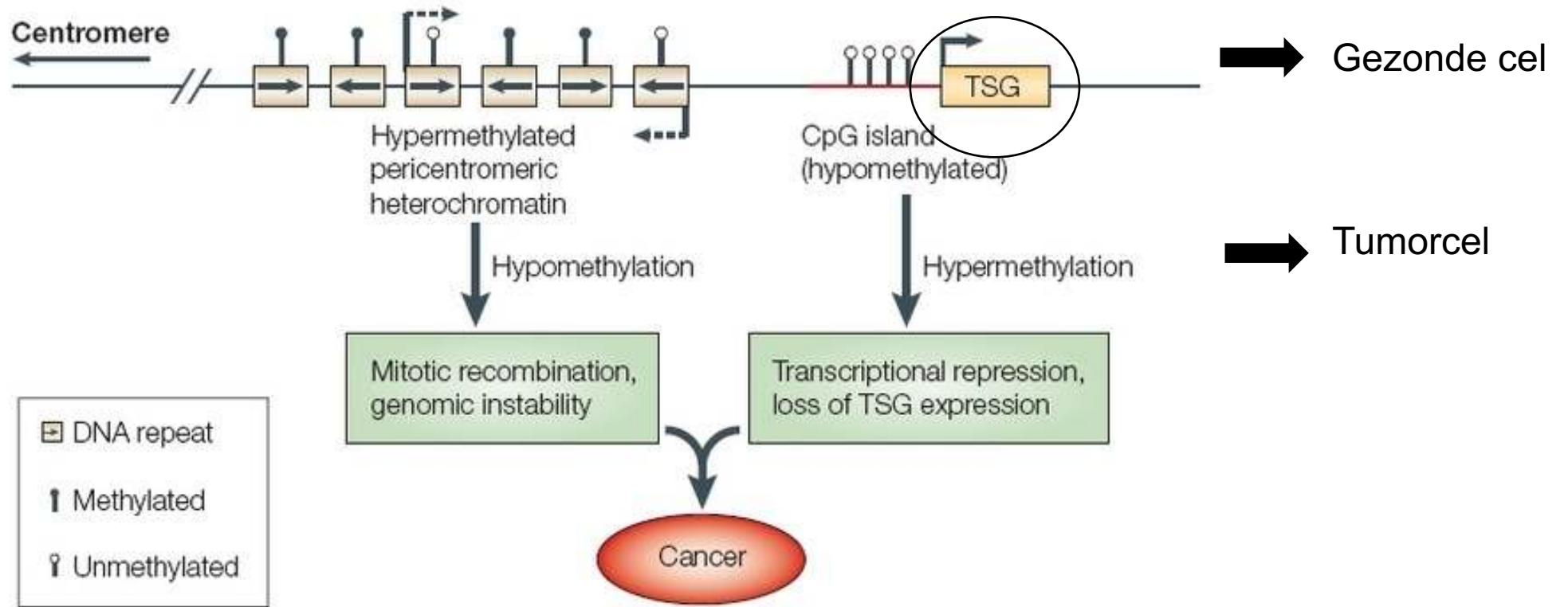
- Verwijderen acteyl groepen → dichtere structuur
→ onderdrukking van de genexpressie
- Klasse I (Zn^{2+}), klasse II (Zn^{2+}), klasse III (SIRT)
en klasse IV (Zn^{2+})

- DNA **methylatie** op cytosine door DNA methyltransferase (DNMT)

- **Histondemethylatie** op lysine of arginine door histon demethylase



Genregulatie



DOEL: Evenwicht tussen hypo- en hypermethylering!
Oude cellen en tumorcellen zijn gehypomethyleerd

Nieuwe therapieën bij carcinogenese

- ❖ Inhibitie HDAC → opstapeling geacetyleerde histonen → degradatie van cellulaire processen → anti-tumoraal
- ❖ Inhibitie HAT → te weinig acetylactie → geen transcriptie
- ❖ DNMT inhibitoren → methylatie van TSG daalt → regulatie
- ❖ HDMI Histon demethylatie inhibitors → geen transcriptie → anti-tumoraal

Moderne anti-tumor therapie: natuurlijke DNMT en HDAC inhibitors

1. Rozemarijn bij prostaatkanker⁽¹⁾

ROZEMARIJN

depressie van HDAC2 (klasse I)
inhibitie van DNMT



upregulatie van p53 (TSG)



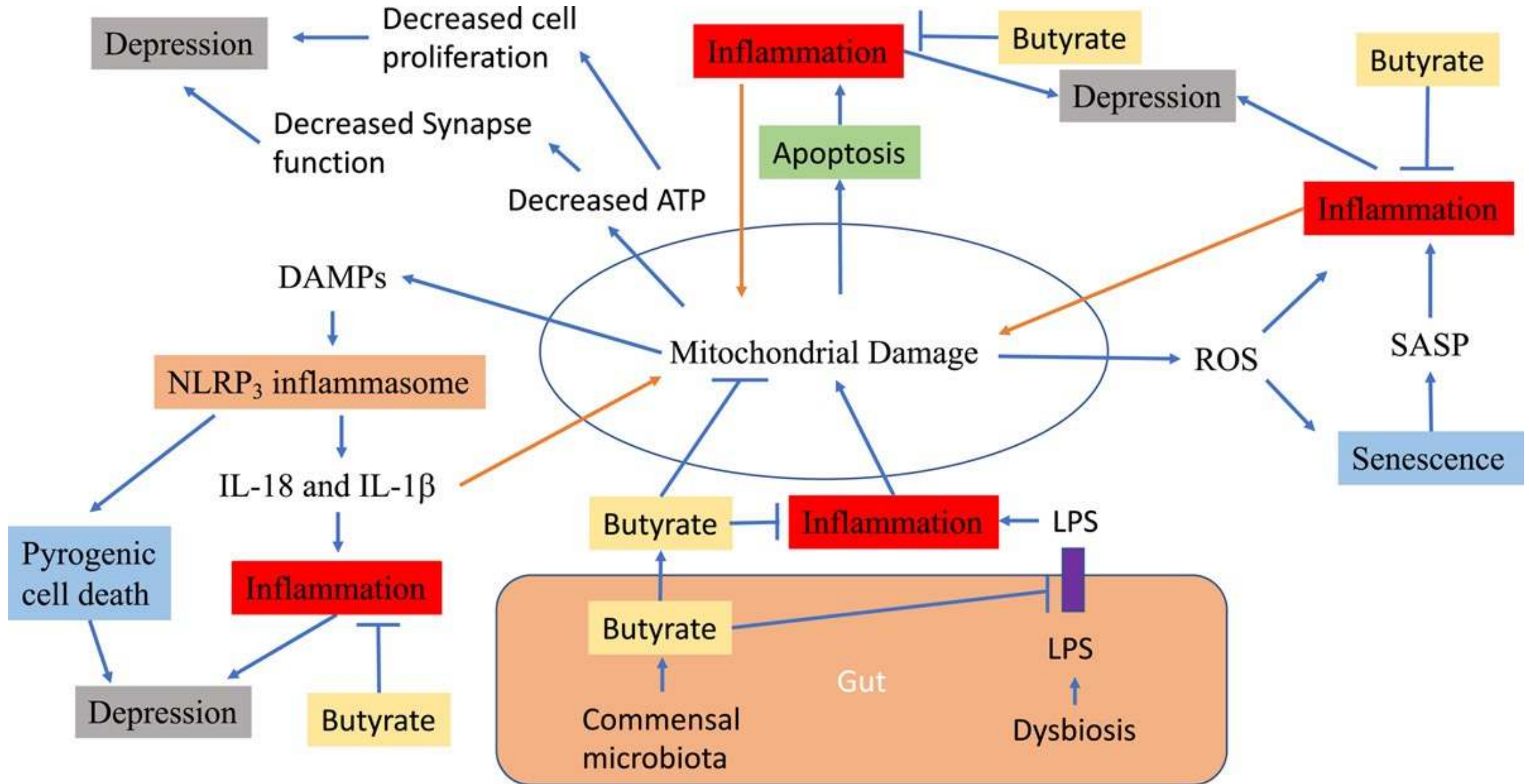
stimulatie apoptose

2. Butyraat bij colorectale kanker: HDACi⁽²⁾

(1) Rosmarinic Acid, a Component of Rosemary Tea, Induced the Cell Cycle Arrest and Apoptosis through Modulation of HDAC2 Expression in Prostate Cancer Cell Lines

(2) The role of butyrate in surgical and oncological outcomes in colorectal cancer

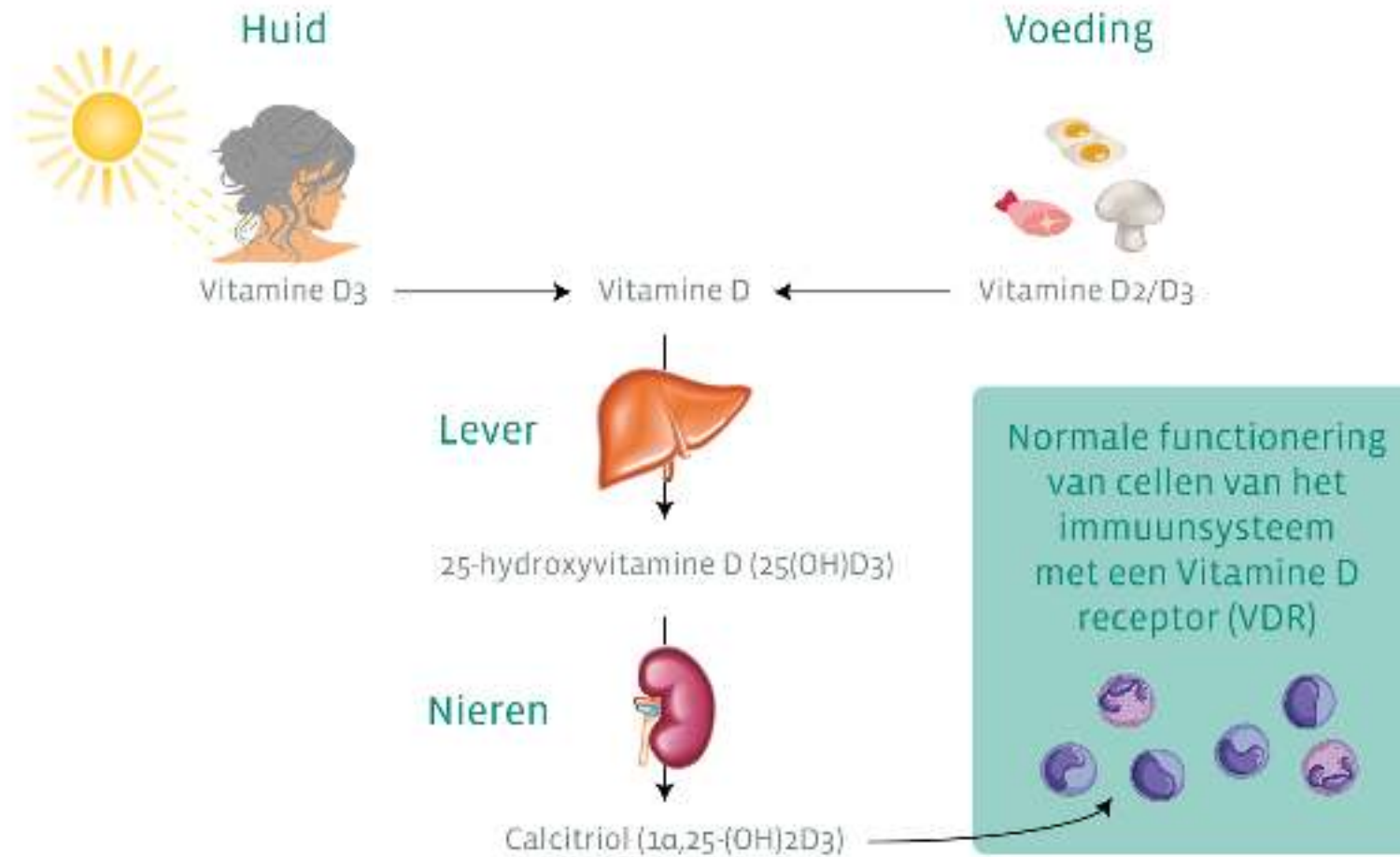
HET BELANG VAN SCFA : bidirectionele communicatie tussen microbiotica en mitochondria



Overzicht natuurlijke actieve stoffen die genen kunnen regelen

HATi	DNMTi	HDACi
Garcinol	Genisteïne	Berberine
Curcumin		Curcumine
Salicylzuur	Sulforafaan	
Chrysine		
Epigallocatechin gallaat (EGCG, groene thee)		DIM (Diindolylmethaan)
Quercetin	Rozemarijn	
Chlorogeenzuur	Resveratrol	
Anacardinezuur	Vitamine D	Butyraat

VITAMINE D



Rol van vitamine D in genregulatie

Vitamine D beïnvloedt epigenetische transcriptie van DNA en histonen

➤ VDR (vitamine D receptor) speelt een rol in DNA demethylatie

Bv. Verschil in DNA methylering op 500 loci tussen pasgeborenen met weinig vit D en deze met veel vit D in de navelstreng

➤ VDR speelt rol in de regulatie van lysine acetylatie/demethylatie in histonen,

➤ VDR dimeer ageert met HAT en LSD (Lysine Specific Demethylase) waardoor transcriptie geïnduceerd wordt

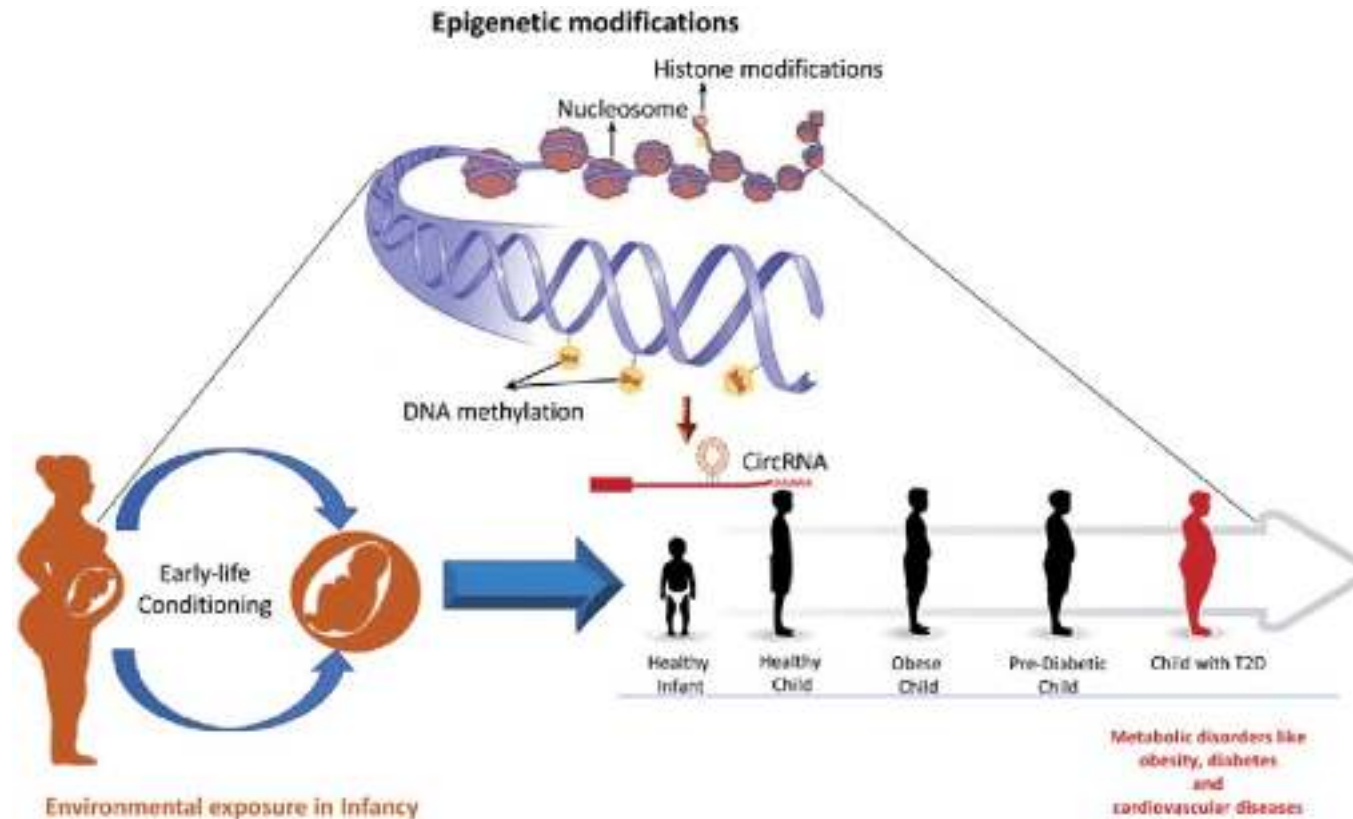
➔ Maternal vit D tekort beïnvloedt het epigenoom van de volgende generaties vooral

- in de lever (obesitas)
- In de spermacel (fertiliteitsverlies)

➔ Vit D = HDAC en DNMT inhibitor

Het belang van de levensstijl van de ouders voor het kind

“The Developmental Origins of Health and Disease (DOHAD)”



Een afname van de methyleringsniveaus is aangetoond bij kinderen in de baarmoeder van rokers

Het belang van de levensstijl van de ouders voor het kind

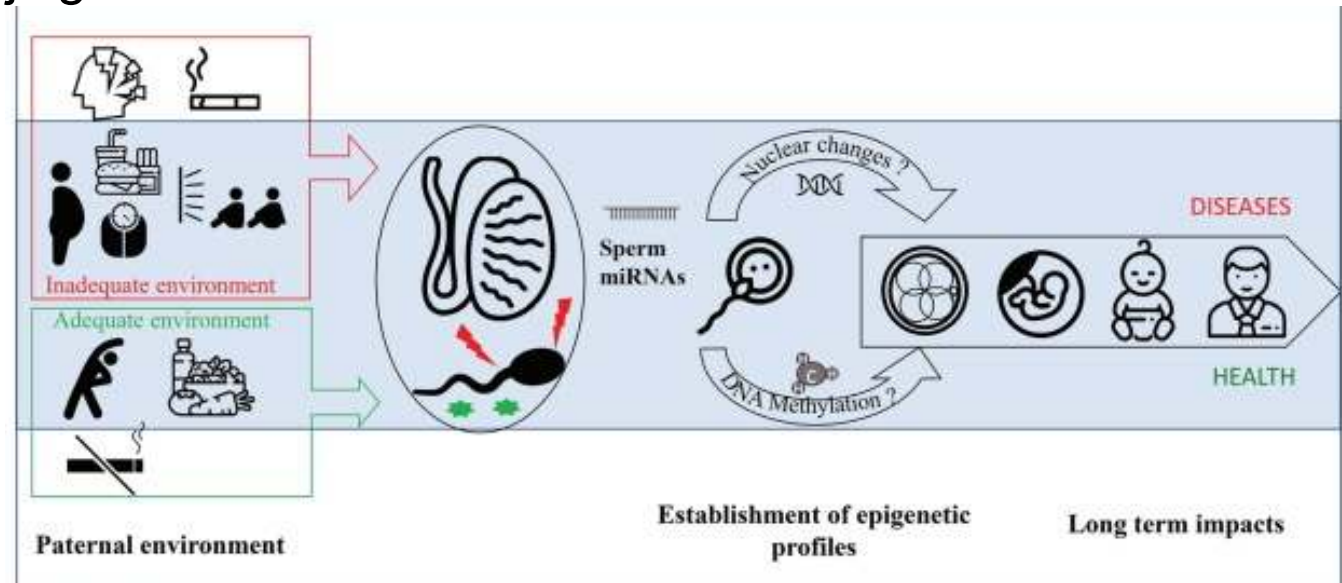
“Paternal Originis of Health and Disease”

= hoe *mannelijke geslachtscellen* reageren op de omgeving en het *nageslacht* beïnvloeden

*Pasgeborenen van obese vaders vertonen een ander genetisch patroon

*Zaadcellen van zwaarlijvige mannen hebben andere methylatiepatronen

*Feminisering zaadcellen door pollutanten: blootstelling aan pollutanten in water kunnen het geslacht van vissen, vb. de Nijl Tilapia wijzigen



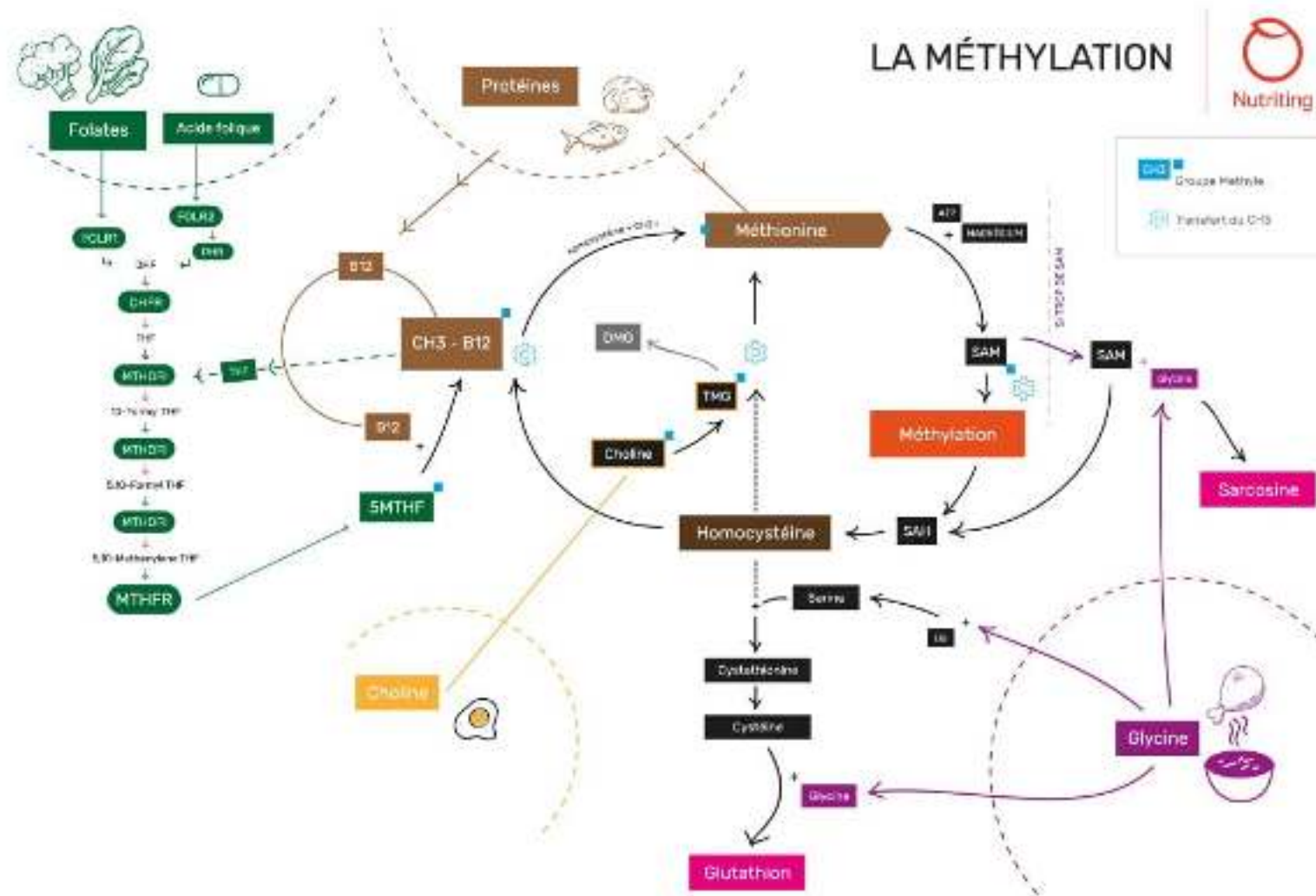
Figuur Role of miRNA in the Transmission of Metabolic Diseases Associated With Paternal Diet-Induced Obesity

Het belang van methylering

= Essentiële metabolische functie zoals H₂O en O₂

- Nodig voor alle celfuncties bv DNA herstel en reproductie
- Inhibitie tumorcellen
- Neurotransmitter (van serotonine naar methionine en omgekeerd)
- Ontgiften (glutathion)
- Hormonen: genexpressie van oestrogeenreceptoren
- ATP productie (mitochondriën)
- Etc.

Nutriënten in de methyleringscyclus



Verstoring methylering

Ongunstige intrinsieke epigenetica

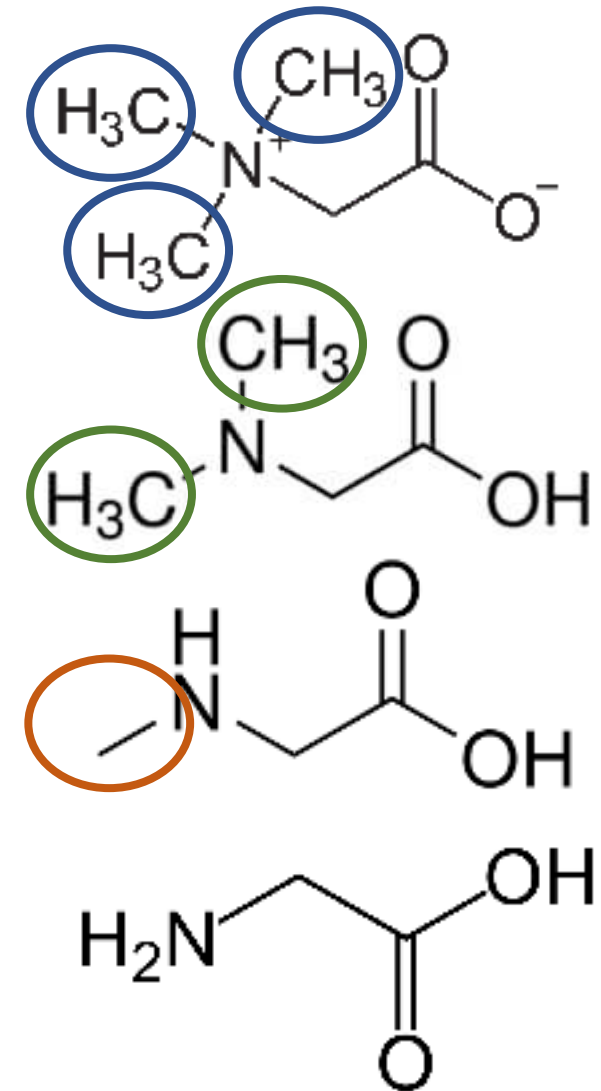
- Genetische afwijking (10%)
- SAH (s-adenosyl homocysteïne) te hoog door slechte methyleringscyclus

Ongunstige extrinsieke epigenetica

- Tekorten aan cofactoren (vitaminen, mineralen, methyl donors)
- Besmetting door micro-organismen
- Zware metalen belasting (Pb, Hg, As, Cd, Al, radioactieve straling)
- Emotionele stress
- Andere zie schema mitochondriën

Remethylering met nutriënten

1. Betaïne (**TMG**) (rode biet) → vit B15 (**DMG**)
 - ATP stijgt, zenuwversterkend en uithouding stijgt
2. Vit B15 (**DMG**) → sarcosine (**MMG**)
 - Verhoogde creatine levels en spierkracht
3. Sarcosine (**MMG**) → glycine
 - Nodig voor collageen
 - Onderdeel van acetylcholine (geheugen)



BIOGENESE MITOCHONDRIËN

Mitochondriën

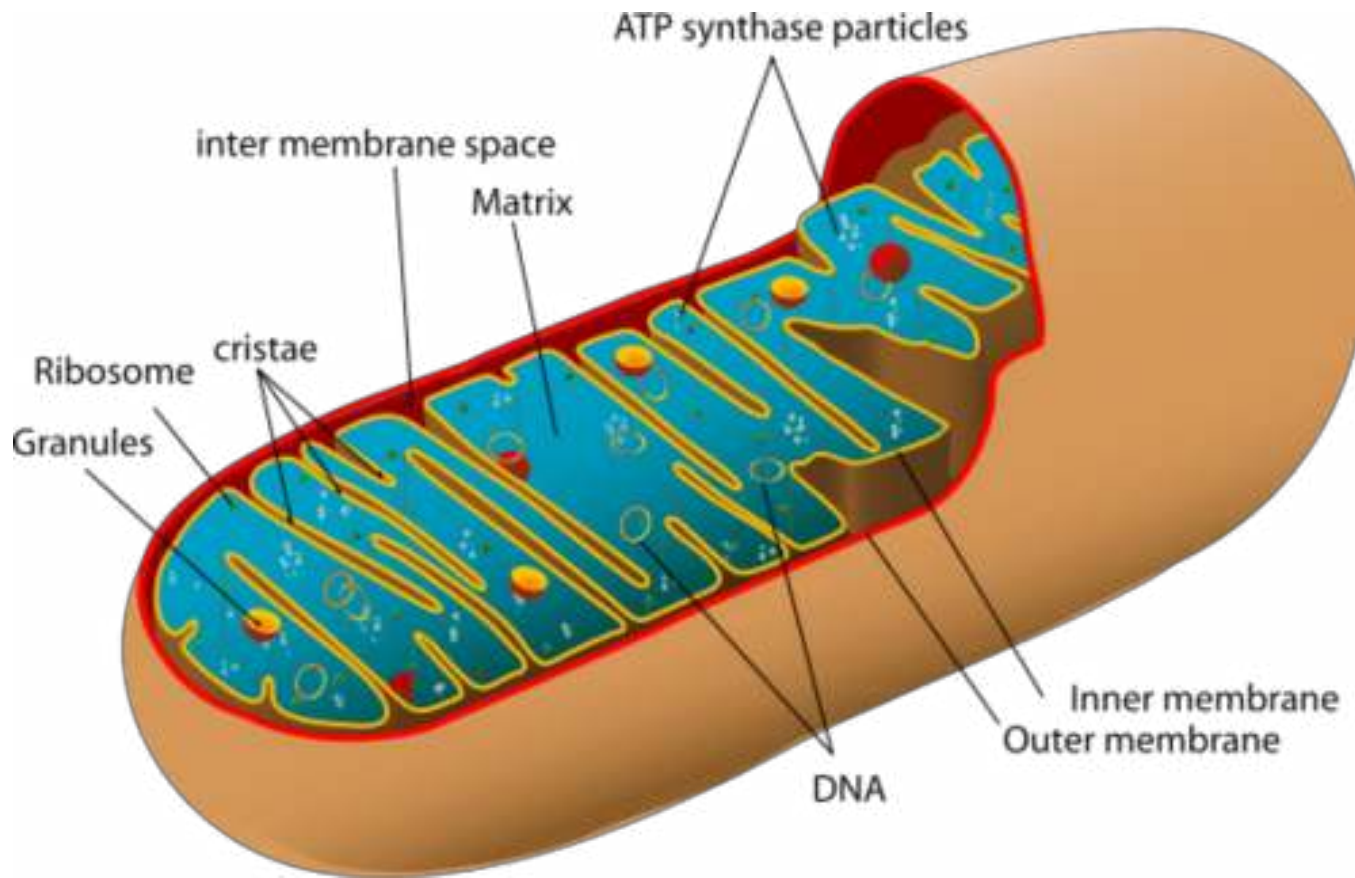


= Hebben een kritische rol in energie productie, apoptose, metabolisme en intracellulaire signalering

BELANGRIJKSTE ORGANELLEN IN HET LICHAAM, PRODUCEREN ATP !

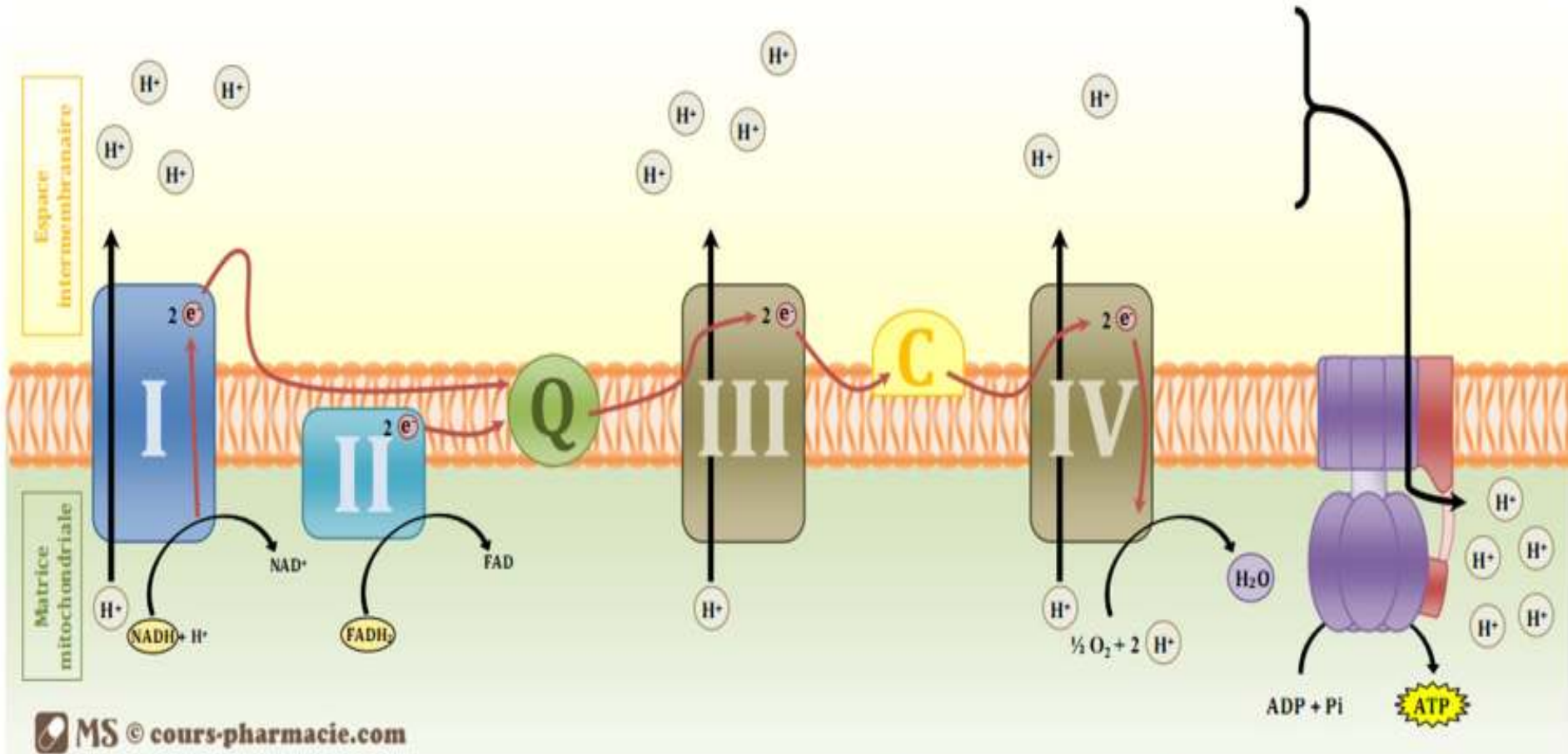
Kunnen hun morfologie, aantal en functie veranderen i.f.v. fysiologische condities en stress (voeding, temperatuur, hormonen en beweging). Ze hebben hun eigen DNA en kunnen moeilijk DNA-schade herstellen, zoals andere cellen wel kunnen

Structuur mitochondriën



- **Buitenmembraan:** fosfolipide dubbellaag (50-60% eiwitten, 50-40% lipiden) + rijk aan porines
- **Intermembraan ruimte:** bevat protonen en moleculen van cytochroom C
- **Binnenmembraan:** lipide dubbellaag (80% eiwitten, 20% lipiden), rijk aan cardiolipines en transporters (actief transport) en enzymatische eiwitcomplexen (ademhalingsketen)
- **Matrix:** componenten nodig voor transcriptie en translatie (tRNA, mRNA, ribosomen, ER), talrijke enzymcomplexen

ATP productie



ATP productie in de cel

Brutoreactie: $C_6H_{12}O_6 + 6 H_2O + 6 O_2 \rightarrow 6 CO_2 + 12 H_2O + \text{energie}$

1. Glycolyse: $C_6H_{12}O_6 + 2 NAD^+ \rightarrow 2 \text{ pyrodruivenzuur } (C_3H_4O_3) + 2 NADH, H^+$

LEVERT 2 ATP

2. Decarboxylering:

$2 \text{ pyrodruivenzuur} + 2 NAD^+ + 2 H_2O + 2 CoA \rightarrow 2 \text{ acetyl-CoA} + 2 NADH, H^+ + 2 CO_2$

3. Citroenzuurcyclus (= Krebscyclus):

$2 \text{ acetyl-CoA} + 6 NAD^+ + 2 FAD + 4 H_2O \rightarrow 2 CoA + 6 NADH, H^+ + 2 FADH_2 + 4 CO_2$

LEVERT 2 ATP

4. Oxidatieve fosforylering:

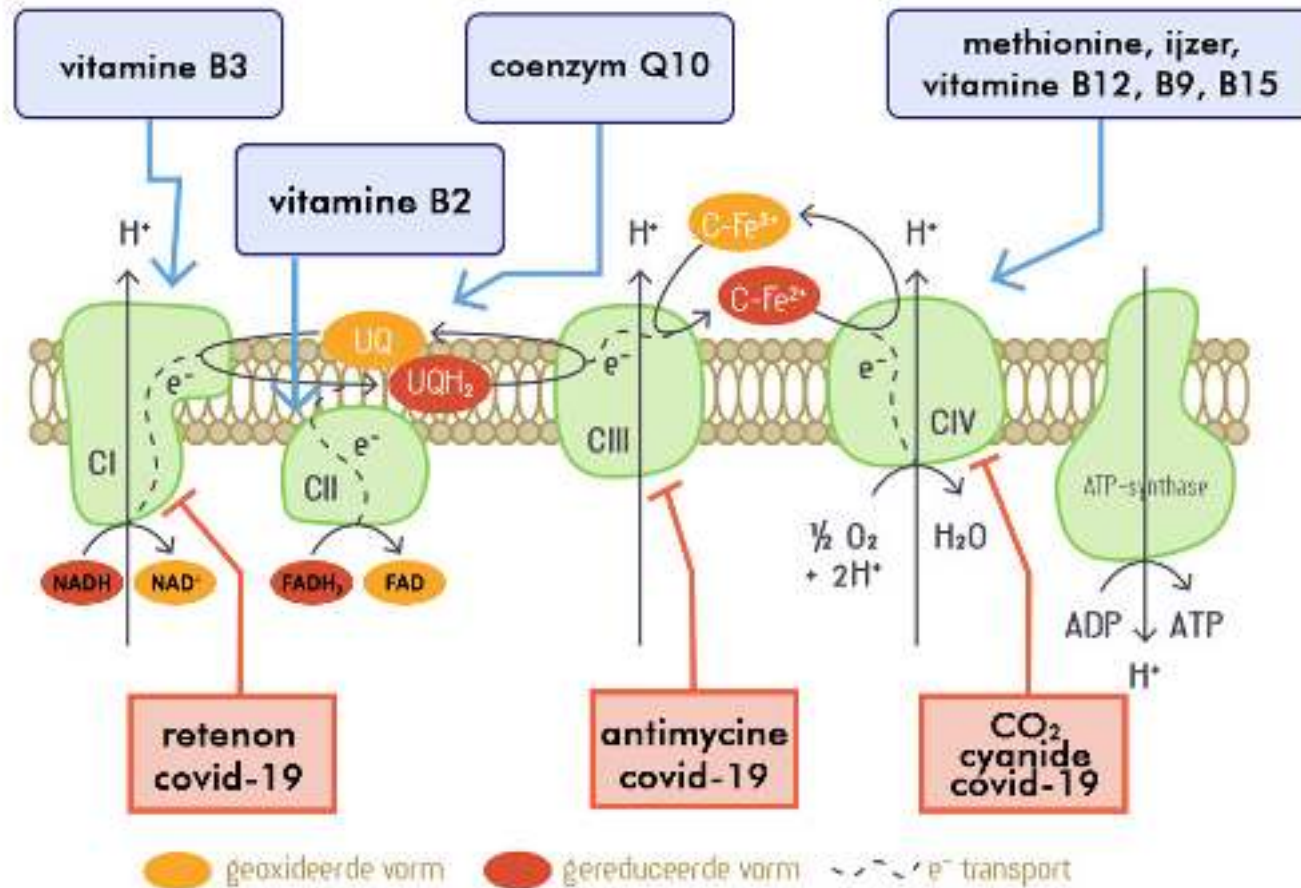
H-atomen worden via electronentransport door de co-enzymen $FADH_2$ en $NADH, H^+$ overgedragen aan zuurstof:

$2 FADH_2 + O_2 \rightarrow 2 FAD + 2 H_2O$

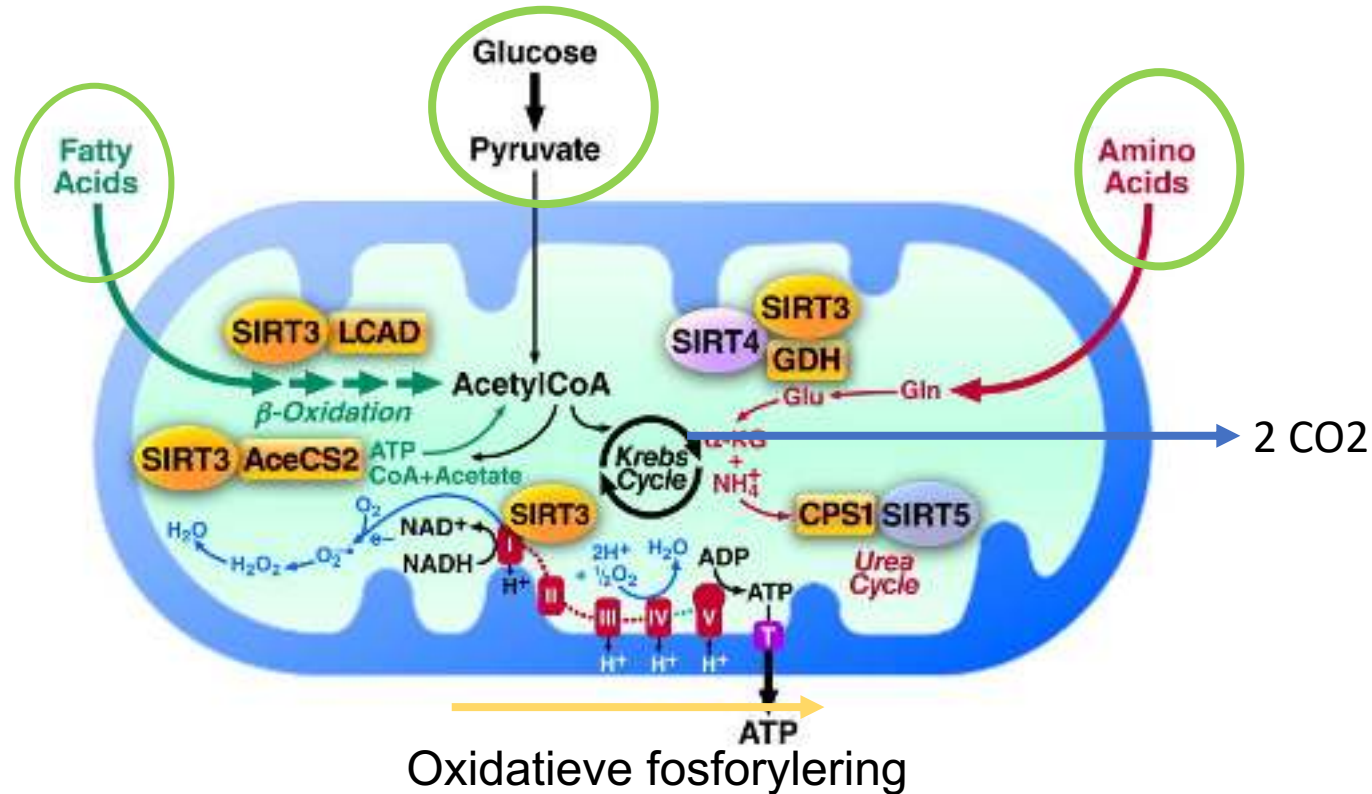
$10 NADH, H^+ + 5 O_2 \rightarrow 10 NAD^+ + 10 H_2O$

LEVERT 32 ATP

ATP productie



Energie productie



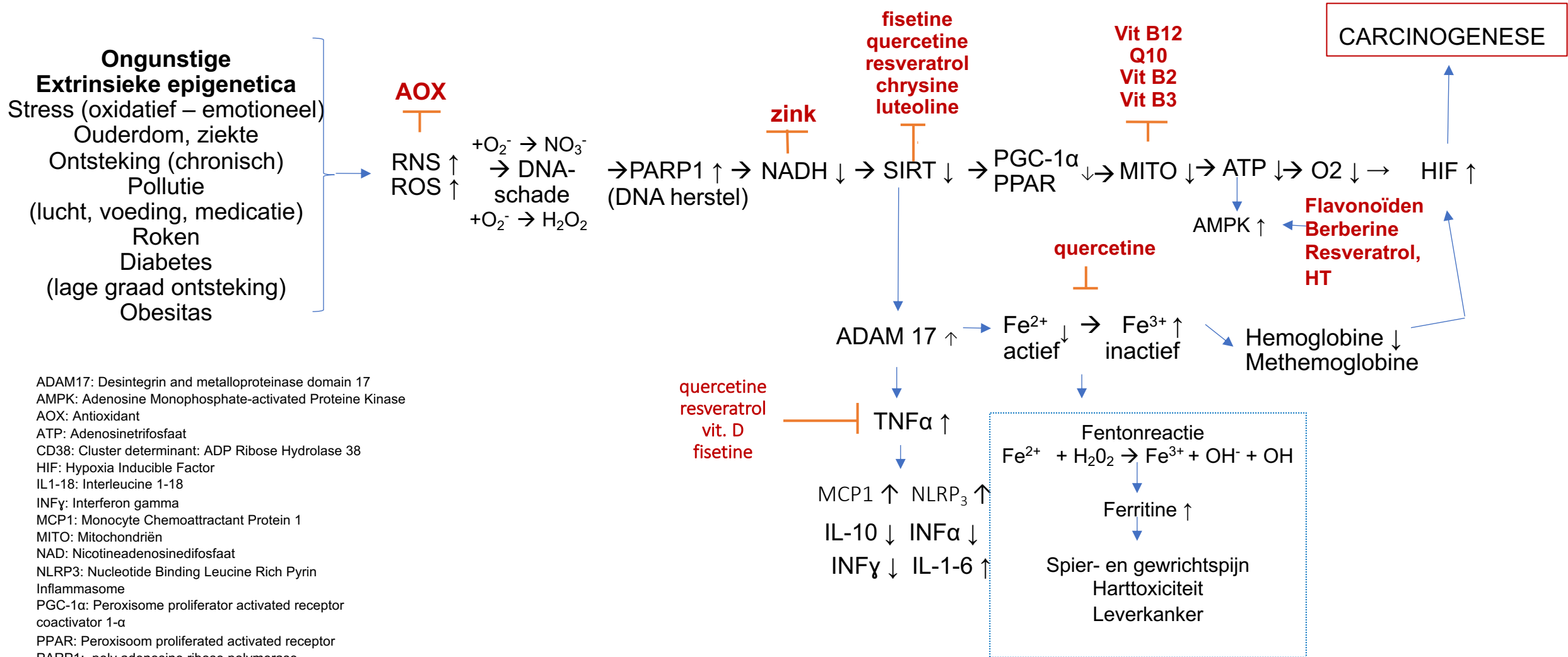
Veroudering:

Verminderde oxidatieve fosforylatie, verhoogde ROS productie en toename oxidatieve schade aan DNA, eiwitten en lipiden →

Sirtuins: Silent Information regulation proteins

- Proteïnen die verband houden met de levensverwachting
- De mens bevat 7 sirtuïnes (SIRT1-7)
- NAD⁺ als co-substraat
- Enzymatische activiteit door NAD⁺-afhankelijke proteïne deacetylase activiteit en ADP-ribosyltransferase activiteit
- SIRT3, SIRT4 en SIRT5 aanwezig in de mitochondriën → verantwoordelijk voor regeling ATP productie, metabolisme, apoptose en cel signaalgeving

Epigenetica van de mitochondriën

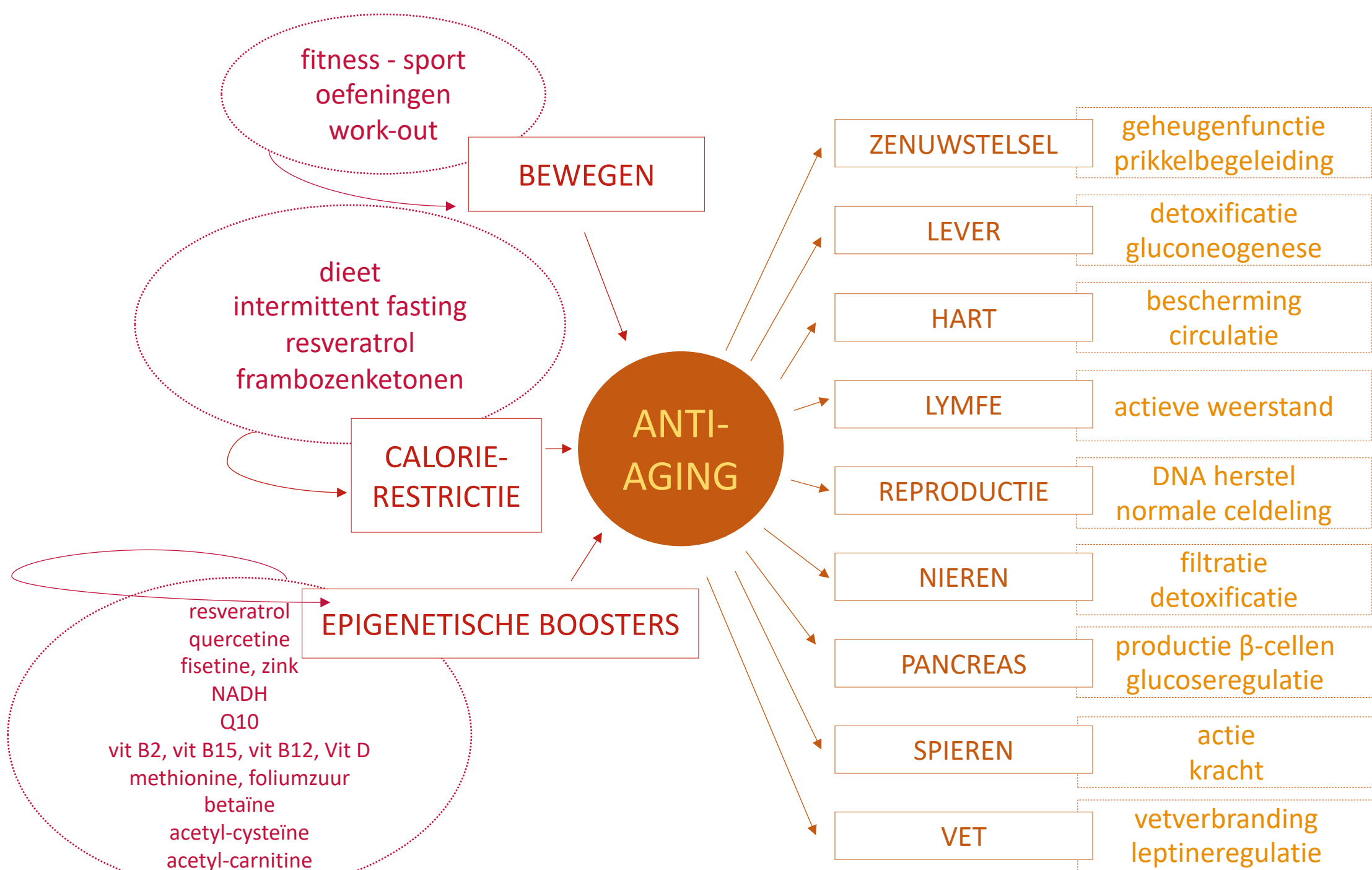


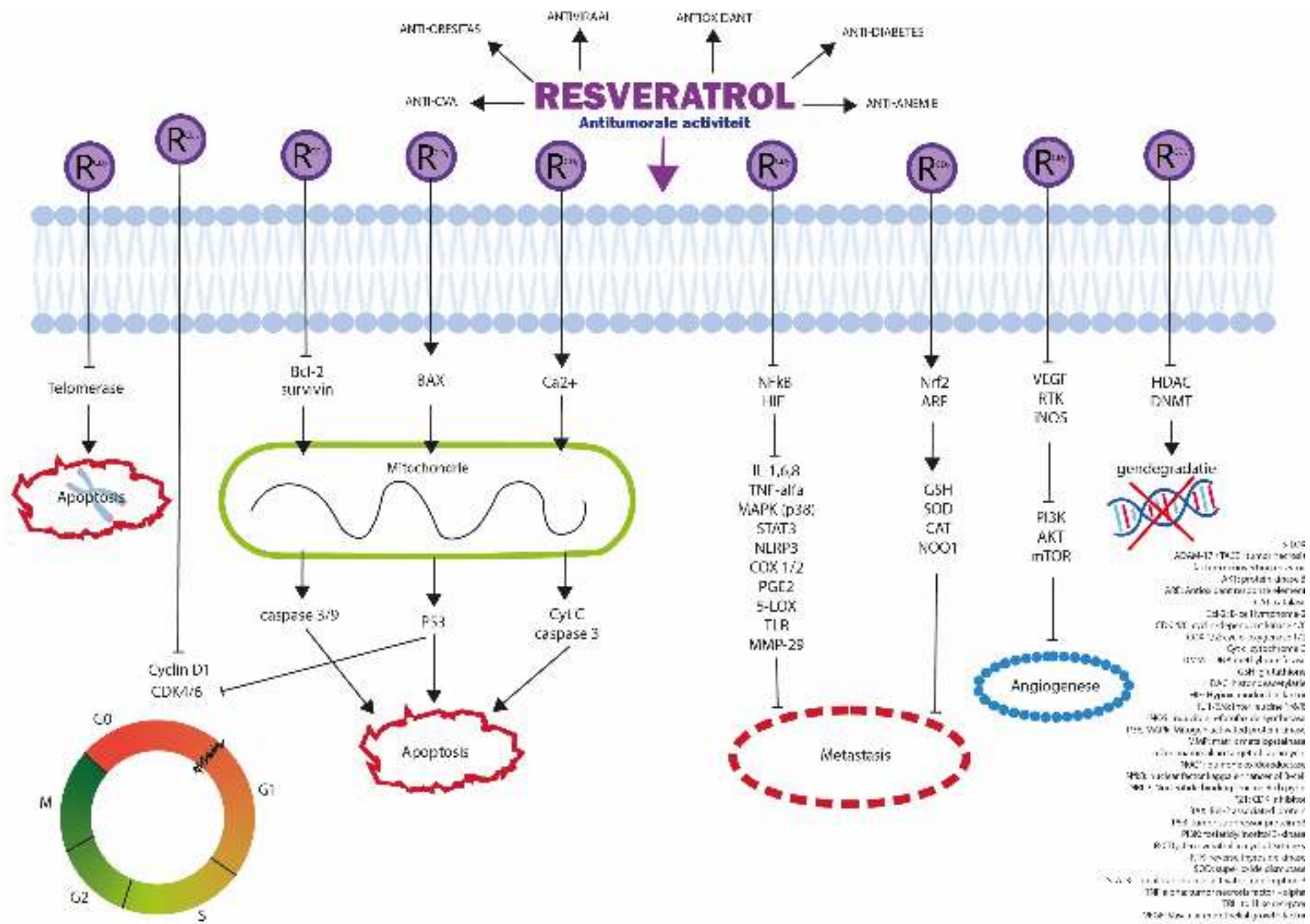
ADAM17: Desintegrin and metalloproteinase domain 17
 AMPK: Adenosine Monophosphate-activated Proteine Kinase
 AOX: Antioxidant
 ATP: Adenosinetriofosfaat
 CD38: Cluster determinant: ADP Ribose Hydrolase 38
 HIF: Hypoxia Inducible Factor
 IL1-18: Interleucine 1-18
 INFγ: Interferon gamma
 MCP1: Monocyte Chemoattractant Protein 1
 MITO: Mitochondriën
 NAD: Nicotineadenosinedifosfaat
 NLRP3: Nucleotide Binding Leucine Rich Pyrin
 Inflammasome
 PGC-1α: Peroxisome proliferator activated receptor coactivator 1-α
 PPAR: Peroxisoom proliferated activated receptor
 PARP1: poly adenosine ribose polymerase
 RNS: Reactive Nitrogen Species
 ROS: Reactive Oxygen Species
 SIRT: Silent Information Regulation Transcriptor
 TNFα: Tumor Necrosis Factor α

[illegible]

ANTI-AGING







Bedankt voor jullie aandacht!