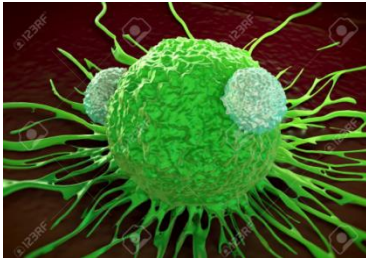


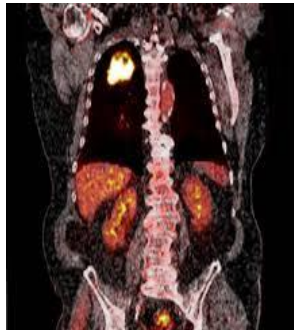
Die Bedeutung der modernen Epigenetik für die onkologische Rehabilitation und Nachsorge



Dr. med. Holger G. Hass

Paracelsus-Klinik

Scheidegg, SHG-Tagung 04. Januar 2018



Themen

Was ist Epigenetik?

Bedeutung der Epigenetik für die Onkologie

**Onkologische Rehabilitation und Prävention –
Bedeutung epigenetischer Therapieansätze**

Was ist Epigenetik?

Epigenetik

Epigenetik = Epigenese (Entwicklung von Leben) + Genetik



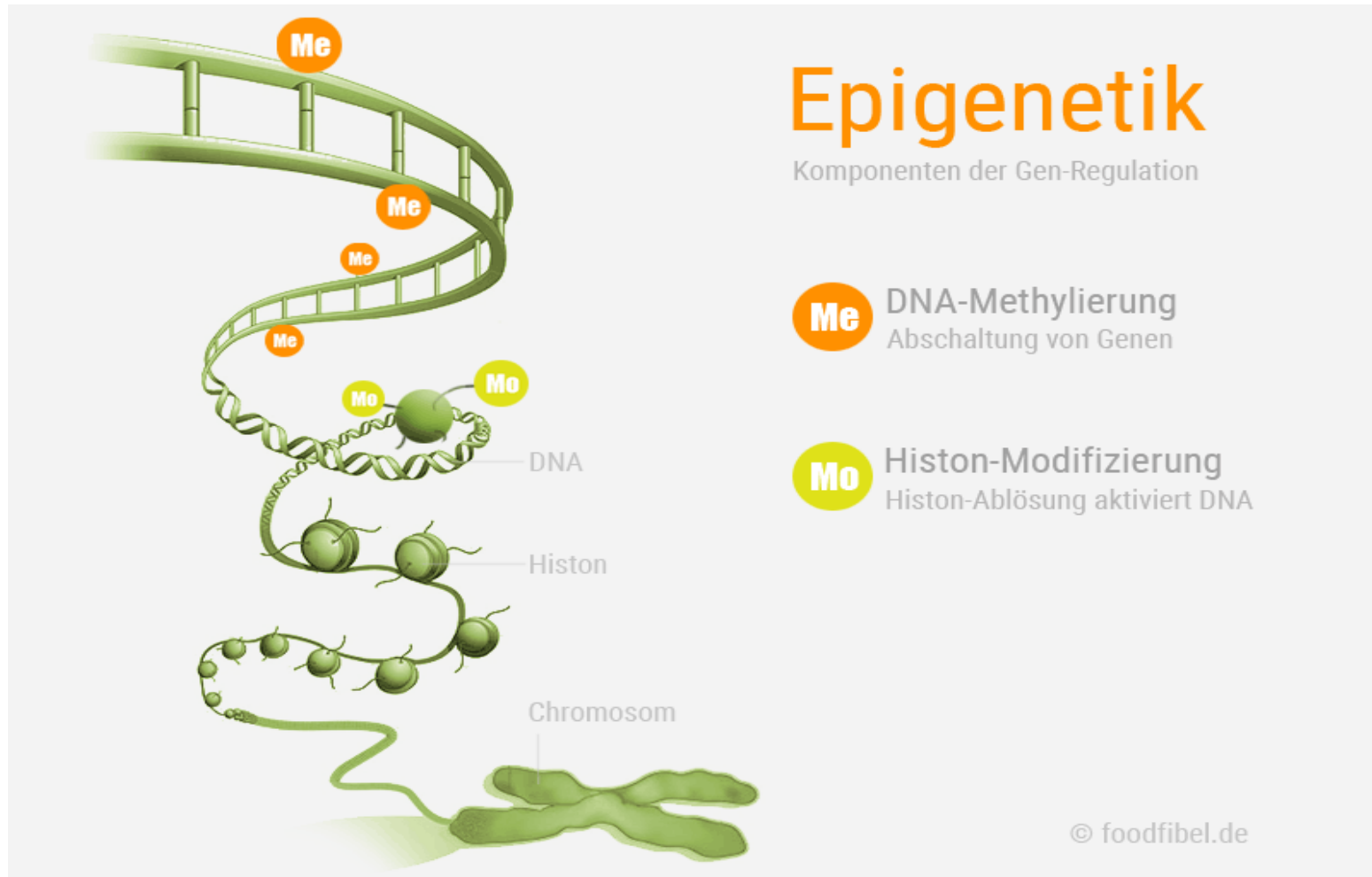
Gene steuern nicht nur, sondern sie werden auch gesteuert.

Gene werden durch das sog. Epigenom reguliert (an-/ausgeschaltet).

Biochemisch erfolgt dies durch Methylierung und Acetylierung von Genen

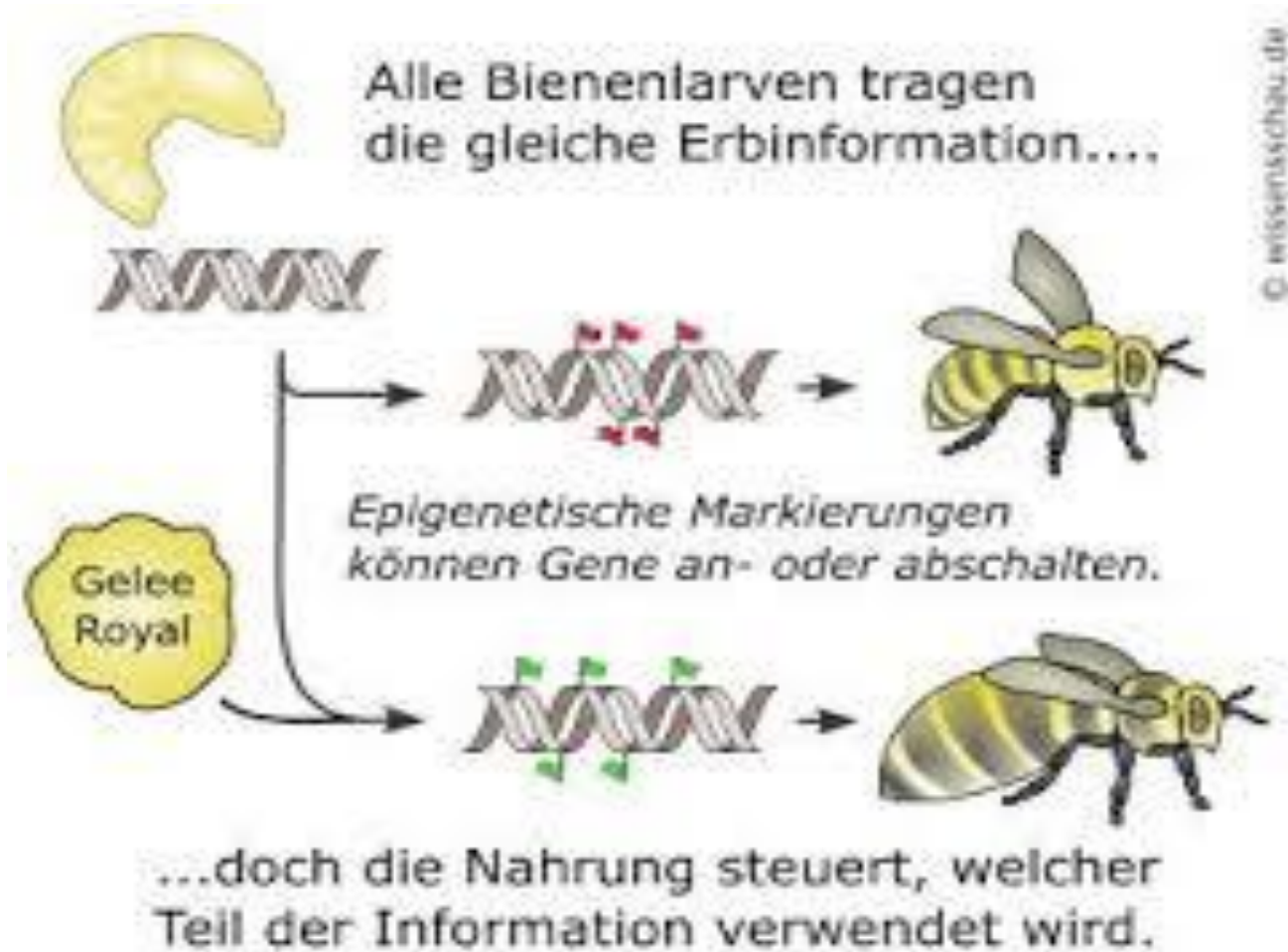
Epigenetik

Epigenetik = Epigenese (Entwicklung von Leben) + Genetik



Epigenetik

Epigenetik = Epigenese (Entwicklung von Leben) + Genetik



Epigenetik



Ältere Zwillinge zeigen - trotz ihrer genetischen Identität - epigenetisch um so mehr Gen-Veränderungen auf, je unterschiedlicher das Leben der Zwillinge verläuft.



Abhängig von den jeweiligen Lebenserfahrungen kommt es unterschiedlich zum Ausbruch von genetisch-bedingten Erkrankungen (Diabetes, etc.)

Ein Trauma in der Schwangerschaft kann nach epigenetischen Muster sogar anhaltende Folgen für das werdende Kind nach sich ziehen.

Mangelnde Zuneigung kann den **Stresshormon-Spiegel** beim Kind steigern und so die Fähigkeit, angemessen auf Stress zu reagieren, dauerhaft schädigen



Good Mothering

A good rat mother licks and grooms her pups. She gives them extra space to suckle against her underside.

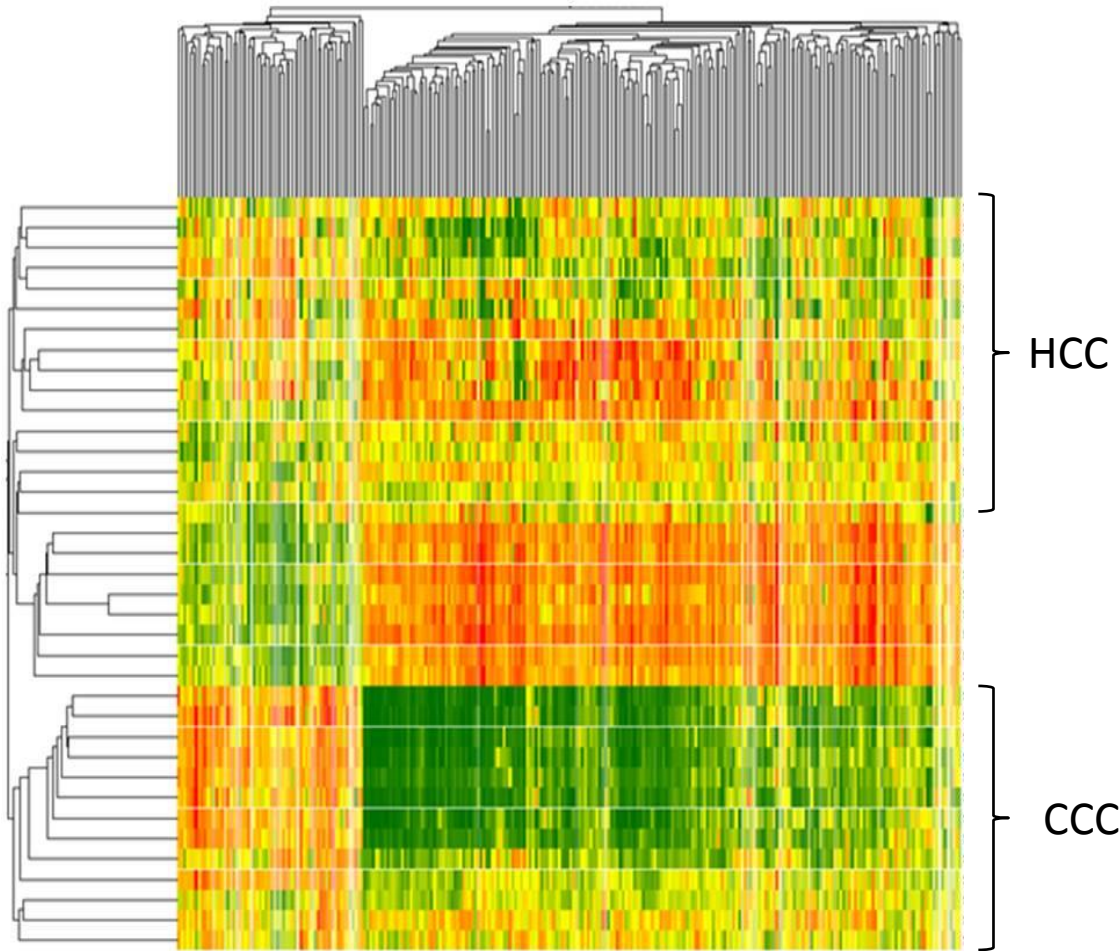


Bad Mothering

A bad rat mother barely licks her pups and provides almost no tactile stimulation.

Im Tierexperiment werden mehr als 900 Gene im Gehirn als Folge mütterlicher Verhaltensweisen herauf- oder herunterreguliert.

Onkologisches „Grundproblem“

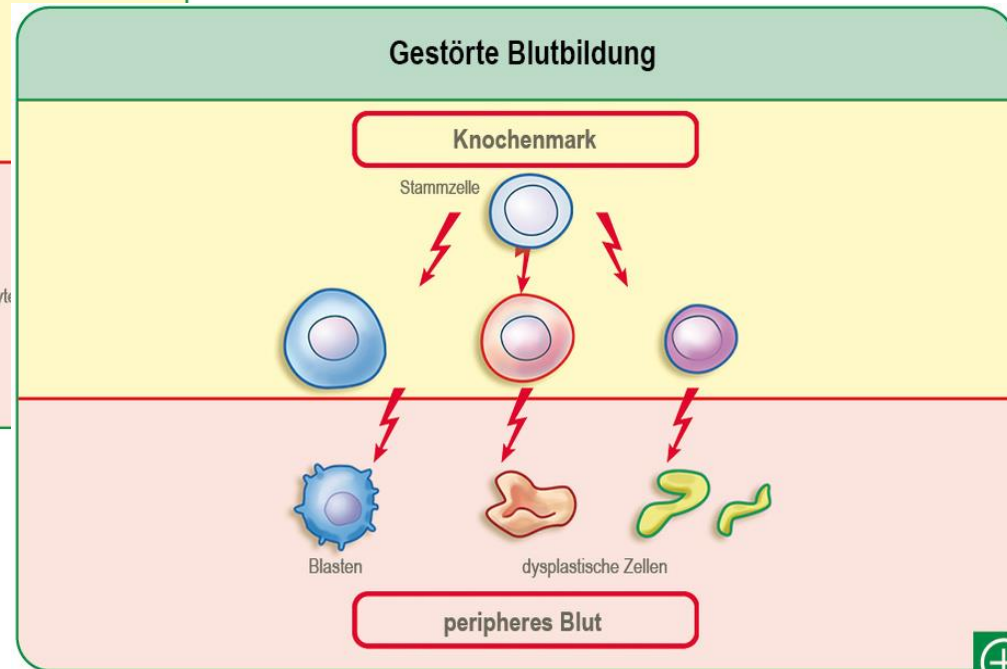
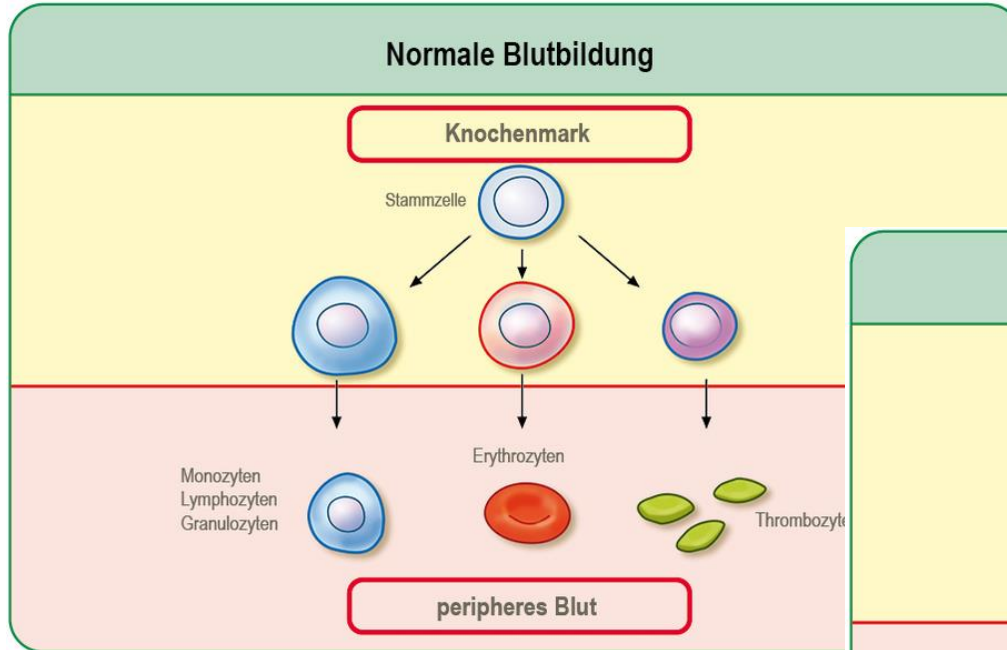


- Genetische Vielfalt
- intraspezifische Heterogenität
- Aber:
 - häufig nicht-mutierte Gene
 - zeitlich dysreguliert

Hass HG et al, Gut Liver 2017

Bedeutung der Epigenetik für die Onkologie

Bedeutung der Epigenetik für die Onkologie



Durch epigenetische Veränderungen wird die Ausreifung von Blutzellen gehemmt → Bildung von dysplastischen Zellen und Blasten

Bedeutung der Epigenetik für die Onkologie

Hypothetisches Modell der demethylierenden Wirkung von VIDAZA® bei MDS

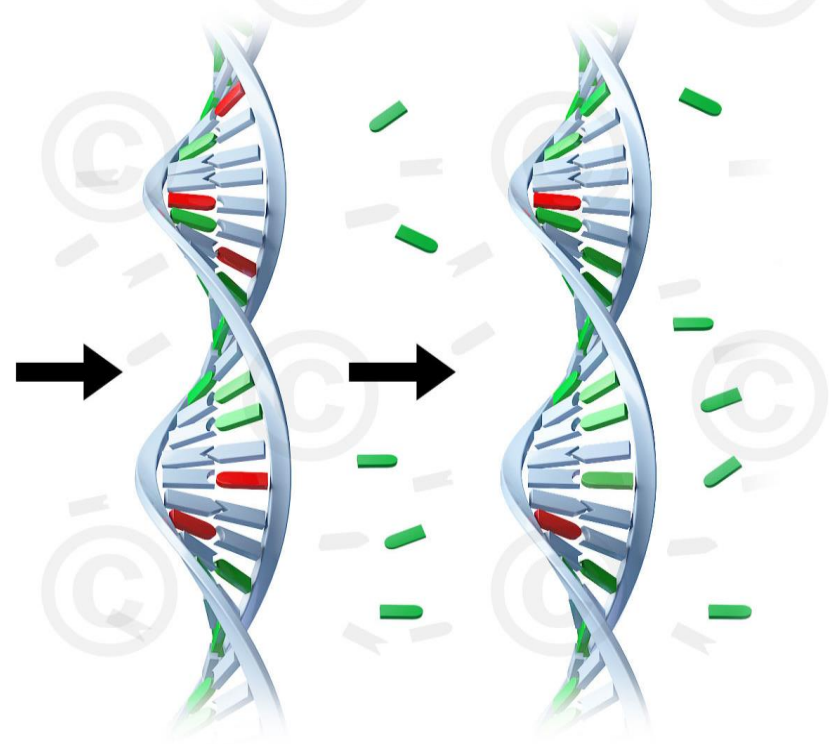
 methyliertes Cytidin

 VIDAZA®

Hypermethylierter DNA-Abschnitt

Einbau von VIDAZA®
anstatt Cytidin

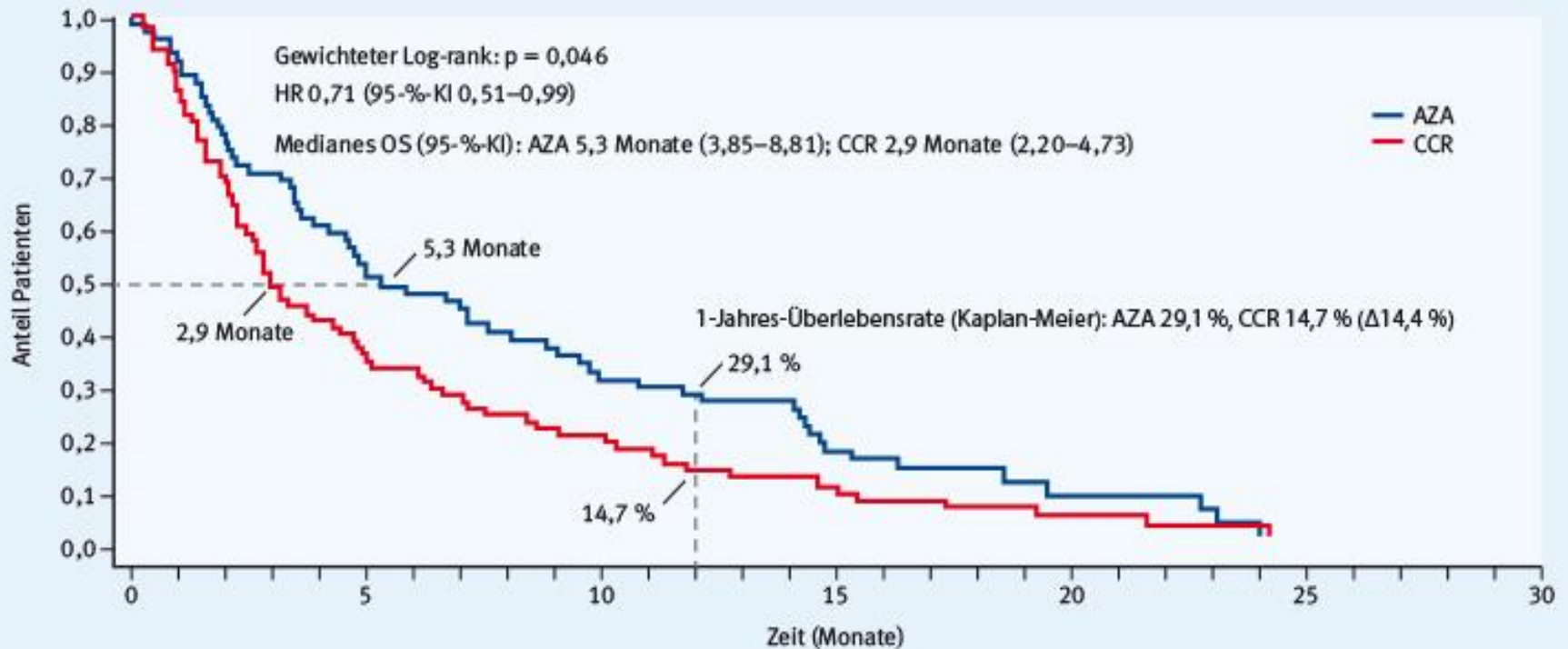
Hypomethylierte Genabschnitte führen
zu kontrollierter Reaktivierung von
Tumorsuppressorgenen



Fortsetzung der VIDAZA® Therapie zur
andauernden Kontrolle der Genaktivität

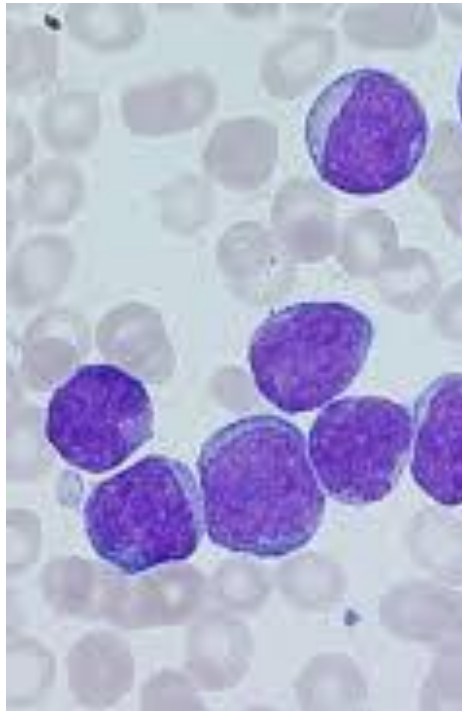
Bedeutung der Epigenetik für die Onkologie

Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit ungünstigem Karyotyp nach European LeukemiaNet (ELN):
Azacitidin (AZA) vs. Standardtherapieregime (CCR)

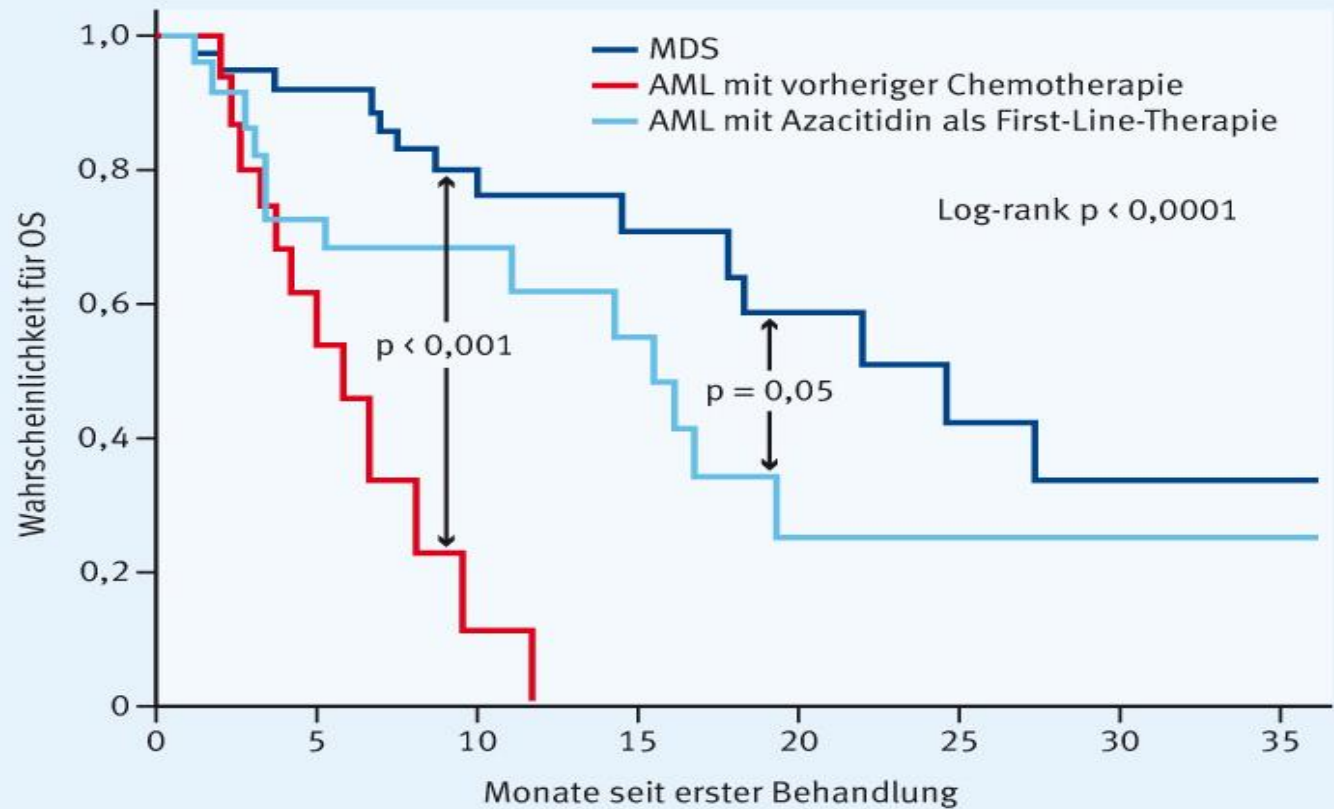


KI = Konfidenzintervall

Bedeutung der Epigenetik für die Onkologie



Gesamtüberleben von MDS- und AML-Patienten nach sechs Zyklen Azacitidin



OS: Gesamtüberleben

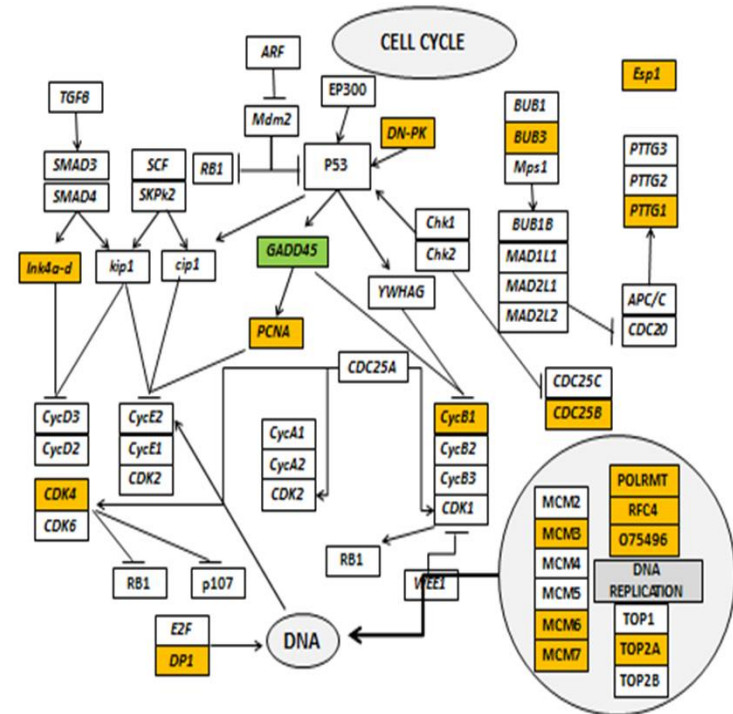
Onkologische Rehabilitation und Prävention – Bedeutung epigenetischer Therapieansätze

Ist Krebs immer „schicksalhaft“ ?

Warum bekommen nicht alle Frauen mit einer familiären Brustkrebsveranlagung Krebs??



- Krebs entsteht nicht nur durch genetische Mutationen, sondern auch durch zeitlich falsche Steuerung „gesunder“ Gene
- diese ist teils durch Umweltfaktoren / Verhalten beeinflussbar
- Bedeutung der **Epigenetik!**



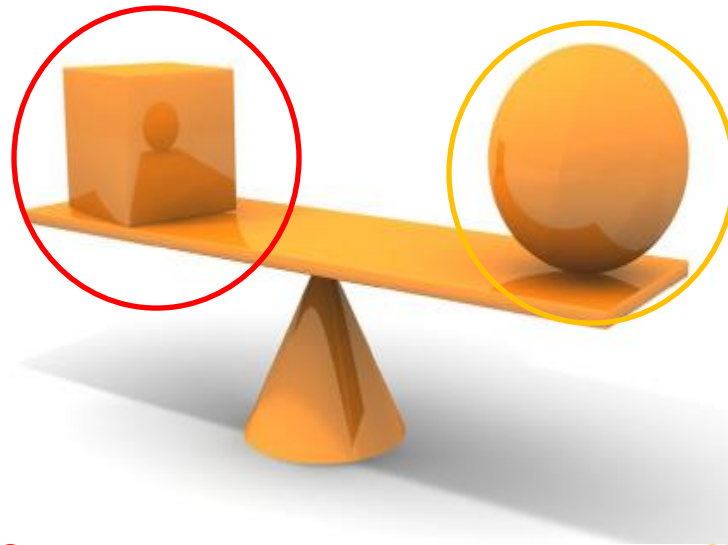
Hass HG et al, Anticancer Res 2016

„Was kann ich tun, um Krebs oder ein Rezidiv zu verhindern?“

(Primär-/Tertiärprophylaxe)

Konzept der Pathogenese

**Was macht mich krank?
(z.B. familiäre Veranlagung,
Rauchen, Übergewicht, etc.)**



Konzept der Salutogenese

**Was hält mich gesund?
(z.B. Ernährung, Sport, etc.)**

Epigenetik



Der Inhaltsstoff Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) im **Grüner Tee** reaktivierte in Tierexperimenten Gene in Krebszellen, die stummgeschaltet sind und deswegen Tumorwachstum indirekt verstärken.

Durch sportliches Training lässt sich schon kurzfristig die Aktivität von über 3.000 Genen im Muskelgewebe beeinflussen - darunter Gene für den Zellenergie-Haushalt, den Kohlenhydrat-Stoffwechsel, den Muskelfaseraufbau, Zucker-verbrennung und Gene für die Bildung von Fettgewebe.

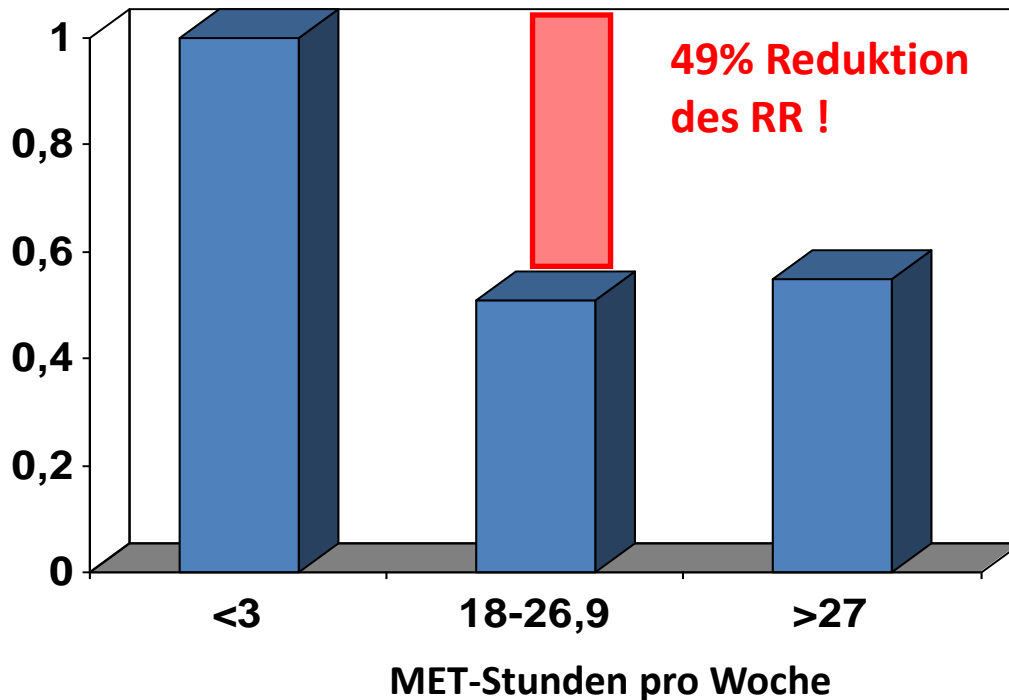


Lindholm ME et al. *Epigenetics* , 2014.

Sport als epigenetische Therapie

Tertiärprophylaxe

Relatives Risiko eines Erkrankungsrezidivs



Metabolic equivalent task (MET)-Stunden	
normales Gehen	3
schnelles Gehen	4
Joggen	7
Rennen	12
Fahrradfahren	7
Tennis	7
Schwimmen	7

Studie mit 832 Darmkrebs-Patienten, Stadium III

(Meyerhardt et al., JCO 2006)

Sport als epigenetische Therapie

→ Senkt die Krebssterblichkeit um 15-25% !



Mögliche Zusammenhänge u. a.:

- Abnahme Übergewicht

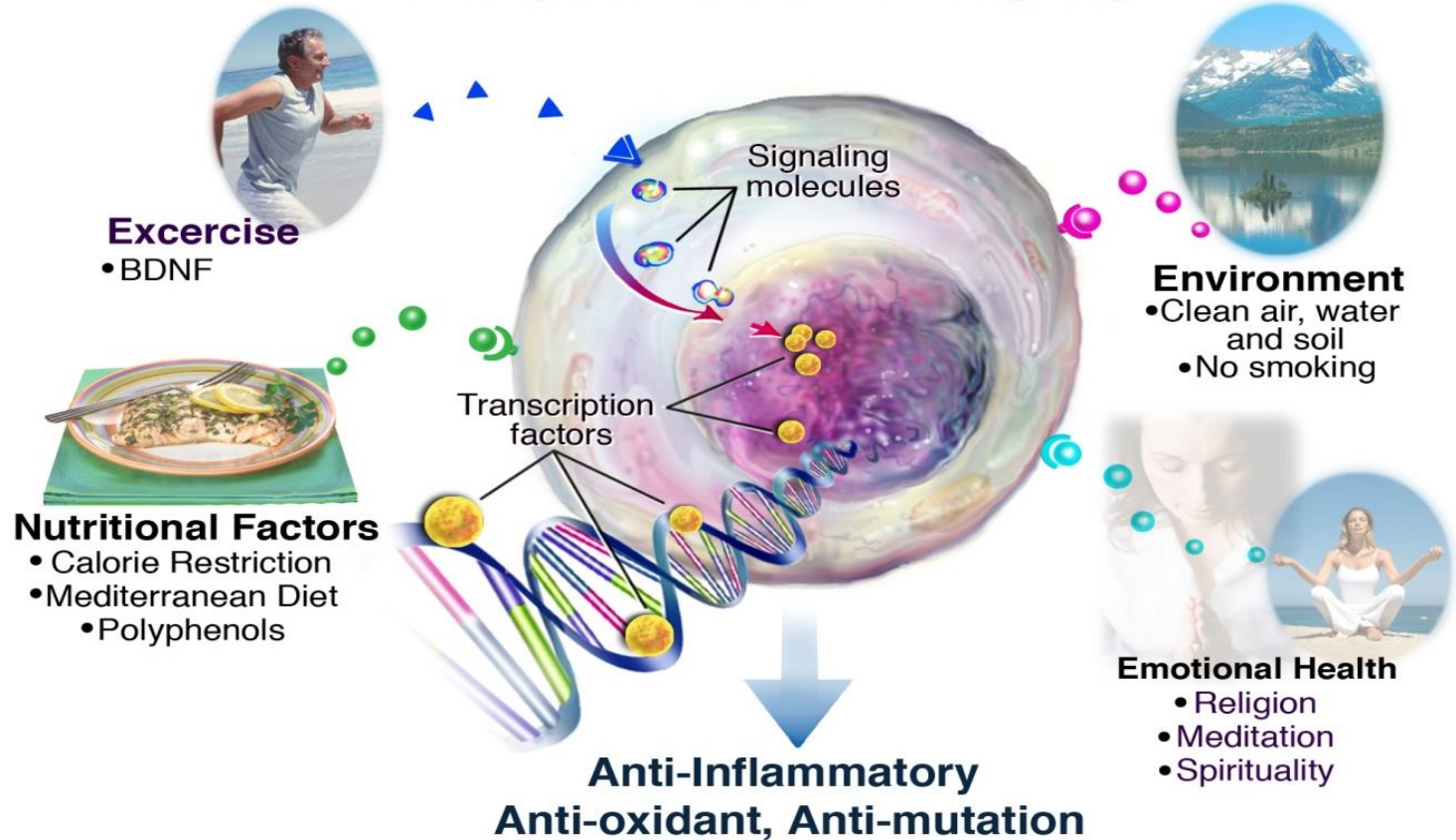
Durch regelmäßige Bewegung läßt sich das Diabetes und Alzheimer-Risiko um bis zu 40% reduzieren!!

Radikale

- Beeinflussung von Hormonspiegeln
- Beeinflussung von Prostaglandinspiegeln
- Zunahme Darmmotilität

Epigenetik

Epigenetics and Gene Activation for Improved Health and Longevity



Onkologische Rehabilitation = multimodale, epigenetische Therapie!

Epigenetik



Take Home – Messages

- Krebs entsteht nicht nur durch Mutationen sondern zeitliche Fehlsteuerung von Gene
- Die Steuerung von Genen durch äußere Einflüsse nennt man Epigenetik
- Epigenetik zunehmend Ziel neuer Medikamente
- Gesunde Lebensweise beeinflusst durch epigenetische Effekte Krankheiten und Krebsrisiko (Prävention)
- **Onkologische Rehabilitation = epigenetische Therapie!!**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



Fragen

