

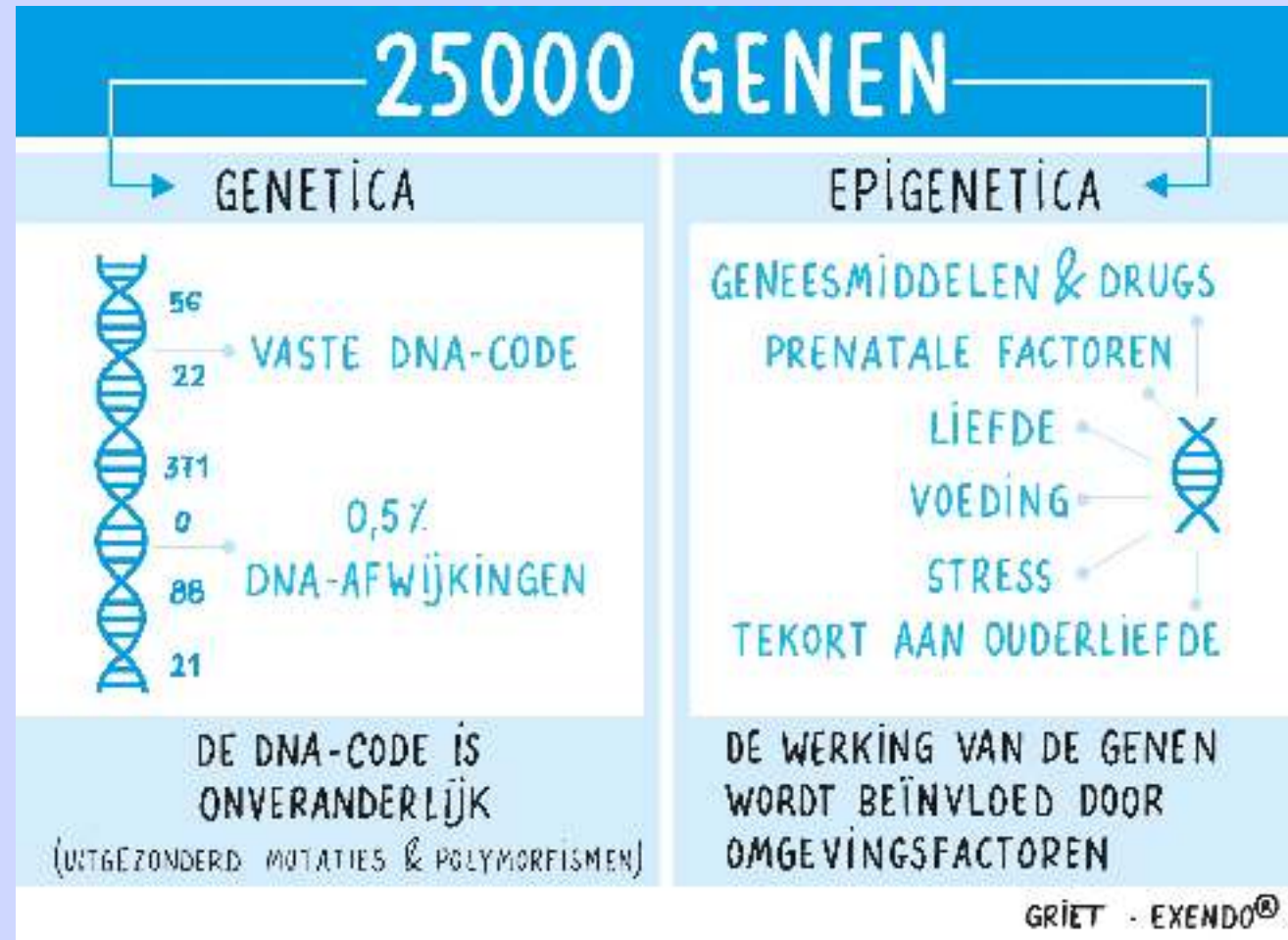


METHYLATIE IN EPIGENETICA ALS OORZAAK VAN WELVAARTSZIEKTEN

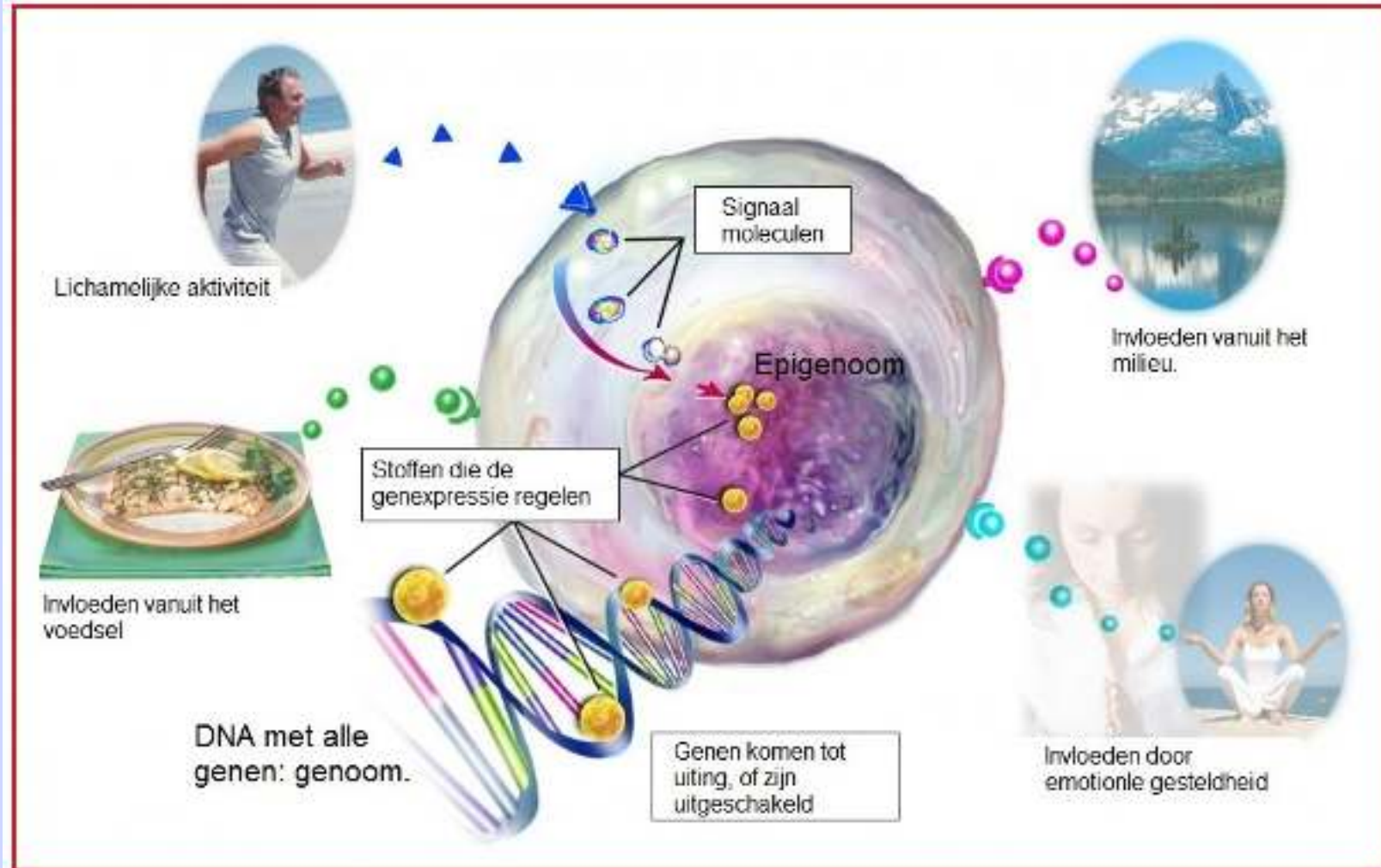
Ir. Vera van Randwijck
VGBC congres, 20 mei 2022
13.45 – 14.14 uur

NIET-OVERDRAAGBARE ZIEKTES

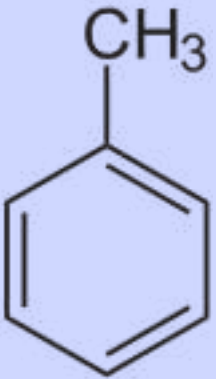
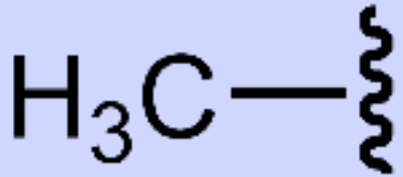
- Steeds meer mensen overlijden aan de zo genoemde niet-overdraagbare ziektes.
- De belangrijkste zijn: hart- en vaatziekten, kanker, chronische luchtwegaandoeningen en diabetes, en deze doden meer dan 38 miljoen mensen per jaar.
- Onderdeel van oorzakelijk onderzoek hiernaar houdt zich bezig met epigenetica: de ontsluiting van ziektes ingebed in het DNA.
- Epigenetica wordt, in tegenstelling tot DNA, beïnvloed door de omgeving.
- Een van de belangrijkste stofjes die het wel of niet ontsluiten van DNA



OMGEVINGSFACTOREN DIE EPIGENETISCHE INVLOED HEBBEN

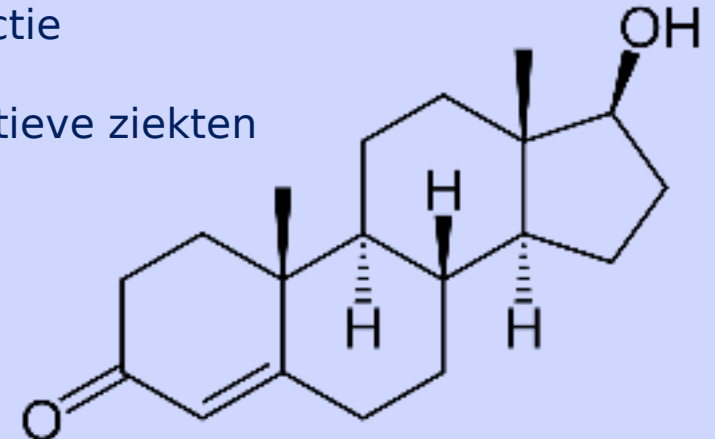


DE METHYLATIE CYCLUS



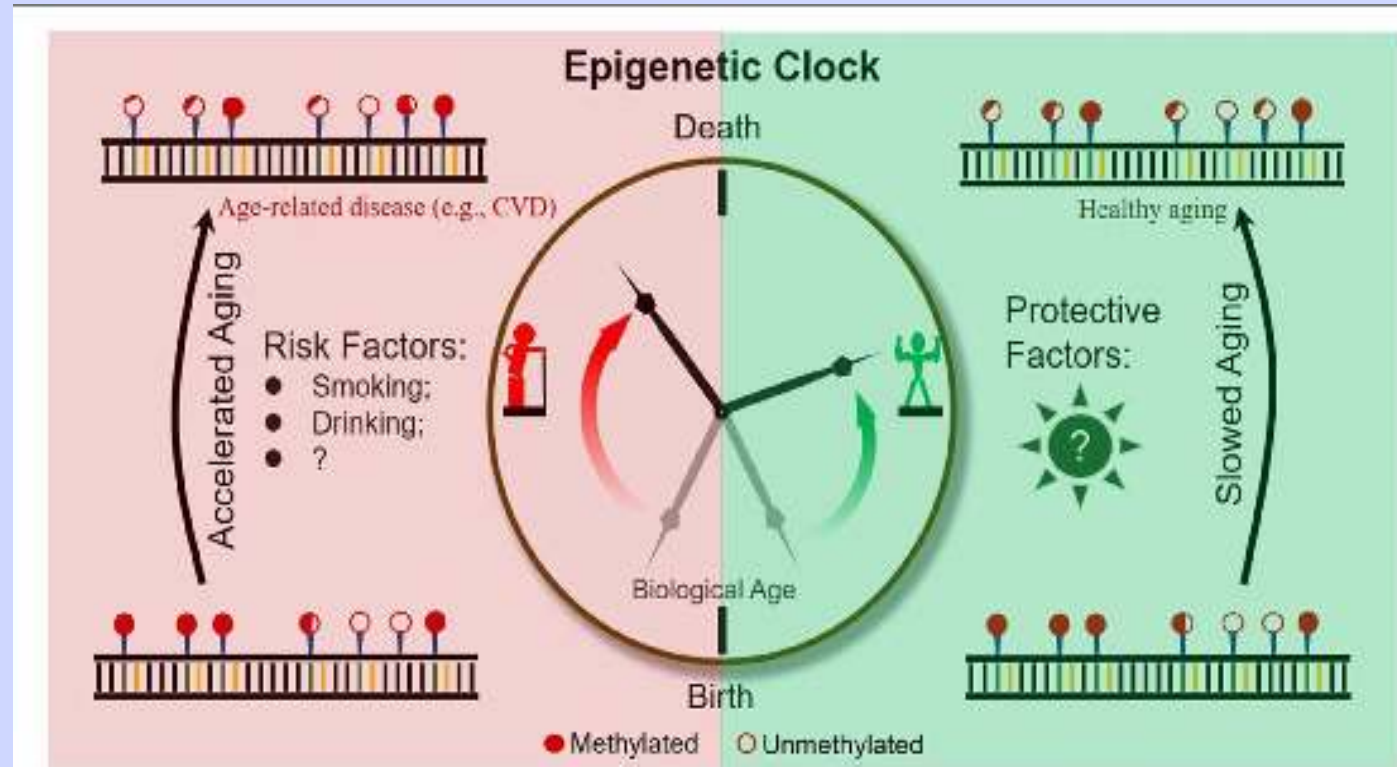
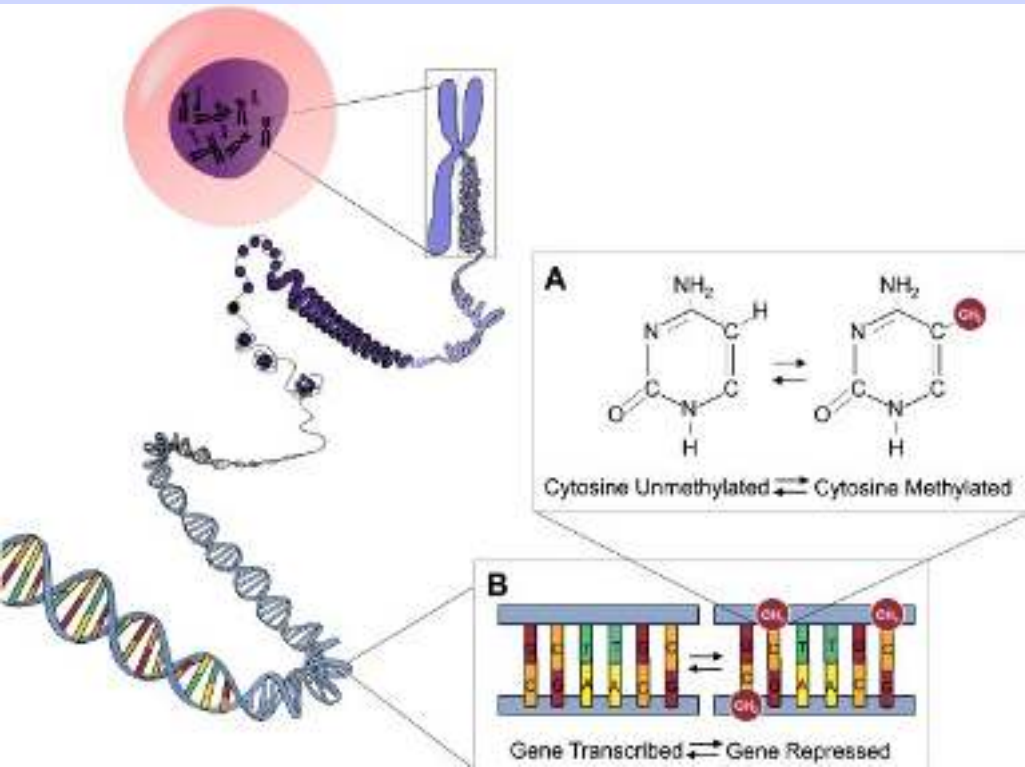
- Essentieel voor vele kritieke reacties
- Dysfunctie verhoogt het risico op een groot aantal ernstige aandoeningen:
 - diabetes
 - cardiovasculaire aandoeningen
 - schildklier dysfunctie
 - (neurologische) ontsteking
 - chronische (virale) infecties
 - neurotransmitter dysfunctie
 - lever disfunctie
 - atherosclerose
 - kanker
 - (versnelde) veroudering
 - schizofrenie
 - verlies van reparatie capaciteit
 - immuun disfunctie
 - neurodegeneratieve ziekten
 - en meer...

Testosteron



EPIGENETICA STUDIE: VEROUDERINGSKLOK

- Aan de hand van methylatie-graad en methylatie-patronen een voorspelling kunnen maken van het verouderingsproces.
- Onderzoekers o.a. Steve Horvath en G. Hannum

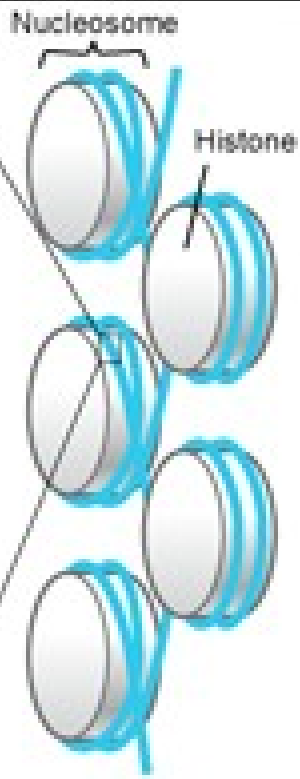


DNA-ONTSLUITING: OPGEVOUWEN OF NIET?



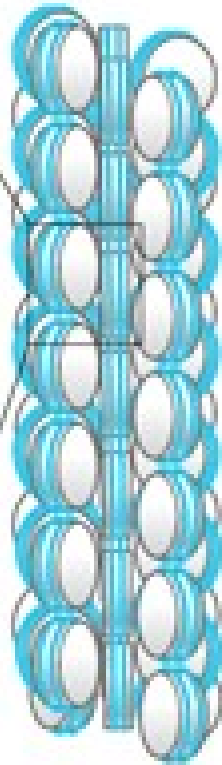
2 nm

DNA



11 nm

Nucleosomes



30 nm

Chromatine



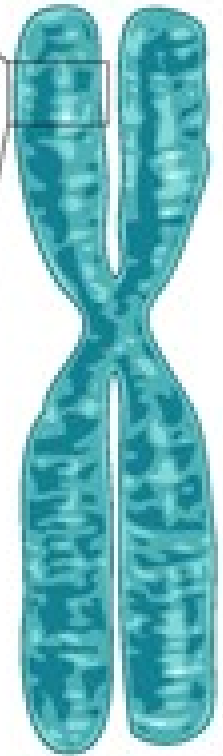
300 nm

Chromatine
loops



700 nm

Condensed
chromatine
loops

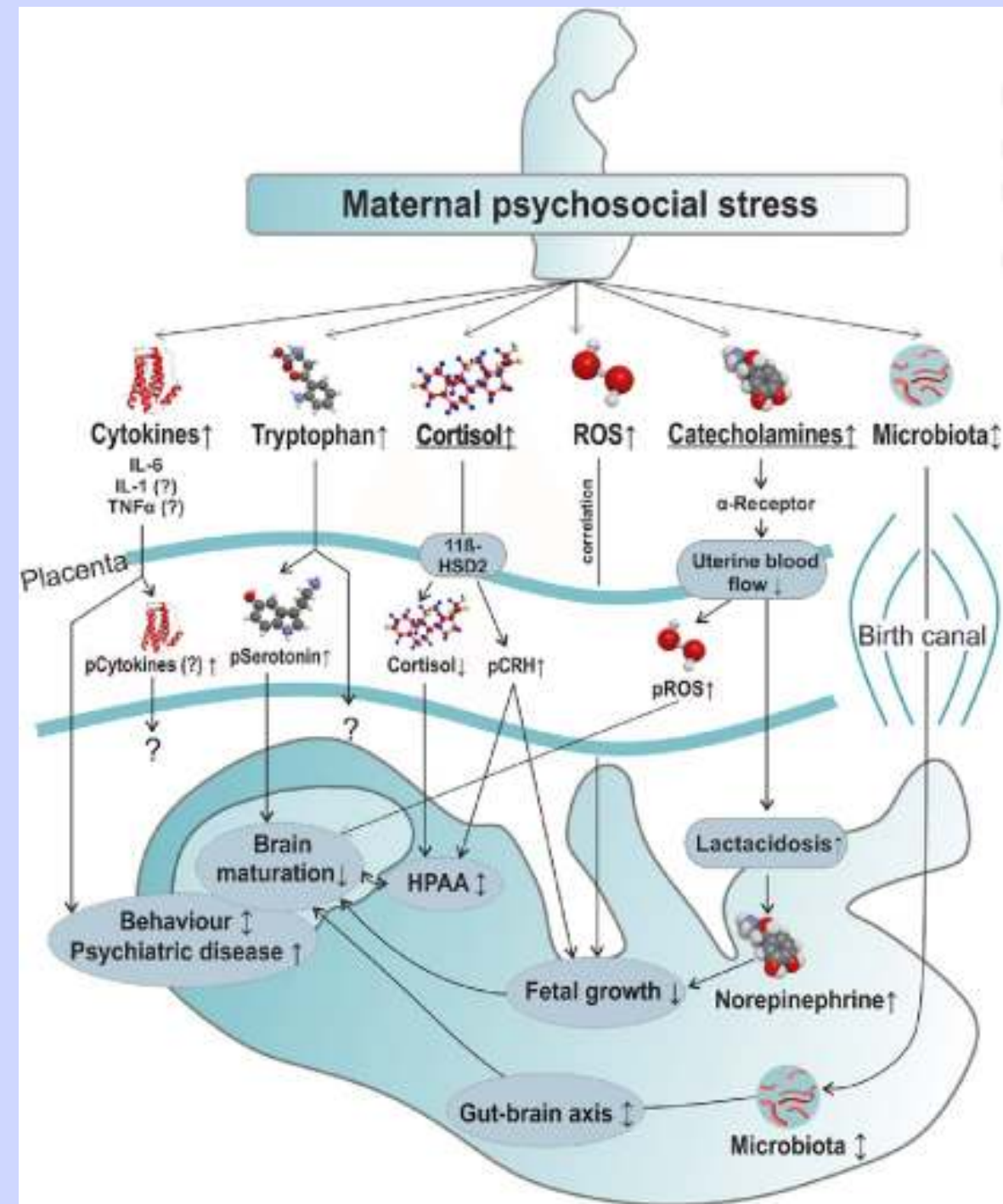


1400 nm

Chromosome

EPIGENETICA WORDT IN DE BUIK AL OVERGEDRAGEN

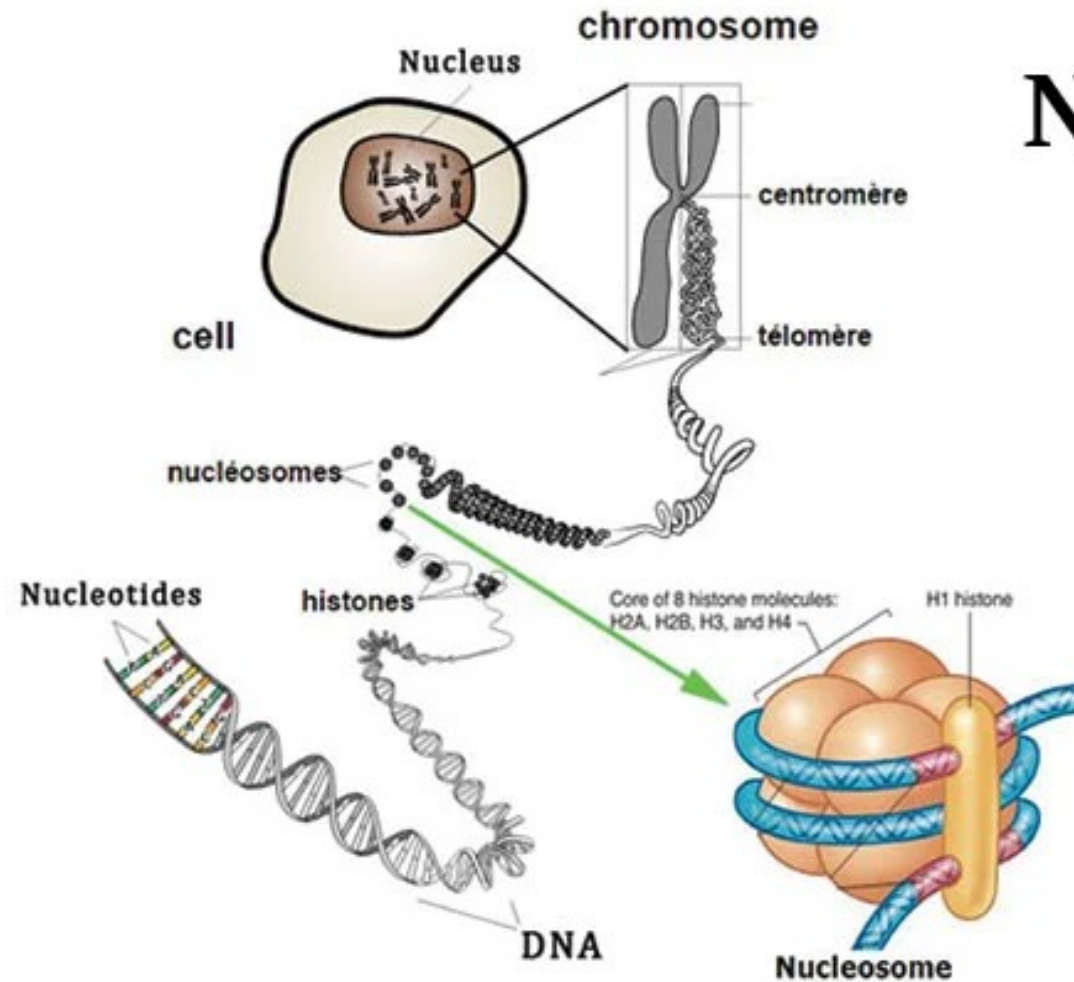
- Relatief nieuw in onderzoekswereld en gevoelig onderwerp om bij mensen te bestuderen.
- Bestudeert de invloed van de gezondheid van de (groot)moeder op die van de (klein)kinderen. Dit is langdurig en dus duur onderzoek.
- Veel van het onderzoek is gedaan op dieren (muizen, ratten, schapen)
- Hiernaast: Mechanismen van stress-overdracht van moeder op kind.
- Er zijn sterke aanwijzingen voor een direct effect van cortisolverhoging op de foetale ontwikkeling van de HPA-as en een indirect effect van de catecholamines door verminderde bloedtoevoer vanuit de moeder.



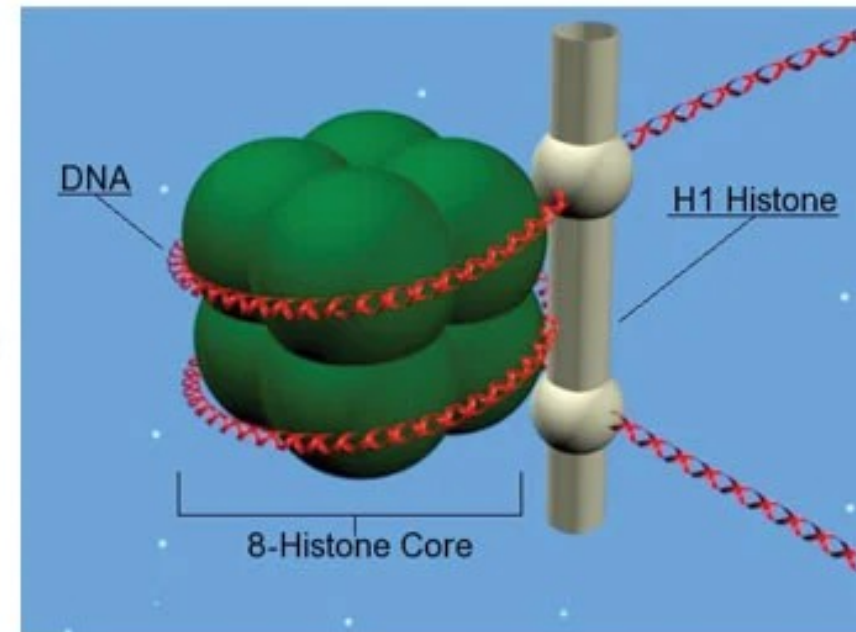
HOE VOUWT DNA ZICH OP?

- Ons DNA wordt heel nauwkeurig opgevouwen op basis van strikte regels
- De eicel van de moeder draagt haar eigen methylatiegraad over op de foetus (dus niet van de vader!)
- Op basis van deze informatie wordt DNA wel of niet ontvouwd – een zeer ingenieus en ingewikkeld proces.
- Het chromatine (DNA-streng) rolt zich op in een reeks nucleosomen (bolletjes).
- Een nucleosoom bestaat uit acht histonen (eiwitten) die een stuk van de DNA-keten om zich heen rolt.
- Er worden verschillende soorten compactheid onderscheiden.
- Hoe strakker de chromatines in elkaar gedraaid zitten, hoe minder er uit gelezen kan worden.
- Methylbinding zorgt voor een strakker opgevouwen DNA.
- Hoe meer methyl gebonden is – hoe minder DNA gelezen kan worden.

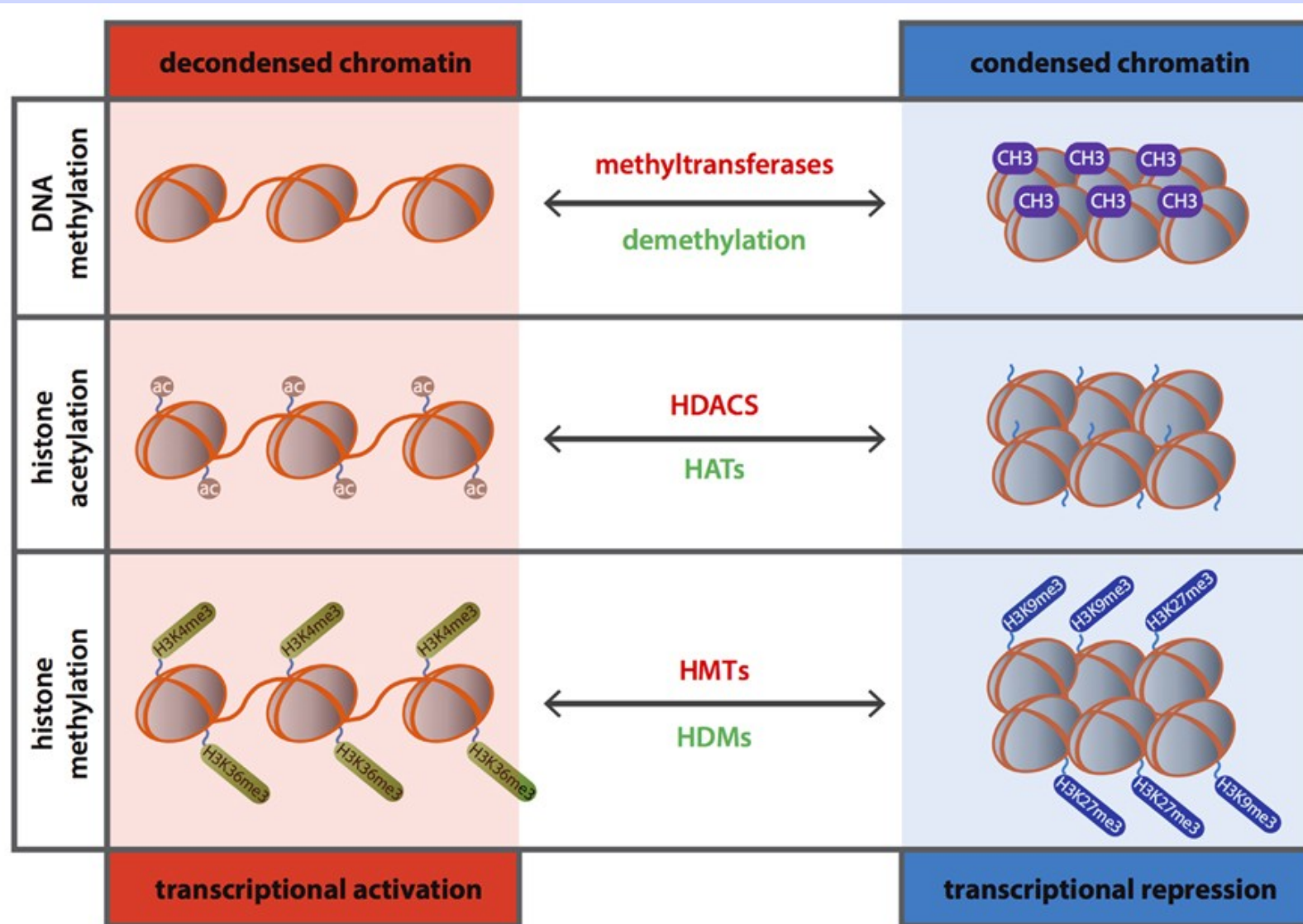
NUCLEOSOOM



Nucleosome Model of Chromosome



VRIJ EN STRAK GEBONDEN DNA



HAT = histon
 acetyltransferase
 HDAC = histon deacetylase
 HMT = histon
 methyltransferase
 HDM = histon demethylase

Methylering zet DNA vast.
 Acetylering maakt los.

METHYLATIE EN ACETYLATIE

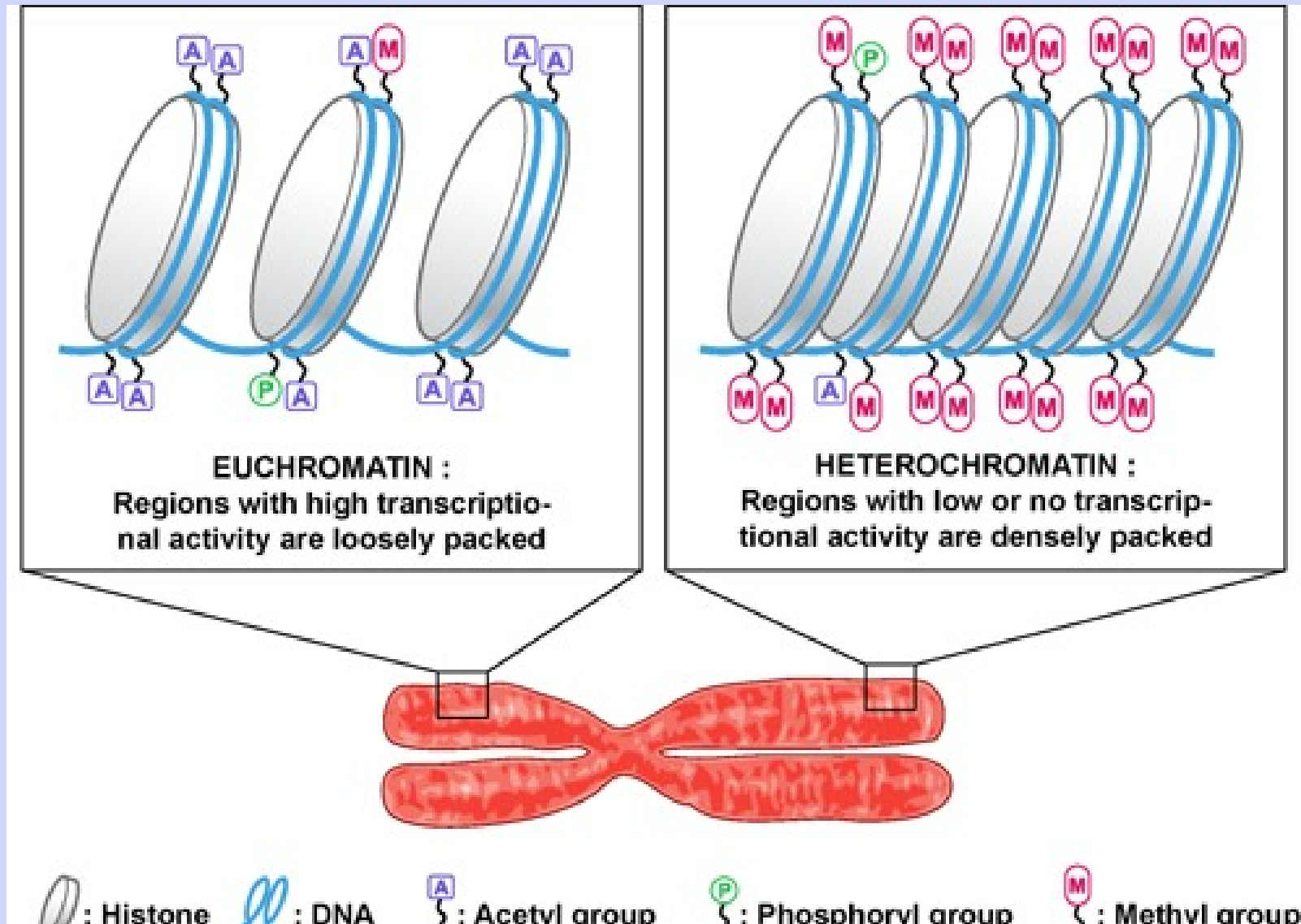
Om een gemethyleerd gen actief te maken is het wegnemen van de methylgroep, de-methylatie, dus noodzakelijk.

Hoe meer een gen gemethyleerd is, des te minder actief. DNMT = DNA-methyltransferase kan alleen de nucleotidesuiker cytosine methyleren.

Vlak na eicel-bevruchting is dit enzym zeer actief.

Nucleaire methyldonor is vrijwel altijd SAdMe.

Methylatie kan parallel verlopen aan de-acetylactie, daar in beide situaties sprake is van **gene silencing**...



Molecular Cancer Research



Histone Deacetylase Inhibitors: Overview and Perspectives

Milos Dokmanovic, Cathy Clarke and Paul A. Marks

Mol Cancer Res 2007;5:981-989.

Am J Transl Res 2011;3(2):166-179
www.ajtr.org /ISSN:1943-8141/AJTR1012002

Review Article

Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs

Hyun-Jung Kim¹, Suk-Chul Bae²

¹BioRunx Co., Ltd., 12 Gaesin-dong, Huengduk-gu, Cheongju, Chungbuk, 361-763, South Korea; ²Department of Biochemistry, School of Medicine, Institute for Tumor Research, Chungbuk National University, 12 Gaesin-dong, Huengduk-gu, Cheongju, Chungbuk, 361-763, South Korea.

Received December 20, 2010; accepted December 25, 2010; Epub December 26, 2010; Published January 1, 2011

© 2009 by American Society of Clinical Oncology



Histone Deacetylase Inhibitors in Cancer Therapy

Andrew A. Lane and Bruce A. Chabner

Author Affiliations

Corresponding author: Bruce A. Chabner, MD, Massachusetts General Hospital Cancer Center, 55 Fruit St, Boston, MA 02214, email: bchabner@partners.org.

Abstract

Purpose Epigenetic processes are implicated in cancer causation and progression. The acetylation status of histones regulates access of transcription factors to DNA and influences levels of gene expression. Histone deacetylase (HDAC) activity diminishes acetylation of histones, causing compaction of the DNA/histone complex. This compaction blocks gene transcription and inhibits differentiation, providing a rationale for developing HDAC inhibitors.

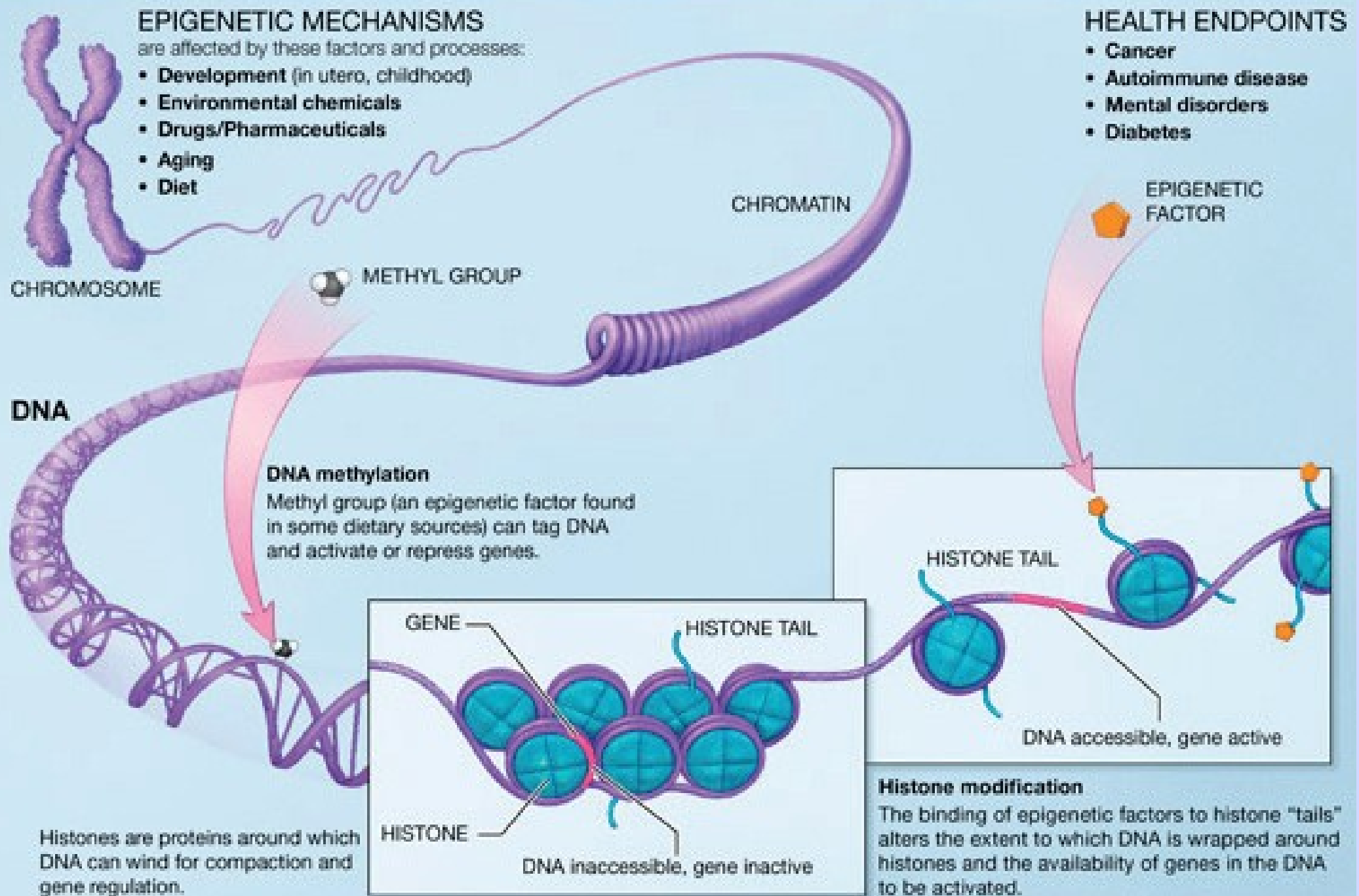
REVIEW

Nature Clinical Practice Oncology (2005) **2**, 530-535
doi:10.1038/npcrnc0316
Received 16 August 2005 | Accepted 5 September 2005

Combination therapy with DNA methyltransferase inhibitors in hematologic malignancies

Steven D Gore

Correspondence Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, 1650 East Orleans Street, Baltimore, MD 21201, USA

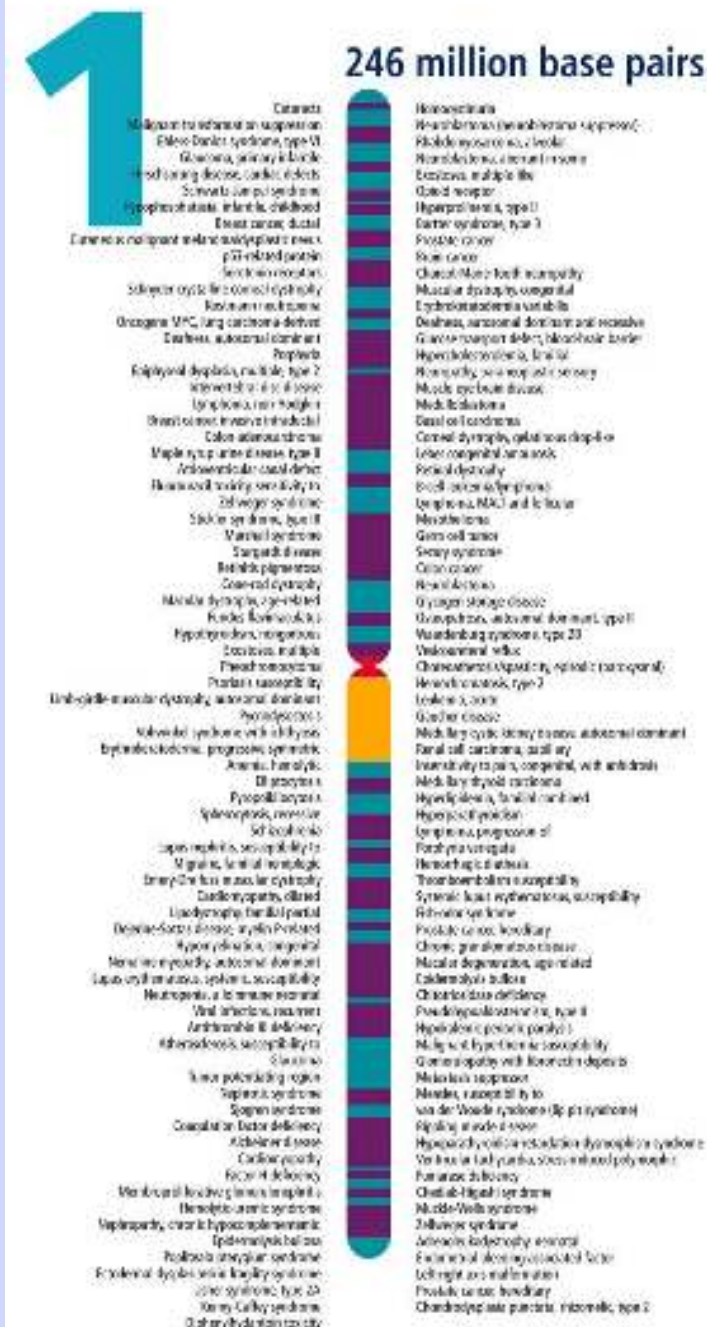


CHROMOSOOM 1 ONTRAFELD

Chromosoom 1 is het grootste menselijk chromosoom waarvan zo'n 131 genen de oorzaak van een ziekte zijn. Hieronder vallen:

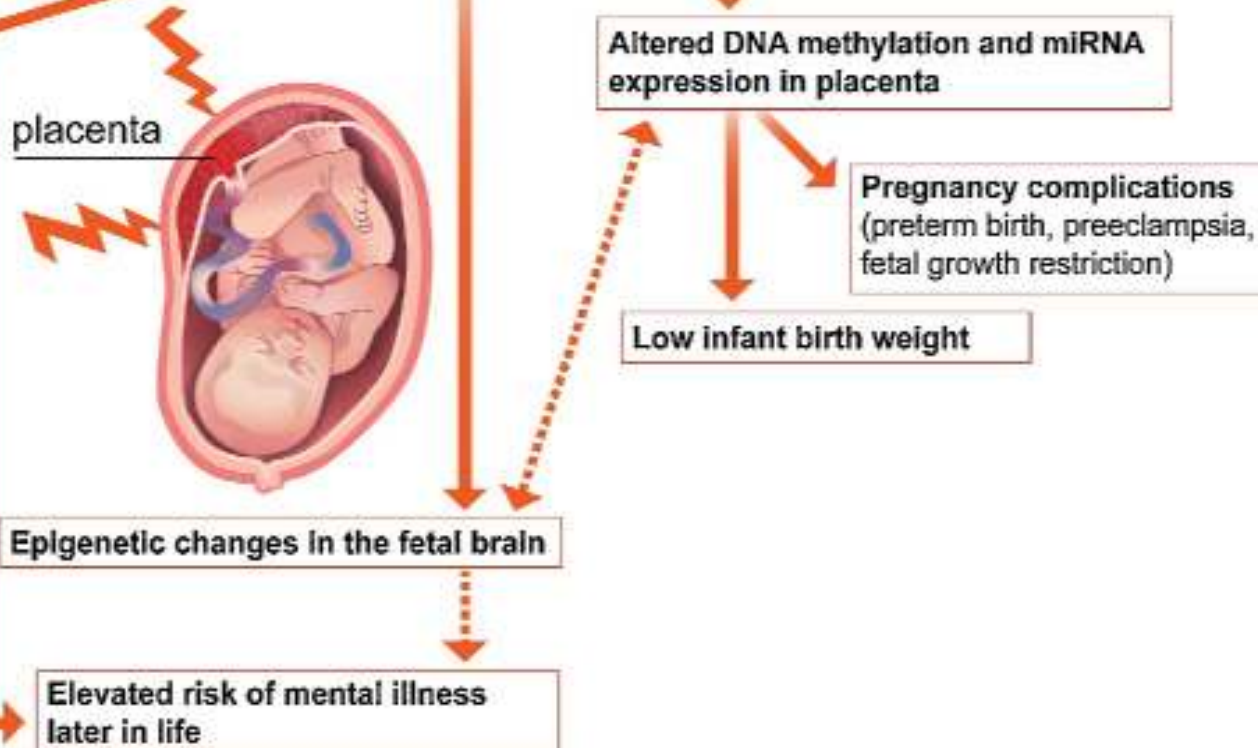
- aangeboren staar
- een vorm van huidkanker (melanoom)
- doofheid
- ziekte van Gaucher
- darmkanker
- het syndroom van Muckle-Wells
- twee vormen van prostaatkanker
- een milde vorm van het syndroom van Usher
- een vroegtijdige vorm van de ziekte van Alzheimer

Meer informatie HGP:



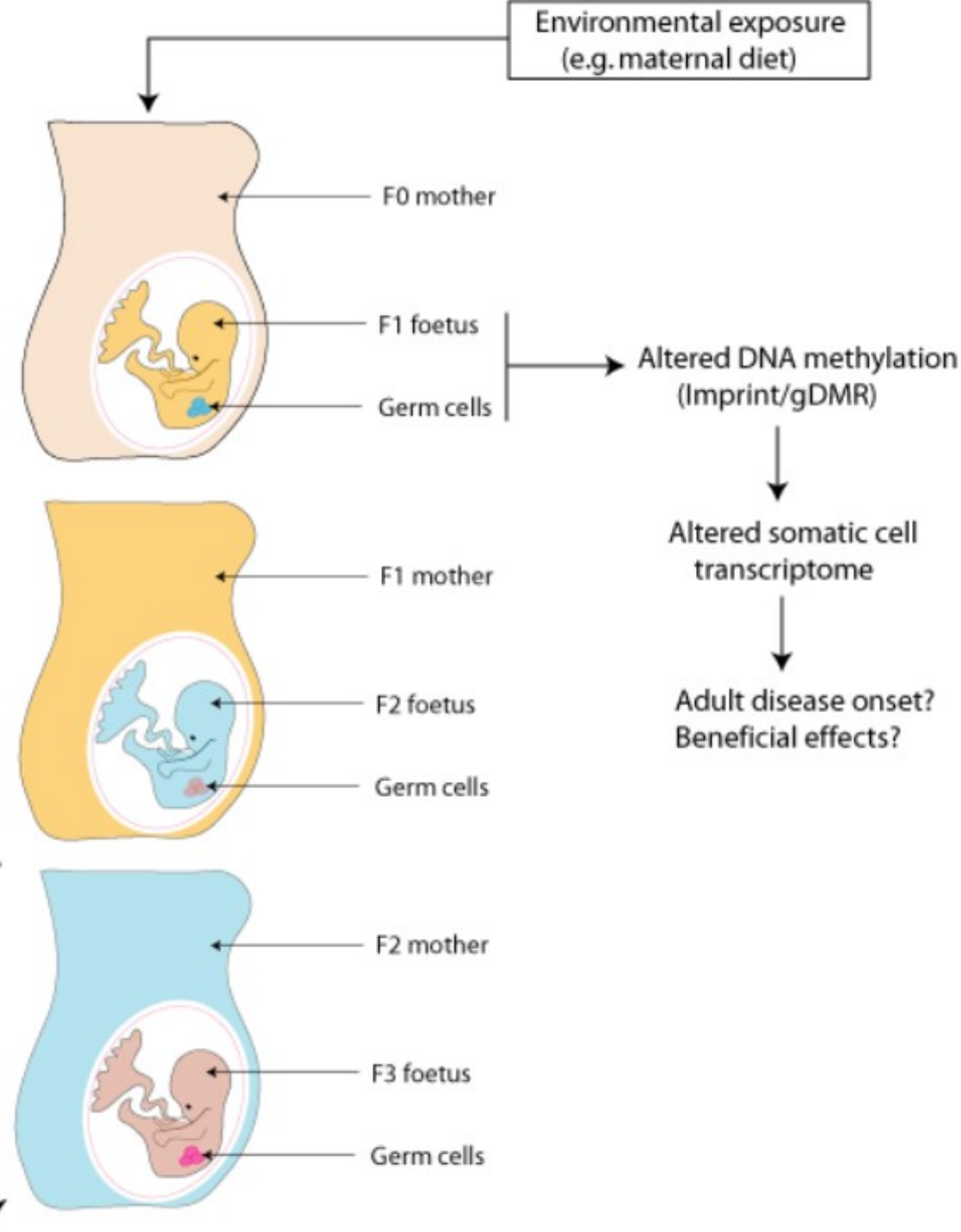
METHYLATIE DOOR GENERATIES HEEN

Prenatal Stress



INTERGENERATIONAL

TRANSGENERATIONAL



WAAR STAAT DE WETENSCHAP?

[Dev Cogn Neurosci.](#) 2019 Jun; 37: 100648.

PMCID: PMC6969294

Published online 2019 Apr 26. doi: [10.1016/j.dcn.2019.100648](https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100648)

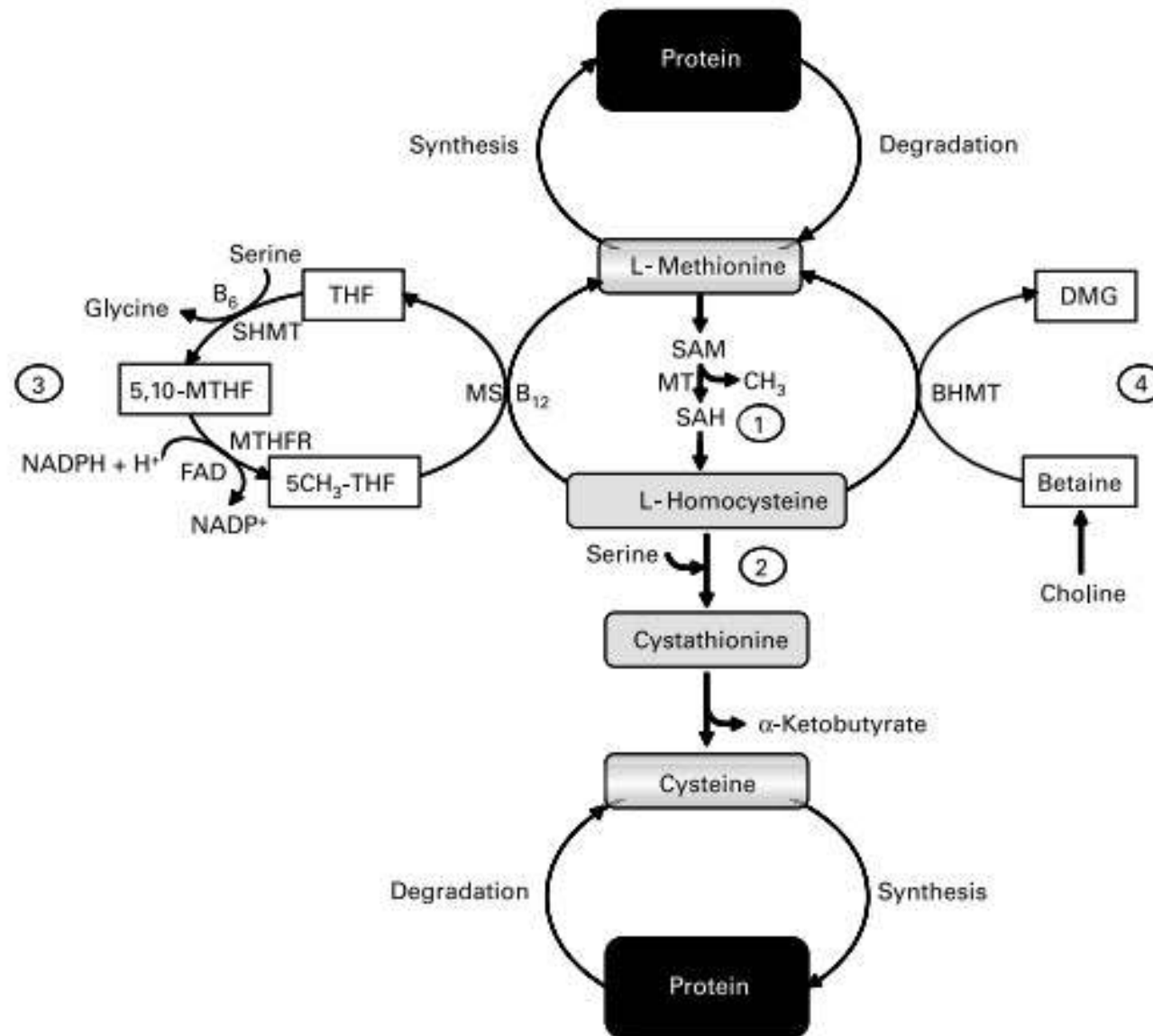
PMID: [31125951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125951/)

Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene is associated with emotion processing in the infant brain

[Kathleen M. Krol](#)^{a,b,*}, [Meghan H. Puglia](#)^{a,1}, [James P. Morris](#)^a, [Jessica J. Connelly](#)^{a,2} and [Tobias Grossmann](#)^{a,b,2}

The babies who had experienced more involved play with their mothers during the observed sessions showed a decrease in methylation, while those who had received less attention displayed an increase.

This could indicate that babies who are offered more opportunities for involved play develop more oxytocin receptors.



Het belang van zwavel in de intra- en extracellulaire methylatiecyclus:

"Sulfur amino acids participate in the control of oxidative status since they are involved in the synthesis of intracellular antioxidants, particularly glutathione, and in the methionine sulfoxide reductase antioxidant system."

Cysteïne is vaak het beperkende aminozuur in het lichaam en in onze voeding.

Fig. 1. Methionine–cysteine metabolic pathways. (1), Transmethylation; (2), trans-sulfuration; (3), folate-dependent remethylation; (4), folate-independent remethylation; B₆, vitamin B₆; B₁₂, vitamin B₁₂; BHMT, betaine homocysteine methyltransferase; 5-CH₃THF, 5-methyltetrahydrofolate; DMG, dimethylglycine; MS, methionine synthase; MT, methyl transferase; 5,10-MTHF, 5,10-methyl tetrahydrofolate; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; SAH, S-adenosylhomocysteine; SAM, S-adenosylmethionine; SHMT, serine hydroxymethyltransferase; THF, tetrahydrofolate.

Uit: Role of sulfur amino acids in controlling nutrient metabolism and cell functions: implications for

METHYLATIE VERANDERING MET DE LEEFTIJD

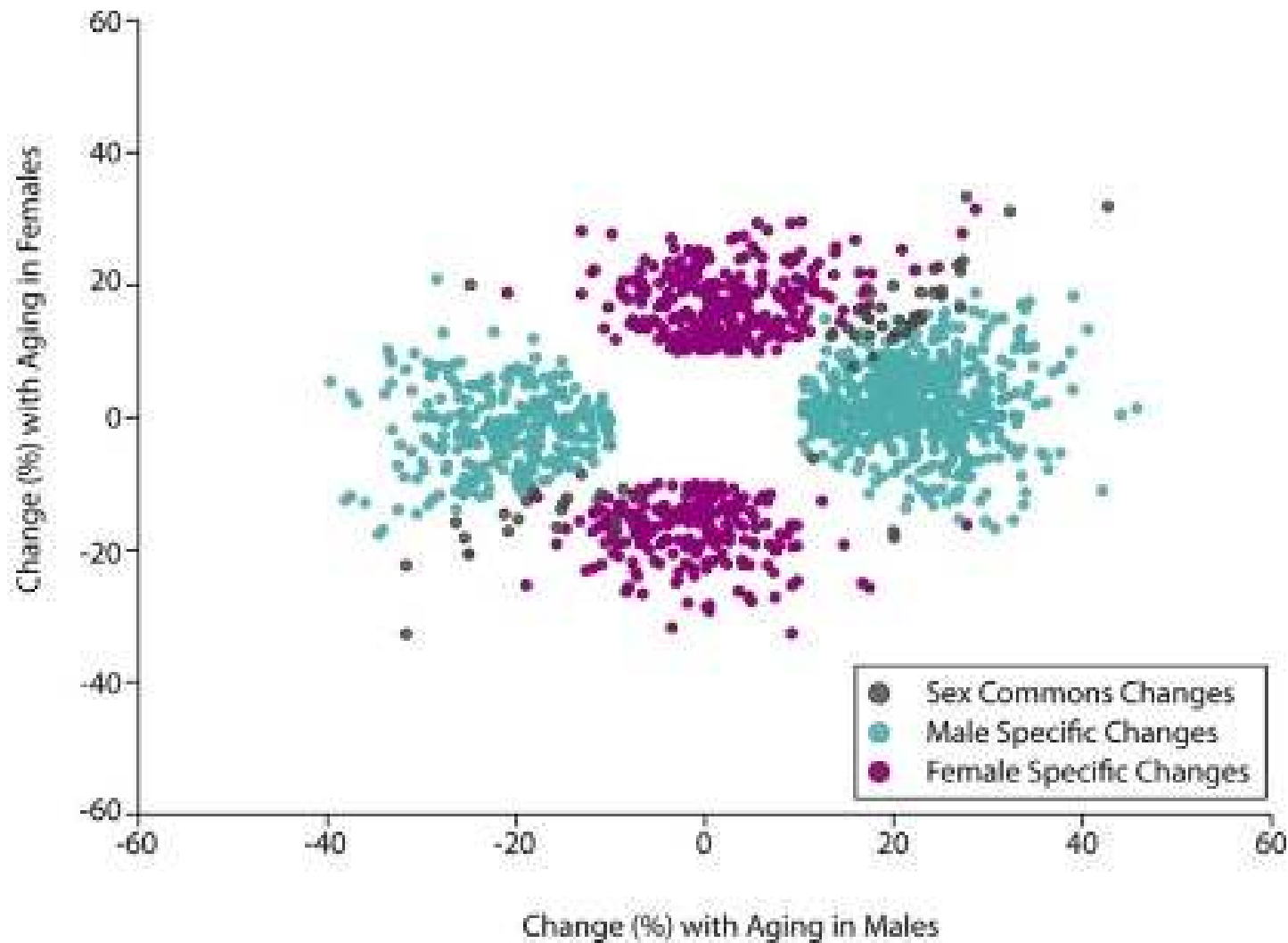


Fig. 3. – Sex divergence with aging. Hippocampal methylation changes (mCpG) with aging (young = 3 months, old = 24 months, $q < 0.01$, $|\Delta\%| > 10$) are primarily sex-specific. When viewed in this scatterplot there are common changes with age in both males and females (black circle) but the majority of changes occur in only males (blue) or females (pink). Data taken from Masser te al. (2017).

In een onderzoek bij muizen is een verschil in methylatie gezien tussen mannetjes en vrouwtjes naarmate ze ouder werden. Op jonge leeftijd was er geen verschil in methylatie. Dit wijst op een effect van de hormonen op de methylatie-status en -graad.

Onderzoek bij mensen hierin is in volle gang.

0

100



**Epigenetic Age
Acceleration**



Horvath Clock

Cancer
Cognitive Functioning
Parkinson's disease
All-Cause Mortality

Levine Clock
(DNAm PhenoAge)

Cancer
Cardiovascular Disease
Coronary Heart Disease
Dementia
Parkinson's disease
All-Cause Mortality

Lu Clock
(Grim Age)

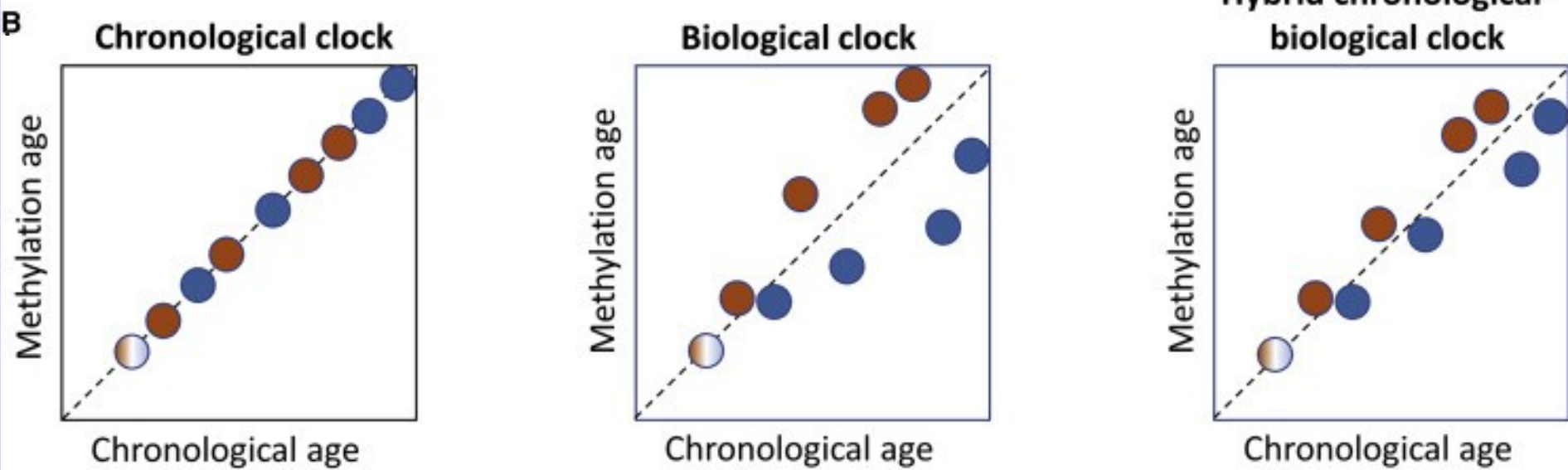
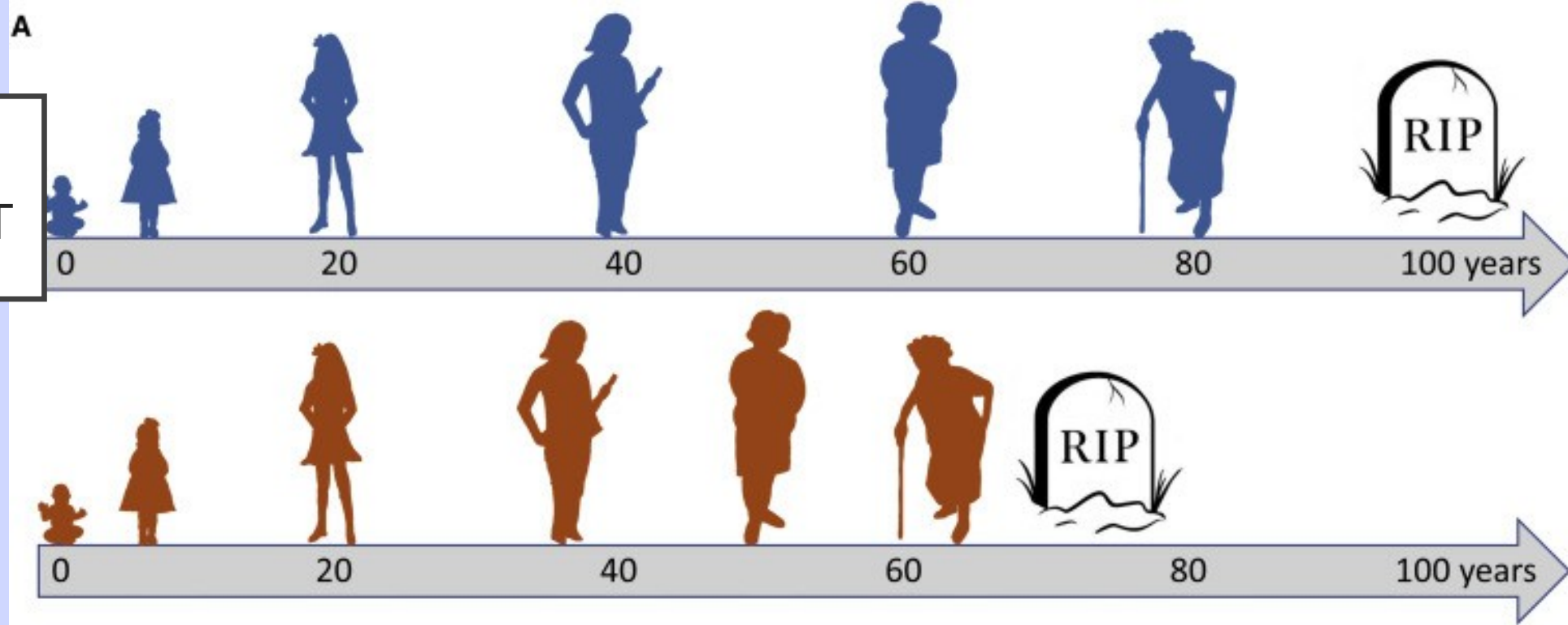
Cancer
Coronary Heart Disease
Fatty Liver Disease
All-Cause Mortality

Hannum Clock

Cancer
All-Cause Mortality

VOORSPELLEN VAN MORTALITEIT

- Chronologische klok = aantal jaren op deze aarde
- Biologische klok = ouderdom van de cellen, gerelateerd aan methylatiegraad



VETZUREN EN EPIGENETICA

- Dit review heeft informatie verzameld over de rol van vetzuren op epigenetische mechanismen. Deze beïnvloeden de ontwikkeling van chronische ziekten of zorgen juist voor beschermende effecten.
- Vetzuren kunnen genexpressie reguleren door beïnvloeding van epigenetische mechanismen en kunnen zo positieve maar ook negatieve gevolgen hebben op metabole uitkomsten

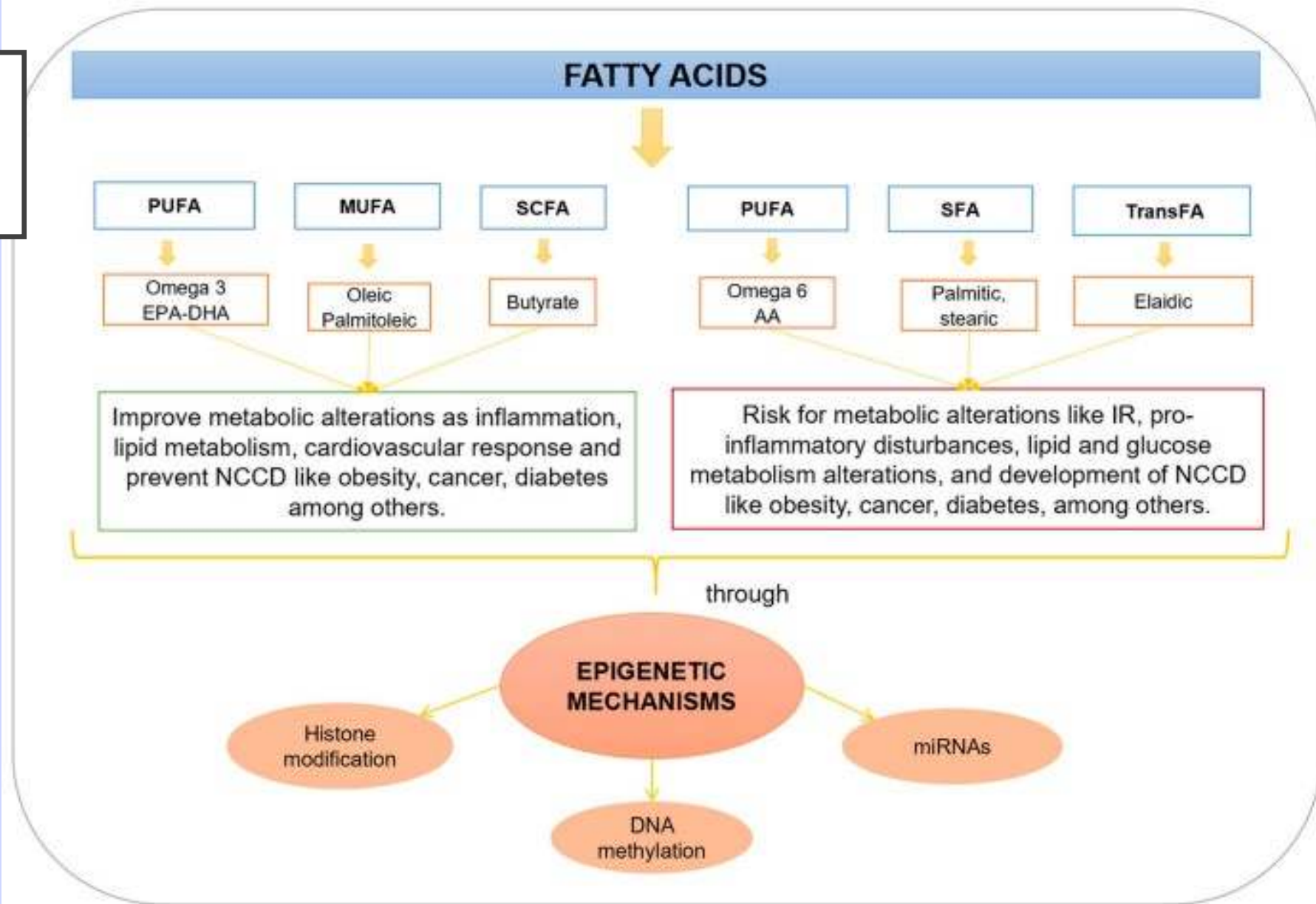
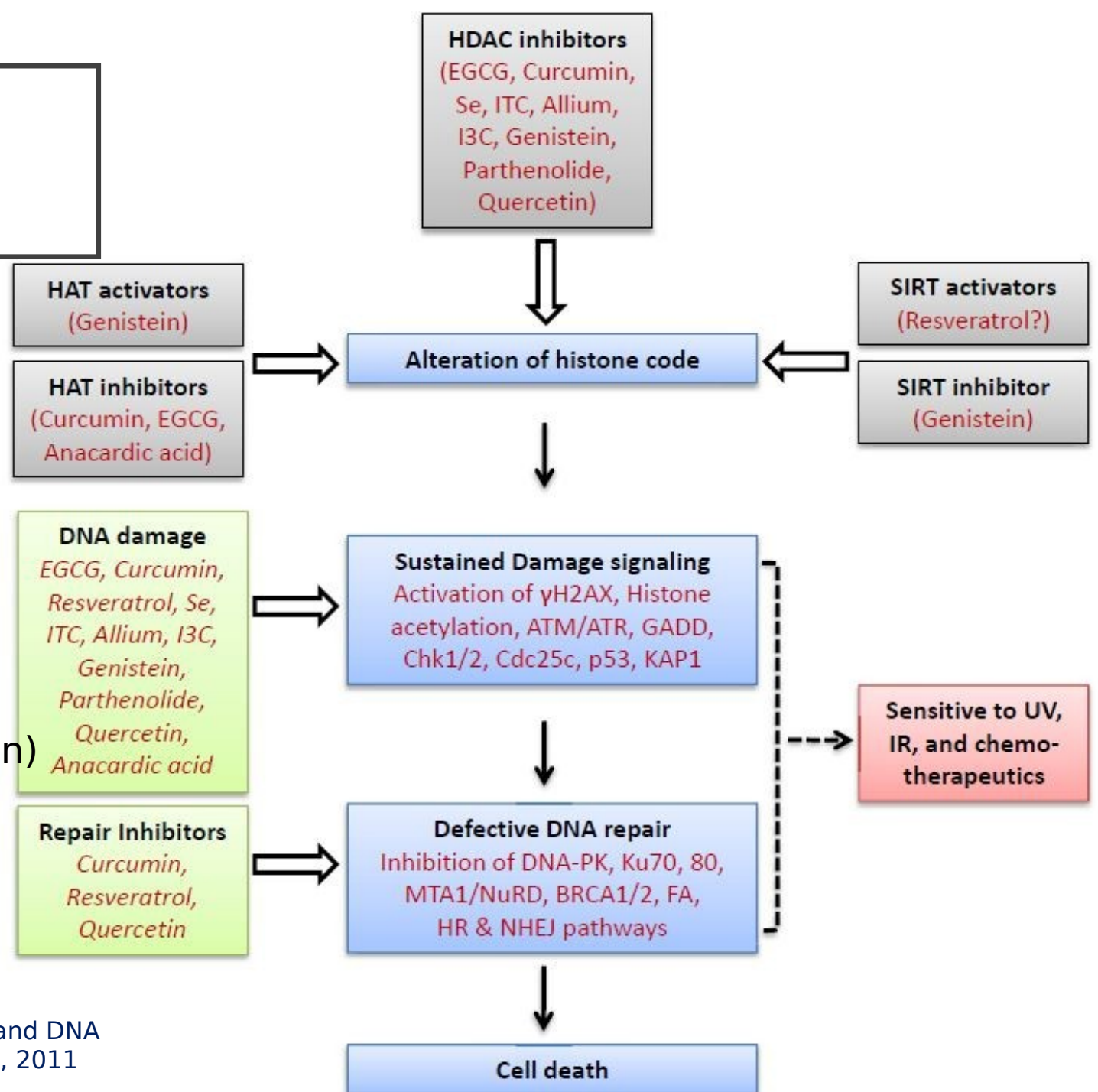


Fig. 2 Summary of the main metabolic effects of fatty acids that can be mediated by epigenetic mechanisms. PUFA: Polyunsaturated fatty acids, MUFA: Monounsaturated fatty acids, SFA: Saturated fatty acids, SCFA: Short chain fatty acids, EPA: Eicosapentanoic acid, DHA: Docosahexanoic acid, AA: Arachidonic acid, NCCD: Non-communicable chronic disease, miRNAs: Non-coding microRNAs, IR: Insulin Resistance

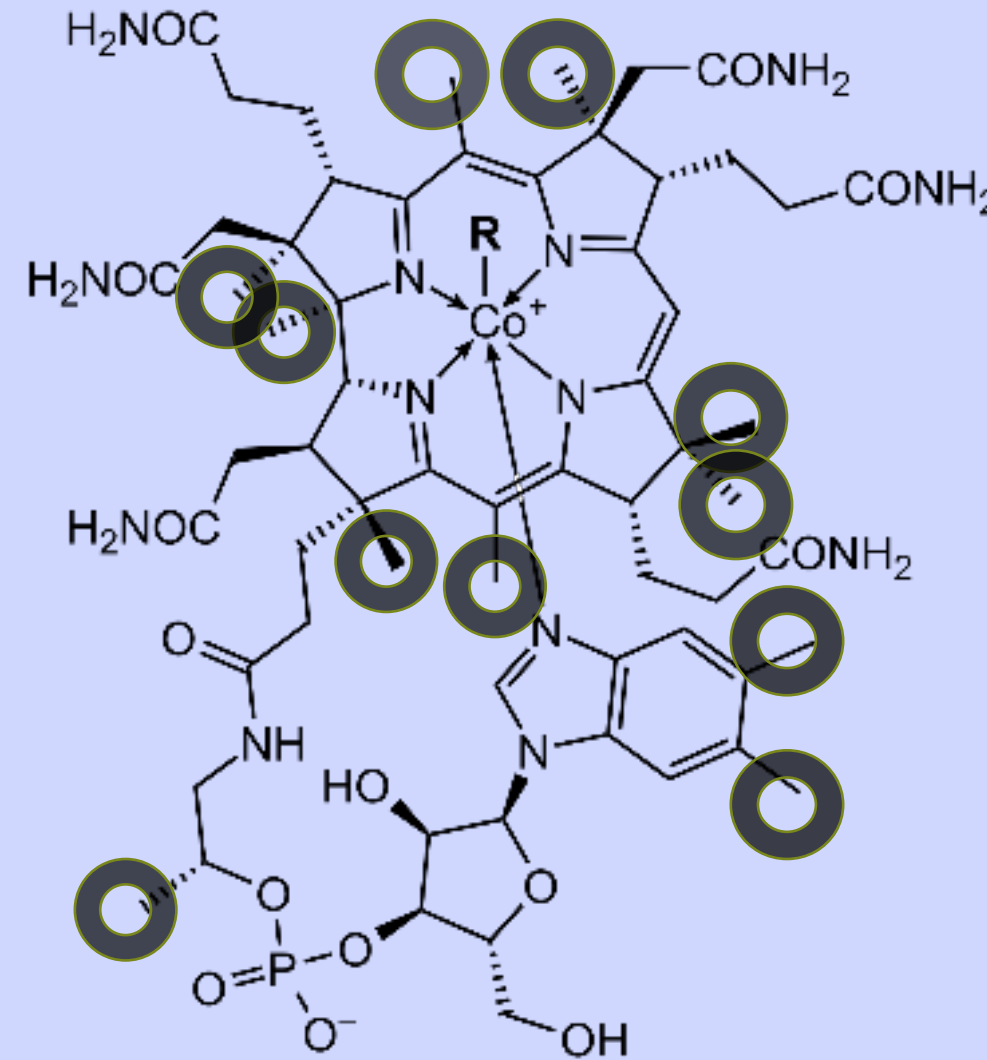
EPIGENETISCHE VOEDING

Genesteine = fyto-oestrogeen uit soja
 Curcumine
 Groene thee (EGCG)
 Selenium
 Resveratrol
 Noflook
 Quercetine
 UV licht
 Chemokuur
 Anacardinezuur (cashew- en mangoschillen)



METHYLDONOREN

- Vitamine B6
- Vitamine B11
- Vitamine B12
- Glutathion
- Methionine
- Betaine
- SAmE



R = 5'-deoxyadenosyl, CH₃, OH, CN

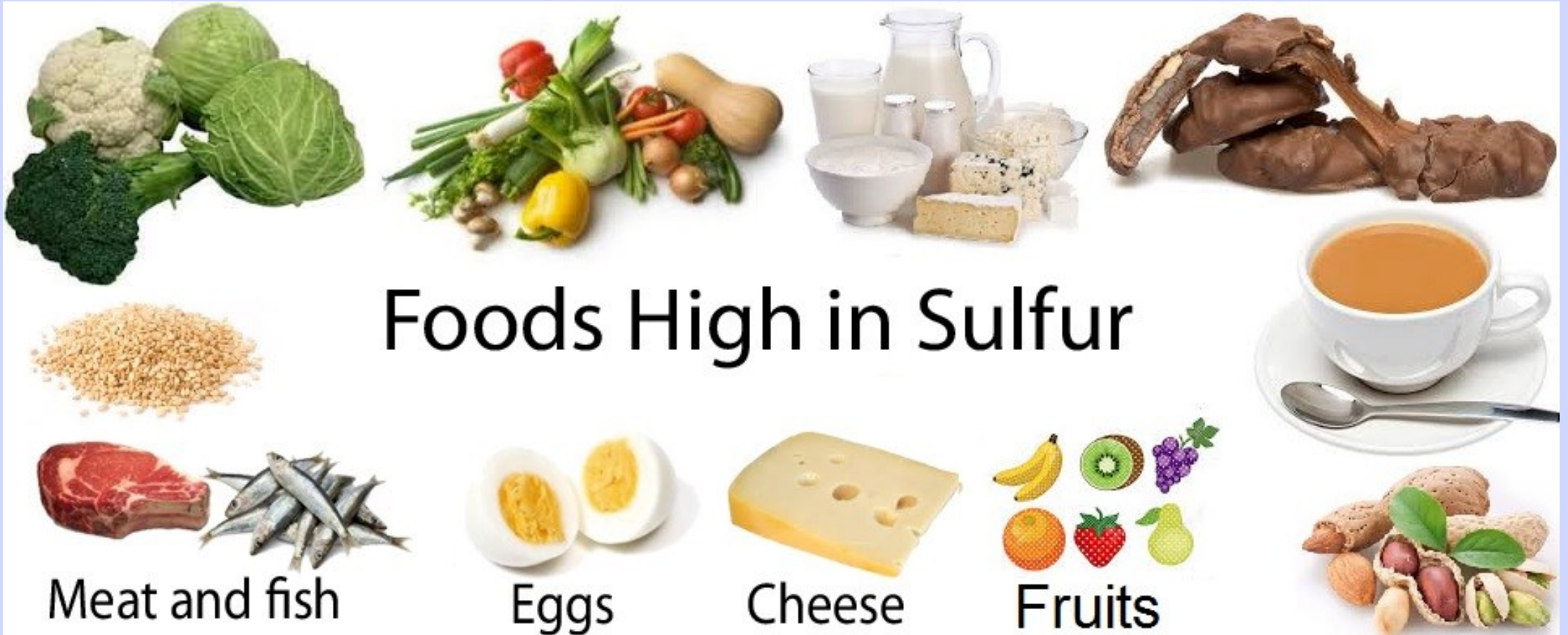
EPIGENETISCHE VOEDING

- Vitaminen
- Mineralen
- Nucleotiden
- Methyl donors
- Sulfur donors
- Phosphorus donors

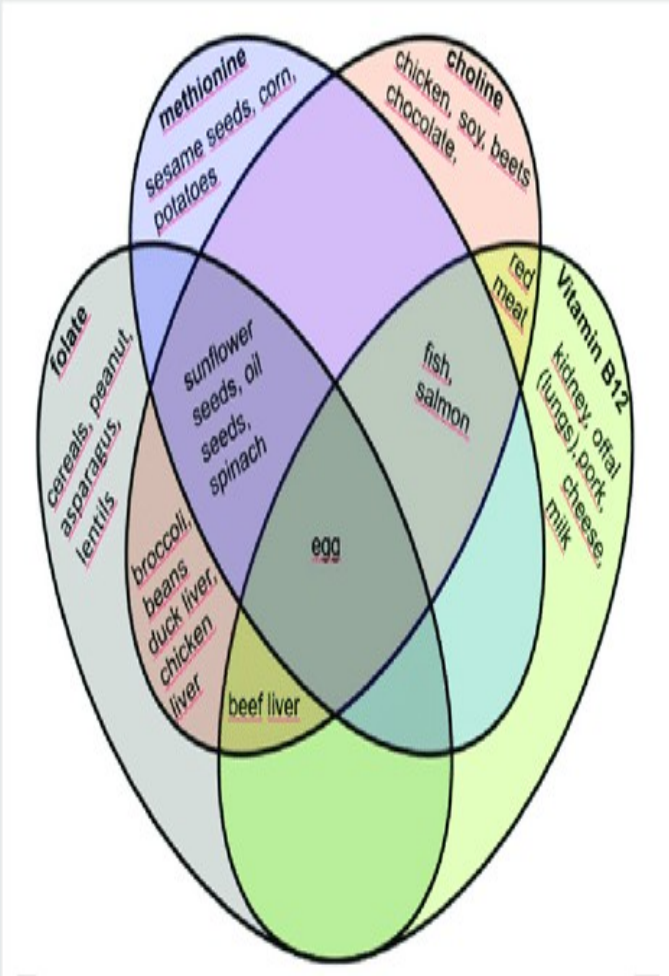


Meat		Beans	
Poultry		Nuts	
Dairy		Legumes	
Eggs		Seeds	
Seafood		Soy	

VOEDING RIJK AAN ZWAVEL: STINKT



VOEDING RIJK AAN METHYLDONOREN



VOEDING MET GEZONDE VETZUREN



9 OF THE HEALTHIEST FAT SOURCES

@FitnessFT_



AVOCADO



SALMON



EGG YOLKS



SARDINES



OLIVES



CHIA SEEDS



NUTS



SUNFLOWER SEEDS



PEANUT BUTTER

GEWOON GEZOND ETEN DUS!



REFERENTIELIJST

- Horvath, S., Gurven, M., Levine, M. E., Trumble, B. C., Kaplan, H., Allayee, H., Ritz, B. R., Chen, B., Lu, A. T., Rickabaugh, T. M., Jamieson, B. D., Sun, D., Li, S., Chen, W., Quintana-Murci, L., Fagny, M., Kobor, M. S., Tsao, P. S., Reiner, A. P., ... Assimes, T. L. (2016). **An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease.** *Genome Biology*, 17(1).
- Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sadda, S. V., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J. B., Gao, Y., Deconde, R., Chen, M., Rajapakse, I., Friend, S., Ideker, T., & Zhang, K. (2013). **Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates.** *Molecular Cell*, 49(2), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>
- Unnikrishnan, A., Freeman, W. M., Jackson, J., Wren, J. D., Porter, H., & Richardson, A. (2019). **The role of DNA methylation in epigenetics of aging.** In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 195, pp. 172–185). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.001>
- Tesseraud, S., Métayer Coustard, S., Collin, A., & Seilliez, I. (2009). **Role of sulfur amino acids in controlling nutrient metabolism and cell functions: Implications for nutrition.** In *British Journal of Nutrition* (Vol. 101, Issue 8, pp. 1132–1139). <https://doi.org/10.1017/S0007114508159025>
- Scarano, M. I., Strazzullo, M., Matarazzo, M. R., & D'Esposito, M. (2005). **DNA methylation 40 years later: Its role in human health and disease.** In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 204, Issue 1, pp. 21–35).
- Imam, M. U., & Ismail, M. (2017). **The Impact of Traditional Food and Lifestyle Behavior on Epigenetic Burden of Chronic Disease.** *Global Challenges*, 1(8), 1700043.
- Sharp, G. C., & Relton, C. L. (2017). **Epigenetics and noncommunicable diseases.** In *Epigenomics* (Vol. 9, Issue 6, pp. 789–791). Future Medicine Ltd.
- Levine, M. E. (n.d.). **Assessment of Epigenetic Clocks as Biomarkers of Aging in Basic and Population Research**
- Krol, K. M., Puglia, M. H., Morris, J. P., Connelly, J. J., & Grossmann, T. (2019). Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene is associated with emotion processing in the infant brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 37.
- Fransquet, P. D., Wrigglesworth, J., Woods, R. L., Ernst, M. E., & Ryan, J. (2019). The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: A systematic review and meta-analysis. In *Clinical Epigenetics* (Vol. 11, Issue 1). BioMed Central Ltd.
- Rakers, F., Rupprecht, S., Dreiling, M., Bergmeier, C., Witte, O. W., & Schwab, M. (2020). Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 117, pp. 185–197). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.019>