



Prof. As. Dr. Adrian Restian
Membru titular al
Academiei de Științe Medicale

Patogenia epigenetică a bolilor cronice

Epigenetic pathogenesis of chronic diseases

Bolile cronice reprezintă cea mai importantă provocare a medicinei contemporane (1). Deși medicina contemporană a făcut progrese uluitoare, bolile cronice continuă să crească într-un ritm îngrijorător (2). Mai mult de jumătate din populația globului suferă cel puțin de una, dacă nu chiar de mai multe boli cronice, așa cum ar fi hipertensiunea arterială, sindromul metabolic, diabetul zaharat, cardiopatia ischemică, boala Alzheimer, poliartrita reumatoidă, astmul bronșic, autismul, depresia psihică, schizofrenia și cancerul (3). Ar fi suficient să arătăm faptul că hipertensiunea arterială afectează 40% din populația adultă de la noi din țară (4), iar în unele țări depășește 50% din populația adultă și că prin complicațiile pe care le produce hipertensiunea arterială este vinovată de foarte multe complicații, dizabilități, urgențe medicale și decese, pe care noi le numim premature, deoarece le raportăm la durata medie de viață a celor care din fericire nu au fost afectați atât de grav și de precoce de aceste boli cronice (5). Același lucru se poate spune și despre diabetul zaharat a cărui prevalență a crescut până la 13% și ale cărui complicații sunt de asemenea vinovate de o mulțime de dizabilități, de urgențe medicale și de decese (6). Același lucru se poate spune și despre cancer care ocupă locul doi în ierarhia deceselor din întreaga lume și așa mai departe (7).

Acestă situație se datorează faptului că noi nu cunoaștem încă prea bine cauza primară a

acestor boli. Dacă în cazul bolilor infecțioase știm că ele sunt produse de niște microbi, sau de niște virusuri, împotriva cărora am și găsit tratamentele etiologice necesare, în cazul bolilor cronice se vorbește de niște factori genetici și de niște factori de risc, interni și externi, care uneori produc, iar alteori nu produc boala respectivă. Centrul de Control al bolilor cronice, de la Atlanta, susține că prin combaterea acestor factori de risc așa cum ar fi alimentația necorespunzătoare, sedentarismul, fumatul și excesul de alcool, care intervin în etiologia acestor boli, s-ar putea preveni 80% din bolile de cardi-ovasculară, 80% din diabetul de tip doi și 40% din cancer, ceea ce după cum se vede nu este chiar așa de ușor de realizat, din moment ce aceste boli sunt în continuă creștere, deoarece acești factori de risc fac parte din stilul de viață obișnuit și foarte greu de influențat al omului contemporan.

Faptul că unele boli cronice au o agregare familială evidentă subliniază importanța factorilor genetici în apariția și în evoluția lor. De aceea s-au căutat genele care ar putea produce aceste boli și s-au descoperit o mulțime de gene care intervin în apariția hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat, a cardiopatiei ischemice, a bolii Alzheimer și a cancerului. Dar niciuna dintre aceste gene nu produce întotdeauna boala respectivă. În acest sens am putea da exemplul cancerului de sân în care pot interveni foarte multe gene, așa cum ar fi genele BRCA1, BRCA2,

Adresă de corespondență:

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

PTEN, ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2, TP53 și multe altele, care unori produc iar alteori nu produc cancerul de sân. Faptul că mutația unei gene oncogene nu este suficientă pentru producerea bolii, deși cancerul este o boală imuno-genetică, sugerează că în apariția bolii ar trebui să intervină și alți factori de risc, care ar putea să producă boala prin foarte multe mecanisme posibile (8).

Bazele genetice ale patologiei umane

Toată lumea este de acord că factorii genetici joacă un rol foarte important în patologia umană. Încă din cele mai vechi timpuri, oamenii au observat că unele boli sunt mai frecvente în anumite familii, ceea ce înseamnă că ele se pot transmite genetic, de la o generație la alta. Și plecând de la observațiile clinice, oamenii de știință au descoperit treptat foarte multe boli care au o etiopatogenie genetică evidentă.

Așa spre exemplu, încă de acum 1000 de ani, medicul arab Albucasis a descris existența unor diateze hemoragice, care apăreau mai frecvent în anumite familii și care semănau cu hemofilia de astăzi. În 1803, medicul american John Conrad Otto a arătat că această boală afectează numai băieții din familiile respective. În 1937, A.J. Patek a descoperit factorul 8 de coagulare. Apoi s-a constatat că hemofilia A este provocată de afectarea genei F8, care codifică factorul 8 de coagulare, genă care este situată pe cromosomul Xq27.1 și că moștenirea unei gene F8 mutante de la mamă determină cu necesitate hemofilia A la băieți, care nu au decât un cromosom X. O astfel de etiopatogenie genetică evidentă s-a putut constata în celelalte boli monogenice, așa cum ar fi boala Huntington, hipercolesterolemia familială, sindromul Marfan, boala polichistică renală, mucoviscidoza, fenilcetonuria și multe altele, în care genetica ne poate explica foarte bine modul în care o genă mutantă produce cu regularitate boala respectivă (9).

Dar pe lângă bolile monogenice, foarte rare, în care moștenirea unei gene mutante produce cu necesitate boala respectivă, mai există o serie întreagă de boli poligenice, din păcate foarte frecvente, așa cum este ateroscleroza, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, poliartrita reumatoidă, boala Alzheimer, autismul, schizofrenia și cancerul, în care intervin foarte multe gene, precum și foarte mulți factori de mediu, care uneori produc iar alteori nu produc boala respectivă (10).

Se știe spre exemplu că dacă unul dintre frații obișnuiți are autism, șansele ca ceilălat frate să aibă autism sunt de 20%. Dar dacă unul dintre

gemenii monoziagoți, care au aceeași informație genetică, are autism, șansele ca celălat frate gemă să aibă autism sunt de 60%. Șansele ca gemenii monoziagoți, care au deci aceeași informație genetică, să aibă hipertensiune arterială, diabet zaharat, scleroză multiplă, sau cancer, sunt mult mai mari decât la frații obișnuiți, care nu au chiar aceeași informație genetică, ceea ce demonstrează importanța factorilor genetici în apariția acestor boli. Dar deși factorii genetici au un rol foarte important în toate bolile, totuși în bolile poligenice rolul lor nu este la fel de clar ca în bolile monogenice. Adică modalitatea prin care factorii genetici intervin în bolile cronice este mult mai complicată și mai subtilă decât modalitatea prin care ei intervin în bolile monogenice. Mai întâi pentru că în bolile cronice intervin foarte multe gene care uneori produc, iar alteori nu produc boala. Iar apoi pentru că în bolile cronice pe lângă factorii genetici mai intervin și o serie de factori de mediu, care acționează asupra diferitelor gene, contribuind și ei la apariția și la evoluția diferitelor boli cronice cu care suntem din ce în ce mai des confrunțați (11).

Așa spre exemplu, cercetările de epidemiologie clinică au arătat că urmașii ai căror părinți au avut hipertensiune arterială au un risc de 2,4 mai mare decât restul populației de a face hipertensiune arterială. Iar dacă urmașii ai căror părinți hipertensivi au avut evenimente cardiace majore, sau accidenete vasculare cerebrale, riscul de a face boala este și mai mare, lucru care se poate constata foarte frecvent în anamneza bolnavilor (12).

Nelinaritatea patogeniei genetice

Deoarece de multă vreme a predominat ideea că la baza patologiei genetice ar trebui să se afle mutația unor gene, cercetătorii au căutat să descopere mutațiile genelor implicate în apariția și în evoluția bolilor cronice. Așa spre exemplu, pentru a descoperi cauzele genetice ale hipertensiunii arteriale, cercetătorii au căutat mai întâi să descopere mutațiile genelor care codifică renina, angiotensinogenul, enzima de conversie a angiotensinei, enzimele care intervin în metabolismul sodiului și a altor substanțe biologice active care intervin în patogenia HTA. În acest sens s-a studiat desigur gena care codifică sinteza angiotensinogenului (AGT), care este situată pe cromosomul 1 (1q42-43). Dar cercetările privind rolul mutațiilor genei AGT în apariția HTA au dus la rezultate foarte complicate și controversate. Așa spre exemplu, în timp ce R. Knuz (13) și J.A. Staessen (14) au arătat că mutația genei AGT

care codifică angiotensinogenul poate interveni în apariția HTA, W.Y. Wang (15) a arătat că polimorfismul genei AGT nu intervine în apariția și în evoluția HTA. Apoi L. Taittonen (16) a arătat că polimorfismul genei ACE care codifică enzima de conversie a angiotensinei, poate interveni în apariția HTA, dar C.J.O. Donnell (17) a arătat că polimorfismul genei ACE nu intervine decât la pacienții de sex masculin, dar nu și la cei de sex feminin. De asemenea W.Y. Wang, R.Y. Zee și B. J. Morris (18) au arătat că polimorfismul receptorilor de angiotensină intervin în patogenia HTA, dar K. Ono (19) a arătat că polimorfismul receptorilor pentru angiotensină nu au nici un rol în apariția HTA și așa mai departe.

Deoarece nu s-au putut decoperi în mod clar genele implicate în etiopatogenia HTA, s-a trecut la studiul SNP (Singl Polymorphism Nucleotid), adică a mutațiilor punctuale care sunt foarte frecvente și foarte răspândite în tot genomul. S-au descris peste 10 milioane de SNP posibile și fiecare dintre noi avem aproximativ 3,5 milioane de SNP răspândite în genomul nostru. Și dacă nu s-au descoperit genele care să poată fi făcute responsabile de apariția bolilor crobice, a început să se caute SNP și eventual o hartă a SNP caracteristică pentru aceste boli (20). În acest sens s-a înființat chiar și un consorțiu internațional și anume GWAS (Genomic-Wide Association Studies) la care au afiliat foarte multe centre de cercetare din toată lumea. În cadrul acestor cercetări, au apărut foarte multe rezultate contradictorii, care ne arată că fenomenele sunt mult mai complicate decât am vrea noi să credem cu gândirea noastră reduționistă. Așa spre exemplu, J. Krushkal (21) a descoperit patru regiuni din genom în care s-ar putea găsi genele implicate în HTA. Iar cele patru regiuni ar fi localizate pe cromosomii 2,5,6 și 15. Pe de altă parte R.A. Barkley (22) a descoperit o regiune suspectă pe cromosomul 11, iar D. Levy (23) a descoperit o regiune suspectă pe cromozomul 17. S-au descris foarte SNP chiar și în gena AGT, așa cum ar fi polimorfismul nucleotidelor 20, 217, 517 și 792. Dar s-a constatat că polimorfismul 517 este frecvent la foarte mulți oameni sănătoși. Iar mutația M253T a genei AGT nu intervine în patogenia HTA decât la indivizii de culoare albă, nu și la negrii. Dar pentru că genele suspecte erau răspândite în tot genomul s-a încercat să se facă o hartă a locurilor în care s-ar putea afla ele (24). În orice caz numărul genelor suspecte a crescut foarte mult, se apreciază că ar fi peste 50, unii spun chiar peste 300, de gene implicate în apariția HTA, ceea ce demonstrează

că HTA este o boală poligenică în care pot interveni foarte multe gene care uneori produc, iar alteori nu produc boala. Iar modalitățile prin care produc boala sunt foarte diferite. De aceea s-ar putea ca fiecare bolnav să aibă HTA lui, așa cum s-a demonstrat în cancer, precum și în alte boli, așa cum ar fi diabetul și schizofrenia, în care avem de-a face cu tablouri clinice de boală care să aibă patogenii foarte diferite.

Dar în timp ce noi ne așteptam să se descopere genele mutante, care să producă printr-o patogenie liniară boala respectivă, unii autori au sugerat ideea că nu numai genele, ci și relațiile dintre ele ar putea juca un anumit rol apariția HTA, precum și a altor boli poligenice. Este evident că pentru a putea asigura homeostazia unui organism foarte complex aflat într-un mediu foarte variabil, genele ar trebui să colaboreze între ele, poate chiar mai mult decât colaborează instrumentiștii dintr-o orchestră pentru a cânta melodia corespunzătoare. Apoi trebuie avut în vedere că genomul nu are o structură fixă, ci este un sistem dinamic. După cum se știe în genomul nostru se află foarte multe gene mobile, așa numite gene săltărețe, care își pot schimba locul în genom și în felul acesta pot induce o anumită instabilitate genomică, ca și când instrumentiștii și-ar schimba mereu locul în orchestră, ceea ce poate duce la anumite îmbolnăvirii, așa cum ar fi cancerul. Așa s-a trecut de la genetica medicală la medicina genomică (25).

Toate acestea au demonstrat că HTA, ca și celalalte boli cronice, așa cum ar fi cardiopatia ischemică, diabetul zaharat, boala Alzheimer, autismul, poliartrita reumatoidă și cancerul, sunt niște boli poligenice în care intervin foarte multe gene care pot fi afectate de foarte mulți factori de mediu, care pot afecta în foarte multe feluri, foarte multe mecanisme de apărare, adică pot avea niște mecanisme patogenice foarte diferite, care nu au fost încă complet elucidate.

Patogenia epigenetică a bolilor cronice

Cu toate progresele extraordinare pe care le-a realizat în ultimul timp și care au culminat cu descrierea genomului uman, genetica nu putea răspunde la întrebarea cum plecând de la aceeași informație genetică, organismul nostru ajunge să construiască cele peste 200 de tipuri de celulele foarte diferențiate, capabile să îndeplinească funcții foarte diferite, așa cum ar fi cazul celulelor hepatice, al celulelor musculare, sau al neuronilor. Apoi genetica nu putea răspunde la întrebarea de ce genele implicate

uneori produc, iar alții nu produc boala respectivă. Spre exemplu, de ce unii oameni care au gena APO E4 mutantă fac boala Alzheimer, iar alții nu fac boala Alzheimer. Sau de ce unele femei care moștenesc genele BRCA1 și BRCA2 mutante fac cancer de sân, iar altele nu fac cancer de sân și așa mai departe.

Apoi cu toate progresele extraordinare pe care le-a realizat, genetica nu putea explica cum influențează factorii de mediu funcționarea genelor, fără a modifica structura lor. Se știa că unii factori de mediu, așa cum ar fi radiațiile, virusurile, stresul oxidativ, și substanțele cancerigene, așa cum ar fi nitrozaminele din fumul de țigară, sau din alimente, pot produce anumite modificări ale moleculei de ADN. Adică se știa cum unii factori de mediu pot afecta structura moleculei de ADN, producând mult discutatele mutații, pe care le căutăm în toate bolile, dar nu se știa cum poate genomul să se adapteze foarte rapid la numeroasele modificări din mediu, fără să-și modifice succesiunea nucleotidelor, care se află la baza informației genetice. Toate acestea sugerau faptul, remarcat chiar și de Craig Venter (26), conducătorul uneia dintre cele două echipe care au descris genomul uman, care atunci când și-a văzut propriul său genom, în care se aflau foarte multe gene patologice, care nu se manifestau clinic, a spus că genele nu reprezintă totul, că pe lângă gene, mai trebuie să existe ceva. Iar acel ceva s-a dovedit a fi epigenetica, care după revoluția genetică, realizează astăzi o adevărată revoluție epigenetică (27).

Redescoperirea epigeneticii

După cum se știe termenul de epigenetică a fost introdus de Conrad Waddington (28), încă din 1942, pentru a explica influența pe care mediul o are asupra fenotipului, fără a modifica structura genomului. Termenul de epigenetică înseamnă deasupra geneticii, sau peste genetică. Epigenetica ar reprezenta niște mecanisme de reglare și de coordonare a genelor, prin activarea sau inactivarea lor în funcție de nevoi. Adică în timp ce genele codifică structura chimică a unor proteine, care vor avea rolul de enzime, de mesageri chimici, de receptori celulari sau de anticorpi, epigenetica stabilește când trebuie să acționeze genele pentru a sintetiza proteinele respective. În felul acesta epigenetica ar reprezenta un fel de interfață dintre genom și mediu. Epigenetica nu contravine, ci completează progresele uluitoare ale geneticii din ultimii ani.

Este important de remarcat faptul că anumite mecanisme epigenetice au fost semnalate

chiar înainte ca H.J. Waddington să fi vorbit despre epigenetică. Așa spre exemplu, H.J. Muller (29) a constatat, încă din 1930, că reorganizarea unor porțiuni din cromozomi poate influența caracterele moștenite de la părinți. Iar în 1940, Barbara McClintock (30), laureat al premiului Nobel pentru genetică, a observat că elementele mobile, sau așa numitele gene săltărețe, pot influența caracterele ereditare transmise de la părinți la urmași, prin modificarea arhitecturii genomului, chiar fără modificarea structurii moleculei de ADN. Iar mai recent, Fred Gage (31), a arătat că gene săltărețe au un rol foarte important în diferențierea neuronilor, care vor avea structuri genetice foarte diferite. În 1956, A. Stedelman a arătat că histonele pot acționa ca represori ai genelor și pot influența astfel fenotipul la urmași, fără a modifica structura ADN. În 1964, V.G. Allfrey și A.E. Mirsky (32) au arătat că acetilarea și fosforilarea histonelor poate influența procesul de transcriere a informației genetice. În 1975, A.D. Riggs (33) a arătat că metilarea ADN poate activa sau inhiba expresia genelor. Adică încă de acum 40 de ani, când genetica era în plină ascensiune, s-a constatat că nu numai succesiunea nucleotidelor din molecula de ADN, ci și metilarea ADN și a histonelor, care intră în compoziția cromatinei, în care sunt împachetate genele, are un rol foarte important în controlul și în transmiterea caracterelor ereditare (34).

În mare, mecanismele epigenetice ar acționa prin activarea sau inhibarea în funcție de nevoi a celor 20.000 de gene. Dar deși par foarte simple, în realitate mecanismele epigenetice sunt mult mai complicate decât s-ar părea la prima vedere, deoarece la baza reglării epigenetice se află, ca și la baza relării genetice, niște procese biochimice, extrem de complicate, în care sunt implicate o serie întregă de enzime, așa cum ar fi ADN-metiltransferazele, histon-metilazele, histon-acetilazele și așa mai departe. Metiltransferazele catalizează transmiterea unui grup metil CH₃ de pe adenosin-metionină pe carbonul 5 al citozinei, rezultând 5-metil-citozina. Este foarte important de remarcat faptul că peste 70% din citozina din genom, care se află în preajma promotorilor, este metilată și că în cancer gradul de metilare al citozinei scade sub 50%, ceea ce înseamnă că în cancer sunt activate o mulțime de gene patologice, care în mod normal sunt blocate. Faptul că metil-citozina seamănă mai mult cu timina și din această cauză se va lega cu adenina și nu cu guanina, care este complementară citozinei, l-a determinat F.

Kerpes să vorbească de o epimutație, adică de o mutație epigenetică.

La om s-au descris 3 ADN-metiltransferaze, DNMT1, DNMT3a și DNMT3b. Unele așa cum ar fi DNMT3a și DNMT3b au mai les rolul de a iniția modificările epigenetice. Iar DNMT1 are rolul de a menține modificările produse și chiar de a le transmite la urmași, prin întovășirea mecanismelor genetice, ceea ce face posibil ca informația epigenetică să se poată transmite odată cu informația genetică.

Așa se face că mecanismele epigenetice reprezintă nu numai un mijloc de adaptare a genomului la condițiile foarte variabile și de multe ori chiar foarte periculoase, ale mediului înconjurător, ci și o modalitate de apărare a organismului împotriva factorilor patogeni și a factorilor de risc, care atentează în permanență asupra lui. De multe ori se vorbește de mijloacele de apărare imunitară, de mecanismele de reglare neuroendocrină, de reglare metabolică și așa mai departe. Dar în spatele acestor mecanisme biochimice se află, de fapt, mecanismele genetice, coordonate de mecanismele epigenetice, care sintetizează toate proteinele, toate enzimele, toți hormonii, toți receptorii celulari și toți anticorpii necesari în lupta pe care organismul trebuie să o ducă cu factorii patogeni și cu factorii de risc. De aceea întreaga patologie umană va avea, de fapt, o bază epigenetică (35).

Modul de acțiune a mecanismelor epigenetice

La prima vedere s-ar părea că dacă organismul va avea niște gene normale, el va fi absolut sănătos, iar dacă va avea niște gene defecte, el va putea avea niște boli genetice și că originea bolilor ar trebui căutată la nivelul genelor. Dar acest lucru nu este întodeauna adevărat, deoarece unele gene normale vor putea fi inhibitate, iar altele vor putea fi hiperactivate de niște factori de risc fără a suferi modificări structurale și să devină astfel niște gene patogene, așa cum se întâmplă în cancer și la șoarecii cu HTA la care gena AGT este hiperactivă. Pe de altă parte unele gene mutante vor putea fi blocate de către mecanismele epigenetice, așa cum se întâmplă la femeile care deși au moștenit genele BRCA1 și BRCA2 mutate, nu fac cancerul de sân. De fapt nimeni nu are un genom perfect și sănătatea noastră va depinde nu numai de genele pe care le moștenim, ci și de mecanismele epigenetice, care reglează genele respective, sau mai bine zis de jocul pe care epigenomul nostru trebuie să îl susțină cu mediul înconjurător (36)

De aceea astăzi se vorbește foarte mult despre epigenetica HTA, a diabetului, a cancerului, a

bolii Alzheimer, a astmului bronșic, precum și a celorlalte boli cronice. Așa spre exemplu, S. Frisco (37) arată că la HTA se constată o hipometilare generală a genomului, hipometilare care a mai fost semnalată în cancer și în îmbătrânire. Aceasta înseamnă că foarte multe gene care în mod normal erau blocate prin metilare, printre care și foarte multe gene normale, devin hiperactive prin hipometilare. I. Smolarek (38) a arătat chiar că severitatea HTA este proporțională cu gardul de hipometilare a genomului. Studiind gradul de metilare a unor gene, N. Kato (39) a constatat o creștere a metilării a 35 de SNP din genele legate de funcționarea mușchilor netezi implicați în tonusul arterial, așa cum ar fi IGFBP3, KCNK5, PDE3A, PRDM6 și de funcționarea rinichiului ARHGA P24, OSR1 și TBX2. A. Frisco (37) a constatat creștere ametilării genei HSD11B2, care intervine în metabolismul cortizolului. I. Bogdarina (40) a constatat o hipometilare a promotorului genei care codifică receptorul de angiotensină și intervenția miARN în sinteza ACE. M. Ester (41) a constatat o hipermetilare a genei care codifică proteina care recaptază noradrenalina. J.E., Fish (42) a constatat că modificarea histonelor poate influența sinteza NO. Există deci foarte multe studii care demonstrează că pe lângă mutațiile foarte multor gene, care intervin în apariția și în evoluția HTA, mai există și o mulțime de mecanisme epigenetice care intervin în reglarea genelor respective.

Dar o implicare la fel de importantă a mecanismelor epigenetice s-a constatat și în cardiopatia ischemică și în diabetul zaharat și în boala Alzheimer și în cancer. De aceea E. Zeggini (43) arată că epigenetica deschide o nouă cale de abordare a diabetului zaharat. L.M. Villeneuve (44) arată că mecanismele epigenetice au un rol foarte important nu numai în apariția diabetului zaharat, ci și a complicațiilor sale. S.C. Margulis (45) arată că în boala Alzheimer apare o hipometilare a genei APP, precursor de amiloid, ceea ce duce la creșterea sintezei de amiloid. W.X. Wang (46) arată că scăderea micoARN 107 accelerează evoluția bolii Alzheimer. În cancer implicațiile mecanismelor epigenetice sunt încă și mai elocvente (47). De aceea putem spune că toate bolile au de fapt o etiopatogenie epigenetică, ceea ce poate deschide noi posibilități de prevenire, de diagnostic și tratament. Dar aceasta nu înseamnă că jocul pe care mecanismele epigenetice trebuie să îl ducă cu mediului înconjurător, va fi mai ușor de influențat, decât mutațiile genetice din anumite boli. În bolile genetice avem de-a face cu niște factori patogeni,

asa cum ar fi radiatiile, substantele cancerigene și stresul oxidativ, care produc mutația genelor normale, iar în bolile poligenice vom avea de-a face cu niște factori de risc, așa cum ar fi fumatul, consumul de alcool, stresul psihic și sedentarismul, care vor putea influența funcționarea unor gene fără a modifica structura lor. Dar și mai complicat este faptul că de multe ori aceste

două mecanisme se întrepătrund, așa cum se întâmplă în cazurile fericite în care mecanismele epigenetice blochează niște gene patologice, sau în cazurile mai puțin fericite în care mecanismele epigenetice determină hiperactivitatea unor gene normale, care vor putea duce la diferite îmbolnăviri (48).

BIBLIOGRAFIE

1. **Hardy G.E.** The Burden of Chronic Disease: The Future is Prevention. *Preventing Chronic Diseases*, 2, 2004,
2. **Truglio J., Graziano M., Vedanthan R.** Global health and primary care: increasing burden of chronic diseases and need for integrated training. *Mt Sinai J Med.* 4, 2012 464-74
3. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Disease Overview page. Available at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/overview.htm>.
4. **Dorobanțu M.** Profile of the Romanian Hypertensive Patient Data from SEPHAR II Study. *Rom J Intern Med.* 2012, 50, 4, 285–296
5. **Nami R.** Incidence of the most frequent complications in hypertensive patients. *Minerva Cardioangiologia.* 38, 1990, 479-86.
6. **King H., Aubert R.E., Herman W.H.** Global Burden of Diabetes, 1995–2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 21, 1998, 1414-1431
7. **Parkin D., Maxwell D., Brady F.** Estimating the world cancer burden. *Intern Cancer Journal.* 2001
8. **Hyman E., Kauraniemi P., Hautaniemi S.** Impact of DNA Amplification on Gene Expression Patterns in Breast Cancer. *Molecular Biology and Genetics.* 1 November 2002
9. **Sobel M.E., Caliendo A.M., Landanyi M., Zembauer B.** The Evolution of Molecular Genetic Pathology, Advancing 20th-Century Diagnostic Methods into Potent Tools for the New Millennium. *J Mol Diagn.* 10, 2008, 480–483
10. **Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V.** A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae.* 4, 2012, 59–71.
11. **Sobel M.E., Caliendo A.M., Landanyi M., Zembauer B.** The Evolution of Molecular Genetic Pathology, Advancing 20th-Century Diagnostic Methods into Potent Tools for the New Millennium. *J Mol Diagn.* 10, 2008, 480–483
12. **Shih P.B., O'Connor, D.T.** Hereditary Determinants of Human Hypertension, Strategies in the Setting of Genetic Complexity. *Hypertension.* 51, 2008, 1456–1464.
13. **Kunz R.** Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a systemic review and methodological appraisal. *Hypertension.* 30, 1997, 1331–1337.
14. **Staessen J.A.** M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *J Hypertens.* 17, 1999, 9–17.
15. **Wang W.Y.** Exclusion of angiotensinogen gene in molecular basis of human hypertension: sibpair linkage and association analyses in Australian anglocaucasians. *Am J Med Genet.* 87, 1999, 53–60.
16. **Taittonen L.** Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, angiotensinogen gene polymorphisms, family history of hypertension and childhood blood pressure. *Am J Hypertens.* 12, 1999, 858–866
17. **O'Donnell C.J.** Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham heart study. *Circulation.* 97, 1998, 1766–1772.
18. **Wang W.Y., Zee R.Y., Morris B.J.** Association of angiotensin II type I receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin Genet.* 15, 1997, 31–34.
19. **Ono K.** Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 26, 2003, 131–134
20. **Sharma P.** A genome-wide scan search for susceptibility loci to human hypertension. *Hypertension.* 35, 2000, 1291–1296.
21. **Krushkal J.** Genome-wide linkage analyses of systolic blood pressure using highly discordant siblings. *Circulation.* 99, 1999, 1407–1410.
22. **Barkley R.A.** Family Blood Pressure Program. Positional identification of hypertension susceptibility genes on chromosome 2. *Hypertension.* 43, 2004, 477–482
23. **Levy D.** Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 36, 2000, 477–483.
24. **Caulfield M.** Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet* 2003; 361(9375): 2118–2123.
25. **Guttmacher A.E., Collins F.S.** Genomic medicine. *N Engl J Med.* 347, 2002; 1512-1520
26. **Venter C.** O viață descifrată. Curtea Veche, 2013
27. **Carey N.** The Epigenetics Revolution: How Modern Biology Is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease, and Inheritance Reprint Edition, Columbia University Press, 2013
28. **Waddington C.H.** Epigenotype. *Endeavour.* 1, 1942, 18-20
29. **Muller H.J.** Types of visible variations induced by X-rays in *Drosophila*. *J Genet.* 22, 1930, 299–334.
30. **McClintock B.** The origin and behavior of mutable loci in maize. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 36, 1950
31. **Gage H.F.** Mammalian Neural Stem Cells. *Science* 287, 2000, 1433-1438
32. **Allfrey A.G., Faulkner R., Mirsky A.E.** Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 5, 1964, 786–794.
33. **Riggs A.D., Martinissen R.A., Russo V.E.A.** 1996. Introduction. In Epigenetic mechanisms of gene regulation (ed. Russo VEA, et al.), pp. 1–4. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
34. **Robertson K.** DNA methylation and human disease. *Nature Reviews Genetics.* 6, 2005, 597–610
35. **Restian A.** De la destinul genetic la jocul epigenetic. Congresul Asociației Medicale Române, 2016
36. **Restian A.** Epigenomul ca mașină Turing. *Practica Medicală.* 2, 2016
37. **Frisco S., Pizzolo F., Choi S.-W.** Epigenetic control of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. *Atherosclerosis.* 199, 2008, 323–327
38. **Smolarek I., Wyszko E., Barciszwska A.M.** Global DNA methylation changes in blood of patients with essential hypertension. *Med Sci Monit Basic Res.* 16, 2010, 149–55
39. **Kato N., Loh M., Takeuchi F.** Trans-ancestry genome-wide association study

- identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat. Genet.* 47, 2015, 1282–1295
40. **Bogdarina I., Welham S., King P.J., Burns S.P., Clark A.J.** Eigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ. Res.* 100, 2007, 520–526
41. **Esler M., Eikelis N., Schaich M., Lambert G.** Human sympathetic nerve biology: Parallel influences of stress and epigenetics in essential hypertension and panic disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1148, 2008, 338–348
42. **Fish J.E., Matouk C.C., Rachlis A., Lin S., Tai S.C.** The expression of endothelial nitric-oxide synthase is controlled by a cell-specific histone code. *J. Biol. Chem.* 280, 2005, 24824–24838
43. **Zeggini E.** A new era for Type 2 diabetes genetics. *Diabet Med.* 24:2007, 1181-1186
44. **Villeneuve L.M.** The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. *American J. Physiology: Renal Physiology.* 1, 2010, 14-25
45. **Marques S.C.** Epigenetics in neurodegeneration: a new layer of complexity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011;35:348-355.
46. **Wang W.X.** The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. *J. Neurosci* 2008;28:1213-1223.
47. **Estlér M.** Epigenetics in cancer. *N. Engl. J. Med.* 358, 2008, 1148-1159
48. **Restian A.** Destinul nostru epigenetic. *Practica Medicală.* 1, 2016