



Prof. As. Dr. Adrian Restian

Membru titular al
Academiei de Științe Medicale

Destinul nostru epigenetic

The epigenetic destiny

Încă din cele mai vechi timpuri, oamenii au observat că unele caractere, precum și unele boli, se pot transmite genetic, de la părinți la copii, iar alte caractere sunt determinate, sau cel puțin influențate, de mediul înconjurător. Acest lucru a avut o importanță foarte mare în medicină, deoarece încă din cele mai vechi timpuri s-a observat că genetica joacă un rol deosebit în patologia umană. În momentul în care au încercat însă să descopere modul în care se transmit caracterele patologice de la părinți la copii, cercetătorii s-au confruntat cu o situație foarte complicată, deoarece, deși este evident că copiii seamănă cu părinții și cu frații lor, ei nu sunt absolut identici nici cu părinții, nici cu frații lor. Adică, pe lângă un determinism care este uneori de necontestat, cercetătorii s-au confruntat și cu o variabilitate derutantă.

Mai exact, deși uneori destinul genetic pare evident, alteori el este foarte discutabil, sau poate chiar absent, după cum arată scriitorul Adrew Solomon (1), în recenta sa carte, intitulată *De parte de trunchi*, în care așchia nu numai că nu sare aproape de trunchi, așa cum ar pretinde destinul genetic, ci sare chiar foarte departe de el, trunchiul fiind, bineînțeles, genomul părinților noștri. De aceea cercetătorii au trebuit să depună eforturi foarte mari pentru a descoperi treptat modul în care se face transmiterea genetică a caracterelor, precum și a bolilor moștenite, de la părinți la copii.

Cercetările care s-au prelungit de-a lungul a sute de ani au culminat abia acum 10-15 ani, când s-a realizat descifrarea genomului uman și se credea că, prin descifrarea lui, se va ajunge la descoperirea modului în care se transmit bolile de la părinți la copii și mai ales a modului în care am putea preveni aceste boli care ne afectează atât de grav existența. Dar deși descifrarea genomului uman a reprezentat un mare progres, chiar Craig Venter (2), conducătorul uneia dintre cele două echipe care au realizat descifrarea genomului uman, a fost obligat să recunoască, atunci când și-a văzut propriul său genom, că genetica nu reprezintă totul. Aceasta înseamnă că, dincolo de genetică, mai există ceva – și acel ceva s-a dovedit a fi, după cum vom vedea, epigenetica.

Dar probabil că prima mare descoperire privind modul în care se transmit caracterele ereditare de la părinți la copii s-a realizat acum 150 de ani, când călugărul Gregory Mendel a descoperit legile geneticii. Iar a doua mare descoperire a fost realizată de către O'Avery, în 1940, când a demonstrat faptul că ADN-ul este substratul prin care se transmit aceste caractere de la părinți la copii. După descoperirea ADN-ului ca substrat prin intermediul căruia se transmit caracterele ereditare de la părinți la copii, descoperirile s-au precipitat atât de mult încât genetica de astăzi nu mai seamănă aproape deloc cu genetica de acum câteva zeci de ani. În

Adresă de corespondență:

Prof. As. Dr. Adrian Restian, Membru titular al Academiei de Științe Medicale
e-mail: restian2003@yahoo.com

prezent nu se mai vorbește numai despre gene și despre genom, ci și despre epigenom. Nu se mai vorbește despre un destin genetic implacabil, ci despre un destin genetic mult mai flexibil, care se scrie din mers. (3)

În medicină nu se prea vorbește despre destin

Deși de multe ori destinul este evident, așa cum se întâmplă în bolile monogenice, cum ar fi fenilcetonuria sau hemofilia, în medicină nu se prea vorbește despre destin, ci mai ales despre predispoziția genetică sau despre un risc genetic, așa cum se întâmplă în hipertensiunea arterială, în cardiopatia ischemică, în diabetul zaharat, în schizofrenie, în boala Alzheimer, în cancer și în alte multe alte boli, în care intervin o mulțime de gene care uneori produc, iar altele nu produc boala. În boala Alzheimer, spre exemplu, sunt implicate foarte multe gene mutante, cum ar fi gena precursoră a amiloidului, gena care codifică presenilina 1, gena care codifică presenilina 2 și gena care codifică apolipoproteina E4. Iar în ultimii ani s-au descoperit tot mai multe gene implicate, care unori produc, dar altele nu produc boala, ceea ce înseamnă că problema cauzalității, în loc să se simplifice, se complică tot mai mult. Deoarece transmiterea bolii este autosomal dominantă, urmașul unei persoane care are boală Alzheimer va avea un risc de 50% să facă această boală. Riscul este mai mare în cazul mutațiilor presenilinei 1, presenilinei 2, ale genei precursoră de amiloid și mai mic în cazul genei apolipoproteinei E4. Dar niciuna dintre mutații nu produce întotdeauna boala. (4)

Dar deși s-ar părea că noțiunea de destin ține mai mult de domeniul astrologiei decât de domeniul medicinei, totuși s-au publicat foarte multe lucrări medicale privind destinul nostru genetic. De exemplu, în 1996, Amil Shah (5) a publicat la Vancouver o carte intitulată *Our genetic destiny*. În 2001, A. Milunsky (6) a publicat, la Cambridge, Massachusetts, o carte intitulată *Your genetic destiny*. În 2002, P. Little (7) a publicat, la cunoscuta Editură a Universității Oxford, o carte intitulată *Genetic destiny*. Tot în 2002, S. Pistoia a publicat, în *Scientific American*, un articol foarte amplu intitulat *Facing your genetic destiny*. De remarcat că aceste lucrări privind destinul genetic au fost scrise în perioada de glorie a geneticii, când toată lumea se aștepta ca descifrarea genomului uman să rezolve toate problemele fundamentale ale patologiei umane.

Însă atunci când mecanismele genetice s-au dovedit a fi depășite de epigenetică, unii cerce-

tători au început să conteste ceea ce ei numesc acum destinul genetic pe care până atunci l-au ignorat. De exemplu, revista *Discovery* a publicat în numărul din 22 nov. 2006 un articol intitulat *ADN-ul nu ne definește destinul* (8). Revista *Time* a publicat în numărul său din 6 ianuarie 2010 un articol intitulat *De ce genele nu reprezintă propriul destin* (9). Festivalul Internațional de Știință din 2013 a avut ca temă *Destinul și ADN, genomul nostru pliant*. Revista *Life Science* publică în numărul din 4 iunie 2013 un articol intitulat *De ce ADN nu poate reprezenta propriul destin* (10), iar A. Paldi publică o carte intitulată *Ereditate fără gene*.

De aceea, este foarte important de discutat modul în care s-a ajuns la destinul genetic și modul în care s-a făcut trecerea de la destinul genetic la destinul epigenetic, sau mai bine zis la jocul dintre genom și mediu.

Descoperirea legilor care guvernează destinul nostru genetic

Toată lumea este de acord că prima mare descoperire privind modul în care se transmit caracterele moștenite de la părinți la copii a fost făcută, în 1865, de către călugărul Gregory Mendel, care a descris legile geneticii. Prin cercetările făcute pe diferite soiuri de mazăre, Gregory Mendel a descoperit, acum 150 de ani, legile după care se transmit caracterele moștenite de la părinți la copii. Deși legile lui Mendel au fost uitate aproape 50 de ani, descoperirea – și apoi redescoperirea lor – a reprezentat un mare progres în cunoașterea modului în care se transmit caracterele ereditare de la părinți la copii.

Gregory Mendel a fost trimis de către mănăstirea Sfântul Thomas din Brno, să studieze fizica, matematica și botanica la Universitatea din Viena. După ce, în 1853, Gregory Mendel a terminat cursurile Facultății de științe din Viena, având ca profesori pe cunoscutul fizician Cristian Doppler și pe botanistul Franz Unger, s-a întors la mănăstirea Sf. Thomas din Bruno. Impresionat, probabil, ca și noi de altfel, de modul în care se transmit caracterele ereditare de la părinți la copii, Gregory Mendel a început să facă anumite experiențe pe diferite soiuri de mazăre și să prelucraze matematic rezultatele obținute.

Prin polenizarea încrucișată a diferitelor soiuri de mazăre, el a constatat că la prima generație de mazăre toate plantele aveau flori albastre și a tras concluzia corectă că culoarea albastră era transmisă de o genă dominantă. În a doua generație 75% dintre plante aveau flori

albastre, iar 25% aveau flori albe, ceea ce i-a confirmat concluzia că gena care transmite culoarea albastră este o genă dominantă, iar gena care transmite culoarea albă este o genă recesivă, care nu poate transmite singură culoarea albă. Din numeroasele experiențe pe care le-a făcut, Gregory Mendel a ajuns la concluzia că fiecare caracter al viitorului organism este determinat de un anumit factor, care a fost ulterior denumit genă, și că fiecare organism moștenește pentru fiecare caracter câte două gene, sau alele, și anume câte una de la fiecare părinte.

Dacă cele două alele sunt identice, atunci urmașii vor fi homozigoți, iar dacă cele două alele nu sunt identice, atunci cel puțin prima generație va fi formată din heterozigoți. Dacă cele două alele sunt diferite, numai una se va exprima și va deveni dominantă, așa cum se întâmplă cu gena care transmite culoarea albastră la mazăre. El a mai constatat că, în procesul de segregare a gameților, fiecare gamet primește și transmite la urmași o singură genă pentru un anumit caracter.

În sfârșit, Gregory Mendel a mai constatat că alelele se transmit independent. Moștenirea unui caracter nu influențează transmiterea altui caracter și așa mai departe. În calitatea lor de unități funcționale, genele reprezintă astfel un fel de cuante genetice. În felul acesta, Gregory Mendel a descris discontinuitatea naturii cu mult înainte ca Max Planck, unul dintre fondatorii fizicii cuantice, să fi descris, în 1905, caracterul discontinuu al energiei, care se transmite sub formă de cuante. Genele la care se referea Gregory Mendel reprezintă deci un fel de cuante genetice.

Dar deși au reprezentat un mare progres, legile lui Gregory Mendel nu puteau prevedea în mod precis destinul genetic al viitorului copil, deoarece ele sunt, ca și celelalte legi din biologie, niște legi statistice. Deși putem prevedea din punct de vedere statistic ce caractere, sau ce boli, ar putea avea urmașii noștri, nu putem prevedea precis ce caractere, sau ce boli, va avea un anumit copil care se va naște peste 9 luni, sau peste 9 ani, deoarece genele moștenite de la cei doi părinți se pot combina între ele, de o manieră foarte greu de prevăzut. De aceea unii autori vorbesc de o adevărată loterie genetică.

Dar, pe lângă dificultățile determinate de posibilitățile de combinare a genelor, mai există și o transmitere nonmendeliană, cum ar fi codominanța, care face aproape imposibilă prevederea cu precizie a destinului nostru genetic.

De aceea, pentru a putea înțelege mai bine acest proces, extrem de complicat, în care

determinismul se împletește cu variabilitatea, oamenii de știință au căutat să descopere substratul prin intermediul căruia se transmit caracterele genetice de la părinți la copii, precum și predispoziția pentru anumite boli.

Descoperirea substratului prin care se transmite informația genetică

Descoperirea substratului prin intermediul căruia se transmit caracterele noastre ereditare s-a dovedit a fi un proces foarte complicat, care a necesitat un timp foarte îndelungat. Astfel, încă din 1869, adică în același timp în care Gregory Mendel descria legile geneticii, Friederich Miescher a constatat prezența în nucleul celulei a unor acizi pe care i-a numit acizi nucleici și care s-au dovedit ulterior a avea rolul fundamental în transmiterea caracterelor moștenite de la părinții la copii. În 1883, Wilhelm Roux a arătat că proprietățile ereditare se transmit prin intermediul cromozomilor, a căror prezență a fost semnalată de Wilhelm Hofmeister încă din 1848. În 1905, William Bateson reactualizează lucrările lui Mendel și introduce termenul de genetică. În 1909, Wilhelm Johansen introduce termenul de genă, care reprezintă unitatea funcțională care transmite un anumit caracter de la părinți la copii. În 1910, Thomas Morgan a arătat, și el, că substanța care transmite caracterele ereditare este localizată în nucleu, și anume în cromozomi. În 1920, Hans Winkler, plecând de la termenul de genă și termenul de cromozom, introduce termenul de genom. În 1928, Frederik Griffith a arătat că genele, ca unități de transmitere a informației genetice, pot fi transferate de la un genom la altul. În 1944, O. Avery, C. MacLeod și M. MacCarty au arătat că particularitățile ereditare se transmit prin intermediul acizilor nucleici. Din acest moment se produce o adevărată revoluție în descifrarea substratului și a modului prin intermediul căruia se stabilește destinul nostru genetic, explozie care s-a prelungit până astăzi.

Astfel, în 1953, F. Crik și J.D. Watson, folosind fotografiile cu raze X descoperite de Rosalin Franklin, au descris structura dublu-helicoidală a acizilor nucleici, care sunt formați din înșiruirea unor nucleotide formate din câte o bază azotată, purinică (adenina și guanina) sau pirimidinică (timina și citozina), o moleculă de pentoză, și anume riboza pentru acidul ribonucleic (ARN) sau dezoxiriboza pentru ADN și o moleculă de acid fosforic. Prin legarea celor patru tipuri de nucleotide, ia naștere un lanț foarte lung de nucleotide, care la om atinge lungimea de 2 metri

și care este împărțit în 23 de perechi de cromozomi, din care doi sunt cromozomi sexuali, la femeii doi de X, iar la bărbați X și Y. (12)

Deși se presupunea că informația genetică este înscrisă în succesiunea bazelor azotate din ADN, abia în 1960 matematicianul George Gamow a arătat că, pentru a putea specifica câte unul dintre cei 20 de aminoacizi pe care îi folosește organismul la sinteza proteinelor, sunt necesare cel puțin trei nucleotide. Iar în 1961, folosind un ARN sintetic, format din UUU, care codifică fenilalanina, Marshal Nirenberg a demonstrat experimental că, într-adevăr, o combinație de trei nucleotide este cea care specifică secvența unui aminoacid.

Apoi s-a descoperit codul genetic care este comun pentru toată lumea vie. Cele trei nucleotide care codifică un aminoacid formează un codon și reprezintă unitatea de bază a codului genetic. Dar combinația a trei nucleotide poate da naștere la 64 de codoni, care sunt mai mult decât suficienți pentru cei 20 de aminoacizi. De aceea codul genetic este un cod degenerat, conform căruia un aminoacid poate fi codificat de mai mulți codoni.

În 1965, Jaque Monod și François Jacob, laureați ai premiului Nobel pentru genetică, au arătat că informația genetică, stocată în nucleu, este copiată de pe ADN de către un ARN mesager care o transportă în citoplasmă, la ribozomi, descriși de Emil Palade, unde are loc sinteza proteinelor din care este compus organismul nostru. În 1956, Ingram a arătat că hemoglobina din drepanocitoză prezintă o anomalie moleculară determinată de înlocuirea valinei din poziția 6 cu acidul glutamic. În 1975, s-a constatat că această anomalie moleculară este determinată de înlocuirea adeninei de la nivelul codonului 6 al genei care codifică beta-globina, cu timina. În felul acesta s-a demonstrat în mod evident că o mutație genetică minoră ne poate stabili în modul cel mai evident destinul nostru genetic. Probabil că plecând de la această descoperire epocală se trage convingerea noastră, în urma unei generalizări abuzive, că o genă mutantă = o boală, ceea ce nu este întotdeauna adevărat.

Deși a reprezentat un mare progres, genetică nu putea explica modul în care se produce diferențierea celulară, adică modul în care, plecând de la aceeași informație genetică, prezentă în celula ou, apar treptat peste 200 de tipuri de celule extrem de diferite, cum ar fi neuronul, celula musculară, celula osoasă și celula endocrină, apte pentru a putea a îndeplini diferite

funcțiuni. Pe de altă parte, acest model nu putea explica modul în care apar bolile plurifactoriale, cum ar fi hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, diabetul zaharat, astmul bronșic, cancerul, schizofrenia, boala Alzheimer, precum și celelalte boli cronice, în care, pe lângă factorii genetici, intervine o serie întreagă de factori de mediu, care uneori produc, iar alteori nu produc boala.

De aceea, pentru a lămuri problema destinului nostru genetic, s-au făcut o mulțime de cercetări și de descoperiri din ce în ce mai importante, care, pe lângă faptul că ne-au făcut să înțelegem din ce în ce mai bine modul în care se transmit caracterele moștenite de la părinți la copii, ne-au arătat că destinul nostru genetic nu este chiar atât de neinfluențabil, după cum credeam noi acum 20-30 de ani, când se vorbea despre un program genetic în care era înscrisă de fapt toată povestea vieții noastre. Ulterior însă, fenomenele s-au dovedit a fi mult mai maleabile decât credeam noi atunci.

Apariția epigeneticii

Deși a făcut progrese extraordinare, genetică nu putea explica modul în care se desfășoară unele procese biologice sau patologice. De exemplu, genetică nu putea explica modul în care, plecându-se la aceleași celule primordiale, adică de la aceeași informație genetică, se face procesul de diferențiere celulară, adică cum se poate ajunge în cele din urmă la cele peste 200 de tipuri de celule diferite din care este format organismul uman, cum ar fi celulele musculare, neuronii, leucocitele, osteocitele, astrocitele și altele. De asemenea, genetică nu putea explica de ce doi gemeni monoziгоți nu sunt absolut identici și de ce ei se deosebesc tot mai mult pe măsura trecerii timpului. De asemenea, genetică nu putea explica de ce unii indivizi care au o anumită predispoziție genetică fac boala respectivă, iar alții nu, dar și de ce urmașii aceluiași părinți au diferite boli. Căutând să explice aceste probleme, cercetătorii au descoperit că, pe lângă factorii genetici, reprezentați de structura genelor, adică de succesiunea nucleotidelor în molecula de ADN, mai există și niște factori epigenetici, reprezentați de niște mecanisme capabile să regleze, să dirijeze, să inhibe sau să stimuleze activitatea genelor respective.

Termenul de epigenetică a fost introdus de Conrad Waddington (13), în 1942, pentru a explica influența pe care mediul o are asupra fenotipului, fără a modifica structura genomului. Termenul de epigenetică înseamnă deasupra

geneticii, peste genetică, în jurul geneticii. Dacă baza moleculară a geneticii este reprezentată de succesiunea nucleotidelor din molecula de ADN, baza moleculară a epigeneticii este reprezentată de moleculele care se află în jurul ADN, și anume de radicalii metil, care se leagă mai ales de citozina din ADN și de cromatina care înconjoară genele și care poate lega genele în nucleozomi.

În mod normal, genele mutilate și legate în cromatină sunt silențioase, adică ele nu sintetizează proteine decât atunci când sunt stimulate, adică demetilate, de factorii de mediu. Adică numai atunci când este necesară sinteza proteinelor respective. Iar factorii de mediu acționează asupra genomului, prin intermediul epigenomului, care metilează sau demetilează genele sau histonele care leagă genele respective.

Epigenomul reprezintă un fel de interfață dintre mediu și genom. Metilarea bazelor azotate inhibă sinteza de proteine, iar demetilarea bazelor azotate stimulează sinteza proteinelor. În felul acesta epigenomul ar fi un fel de dirijor al genelor care, sub influența factorilor de mediu, determină intrarea în funcțiune a unor anumite gene și inhibarea altor gene. După Thomas Jenuwein, diferența dintre genom și epigenom ar fi similară cu aceea dintre un scriitor care scrie un roman și un cititor care citește romanul respectiv. De aceea și în genom, ca și în carte, se pot afla capitole pe care să nu le citească nimeni.

În gene este anticipat romanul vieții noastre, sau mai bine zis diferitele variante ale unui roman posibil. Iar epigenomul citește acest roman, în funcție de condițiile din mediul înconjurător. Epigenetica este cea care adaptează genomul la nenumărate variații ale mediului înconjurător. De aceea unele celule aflate într-un anumit mediu vor deveni celule musculare, iar alte celule, aflate într-un alt mediu, vor deveni neuroni. De aceea, dintre doi indivizi care au aceeași predispoziție genetică, unul va face boala, iar altul nu va face boala respectivă, în funcție de factorii de mediu care acționează asupra factorilor epigenetici, pe care noi îi denumim, de obicei, factori de risc.

Importanța epigeneticii

Dar dacă majoritatea genelor sunt silențioase și nu sintetizează proteine decât atunci când sunt stimulate de factorii de mediu, prin intermediul factorilor epigenetici, înseamnă că nu numai genele, ci și factorii epigenetici pot juca un rol deosebit în stabilirea destinului nostru genetic sau, mai bine zis, epigenetic.

Descoperirea factorilor epigenetici arată că nu suntem chiar atât de rigid determinați genetic. Este adevărat că în genom se află înscris programul nostru de funcționare. Dar el nu se va manifesta decât atunci când factorii epigenetici vor permite acest lucru. De aceea nu suntem rezultatul unui determinism genetic rigid, ci, de fapt, rezultatul jocului pe care organismul îl duce cu mediul înconjurător, prin intermediul epigenomului care controlează genomul.

Genomul reprezintă propunerile pe care ni le-au făcut părinții noștri, iar epigenomul reprezintă modalitatea prin intermediul căreia noi utilizăm propunerile respective. Dacă genomul reprezintă componenta relativ stabilă, a potențialităților noastre, epigenomul reprezintă componenta adaptativă a organismului. Epigenomul este cel care activează, sau nu, anumite potențialități. Genele transmise de părinți vor interacționa cu mediul prin intermediul epigeneticii, pentru a alege răspunsurile cele mai adecvate de realizare a programului genetic. De aceea epigenetica reprezintă, după cum arată S.P. Feinberg și A.R. Irizarry (14), forța care conduce procesul de dezvoltare și de adaptare a organismului. Ea este cea care actualizează, din zestrea genetică, genele care corespund nevoilor actuale.

După cum s-a constatat în ultimul timp, alimentele acționează asupra genomului celular, prin intermediul factorilor epigenetici. Organismul nu este un vas inert în care au loc reacțiile dintre alimentele ingerate pentru a elibera substanțele plastice și energetice de care organismul are nevoie, ci dimpotrivă, pentru a fi asimilate, alimentele trebuie să acționeze mai întâi asupra genomului celular. Glucoza pe care o ingerăm va acționa mai întâi asupra genomului celular pentru a stimula sinteza de insulină și de enzime necesare metabolizării ei. Pentru a aprofunda aceste fenomene, a apărut nutrigenetica, care studiază influența alimentelor asupra genomului celular (15). De asemenea, și medicamentele, pentru a putea fi utile, acționează mai întâi asupra genomului celular; astfel, a apărut farmacogenetica, care studiază influența medicamentelor asupra genomului celular, influență care se produce tot prin intermediul epigeneticii. (16) Este foarte important de remarcat că atât efortul fizic, cât și sedentarismul, ca și fumul de țigară și alcoolul, acționează asupra genomului prin intermediul factorilor epigenetici. Astfel, epigenetica ne poate face să înțelegem mai bine modul în care stilul nostru de viață produce anumite boli, cum poate transforma niște gene protooncogene, normale, în niște gene onco-

gene patologice, fără a fi nevoie de o mutație. Iar această modificare a genelor este numită de unii autori o epimutație.

Pianistul epigenetic și improvizațiile sale

Epigenetica a fost considerată, pe drept cuvânt, ca un fel de interfață între genom și mediu. Ea a mai fost asemănată cu un dirijor care conduce orchestra genetică, reprezentată de cele 23.000 de gene, pentru a cânta simfonia vieții noastre. După părerea noastră, epigenetica poate fi și mai bine asemănată cu un pianist care cântă la un pian ale cărui clape sunt reprezentate de genele pe care le-am moștenit de la părinții noștri. Este ușor de înțeles cum funcționează epigenetica atunci când pianistul epigenetic trebuie să cânte ceea ce îi cere mediul înconjurător. De exemplu, este ușor de înțeles cum alimentele pe care le ingerăm acționează asupra ADN-metiltransferazelor și a histon-acetilazelor, care vor bloca sau debloca anumite gene pentru a sintetiza enzimele necesare metabolismului lor. De asemenea, este ușor de înțeles cum substanțele din fumul de țigară vor acționa asupra ADN-metiltransferazelor și al histon-acetilazelor și vor bloca, sau vor debloca, anumite gene care vor determina în cele din urmă apariția cancerului pulmonar. Dar este mai greu de înțeles cum epigenetica blochează sau deblochează anumite gene din propria ei inițiativă, adică cum la un moment dat pianistul epigenetic începe să improvizeze propriile sale melodii.

Pentru că epigenetica nu este numai un mecanism reactiv, ci și un mecanism activ care are inițiativele sale. Epigenetica este, după cum arată S.P. Feinberg și A.R. Irizarry (14), forța care conduce procesul de dezvoltare și de adaptare a organismului. De exemplu, epigenetica este cea care, plecând de la aceeași informație genetică, diferențiază din proprie inițiativă celulele organismului, pentru a deveni neuroni, celule musculare sau celule hepatice și tot ea este cea care determină, din proprie inițiativă, modificarea fenotipului, în diferitele etape de viață, realizând trecerea lui de la etapa de copil mic, la etapa de copil școlar, de adolescent, de om matur și, în cele din urmă, de bătrân. De exemplu, epigenetica este cea care activează din proprie inițiativă anumite gene și dezactivează alte gene pentru a crește sinteza de hormoni sexuali și tot epigenetica este cea care realizează din proprie inițiativă dezactivarea acestor gene, care vor determina trecerea organismului de la etapa de maturitate la etapa de bătrânețe. Dar mecanismele epigenetice nu ne pot spune cine coordo-

nează activarea sau dezactivarea acestor gene. Cine îi spune pianistului epigenetic ce clape trebuie să activeze pentru a cânta simfonia vieții noastre. Sau cine îi spune pianistului epigenetic când trebuie să activeze sau să dezactiveze genele respective. Cine îi spune pianistului ce gene trebuie să intre în acțiune sau cine îi spune pianistului pe ce clape trebuie să acționeze. În acest sens ar fi important de remarcat faptul că numai 5% din cancere sunt moștenite genetic. Adică numai 5% din cancere sunt înscrise în clapele pianului nostru genetic; restul de 95% din cancere sunt activate în timpul vieții, de pianistul epigenetic. (17) De aceea, plecând de la mutațiile genetice, unii autori vorbesc de niște mutații epigenetice, sau de niște epimutații.

S-ar putea ca epigenetica să aibă un anumit scop, să aibă un anumit program, așa cum are genetica, care are scopul de a construi un anumit fenotip. Sau s-ar putea ca epigenetica să aibă scopul de a îndeplini programul genetic în orice condiții de mediu, sau mai bine zis de a îndeplini ceea ce se poate îndeplini din programul genetic în diferitele condiții de mediu.

Deși nu se poate abate prea mult de la programul genetic, adică de la calitățile pianului genetic de care dispune, pianistul epigenetic dă dovadă de o mare fantezie, deoarece nici frații care trăiesc în același mediu nu seamănă prea mult între ei. Deși nu se pot deosebi prea mult, fiecare dintre ei va avea totuși destinul său patologic. Iar diferențele s-ar putea să depindă mai mult de fantezia pianistului epigenetic decât de clapele pianului genetic și de condițiile de mediu, care sunt relativ aceleași pentru toți frații.

Uneori se pare că pianistul epigenetic cântă după o partitură, așa cum se întâmplă în bolile monogenice. Alteori însă se pare însă că începe să improvizeze, așa cum se întâmplă în bolile poligenice, care domină patologia umană. În cazul în care cântă după o partitură, se pune întrebarea de unde are pianistul epigenetic partitura respectivă. Cunoscutul genetician Richard Dawkins (18) spunea că informația genetică vine din Eden. Iar Francis Collins (19), conducătorul uneia dintre cele două echipe care au descifrat genomul uman, spunea că informația genetică este limbajul lui Dumnezeu. Adică informația genetică în care este înscrisă povestea vieții noastre este, după cum arată Francis Collins, un mesaj divin. Dar Dumnezeu i-a dat omului nu numai un program înscris în genele sale, ci și libertatea de a improviza în funcție de nevoi. Dar pianistul nostru epigenetic improvizează atât de mult încât uneori se abate de la

posibilitățile pianului genetic și ajunge la un stil de viață pentru care nu a fost programat genetic. (20)

J. Qui (21) spunea că epigenetica reprezintă o simfonie neterminată. Iar noi spunem că epigenetica reprezintă o improvizație a pianistului epigenetic, care depășește de multe ori posibilitățile pe care i le oferă pianul nostru genetic. De exemplu, pianul genetic nu are încă gene care să poată metaboliza alimentele ultrachimizate pe care i le oferă pianistul epigenetic ce conduce industria alimentară. Genomul nostru nu poate metaboliza grăsimile hidrogenate, cu care nu a fost obișnuit. El nu are posibilitatea de a metaboliza excesul de calorii, cu care nu a fost obișnuit de-a lungul existenței sale. Evident că, în aceste cazuri, pianistul epigenetic caută să improvizeze, să caute niște soluții aproximative, dar în cele din urmă improvizațiile lui se înfundă în bolile cronice cu care suntem din ce în ce mai des înfrunțați. Ca să nu mai vorbim de faptul că, ca urmare a unor imperfecțiuni, pianistul nostru epigenetic devine dependent tocmai la solicitările pe care nu le poate metaboliza cum ar trebui, așa cum se întâmplă în dependența de zahăr sau de alcool.

Viața noastră reprezintă în cele din urmă un fel de improvizație a unui pianist care cântă la

pianul pe care l-a moștenit și care are și el limitele lui. Dar de multe ori destinul nostru depinde de modul în care pianistul epigenetic folosește acest pian genetic. Privit din afară, destinul nostru genetic poate părea implacabil. Privit din afară, pianistul epigenetic ar putea părea o persoană străină, care cântă la un pian moștenit și nu ne-ar rămâne prea multe de făcut. Privit dinăuntru însă, pianistul epigenetic suntem, de fapt, noi înșine. Pianul genetic este moștenit. Dar pianistul epigenetic suntem de fapt noi înșine. Dumnezeu ne-a dat o oarecare libertate de acțiune. Niciunul dintre noi nu este obligat să fumeze, să consume alcool sau să consume prea mult zahăr, așa cum face foarte des pianistul epigenetic. Sfântul Apostol Pavel spunea că omul este liber să facă ce vrea, dar nu tot ce face este spre binele lui. Omul este, de fapt, pianistul epigenetic care cântă la pianul genetic pe care ni l-am moștenit de la părinții noștri. Multe boli pot depinde de defecțiunile pianului genetic. Dar cele mai multe boli depind azi de stilul de viață pe care l-a ales pianistul epigenetic. Melodiile pe care le cântă pianistul epigenetic de astăzi nu se potrivesc prea bine pianului pe care l-a moștenit. De aceea, pianistul din noi este, de cele mai multe ori, victima propriilor sale improvizații.

BIBLIOGRAFIE

- Solomon A.**, Departe de trunchi, Humanitas, 2015
- Venter C.**, O viață descifrată, Curtea Veche, 2013
- Champagne F.**, Destiny and DNA: Our Pliable Genome, World Scientific Festival, 2013
- Vilatela M.E.** Genetics of Alzheimer's disease, *Archives of Medical Research*, 2013; 43:622-631
- Shah A.**, Our genetic destiny, Antony Hawe, Wancouver, 1996
- Milunsky A.**, Your genetic destiny, Ed. Persens, 2001
- Little P.**, Genetic destiny, Oxford University Press, 2002
- Watters E.**, DNA is not destiny, *Discover*, 22 nov. 2006
- Cloud J.**, Why genes aren't destiny, *Time*, 6 ianuarie 2010
- Chow D.**, Why DNA may not be your destiny, *Life Science*, 4 iunie 2013
- Paldi A.**, L'erede sans genes, Le Pomier, Paris, 2008
- Gorduza E.V.**, Compendiu de genetică umană și medicală, Tehnopres, Iași, 2007
- Waddington C.H.**, Epigenotype, *Endeavour*, 1, 1942, 18-20
- Feinberg A.P., Irizarri A.R.**, Stochastic epigenetic variation as a driving force of development, evolutionary, adaptation and disease, *Proceedings of National Academy of Science USA*, 22, 2009 18.
- Simopoulos A.P., Ordovas J.M.** Nutrigenetics and nutrigenomics, Editura Krager, Basel, 2004
- Evans W.E., McLeod H.L.** Pharmacogenomics, *New England Journal of Medicine*, 348, 2003, 538-549
- Bassel C., Arock M.**, The increasing roles of epigenetics in breast cancer: Implications for pathogenicity, biomarkers, prevention and treatment, *International Journal of Cancer*, 1 dec. 2014
- Dawkins R.**, Un râu pornit din Eden, Humanitas, 2006
- Collins F.**, Limbajul lui Dumnezeu, Curtea Veche, 2009
- Restian A.**, Stilul de viață ca factor patogen, *Practica Medicală*, 2, 2010, 65-71
- Qui J.** Epigenetics, unfinished symphony, *Nature*, 441, 2006, 143-145
- Restian A.**, Epigenetica, *Practica Medicală*, 4, 2010, 237-243
- Restian A.**, Informatomul uman, Conferința Națională de Neuroștiințe, București, 2010