



IFA

Institut für Arbeitsschutz der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

Arbeitsstoffe und Gen-Schalter

Wie beeinflussen epigenetisch aktive Substanzen die Gesundheit?

Eberhard Nies und Marco Steinhausen

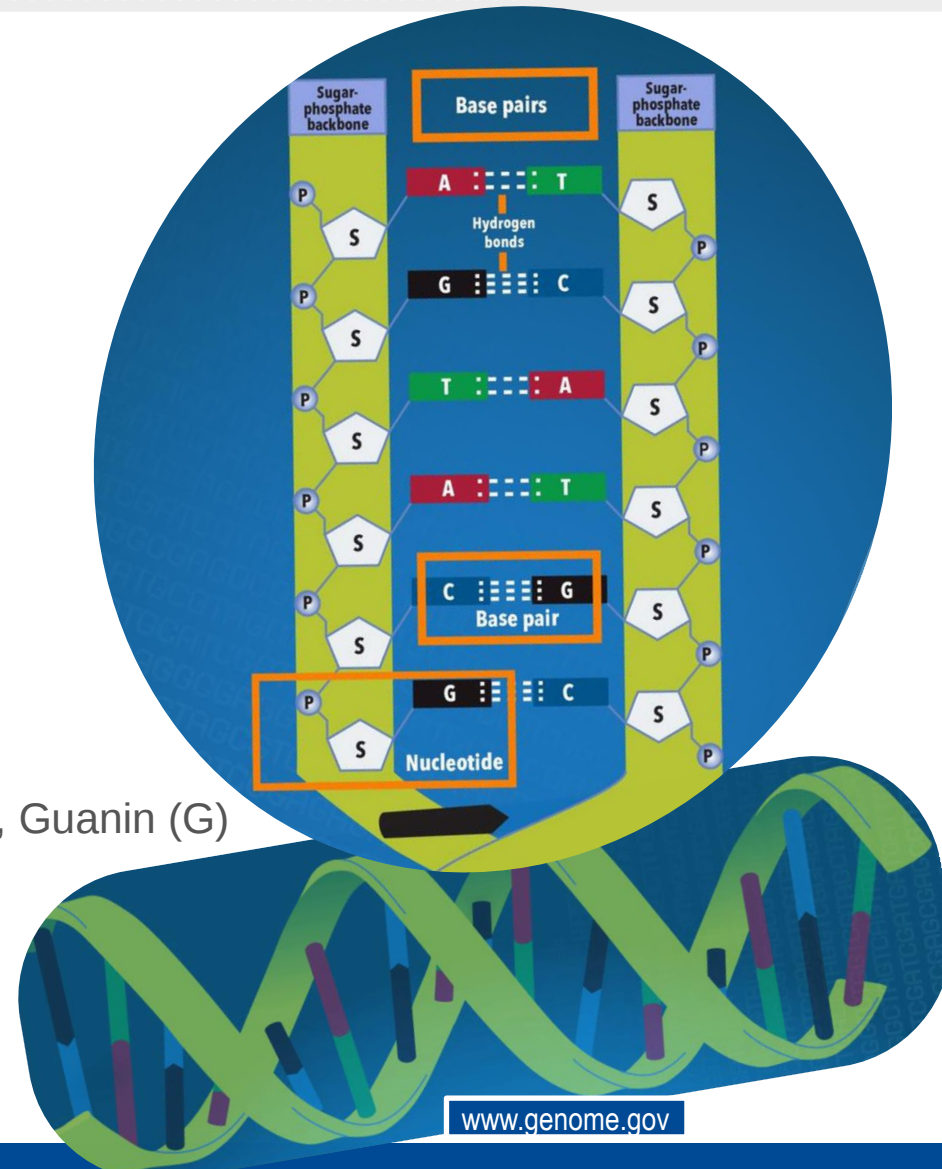
Fachtagung „Gefahrstoffe 2017“

05.07.2017

Das Genom: Gesamtheit der Gene

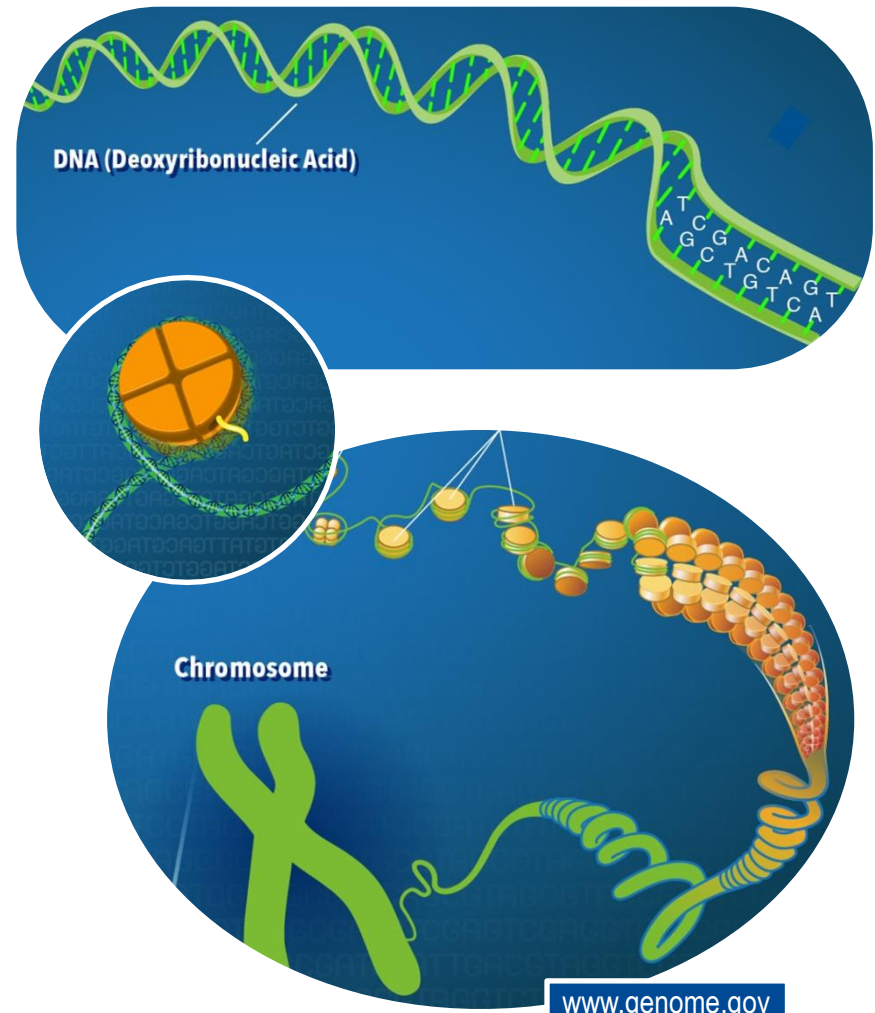
• DNA

- Träger der Erbinformation
- 2 Meter langes Kettenmolekül aus Nukleotid-Bausteinen
- Speicherung der Erbinformation als (Nukleotid-)Sequenz
 - 4 Basen als „Buchstaben“:
Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C), Guanin (G)
- Doppelstrang (Helix) aus 2 komplementären Einzelsträngen
 - Basenpaare: A-T, C-G



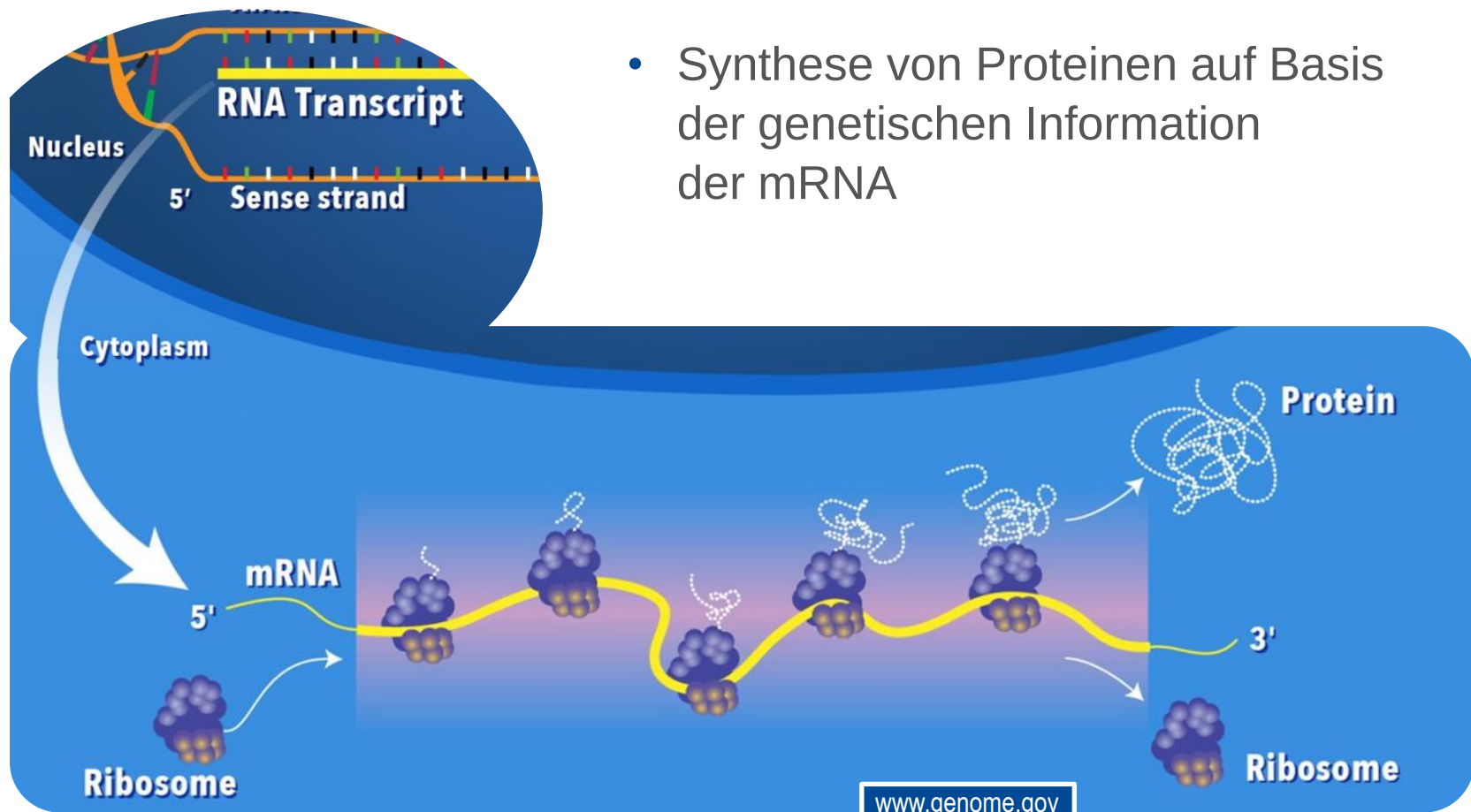
Chromosom

- DNA ist aufgewickelt auf Histone
=> Nukleosome
- Verdichtung der Nukleosomen
zu Chromosomen-Strängen
=> Chromatin
 - „Perlenkette“ aus Nukleosomen
 - 50.000fach verdichtet
- „Aufdröseln“ bei der Zellteilung



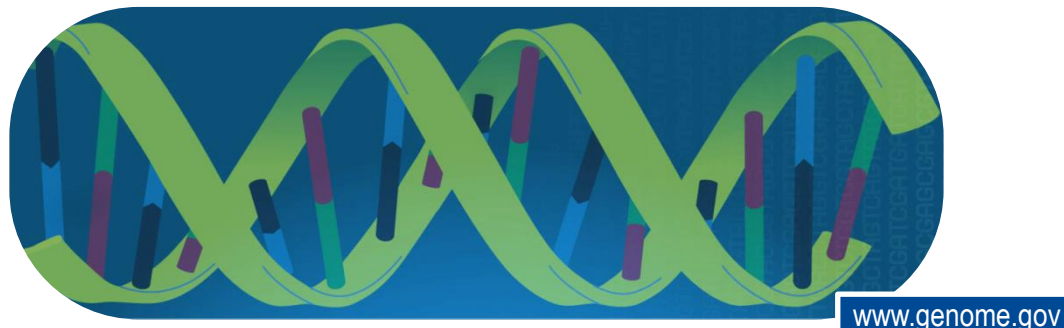
Translation

- Synthese von Proteinen auf Basis der genetischen Information der mRNA

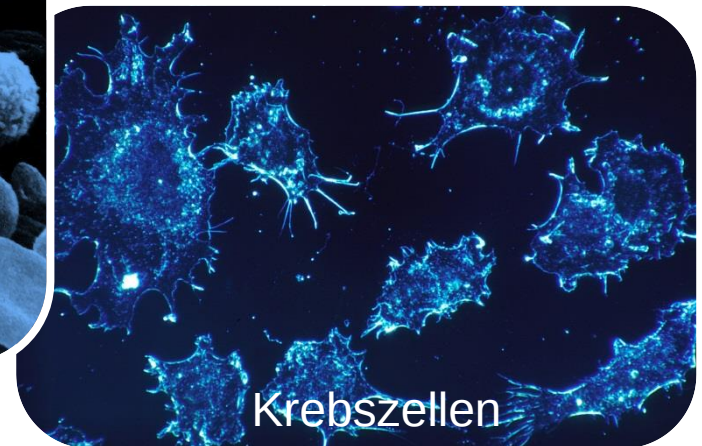
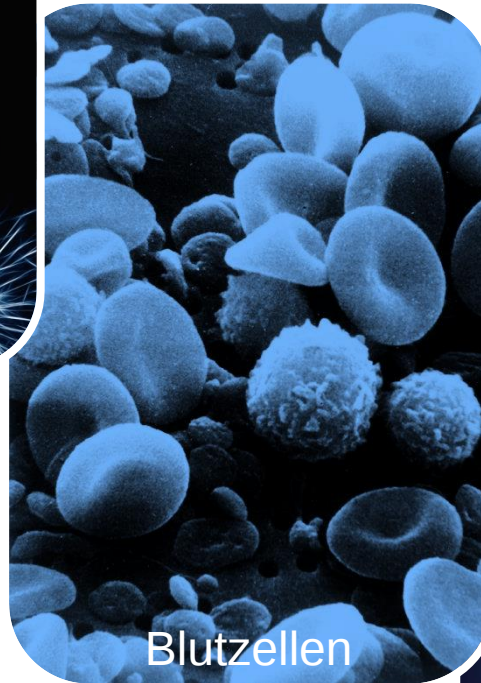


Das Genom: ein kleiner Bruchteil der DNA

- **kodierende DNA-Abschnitte (Gene)**
 - Speicherort der „Baupläne“ für Proteine
 - Mensch: 25.000 Gene machen nur ca. 2 % der DNA aus
- **nichtkodierende DNA-Abschnitte**
 - resultierende RNA dient nicht zur Proteinsynthese (=> andere Funktionen)
 - 98 % des Genoms

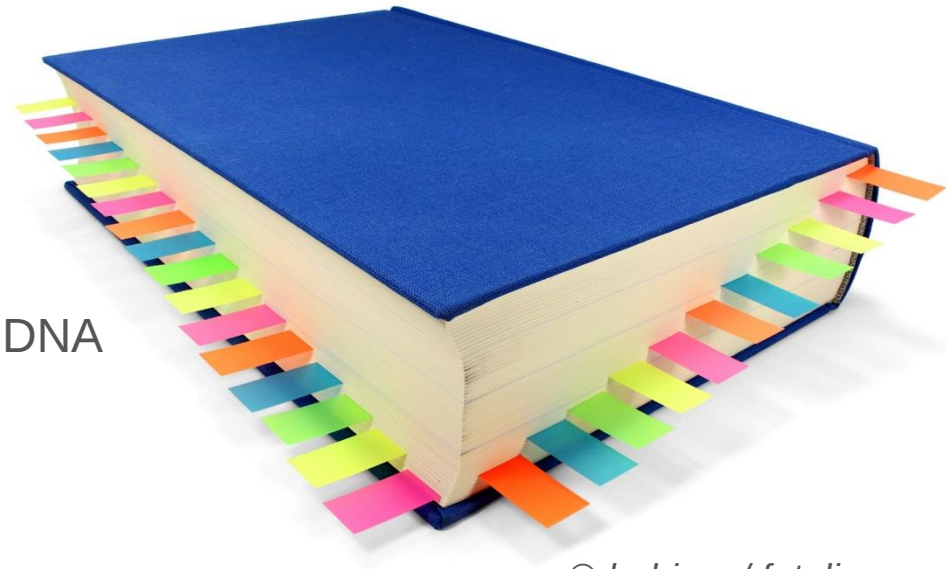


Gewebendifferenzierung



Epigenetik: „Der 2. Code“

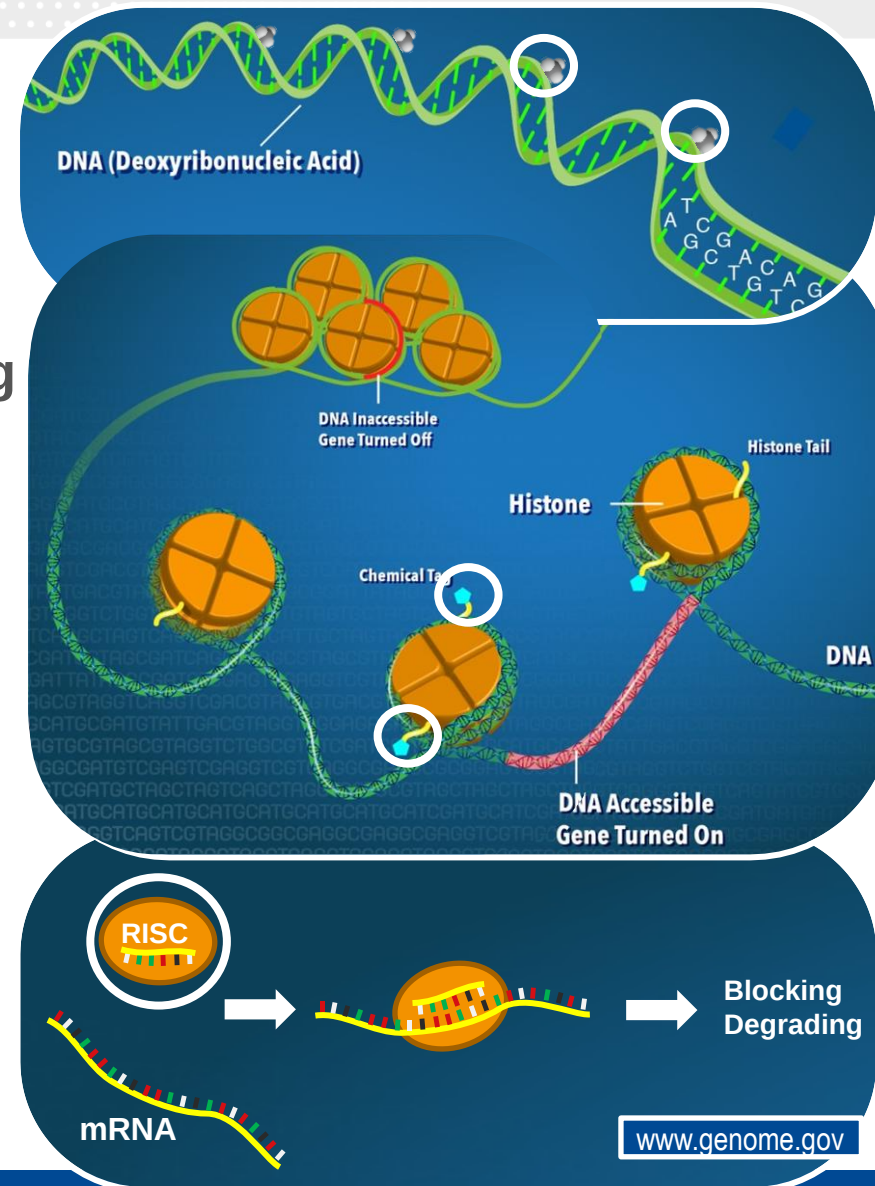
- Steuerung der Gen-Aktivität **ohne** Änderung der DNA-Sequenz
 - Abschalten von Genen (Gene Silencing)
 - Anschalten von Genen
- Bedeutung
 - Zelldifferenzierung
 - Anpassung an Umwelteinflüsse
 - Inaktivierung von fremder (viraler) DNA



© babimu / fotolia

Epigenetik: Wichtige Mechanismen

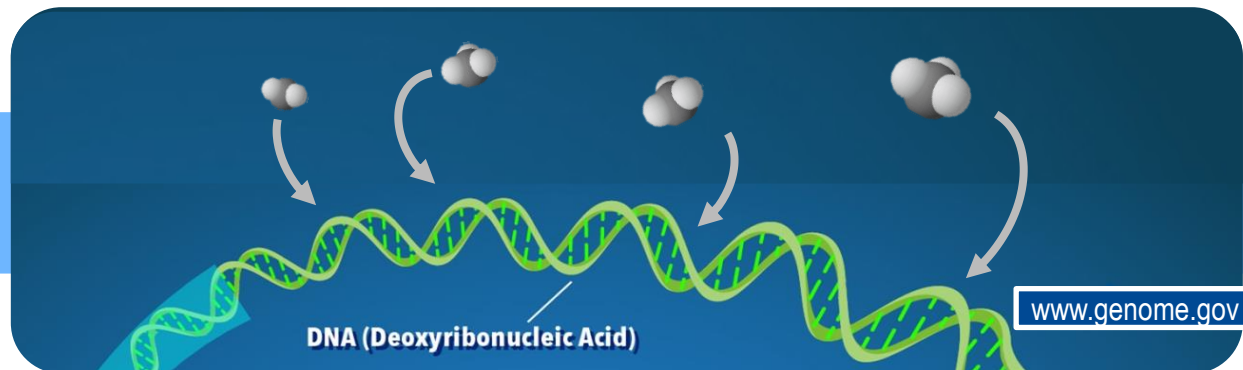
- **DNA-Methylierung/-Demethylierung**
- **Histon-Modifizierung**
 - (De-)Methylierung, (De-)Acetylierung...
 - Veränderung der Chromatinstruktur
- **Posttranskriptionelle Regulation**
 - kurze Abschnitte nichtkodierender (mikro-)RNA binden in Form eines Protein-Komplexes an komplementäre Abschnitte der mRNA
=> Inaktivierung/Spaltung der mRNA



Soziale Erfahrungen



Epigenetische Veränderungen



Medizinische Konsequenzen



*nach Shanahan & Freeman,
stark verändert*

Epigenetik und Ernährung

- **Honigbiene**

Die **Königin** entwickelt sich aus einer Larve, die mit Gelée Royal gefüttert wird
(**Arbeiterinnen** erhalten nach ca. 2 Wochen Pollen und Honig)

- **Agouti-Mäuse**

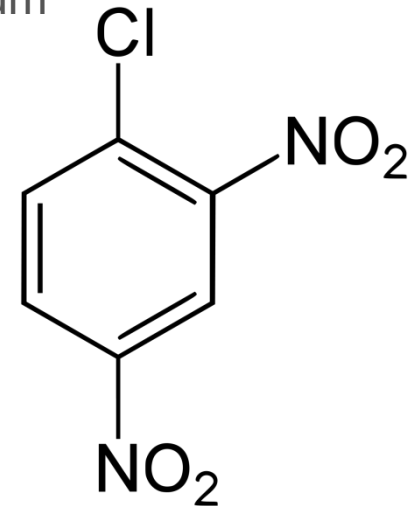
„Agouti-Gen“ macht übergewichtig und krankheitsanfällig;
Fütterung vor und während der Schwangerschaft mit **Folsäure** u. a. führt zu gesundem und schlanken Nachwuchs

- **Myelodysplastisches Syndrom**

DNA-Methyltransferase-Inhibitor **5-Azacytidin**
zur Behandlung dieser Knochenmarkserkrankung

Einige Verdachtsstoffe für epigenet. Wirksamkeit

- **Metalle**
 - Nickel, Arsen, Cadmium, Chrom, Methylquecksilber, Aluminium
- **Endokrine Disruptoren/reproduktionstoxische Stoffe**
 - Diethylstilbestrol, Bisphenol A
- **Allergene**
 - Diisocyanat, 2,4-Dinitrochlorbenzol
- **Partikel**
 - (Ultra-)Feinstaub, Zigarettenrauch, Dieselmotoremissionen
- **Kohlenwasserstoffe**
 - Benzol, Toluol, Xylol
- **Arzneimittel**
 - Paracetamol, Tamoxifen



Baccarelli et al. 2009
Smirnova et al. 2012
Schulte et al. 2015
Renirie & Krop 2017

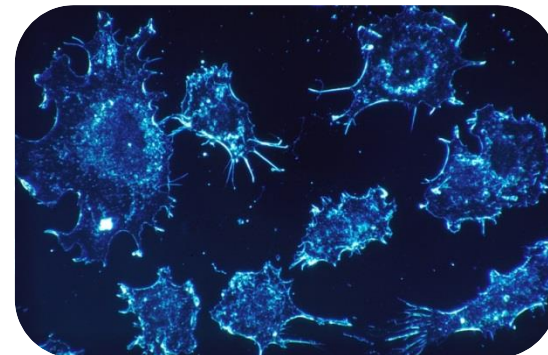
Es gibt aber noch viele offene Fragen...

- Dosis-Wirkungs-Beziehungen
- Reversibilität der Effekte
- Einzelglieder der Ursache-Wirkungs-Kette
 - Henne-Ei-Problem



Kanzerogene Wirkmechanismen (Auswahl)

- **direkt/indirekt gentoxischer Mechanismus**
 - direkte DNA-Interaktion des Schadstoffs oder seines Stoffwechselprodukts
 - oxidativer Stress, Störungen der DNA-Reparatur oder andere indirekte Mechanismen
- **epigenetischer Mechanismus**
 - Störung des Gleichgewichtsregulation zwischen Zellwachstum-fördernden und -bremsenden Genen, z.B. durch Abschaltung eines Tumorsuppressorgens



Sind epigenetische Veränderungen erblich?

- Regulatorische RNA-Schnipsel, die Fadenwürmer bei Virusinfektionen bilden, können mehr als fünf Nachfolgegenerationen schützen.
- Niederländische Kinder, die im Hungerwinter 1944/45 geboren sind, neigen als Erwachsene zum Übergewicht.
- Einwohner eines nordschwedischen Dorfes lebten länger, wenn ihre Großväter in der Jugend wenig zu essen hatten.

Andererseits:

- In menschlichen Keimzellen werden epigenetische Marker i.d.R. gelöscht.
- Epigenetische Prägung im Mutterleib ist keine Vererbung und kann drei Generationen betreffen (Mutter, Leibesfrucht und deren Keimzellen).

Epigenetik und (Arbeits-)Medizin

- **Prävention**
 - stoffspezifische Expositionsmarker („epigenetischer Fußabdruck“)?
 - frühe Indikatoren für ein erhöhtes Risiko?
- **Diagnose/Therapie**
 - Klassifizierung von Tumoren anhand spezifischer epigenetischer Muster?
 - personalisierte Medizin?

Gewerkschaften schlagen spezielle Tests auf epigenetische Substanzeffekte für die Stoffregistrierung bei der Europäischen Chemikalienagentur vor.

Fazit

- Gene sind nicht alles, auch ihre **Steuerung** ist von Bedeutung und über epigenetische Markierungen durch die Umwelt beeinflussbar.
- Epigenetische Effekte sind ein **Wirkmechanismus**, kein Krankheitsbild.
- Mensch: Epigenetische Veränderungen sind vermutlich i.d.R. **nicht erblich**.
- Bei Schadwirkungen bestimmter **Arbeitsstoffe** könnten epigenetische Faktoren eine Rolle spielen.
- **Für die betriebliche Prävention sind die möglichen Folgen entscheidend:** Wenn ein Stoff z.B. krebserzeugend ist, müssen die vorgeschriebenen Schutzmaßnahmen ergriffen werden, dabei ist der Mechanismus der Krebsentstehung von untergeordneter Relevanz.