



Prof. As. Dr. Adrian RESTIAN

Membru titular al
Academiei de Științe Medicale

Epigenetica clinică

Clinical Epigenetics

Deși epigenetica a fost descoperită acum 50 de ani (1), ea a fost readusă în actualitate desul de recent, adică după descifrarea genomului uman. A înregistrat o dezvoltare atât de rapidă, încât astăzi se vorbește despre o adevărată revoluție epigenetică (2). Au apărut deja o serie întreagă de societăți care și-au propus să studieze epigenomul, așa cum ar fi Asociația Internațională de Studiu al Epigenomului și Asociația Europeană de Studiu al Epigenomului, dar și o Societate de Epigenetică Clinică și o revistă de Epigenetică Clinică (3). În ultima, se scrie despre o serie întreagă de probleme clinice cu care se confruntă în mod curent medicul practician (4), cum ar fi influența fumatului asupra epigenomului în cancerul pulmonar (5), influența vitaminei D asupra epigenomului (6), importanța metilării ADN în cancerul de sân (7), rolul epigeneticii în foarte multe alte boli, precum și despre medicamente epigenetice (8) și așa mai departe.

Toate acestea demonstrează că, deși deocamdată nu putem interveni direct asupra structurii genelor pe care natura le păzește, ca pe cel mai important dar pe care ni l-a dat Dumnezeu, am putea interveni, totuși, asupra funcționării genelor prin intermediul mecanismelor epigenetice. Acest lucru este foarte important, deoarece o intervenție, oricât de mică, asupra genelor ar putea fi extrem de utilă în practica medicală, în condițiile în care se știe cât de important este rolul factorilor genetici în patologia umană (9).

Ar fi suficient să analizăm cu atenție antecedentele heredo-colaterale ale bolnavilor noștri, pentru a constata că de obicei ei duc mai departe, mai mult sau mai puțin evident, patologia pe care au moștenit-o de la părinții lor. Acest lucru este mult mai evident în bolile monogenice în care moștenirea unei gene mutante determină cu necesitate apariția bolii respective, așa cum se întâmplă în mucoviscidoză, în hipercolesterolemia familială, în fenilcetonurie și în hemofilie (10).

Dar chiar dacă rolul factorilor genetici este ceva mai complicat în bolile poligenice, așa cum se întâmplă în hipertensiunea arterială esențială, în diabetul zaharat, în schizofrenie, în boala Alzheimer și în majoritatea formelor de cancer, studiile făcute pe căsătoriile dintre rudele mai apropiate și pe gemenii monoziagoți au arătat că și în bolile cronice factorii genetici joacă un rol deosebit (11). Numai că în bolile poligenice nu mai avem de-a face cu niște mutații genetice, care afectează structura genomului, ci cu niște mutații epigenetice, care nu afectează decât funcționarea genelor (12).

Testele genetice au arătat că putem avea în genom o serie întreagă de gene potențial patogene care să nu se manifeste clinic, pentru că nu există un genom perfect (13). Cercetările științifice au arătat că existența unor gene potențial patogene sau chiar patogene, precum genele oncogene, nu sunt suficiente pentru a declanșa boala, deoarece ele pot fi contracarate de niște gene supresoare (14), ca BRCA1 și BRCA2

Adresă de corespondență:

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

implicate în cancerul de sân sau gena APC implicată în cancerul de colon (15). Aceste gene intervin în repararea erorilor pe care factorii cancerigeni, din mediul intern și din mediul extern, le pot produce asupra moleculei de ADN. De aceea, s-a constatat că pentru apariția cancerului, este necesară apariția mai multor mutații care să inactiveze niște gene protectoare și să activeze niște gene proto-oncogene, capabile să stimuleze diviziunea necontrolată a celulelor canceroase. Dar același lucru se întâmplă și în boala Alzheimer, în care, pe lângă gena APP precursoră de amiloid, genele presenilinei 1 și presenilinei 2 și varianta ApoE4 care contribuie la apariția bolii, mai există și o variantă a genei ApoE3, care s-ar părea să exercite o protecție împotriva bolii Alzheimer (16).

În ultimul timp, s-a constatat însă că între factorii genetici și factorii de mediu, care au un rol foarte important în apariția bolilor cronice, intervin niște mecanisme epigenetice care caută să adapteze activitatea genelor la condițiile foarte variabile și de multe ori chiar foarte ostile ale mediului înconjurător. Multe boli sunt rezultatul afectării acestor mecanisme epigenetice. Unii autori spun chiar că toate bolile sunt rezultatul afectării mecanismelor epigenetice (17) și că epigenetica reprezintă epicentrul patologiei umane (18). Alții vorbesc de o nouă era în medicină (19), iar alții chiar despre o revoluție epigenetică (2).

Manifestările clinice nu reprezintă decât partea vizibilă a unui iceberg. Pentru medicul practician, pe primul plan sunt manifestările clinice ale bolii. Dar toate semnele și simptomele pe care le vedem la bolnavi nu reprezintă decât partea vizibilă a unui iceberg. Pe lângă tulburările vizibile, există și niște tulburări mai profunde, care sunt inaccesibile investigațiilor noastre clinice. Noi știm că în spatele unei mărități cardiace mărite se poate afla o hipertrofie cardiacă sau că în spatele unei hematurii se poate afla o litiază renală. Manifestările clinice pe care le vedem la un bolnav nu reprezintă decât o mică parte din tulburările bolii respective, dar ele sunt și total nespecifice. De aceea, medicul practician caută să descopere și modificările mai profunde ale bolii, care generează manifestările clinice. Dar de multe ori nici acestea nu sunt absolut specifice și în multe boli nici nu există testul de aur. În acest caz, pentru a putea stabili diagnosticul, el caută cât mai multe date clinice și paraclinice nespecifice, dar care prin asocierile lor ar putea să susțină cu o oarecare probabilitate boala respectivă, ceea ce înseamnă că

de multe ori boala este susținută de o mulțime semnificativă de semne nespecifice (20).

În spatele hipercolesterolemiei, al hiperlipidemieii, al ateromului coronarian, al tumorii renale și chiar al modificărilor citologice pe care le-am evidențiat, se află un nivel și mai profund, și anume nivelul genetic. Nu există nici o boală care să nu fie rezultatul unor modificări genetice, care generează apariția unor proteine structurale sau a unor enzime modificate, care să tulbure metabolismul, să genereze niște mesageri chimici modificați, să tulbure circulația informațiilor biologice. Astfel, să modifice reglarea activității diferitelor aparate și organe sau a unor anticorpi care să atace propriile structuri, așa cum se întâmplă în bolile autoimune. Tot ceea ce vedem noi atunci când examinăm clinic un bolnav este în cele din urmă rezultatul unor modificări genetice foarte profunde. De aceea, foarte multe cercetări din ultimii ani și-au propus să descopere substratul genetic care se află la baza bolilor cu care suntem confrunțați. Cercetările de genetică au culminat cu descifrarea genomului uman.

Surprizele genomului uman. Deși și-a propus să stabilească o hartă a genomului uman și să descopere genele patogene care s-ar afla la baza diferitelor boli, descifrarea genomului uman ne-a arătat că lucrurile sunt mult mai complicate decât păreau la prima vedere (21). Astfel, deși noi ne-am fi așteptat ca genomul nostru să conțină aproximativ 100 de mii de gene, deoarece organismul uman este format din peste 100 de mii de proteine diferite, după descifrarea genomului uman s-a constatat că genomul nostru nu conține decât aproximativ 20-25 de mii de gene. Numărul lor absolut nu se cunoaște nici astăzi. O altă surpriză a fost reprezentată de faptul că unele plante și animale, chiar foarte primitive, au uneori un număr chiar mai mare de gene decât avem noi. De exemplu, albina are aproximativ 10 mii de gene, șoarecele aproximativ 20 de mii de gene iar orezul are peste 30 de mii de gene. Apoi s-a constatat că o mare parte din genele noastre sunt comune cu ale altor animale. De exemplu, peste 96% din genele noastre sunt comune cu ale cimpanzeului, 90% cu ale pisicii, 82% cu ale câinelui, 75% cu ale șoarecelui și 60% cu ale drosofilei. Adică 60% din genele noastre sunt comune cu ale unei musculițe de oțet. O altă surpriză a fost reprezentată de faptul că, deși oamenii par foarte diferiți unii de alții, ei nu se deosebesc din punct de vedere genetic mai mult de 0,5%. Apoi s-a constatat că pe lângă secvențele codante,

denumite exoni, genele noastre mai conțin și foarte multe secvențe necodante. Iar secvențele necodante sunt chiar mai numeroase decât secvențele codante. Apoi, s-a constatat că în genomul nostru se află foarte multe gene noncodante, gene repetitive, gene migratoare și pseudogene, precum și foarte multe tipuri de ARN care nu transmit informația genetică de la ADN la ARN, ci au rolul de a regla activitatea genelor. Toate aceste descoperiri au modificat, sau mai precis au relativizat foarte mult concepția noastră despre ADN, ARN, genă, genom și cauzalitatea genetică.

Dar cea mai mare surpriză a descifrării genomului uman a fost reprezentată de faptul că în genomul nostru se pot afla, în mod obișnuit, foarte multe gene mutante care nu se manifestă clinic.

Nu există un genom perfect. În anul 2000 a fost publicată descrierea genomului uman provenit de la mai mulți donatori anonimi. La 4 septembrie 2007, Craig Venter, conducătorul uneia dintre cele două echipe care au descifrat genomul uman, și-a publicat descifrarea integrală a propriului genom, care devenea astfel primul genom uman descifrat integral al unui singur individ. Genomul lui Craig Venter conținea 2.810 miliarde de baze. Comparat cu informațiile Centrului Național de Biotehnologie, genomul lui conținea 4,1 milioane de variante, care includeau 3.213 milioane de SNP (Single Nucleotide Polimorfism), 53.823 de substituții, 292.102 inserții și deleții (22).

Unele gene descoperite în genomul lui Craig Venter confirmau faptul că fenotipul nostru este rezultatul genelor. Craig Venter are gena DRD4, care codifică un receptor pentru dopamină, mai lungă decât în mod obișnuit. În 1996, J. Benjamin a arătat că tendința de curiozitate, de căutare a noutății, depinde de gena DRD4, care codifică unul din receptorii pentru dopamină. În 1996, R.P. Ebstein arată că această trăsătură de personalitate poate fi influențată de polimorfismul genei DRD4. Polimorfismele genei DRD4 sunt determinate de repetiția unui minisatelit reprezentat de o secvență de 48 de perechi de baze aflate în mijlocul genei DRD4 situată pe brațul scurt al cromozomului 11. Polimorfismul genei DRD4 poate avea între 2 și 8 repetiții ale acestui satelit. Receptorii D4 codificați de genele mai scurte, situați cu precădere în sistemul limbic, au o capacitate de a lega dopamina. Receptorii codificați de genele care au peste 6, 7 sau 8 repetiții au o capacitate mai mică de legare a dopaminei. De aceea, printr-un mecanism de top-regulation, ei vor secreta o

cantitate mai mare de dopamină, ceea ce îi va face să fie mai activi, mai extrovertiți, mai exploratori, mai aventurieri și chiar mai dependenți (Lusher, 2000). La Craig Venter aceste baze se repetă de 4 ori, ceea ce justifică caracterul lui ușor aventurier, după cum declară el însuși (23). Apoi, el are un polimorfism al genei DAT1, care codifică un transportor pentru dopamină și care este mai frecventă la copiii cu ADHD. În plus, are gena Per3 mai lungă, caracteristică celor care preferă să lucreze noaptea.

Dar în genomul lui Craig Venter se mai găsesc și o serie de gene care cresc riscul pentru anumite boli. El are o alelă ApoE4 care prezintă un risc crescut pentru ateroscleroză, boli de inimă și boala Alzheimer, dar nu are aceste boli. Nu toți purtătorii genei ApoE4 fac boala Alzheimer. El mai are gena MMP3 și gena K121Q care predispun la boli de inimă și la diabet, boli pe care nu le are. În genomul lui Craig Venter s-a găsit și o genă PIK3CA, care predispune la cancer de colon și de plămâni, și niște gene protectoare, precum gena Klotho, denumită după zeița greacă a destinului, care toarce firul vieții și asigură o viață lungă pentru purtătorul ei.

La scurtă vreme de la publicarea genomului lui Craig Venter, în anul 2008, a fost publicat și genomul lui James Watson, în care s-au găsit 1,9 milioane de SNP, dintre care 600 de mii de SNP noi. De asemenea, s-au găsit gena APOE4 și gena BRCA1 mutantă, care este implicată nu numai în cancerul de sân, ci și în cancerul de ovar, pancreas și prostată, boli pe care James Watson, deși era mult mai în vârstă decât Craig Venter, nu le avea (Wadman, 2008).

Încă din 1972, George Tordaro și Robert Huebner au susținut că în genomul nostru se pot afla niște gene dormante, posesoare de informație oncogenă. În 1975, Dominique Stehelin, Harold Varmus și Michael Bishop au arătat că în genomul nostru există în mod obișnuit o genă proto-oncogenă vSRC, asemănătoare cu gena virusului sarcomului gănilor, care are un rol deosebit în diviziunea celulară. Acest lucru l-a determinat pe Harold Varmus să spună că dușmanul este chiar în noi. Apoi, A.N. Knudson a arătat că pentru apariția retinoblastomului este necesară o a doua mutație. B. Vogelstein a arătat că pentru apariția cancerului de colon este necesară o succesiune de mutații.

Genele BRCA1 și BRCA2, despre care se discută în cancerul de sân, precum și gena RB din retinoblastom, la care se referea A.N. Knudson, sunt de fapt niște gene supresoare. La fel se întâmplă și în alte boli, precum boala Alzheimer, în care gena ApoE4 produce boala în 40% din

cazuri, dar varianta APOE3 a genei contribuie chiar la prevenirea bolii.

De aceea, chiar Craig Venter a spus, atunci când și-a văzut propriul său genom în care se aflau foarte multe gene potențial patogene care nu se manifestau clinic, că o viață de om nu poate fi definită doar pe baza ADN-ului, că genetica nu reprezintă totul, ceea ce înseamnă că pe lângă genetică mai trebuie să mai existe ceva. Acel ceva s-a dovedit a fi epigenetica.

Redescoperirea epigeneticii. Termenul de epigenetică a fost utilizat pentru prima dată de C.H. Waddington (24) încă din 1942, tocmai când Oswald Avery a demonstrat faptul că molecula de ADN reprezintă substratul prin intermediul căruia se transmit caracterele ereditare de la părinți la copii. Dar, în timp ce geneticienii se refereau la structura genelor și a genomului, C.H. Waddington se referea la influența mediului înconjurător asupra activității genelor, influență care se poate exercita activând sau inhibând activitatea genelor în funcție de nevoi. Nu toate cele 23 de mii de gene acționează în același timp. Cu excepția unor gene de mentenanță, absolut necesare pentru întreținerea în viață a celulelor, majoritatea genelor sunt inactivate. De exemplu, gena care sintetizează lactaza nu va acționa decât atunci când ingerăm lapte care conține lactoză, care va trebui metabolizată de enzima lactază.

Majoritatea genelor sunt inactivate prin metilare și împachetare în cromatină. De aceea, prima condiție pentru ca o genă să poată fi citită pentru a putea sintetiza o proteină sau o enzimă, este să fie dezlegată de histonele și de celelalte proteine care o țin legată sau blocată. De aceea, pentru a putea fi activate, adică pentru a putea fi copiate pe o moleculă de ARN, genele trebuie demetilate și despachetate de histonele de care sunt legate. Acest lucru îl realizează mecanismele epigenetice care metilează și demetilează genele și histonele, în funcție de nevoi. De aceea, epigenetica este considerată o interfață între genom și mediu (1).

Este important de remarcat faptul că anumite mecanisme epigenetice au fost semnalate chiar înainte ca H. J. Waddington să fi vorbit despre epigenetică. De exemplu, H. J. Muller a constatat, încă din 1930, că reorganizarea unor porțiuni din cromozomi poate influența caracterele transmise de la părinți la copii. Apoi, A. Stedelman a arătat, în 1956, că histonele pot acționa ca represori ai genelor și pot influența fenotipul la urmași, fără a modifica structura ADN. În 1964, V. G. Allfrey și A. E. Mirsky au ară-

tat că acetilarea și fosforilarea histonelor poate influența procesul de transcriere a informației genetice. În 1975, A.D. Riggs 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 are un rol foarte important în controlul și transmiterea caracterelor ereditare (1).

Deși par derutant de simple, mecanismele epigenetice sunt în realitate mult mai complicate decât s-ar părea la prima vedere, deoarece la baza reglării epigenetice se află, ca și la baza reglării genetice, niște procese biochimice extrem de complicate, în care sunt implicate o serie întreagă de enzime, precum ADN-metiltransferazele și histon-metilazele sau histon-acetilazele. Metiltransferazele catalizează transmiterea unui grup metil CH₃ de pe adenzin-metionină pe carbonul 5 al citozinei, rezultând 5-metil-citozina. Este important de remarcat faptul că peste 70% din citozina din genom, care împreună cu guanina formează CpG și este legată de promotorii care inițiază copierea informației genetice, este metilată. Este la fel de important faptul că, în cancer, gradul de metilare al citozinei scade sub 50%, ceea ce înseamnă că apare demetilarea unor gene patogene, 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 despre o epimutație, adică o mutație epigenetică.

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

Astfel, mecanismele epigenetice reprezintă nu numai un mijloc de adaptare a genomului la condițiile de mediu, ci și o a doua modalitate de transmitere a caracterelor ereditare de la părinți la copii. Cercetările au arătat că modul de alimentație a bunicilor poate influența starea de sănătate a nepoților și strănepoților lor, prin intermediul unor mecanisme epigenetice. Acest lucru a fost în mod spectaculos demonstrat pe șoarecii Agouti care au părul de culoare roșcată și sunt genetic predestinați la obezitate și dia-

bet, dar care printr-o anumită dietă alimentară pot da naștere unor pui absolut normali. Acest lucru a fost constatat și la oameni. Astfel, studiind starea de sănătate legată de crizele alimentare de-a lungul mai multor generații, într-un orășel din Suedia, Lars Olav Bygren (25) a constatat că nepoții bunicilor care s-au bucurat de o alimentație abundentă au avut mai multe boli cardiovasculare și invers. Aceasta înseamnă că predispoziția noastră pentru anumite boli depinde nu numai de factorii genetici, dar și de factorii epigenetici, care se pot transmite din generație în generație.

Influența exposomului asupra mecanismelor epigenetice. Numeroasele boli de care suferă omul depind nu numai de factorii genetici, ci și de factorii de mediu. Marea problemă este însă reprezentată de modul în care interacționează acești factori. Există boli în care factorii genetici sunt dominanți – așa cum se întâmplă în bolile monogenice și există boli în care factorii de mediu sunt dominanți – așa cum se întâmplă în accidente. În marea majoritate a bolilor, așa cum se întâmplă în bolile cronice, factorii de mediu interacționează cu factorii genetici într-o manieră mult mai complicată decât în bolile monogenice (26).

Cercetările de genetică au arătat că în bolile monogenice avem de-a face cu niște mutații genetice care afectează secvențele codificatoare din structura genelor, modificând astfel informația genetică după care se sintetizează proteinele (adică enzimele, hormonii, receptorii celulari și anticorpii). Acest lucru va duce, desigur, la apariția unor boli. Primul merit al cercetărilor de epigenetică a fost acela de a arăta că în bolile cronice intervin niște mutații epigenetice care nu afectează structura genelor, ci doar funcționarea lor. Al doilea merit al cercetărilor a fost acela de a arăta că mecanismele epigenetice dispun de niște mijloace moleculare extrem de eficiente pentru a realiza reglarea genelor în funcție de nevoi. Al treilea merit al cercetărilor a fost acela de a arăta că pentru a-și putea îndeplini rolul lor de regulator al activității genetice, mecanismele epigenetice pot fi influențate și sunt chiar foarte sensibile la influențele factorilor din mediul înconjurător (1).

Tocmai datorită mării sensibilități a mecanismelor epigenetice la condițiile din mediul înconjurător a fost introdusă noțiunea de exposom. Acesta reprezintă totalitatea factorilor din mediul înconjurător la care individul este expus de la concepție și până la moarte și care pot influența epigenomul și în cele din urmă fenotipul, adică starea noastră de sănătate (27). Exposo-

mul reprezintă mai mult decât stilul de viață, pentru că nu depinde numai de comportamentul nostru, ci și de compoziția aerului, a apei, alimentelor, solului, toxicelor care se găsesc în ele. În plus, depinde de traumatisme psihice sau fizice, relații sociale, educație, starea financiară, care au o importanță foarte mare asupra stării noastre de sănătate (28).

Cercetările din ultimul timp au arătat că toți factorii de mediu au o influență deosebită asupra mecanismelor epigenetice, care, coordonând activitatea genelor, vor influența starea noastră de sănătate. Cercetările de epigenetică au arătat că această influență depinde de perioada de expunere, doză, durata expunerii.

Perioada cea mai sensibilă la influența factorilor de mediu este perioada intrauterină, carențele alimentare din perioada gestației se manifestă mult mai târziu în viața individului, prin predispoziția la diferite boli (cum ar fi bolile cardiovasculare și diabetul). Însă este greu de înțeles modul în care această predispoziție se poate transmite de la bunici la nepoți și la strănepoți (29)

Cercetările efectuate de R.C. Painter (30) și L. O. Bygren (25) au studiat starea de sănătate a unor colectivități de-a lungul mai multor generații, care au suferit niște perioade alternative de foamete și de alimentație bogată. Au constatat că aceste perioade au avut repercusiuni asupra stării de sănătate a nepoților și strănepoților lor. În acest sens, R.C. Painter a arătat că urmașii născuți în perioadele de foamete au avut o predispoziție mai mare pentru bolile metabolice și bolile cardiovasculare. De aceea, K.M. Godfrey și D.J. Barker (31) arată că starea noastră de sănătate se stabilește în perioada fetală, iar P.D. Gluckman (32) arată că acest lucru se realizează prin intermediul mecanismelor epigenetice.

Studiind nepoții celor care au suferit de foamete în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD (33) au constatat o hipometilare a genelor IGF2 și INSIGF și o hipermetilare a genelor GNASAS, MEG3, IL10, ABCA1 și LEP implicate în toleranța la glucoză.

K.D. Sinclair, C. Allegrucci și R. Singh (34) au constatat o incidență mai mare a obezității, a hipertensiunii arteriale și a rezistenței la insulină la animalele născute din mamele care au avut o dietă săracă în acid folic, metionină și vitamina B12 în primele zile de la fecundație. L.E. Young, K. Fernandes și T.G. Mcevoy (35) a constatat că tulburările metabolice înregistrate la feții născuți după fertilizarea *in vitro* sunt determinate de mediile de cultură mai sărace în donori de metal, care au dus la scăderea cu 60% a expresiei genei IGF2R și scăderea activității

DMR2, care determină o inhibare a Igf2r. I. Bogdarina (36) a constatat că la gravidele care au avut o dietă săracă în proteine se produce o hipometilare a genei AT1bR, care determină creșterea sintezei de catecolamine, ceea ce ar putea explica apariția hipertensiunii arteriale la urmași. Experiențele făcute de R.A. Waterland și R.L. Jirtle (37) pe șoarecii Agouti au arătat că alimentația mamelor gestante cu acid folic, vitamina B6 și B12, metionină, betaină și colină poate bloca prin mecanisme epigenetice genele patogene și poate elimina predispoziția la obezitate și la diabet. Nou-născuții vor avea un fenotip sănătos.

Dar nu numai alimentația gravidei, ci și alți factori, precum fumatul, alcoolul și numeroasele toxice care se găsesc din abundență în mediul înconjurător pot influența mecanismele epigenetice ale fătului. H. Liu (38) a arătat că fumatul gravidei determină o demetilare, adică o activare a unor gene potențial patogene prin blocarea metiltransferazei DNMT3b și o metilare, adică blocarea genei supresoare p16. V.K. Rehan (39) și F.M. Leslie (40) au arătat că nu numai fumatul mamei, ci și al bunicii se poate transmite epigenetic la urmași.

Dar nu numai în perioada intrauterină, ci și în perioada copilăriei și adultă, factorii din mediu vor putea influența mecanismele epigenetice și apariția unor boli. E. Giovannucci, M.J. Stampfer și G.A. Colditz (41) au arătat că o creștere a consumului de alcool și o reducere a consumului de folat și metionină poate duce la demetilarea unor gene protooncogene și creșterea incidenței cancerului colorectal.

Yokomori N, Tawata M, Onaya T (42) au constatat că o alimentație bogată în lipide determină o hipermetilare a genei care sintetizează leptina, ce intervine în reglarea apetitului, contribuind astfel la apariția obezității.

Dar nu numai alimentele, ci și ceilalți factori de mediu pot influența mecanismele epigenetice. A. Belinsky, W.A. Palamisano și F.D. Gilliland (43) au arătat că fumatul produce o metilare aberantă a genelor din sputa fumătorilor. S.

Prins, G. Koppen și G. Jacobs (44) au arătat că expunerea la aerul poluat duce la o hipometilare generală a genomului. A. Baccarelli, R.O. Wright și V. Bollati (45) au arătat că această metilare este foarte rapidă. De asemenea, bisfenolul și ftalații din substanțele plastice sunt disruptori endocrini prin intermediul modificărilor epigenetice pe care le produc.

Deoarece mecanismele epigenetice prezintă interfața dintre genom și mediu, ele sunt sensibile la toate modificările din mediul înconjurător, inclusiv la factorii fizici și psihici. În acest sens, P.D. Neuffer și G.L. Dohm (46) au arătat că exercițiul fizic poate influența expresia unui număr foarte mare de gene care intervin în reglarea metabolismului, precum gena GLUT4. În stare de repaus, se produce deacetilarea histonelor din apropierea genei GLUT4, ceea ce duce la o condensare a cromatinei și scăderea expresiei genei GLUT4. În timpul exercițiului fizic, histonele sunt deacetilate și gena GLUT4 va fi activată din nou.

M. Meaney (47) a arătat că epigenomul este chiar mai sensibil decât credea, adică reacționează și la semnalele afective, la stresul psihic, la meditație și rugăciune. Meaney a arătat că afectivitatea cu care sunt îngrijiiți puii de șoarece de către mama lor poate influența structura creierului, mai precis receptorii pentru corticoidi din hipocamp. P.O. McGowan, A. Sasaki și A. C. D'Alessio (48) au constatat că copiii care s-au sinucis în urma unui abuz prezentau o creștere a metilării promotorului NR3C1, care determină scăderea receptorilor glucocorticoizi ai neuronilor din hipocamp.

Toate acestea demonstrează că pentru a putea adapta activitatea genelor în funcție de condițiile foarte variabile și de multe ori chiar foarte ostile ale mediului înconjurător, mecanismele epigenetice sunt extrem de sensibile, dar de multe ori depășite de solicitările respective. În orice caz, de activitatea lor depinde în ultimă instanță sănătatea noastră, iar ele reprezintă deocamdată cea mai accesibilă modalitate de a ajunge în profunzimile patologiei umane.

BIBLIOGRAFIE

1. **Holliday R.** Epigenetics: A historical overview, *Epigenetics*, 2, 2006,76-80
2. **Carey N.** Epigenetics revolution, How modern biology is rewriting our understanding of genetics, disease and inheritances, Icon Books Ltd, London, 2011
3. **Rots M.** Breakthroughs in clinical epigenetics, *Clinical Epigenetics*, 1, 2015, 5-10
4. **Rakaya V.k., Thomas A., Down T.a., Balding D.j.** Epigenome-wide association studies for common human diseases, *Nature Reviews Genetics* 12, 2011, 529-541
5. **Lee M.K., Hong Y., Kim S.Y.** DNA methylation and smoking in Korean adults: epigenome-wide association study, *Clinical Epigenetics*, 8, 2016,103
6. **Xue J., Schoenrock S.A., Valdar W.** Maternal vitamin D depletion alters DNA methylation at imprinted loci in multiple generations. *Clinical Epigenetics* 2016 8:107, *Clinical Epigenetics*, 8, 2016,100
7. **Tang Q., Cheng J., Cao X.** Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review, *Clinical Epigenetics*, 8, 2016, 115

8. **Heerboth S., Lapinska K., Snyder N.** Use of Epigenetic Drugs in Disease: An Overview, *Genet Epigenet.* 2014; 6: 9–19.
9. **Sternberg S.** Genetic Revolution Brings Challenges, Controversy, *US News*, 2, 2015
10. **Chong, J.B., Burkingham K.J., Jhangiani S.N.** The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities, *AJHG*, 2, 2015, 199–215
11. **Padmanbhan S., Caulfield M., Dominicczak A.F.** Genetic and molecular aspect of hypertension, *Circ. Res.*, 6, 2015, 937-959
12. **Holliday R.** Mutations and epimutations in mammalian cells, *Mutat. Res*, 250, 1991,345-63.
13. **Venter C.** A Life Decoded: My Genome: My Life, Penguin Group, 2007
14. **Knudson A.G.** Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 4, 1971, 820–3
15. **Vogelstein B., Kinser K.W.** The Genetic Basis of Human Cancer, McGraw-Hill, New York, 2002
16. **Ashford J.W.** APOE genotype effects on Alzheimer's disease onset and epidemiology, *J Mol Neurosci*, 23, 2004, 57-65
17. **Restian A.** Patogenia epigenetică a bolilor cronice, *Practica Medicală*, 3, 2016
18. **Feinberg A.P.** Epigenetics at the epicenter of modern medicine, *JAMA*, 299, 2008, 1345–1350
19. **Hurd J.P.** The era of epigenetics, *Briefings in Functional Genomics*, 9, 2010, 425-428
20. **Restian A.** Diagnosticul medical, Editura Dacia, Cluj Napoca, 1989
21. **Venter J.C.** The sequence of the human genome, *Science*, 291, 2001, 1304–1351
22. **Levy S., Sutton G., Venter C.** The Diploid Genome Sequence of an Individual Human, *Plos Biology*, September 4, 2007
23. **Venter C.** A Life Decoded: My Genome: My Life, Penguin Group, 2007
24. **Waddington C.** The epigenotype, *Endeavour*, 1, 1942, 18
25. **Bygren L.O., Tingog P., Carstensen J.** Change in paternal grandmothers' early food supply influenced cardiovascular mortality of the female grandchildren, *BMC Genetics*, 15, 2014, 12
26. **Gluckman P.D., Hanson, M.A.** 2006 Mismatch: How Our World No Longer Fits Our Bodies. Oxford University Press, Oxford
27. **Wild C.P.** The exposome: from concept to utility, *Int. J. Epidemiol*, 41, 2012, 24-32
28. **Rappaport S.M., Smith M.T.** Epidemiology. Environment and disease risks, *Science*, 330, 2010, 460-61
29. **Gluckman P.D., Hanson M.A., Spencer H.G., Bateson P.** Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc Biol Sci* 272, 2005, 671–677
30. **Painter R.C., Rosenboom T.J., Bleker O.P.** Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod. Toxicol*, 20, 2005, 345–352.
31. **Godfrey K.M., Barker D.J.** Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*, 4, 2001, 611–624
32. **Glukman P.D., Hanson M.A., Buklijas T.** Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 5, 2009, 401–408
33. **Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H., Blaw G.J.** Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 2008, 17046 –17049
34. **Sinclair K.D., Allegrucci, Singh R.** DNA methylation, insulin resistance and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptual period B vitamin and methyionin status, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 2007, 19351-56
35. **Young L.E., Fernandes K., McEvoy T.G.** Epigenetic change associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture, *Natl. Genet.*, 17, 2001, 153-154
36. **Bogdarina I., Weiham S., King P.J.** Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res*. 100, 2007, 520–526.
37. **Waterland R.A., Jirtle R.L.** Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol. Cell. Biol.* 23, 2003, 5293–5300.
38. **Liu H., Zhou Y., Boggs S.E., Belinsky S.A.** Cigarette smoke induces demethylation of prometastatic oncogene synuclein-gamma in lung cancer cells by downregulation of DNMT3B. *Oncogene* 26, 2007, 5900–5910.
39. **Rehan V.K., Liu J., Naeem E.** Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Med.* 10, 2012, 129
40. **Leslie F.M.** Multigenerational epigenetic effects of nicotine on lung function. *BMC Med.* 11, 2013, 27. 10
41. **Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A.** Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma, *J Natl Cancer Inst.* 11, 1993, 875-84
42. **Yokomori N., Tawata M., Onaya T.** DNA demethylation modulates mouse leptin promoter activity during the differentiation of 3T3–L1 cells. *Diabetologia*, 45, 2002, 140–148
43. **Belinsky S.A., Palmisano W.A., Gilliland F.D.** Aberrant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers, *Cancer Res.* 62, 2002, 2370-7.
44. **Prins S., Koppen G., Jacobs G.** Influence of ambient air pollution on global DNA methylation in healthy adults: a seasonal follow-up, *Environ Int.* 59, 2013, 418-24.
45. **Baccarelli A., Wright R.O., Bollati V.** Rapid DNA Methylation Changes after Exposure to Traffic Particles, *Am J Respir Crit Care Med*, 179, 2009, 572–578
46. **Neufer P.D., Dohm G.L.** Exercise induces a transient increase in transcription of the GLUT-4 gene in skeletal muscle, *Am J Physiol*, 265, 1993, 1597–1603
47. **Meaney M.** Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations, *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 2001, 1161–92
48. **McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C.** Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse, *Nature Neuroscience* 12, 2009, 342-348