

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Preventivna medicinska epigenetika

Preventive Medicine :Epigenetics

Milan Obrenović¹, Ivana Kavečan^{2,3}, Boris Privrodski⁴, Tatjana Redžek Mudrinić^{2,5}

¹ Kabinet za molekularnu genetiku, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

³ Odeljenje za medicinsku genetiku, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad; Novi Sad

⁴ Klinika za dečiju hirurgiju, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad; Novi Sad

⁵ Odeljenje epileptologije, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad; Novi Sad

Sažetak Epigenetika je oblast medicine koja se intenzivno razvija i saznanja iz ove oblasti se primenjuju u preventivnoj pedijatriji i drugim oblastima medicine. Primena epigenetičkih saznanja u preventivnoj pedijatriji je sve zastupljenija i interesantna sa više aspekata. U određenim okolnostima, s jedne strane uticaj epigenetičkih faktora može da izmeni ekspresiju gena i da dovede do ispoljavanja bolesti, a može svojim uticajem da deluje i preventivno, i da odloži ispoljavanje bolesti, poboljša kvalitet života i utiče na produženje života. Izmenom epigenetičkih faktora može se uticati na to da se pojava oboljenja odloži ili ne ispolji. Kako su epigenetičke promene reverzibilne, i nema primarnog oštećenja DNK sekvence niti promena na hromozomima, postoje velike mogućnosti za osmišljavanje strategije intervencije promenama životnog stila i samim tim primenama tzv. epigenetičke preventivne terapije.

ključne reči: epigenetika, gojaznost, kardiovaskularna oboljenja, preventivna pedijatrija

Summary Epigenetics is a field of medicine that is intensively developing and knowledge in this field are implemented in preventative pediatrics and all areas of medicine. The application of epigenetic information in preventive pediatrics is growing and interesting from several aspects. In certain circumstances, the influence of epigenetic factors can alter gene expression and lead to the development of disease, and its influence can act preventively, and to delay the manifestation of the disease, improve quality of life, and contributes to extension of life. Changing epigenetic factors can influence occurrence of these diseases postpone or do not develop. As epigenetic changes are reversible, and there is no primary damage of DNA sequences nor changes in chromosomes, there are great possibilities for the design of intervention strategies with lifestyle changes and epigenetic preventive therapy.

Key words: Epigenetics, obesity, cardiovascular disease, preventive pediatrics

Uvod

Epigenetika je zastupljena u svim oblastima medicine i ima svoju sve veću primenu u preventivnoj i kliničkoj medicini. Poznavanjem i primenama preventivne epigenetike može se značajno uticati na sprečavanje ispoljavanja različitih oboljenja ili se mogu odložiti manifestacije oboljenja za koje postoji predispozicija.

Termin "epigenotip" objavljen je prvi put 1942. godine od strane Konrada Vedingtona, kako bi se objasnio razvojni proces koji povezuje genotip i fenotip. Epigenetičke promene, označene kao epigenetički markeri mogu biti prenete na ćelije ćerke preko mitoze i mejoze tokom deobe ćelije. Pojmom „epigenetika“ objašnjava se uticaj spoljašnjih činilaca na regulaciju genske ekspresije.

Epigenetika izučava nasledne varijacije ekspresije gena koje se odvijaju bez promene DNK sekvence.

DNK sekvenca je statična, a epigenetički markeri predstavljaju formu stečene ćelijske memorije jer odgovaraju na izmene ćelijskog okruženja. Sve ćelije čoveka sadrže istu DNK sekvencu, a epigenetički markeri mogu biti prepoznatljivi kao dodatni set kodona koji regulišu ekspresiju gena u različitim tipovima ćelija u različitim životnim stadijumima. Ovi markeri čine dinamički proces, jer se ćelija mora adaptirati na izmene hemijskog i fizičkog okruženja. Sposobnost ćelije da odgovori na adaptaciju uključanjem i isključenjem specifičnih gena može da bude različita u zavisnosti od razvojnog perioda. Stadijum fetusa i detinjstvo su periodi epigenetičke senzitivnosti, u kome se formiraju adaptivni (ili maladaptivni) genetički markeri. Kasnije se ovi markeri stabilizuju i ćelijski program postaje na manje osetljiv na spoljašnje uticaje. Izloženost epigenetičkim faktorima može dovesti do "programiranih" oboljenja godinama nakon izloženosti

spoljnjim uticajima, a epigenetički markeri su potencijalno nasledni.

Generacije koje su bile izložene gladovanju otežano se adaptiraju na okruženje u kome je hrana dostupna u izobilju jer su epigenetičke promene u prethodnim generacijama bile toliko dramatične da ne dozvoljavaju evolucionu adaptaciju za tako kratko vreme. Generacije koje su bile izložene gladovanju su razvile adaptaciju na ranije okruženje, ali u današnje vreme takva epigenetička adaptacija prethodnih generacija dovodi u sadašnjim generacijama do hiperapsorpcije nutrijenata i do predispozicije ka gojaznosti svojim naslednim epigenetičkim osobinama i izmenama okruženja u kome se nalazi hrana u izobilju.

Epigenetika je veoma značajna sa preventivnog aspekta, ne samo na zdravlje pojedinca, već se utiče i na naredne generacije, te stoga ima upliva u javno zdravlje kroz više generacija – transgeneracijski uticaj.

U periodu pre nego što se došlo do saznanja iz oblasti epigenetike smatralo se da ukoliko imamo informacije o genima jedne osobe, imamo uvid u kompletan nasledni materijal jedne osobe. Međutim, saznanjima iz epigenetike ustanovljeno je da postoji regulacija iznad genoma koja reguliše genom i da epigenetički mehanizmi pod uticajem spoljašnje sredine i interakcijom sa činiocima spoljne sredine regulišu koji će geni biti „uključeni“ i koji će biti „isključeni“. Prema tim saznanjima genetički materijal nije fiksiran i stacionaran već je fleksibilan. Na biohemijskom mikronivou, epigenetička regulacija je odgovorna za ispravnu (ili pogrešnu) regulaciju kompletnog genoma, što se postiže dodavanjem ili oduzimanjem hemijske metil grupe.

U cilju prevencije oboljenja kod fetusa, potom deteta i odrasle osobe značajna je interakcija sa činiocima spoljne sredine, te je tako od izuzetnog značaja ishrana majke, njena izloženost uticajima spoljašnje sredine, izloženost stresu i način na koji se na sve te činioce adaptirala, jer će se epigenetičke promene preneti i na generacije potomaka (1-5).

Kontrola gena i faktori koji utiču na genom.

Epigenetičke promene su "suptilne" promene, jer se pozitivnim uticajima spoljnjih činilaca (tj. uticajima sredine koje neka osoba doživljava kao pozitivne) mogu poništiti, što je i velika nada preventivne medicine – u smislu mogućnosti preventivnih intervencija radi kontrole spoljašnjih mehanizama koji bi promovisali i iskoristili pozitivne uticaje epigenetičkih spoljnjih činilaca na genom.

Preventivna epigenetika je relativno novo polje istraživanja. Stanje čoveka može biti izuzetno narušeno uticajem okoline. I ranije se znalo da je osoba izložena stresu i nepovoljnim uticajima spoljne sredine podložnija oboljevanju. Epigenetičkim istraživanjima pronađene su mikropromene

koje utiču na funkcionisanje genoma pojedinca. Optimistična očekivanja da će naredne generacije tj. potomci živeti bolje iako su prethodne generacije živele u nepovoljnim uslovima, doživela su izmene, jer prema epigenetičkim saznanjima, epigenetičke promene sa prethodnih generacija se prenose na naredne generacije, te će tako naredne generacije nositi epigenetičke markere svojih predaka, čak i u nekoliko narednih generacija (4,5).

Epigenetički odgovor

Epigenetički odgovor na činioce spoljne sredine varira tokom različitih perioda života. Period fetusa i period detinjstva su periodi epigenetičke senzitivnosti u kom se formiraju i utvrđuju epigenetički markeri. Ovi markeri se kasnije stabilizuju i efektivni ćelijski program odgovara na određen način na činioce spoljne sredine. Nepovoljno okruženje fetusa u slučaju gladovanje majke tokom trudnoće, programira povećanu individualnu sklonost ka hiperapsorpciji nutrijenata nakon rođenja. Ukoliko tokom života, osoba bude izložena izobilju nutrijenata, takva predispozicija će povećati sklonost ka gojaznosti i ka metaboličkom sindromu tokom života. Adaptacija generacija ljudi na gladovanje u smislu preživljavanja dovela je do toga da su takve promene epigenoma toliko dramatične da ne dozvole evolucionu adaptaciju za tako kratak vremenski period. S jedne strane u razvijenim zemljama postoji izobilje hrane i hiperkalorijska ishrana, a sa druge strane konzumenti su populacija koja je skolna gojaznosti sa hiperapsorpcijom nutrijenata.

Epigenetički sistem ne može da se razmatra nezavisno od genoma. Epigenom i genom funkcionišu zajedno i uzajamno su povezani. Spoljašnji činilac, npr. glad indukuje promene u genskoj ekspresiji izmenom obrasca DNK metilacije. Epigenetički mehanizmi imaju sposobnost da isključe ili uključe produkte genetske mutacije.

Proces epigenetičke regulacije uključuje epigenetičke markere koji se dodaju na lanac DNK ili na hromatin, što dovodi do prolaznih ili perzistentnih izmena genske transkripcije. Svaka ćelija ima jedinstveni epigenetički zapis koji se nasleđuje putem mitoze, ali ono što je veoma važno je da se tokom vremena može modifikovati, čak i u adultnoj dobi, promenama ćelijskog okruženja. Epigenetički markeri nastaju kao deo normalnog razvoja. U svakoj životnoj dobi, DNK se modifikuje tako da su određeni geni uključeni a određeni geni isključeni. Varijacija stepena uključenih i isključenih gena zavisi od modifikacije epigenetičkih markera kao odgovor na spoljašnje činioce.

Najvažniji epigenetički mehanizmi su **modifikacija histona i metilacija DNK**, mada postoje i drugi mehanizmi kao što su **pozicioniranje nukleozoma duž DNK i modulacija genske ekspresije** preko nekodirajuće RNK i drugo. Ovi mehanizmi su koordinisani tokom razvoja i diferencijacije u cilju izvršavanja ekspresije gena. Tri glavne kategorije epigenetičkih izmena su: 1) modifikacija histona; 2) DNK metilacija i 3) nekodirajuće RNK (3-8)

Modifikacija histona:

Histoni imaju ulogu u regulaciji genske ekspresije. Posttranslacionom modifikacijom specifičnih histona dodavanjem ili oduzimanjem metil grupe, acetil grupe, molekula ubikvitina, i fosfatne grupe, aminokiseline menjaju svoju trodimenzionalnu strukturu, i takva izmenjena struktura menja gensku ekspresiju. Kada je struktura hromatina odmotana olakšava se početak transkripcije, dok se uklanjanjem dodanih grupa inhibiše transkripcija.

Studije blizanaca ukazuju da oko jedna trećina monozigotnih blizanaca ima razlike u metilaciji i modifikaciji histona u zavisnosti od okruženja gde žive, na čega utiče aerozagađenje, ishrana, izloženost pesticidima, toksičnim materijama, stil života, fizička aktivnost, socijalna interakcija, izloženost stresu, psihosocijalno okruženje, emocije, psihološki uticaji, percepcija okoline i drugo (4,5).

DNK metilacija:

DNK metilacija može da deluje na proces transkripcije direktno, ometanjem vezivanja transkripcionih faktora i DNK, a može imati i indirektan uticaj, izmenom strukture hromatina čime će se sprečiti dalji tok transkripcije. Proces je povezan s genskom ekspresijom, genetskim imprintingom, inaktivacijom X kromozoma, razvojem tumora i pojavom drugih oboljenja kao i sa određivanjem strukture hromozoma. Imprinti koji su u somatskim ćelijama izmenjeni održavaju se tokom razvoja, dok se imprinti u polnim ćelijama brišu i zatim ponovo formiraju. Brisanje imprinta odnosi se na brisanje već postojećeg obrasca metilacije DNK i potom utiskivanjem novog, nasleđenog od roditelja. Nakon oplodnje, dolazi do metilacije parova citozina i gvanina u ćelijama, gde će određeni geni biti ekspresivani.

Metilacijom DNK dodaje se metil grupa na peti ugljenikov atom citozina. Proces se događa na mestima gde se parovi gvanina i citozna nalaze u velikom broju. Takva područja se nazivaju CpG ostrvca koja su najčešće lokalizovana na mestima promotora gena. Nivo metilacije i acetilacije u regijama promotora gena je indikator genetičke aktivnosti. Metilacija DNK utiče na inaktivaciju gena. Procesi modifikacije hromatinskih proteina su dinamični i reverzibilni. Metilacija DNK je važna zbog normalnog razvoja ćelije i održavanja ćelija tokom diferencijacije. Metilirani citozin može imati dvojako delovanje na vezujuće proteine, što može sprečiti njihovo vezivanje za DNK molekul, dok u drugom slučaju može podstaći njihovo vezivanje na DNK. Step i brzina metilacije se razlikuju zavisno od razvojnog stadijuma. Posledica metilacije je inhibisanje transkripcije sprečavanjem vezivanja transkripcijskih faktora na DNK ili olakšavanje vezivanja proteina koji inhibišu transkripciju.

Formiranje kompaktnog hromatina tokom tih procesa onemogućuje vezivanje transkripcijskih faktora i sprečava ekspresiju gena. **Ukoliko je promotor metilisan, gen je „utišan“ – inaktivan, a ukoliko je promotor nemetilisan –**

gen je aktivan. Kada postoji metilacija DNK tada je gen neaktivan. Proces metilacije je reverzibilan. Metilacija je regulisana enzimima: metilaza i demetilaza. Geni nisu u svakom momentu aktivni u svim tkivima. Npr. u ćelijama trofoblasta koje se prve diferenciraju (što omogućava implantaciju ploda) dolazi do metilacije, a potom i u ostalim ćelijama embriona (3-5).

Nekodirajuća RNK:

Uloga nekodirajuće RNK (RNK koja ne prolazi proces translacije u protein) ima ulogu u genskoj ekspresiji. Svaka mikroRNK je komplementarna sa specifičnom informacionom RNK. Kratke mikro RNK posttranskripcijski vezuju 3' regione koji nisu prošli proces translacije i indukuju degradaciju enzima i preveniraju translaciju. Dugačke nekodirajuće RNK imaju interakciju sa hromatinom, regulišu modifikaciju histona i strukturnu transformaciju koja razdvaja heterohromatin (transkripciono inaktivan DNK) od euhromatina (transkripciono aktivan DNK). Nekodirajuće RNK reguju na spoljašnje činioce.

Imprinting geni:

Imprinting geni su funkcionalno haploidni. Nisu podložni Mendelovom načinu nasleđivanja. Aleli se nasleđuju od oca i majke. Da bi jedan od roditeljskih alela bio ekspresivan, neophodno je odvijanje više procesa. Prvi proces je markiranje, odnosno imprintovanje roditeljskih hromozoma, koje se odvija za vreme gametogeneze ili pre nastanka jedra, dok su roditeljski hromozomi još odvojeni. Drugi proces odnosi se na održivost imprinta koji se pojavio. Treći proces je prepoznavanje imprinta, što rezultira monoalelnom ekspresijom. Poslednji proces koji je specifičan za polne ćelije je brisanje i ponovno utiskivanje imprinta. U slučaju izostanka jednog od koraka javljaju se poremećaji i različita oboljenja.

Faktori koji imaju uticaja na epigenetičke markere su:

- Ishrana predaka
- Hipoksija
- Lekovi (npr. prenatalna izloženost valproatu)
- Psihološka trauma (posttraumatski stres, depresija, psihosocijalna deprivacija, status poslovne sfere, ekonomski status)
- Astma (uključujući alergijsku formu bolesti)
- Maternalni dijabetes
- Izloženost bisfenolu A (iz plastike)
- Maternalna izloženost duvanskom dimu
- Maternalni habitus, dob majke, veličina placente
- Fizička aktivnost
- Konzumiranje alkohola i narkotika

Epigenetički faktori koji se odražavaju i u adultnom dobu:

- Porodajna masa u odnosu na gestacijsku dob, maternalna telesna masa tokom trudnoće
- Indeks telesne mase majke
- Veličina placente

- Porođajna težina i dužina
- Prenatalna ekspozicija
- Maternalna oboljenja
- Hipertenzija, preeklampsija, dijabetes majke, HELLP sindrom.

Očekuje se da lista poznatih faktora koji doprinose izmeni epigenoma bude nadograđena. Primenljivost znanja genetike u preventivnoj pedijatriji je od ogromnog značaja.

Poznavanje mehanizama koji dovode do metilacije može primenama prevencije uticati da se epigenom reprogramira i da se pojava bolesti odloži ili se uopšte ne ispolji. Važan je uticaj na jajne ćelije ženskog fetusa, obzirom da su sve jajne ćelije ženskog fetusa prisutne u uterusu majke.

Biomedicinski potpomognuta oplodnja je povezana sa izmenama epigenetičkih faktora za sledeća oboljenja: Angelmanov sindrom, Beckwith-Wiedemannov sindrom, maternalni hipometilacijski sindrom, retinoblastom, Silver-Russell sindrom.

Genetički sindromi koji mogu imati epigenetičku etiologiju: spektum autističnog poremećaja, CHARGE asocijacija, sindrom fragilnog X hromozoma, maternalna duplikacija 15q11-13; metabolički sindrom, Prader-Willi sindrom, Rett sindrom, Turnerov sindrom (1, 5-8).

Epigenetičko nasleđivanje

Postoji velika zainteresovanost za epigenetička istraživanja u svim oblastima medicine, a naročito u preventivnoj medicini, jer je uočena povezanost epigenetike sa poremećajima i oboljenjima kao što su gojaznost, insulinska rezistencija, kardiovaskularna oboljenja, neurodegenerativna oboljenja, imunološka oboljenja, kao i sa procesom starenja i oboljevanjem od malignih bolesti.

Kako epigenetičke modifikacije nastaju interakcijom epigenoma i genoma uticajem spoljašnjih i/ili unutrašnjih sredinskih faktora i mogu imati sposobnost da menjaju ekspresiju gena, epigenetičke modifikacije se razmatraju kao važan mehanizam u razjašnjavanju nepoznate etiologije mnogih oboljenja.

Epigenetičke promene se mogu preneti na potomstvo ukoliko postoje promene u polnim ćelijama (spermatozoidima i oocitama). Većina epigenetičkih promena se poništava u procesu reprogramiranja tj. briše se pri oplodnji, i dozvoljava da ćelije fetusa „započnu novi početak“ i naprave svoje epigenetičke modifikacije. Smatra se da pojedine epigenetičke promene mogu izbeći proces reprogramiranja i da se mogu preneti na naredne generacije (oko 1% gena). Spoljašnji faktori poput ishrane majke pre začeća i način života mogu imati uticaja na buduće potomstvo.

Epigenetičke promene su reverzibilne, jer nema primarnog oštećenja DNK sekvence ili promena na hromozomima, što pruža velike mogućnosti za osmišljavanje strategije

prevencije (npr. promena načina života) i samim tim primena tzv. epigenetičke terapije.

Da bi se analiziralo epigenetičko nasleđivanje, epigenetičke promene se moraju posmatrati kroz četiri generacije. Kod trudnice, u isto vreme, istim uslovima okruženja (ishrana, hormoni, toksini, stres i dr.) direktno su izložene tri generacije: majka, fetus i reproduktivne ćelije fetusa. Epigenetički uticaji koji se prenose u četvrtu generaciju se mogu razmatrati kao nasleđeni a ne kao uticaji nastali direktnim izlaganjem spoljnjim činiocima (3-8).

Ishrana i epigenetičke modifikacije

Ishrana može da modifikuje ekspresiju gena. Uticaj ishrane pre začeća i tokom intrauterinog perioda može dovesti do epigenetičkih modifikacija i kasnijeg rizika od razvoja hroničnih poremećaja kao što su metabolički sindrom i drugi poremećaji metabolizma. **Visok nivo glikemije trudnice** može pokrenuti epigenetičke modifikacije DNK fetusa, i povećati verovatnoću da će potomak takođe razviti gestacijski dijabetes tokom trudnoće u reproduktivnoj dobi. Metabolički sindrom je jedan od rastućih problema, a posledice metaboličkog sindroma i moguće komplikacija su u porastu. Lečenje komplikacija metaboličkog sindroma utiče na porast materijalnih troškova i pogoršanje kvaliteta života.

Smatra se da prenatalno izlaganje trudnice gladovanju može da utiče na povećanje rizika za oboljevanje od dijabetesa u odrasloj dobi i da su za to odgovorni epigenetički mehanizmi koji mogu dovesti do izmene ekspresije gena fetusa, na način, da promene mogu naslediti i njegovi potomci. Ishrana majke tokom trudnoće i ishrana deteta tokom uzrasta odojčeta može imati uticaja na epigenom koji će se odraziti u odrasloj dobi. U odrasloj dobi, ishrana deficitarna sastojcima koji sadrže metil grupu dovodi do smanjenja metilacije DNK, ali su promene reverzibilne kada se u ishranu ponovo uvedu sastojci koji sadrže metil grupu.

Ključne hranljive materije za buduće potomstvo iz kojih se izdvajaju metil grupe i vezuju za DNK su: folati, vitamini B2, B6 i B12, holin i S adenzil metionin, jer učestvuju u metabolizmu metionina. Ishrana oskudna folatima i holinu pre i/ili posle rođenja dovodi do hipometilacije određenih regija genoma. Ishrana bogata sastojcima koji sadrže metionin može rapidno da ošteti ekspresiju gena, naročito tokom ranog razvoja kada se prvi put uspostavlja epigenom. Hemijske materije i aditivi koji se unose hranom takođe mogu modifikovati epigenom. Npr. dokazani su štetni efekti Bisfenola A koji se primenjuje u izradi polikarbonatne plastike.

Smatra se da na epigenom potomstva ima uticaja ne samo ishrana majke već i ishrana oca. Istraživanja su pokazala da na životni vek i pojavu oboljenja poput dijabetesa, gojaznosti i kardiovaskularnih oboljenja mogu imati epigenetički uticaji njihovih predaka. Na životni vek može da utiče ishrana

predaka i dostupnost hrane u uzrastu od devet do dvanaest godina. Nestašica hrane kod dede u navedenoj dobi je povezana sa produženim životnim vekom unuka. Obilje hrane, s druge strane, može biti povezana sa znatno skraćenim životnim vekom unučadi, kao posledica dijabetesa ili srčanih oboljenja. Nije objašnjeno zašto je period od devete do dvanaeste godine „kritično razdoblje“ za „pamćenje“ informacije vezane za spoljnu sredinu koje se prenose na sledeće generacije.

Životnim stilom i načinom ishrane može se uticati na procese metilacije koji se mogu preneti i na naredne generacije. Supstancije *genistein* iz semenki soje i epigalokatehin-3-galat iz zelenog čaja utiču na to da se ponovo aktiviraju tumor supresorski geni koji sprečavaju nastanak maligniteta (ali im je delovanje onemogućeno „blokadama očitavanja“).

Spoljašnji uticaji uključujući i faktore rizika utiču na epigenom i na subkliničko ispoljavanje bolesti a potom i na kliničke manifestacije bolesti. **Nutrigenomika** se intenzivno razvija kako bi se bolje razumela povezanost između ishrane i epigenoma i kako bi saznanja imala preventivnu i kliničku primenu. Mapiranje varijacija genoma daje mogućnost identifikacije **personalizovanih potreba**, a analiza **epigenoma** pruža mogućnosti identifikacije **profila personalizovanog epigenoma**. Personalizovani epigenom može pružiti informacije o tome kako da se sprovodi dijeta pojedinca, prema individualnim načinima metilacije, te da se individualno dizajnira **personalizovan plan ishrane**, što otvara mogućnost da se načinom ishrane i životnim stilom utiče na procese metilacije, i da se zatim takve modifikacije prenesu i na naredne generacije (6-14).

Epigenetika i oboljevanje

Kardiovaskularna oboljenja su povezana sa epigenetičkim modifikacijama i različite epigenetičke modifikacije mogu da utiču na progresiju procesa aterogeneze. Važni faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja su hiperholesterolemija, gojaznost, hiperhomocistinemija, povišena glikemija i imaju uticaja na procese epigenetičkog reprogramiranja, utičući na diferencijaciju monocita i makrofaga u nastanku proaterogenih fenotipova. Kardiovaskularna oboljenja se često pojavljuju nakon prolongirane asimptomatske faze. Identifikacija epigenetičkih modifikatora je važna radi daljeg razvoja strategije prevencije.

Osobe sa kardiovaskularnim oboljenjem imaju sniženu metilaciju DNK u leukocitima periferne krvi. DNK metilacija je primarni regulator inflamacije, kontroliše funkciju leukocita koja je u vezi sa rizikom od kardiovaskularnog oboljenja. Snižena metilacija gena LINE-1 i Alu u leukocitima periferne krvi je prediktor ishemijske bolesti srca i infarkta. Visok nivo adenozil-homocisteina je u korelaciji sa hipometilacijom DNK i pojavom ateroskleroze i može dovesti do redukcije DNK metilacije u limfocitima periferne krvi. Ishrana bogata folatima i flavonoidima dovodi do izmene DNK metilacije i

inverzno je povezana sa rizikom od kardiovaskularnog oboljenja. Kardiovaskularna oboljenja pokazuju veću prevalenciju kod potomstva majki koje su gladovale tokom prvog trimestra trudnoće. Očev način ishrane tokom prepubertetskog perioda rasta i razvoja je povezan sa većim rizikom ranog kardiovaskularnog oboljenja i letaliteta kod njihovih unuka.

U leukocitima periferne krvi bolesnika sa hipertenzijom, dokazano je da postoji smanjenje celokupne genomske metilacije kao i hipermetilacija gena HSD (*3-beta (β)-hidroksisteroid dehidrogenaza*).

Osobe koje su prenatalno bile izložene smanjenom unosu hrane imaju potomke koji češće imaju prekomernu težinu, poremećaj homeostaze glukoze i povećan kardiovaskularni rizik u odrasloj dobi zbog hipometilacije IGF2 i gena INSIGF (*Insulin-indukovan gen protein*) i hipermetilaciju gena GNASAS (guanin nukleotid regulatorni protein), RNK gen MEG3 (*maternally expressed 3 (non-protein coding)*), IL10 (*interleukin 10*), protein kodirajući gen ABCA (*ATP-vezujući cassette, pod-familija A*) i LEP (*leptin*) (15-16).

Smatra se da epigenetika može da ima ulogu u razvoju pojedinih formi maligniteta, koje se odnose na nenasledne forme bolesti. Npr. epigenetičke promene koje „utišavaju“ tumor supresor gene, mogu dovesti do nekontrolisanog rasta ćelije. Takođe, epigenetičke promene koje „isključuju“ gene koji pomažu u **reparaciji oštećene DNK, dovode do povećanja grešaka u DNK**, koji ukoliko se uključe povećavaju rizik od malignog oboljenja.

Hipermetilacijom promotera gena dolazi do utišavanja reparatornih gena i njihove inaktivnosti što dovodi do mikrosatelitne nestabilnosti i povećane sklonosti pojavi mutacija.

Ishod i preživljavanje pacijenata obolelih od malignih bolesti zavisi u velikoj meri od rane dijagnostike malignih lezija i dostupnosti preventivnih mera. Epigenetičke promene se u sve većoj meri ispituju i kod različitih malignih bolesti. Npr. Epigenetička hipermetilacija promotora gena kao što su p16INK4a, BRCA1 i BRCA2, Era, RARβ2, APC, RASSF1A je povezana sa ranim fazama geneze tumora mlečne žlezde i može da se primeni za procenu rizika od karcinoma dojke. Kod pacijenata sa malignim oboljenjem pluća koji su pušači ili su izloženi duvanskom dimu moguće je registrovati hipermetilaciju gena p16INK4a i Mgmt, čak i nekoliko godina pre kliničkih manifestacija karcinoma. Kod muškaraca sa karcinomom prostate postoji hipermetilacija gena GSTP1 zajedno sa promenama u nivou metilacije LINE-1 i Sat2. Kod osoba sa karcinomom debelog creva opisuje se hipermetilacija gena hMLH1 i Mgmt na mestima gde će se razviti karcinom debelog creva. Na ove epigenetičke promene mogu imati uticaja činioci kao što su ksenoestrogeni, folati i vitamini.

Otkrivanje epigenetičkih promena može pomoći u ranoj detekciji malignog oboljenja i u određivanju osetljivosti malignog oboljenja na primenu terapije (17).

Epigenom ima važnu ulogu u pojavi ili izostanku psihičkih oboljenja. Nepovoljni međuljudski odnosi, stil života zasnovan na štetnim navikama, dugotrajna teška psihička stanja, napetost, anksioznost, zabrinutost, stres mogu dovesti do epigenetičkih modifikacija koje će aktivirati ili suprimirati gene i dovesti do pojave oboljenja. Osobe koje su depresivne i koje izvrše suicid kao i osobe koje su zanemarivane, zlostavljane i bile pod psihosocijalnom deprivacijom u detinjstvu imaju u mozgu povišenu metilaciju određenih regija genoma u odnosu na osobe koje su zdrave (18).

Epigenetika i starenje

Starenje je individualno predodređeno, multifaktorskim činiocima. Geni povezani sa starenjem se nazivaju **gerontogeni**, koji ukoliko su prekomerno ekspresivani ili imaju mutaciju produžuju životni vek. Gerontogeni su klasifikovani u regulatore dužine života, medijatore, efektore, gene uključene u funkcije mitohondrija i gene regulatore ćelijskog starenja i apoptoze. Većina gena koji su uključeni u regulaciju dugovečnosti su međusobno veoma povezani i takođe su povezani i sa odgovorom na stres. Identifikovani su pojedini genetički i epigenetički mehanizmi koji imaju pozitivan uticaj na dugovečnost. Većina gena povezanih sa procesom starenja i dugovečnošću učestvuje i u drugim biološkim procesima.

Većina gena uključenih u procese starenja su geni koji pokazuju promene pod uticajem stresa. Izloženost akutnom ili hroničnom stresu iscrpljuje odbrambene mehanizme i stoga ubrzava starenje. **Umereni stres indukuje „program dugovečnosti“ stimulacijom ekspresije gena dugovečnosti i unapređuje prevenciju ili eliminaciju grešaka, uključujući nove i spontane mutacije.**

Iako se DNK ne menja starenjem, metabolizam čoveka se menja. U različitim periodima života se aktiviraju različiti geni. Različiti vremenski momenat ekspresije gena kontroliše rast, razvoj, polnu zrelost i starenje.

Epigenetičko stanje DNK čoveka je ekvivalent biološkom satu individue. Epigenetika je s jedne strane i postala atraktivna zbog istraživanja faktora koji utiču na procese starenja, jer je proces starenja aktivan proces (5, 17).

Procenat gena koji su u nekom trenutku neaktivni iznosi oko 80-90%. Izbor koji su geni ekspresivani se menja od momenta do momenta putem specijalizovanih molekula promotera ili inhibitora kao odgovor na kompleksnu mrežu hemijskih reakcija i nervnih impulsa (5,17, 19,20).

Zaključak

Najveći potencijal epigenetike u preventivnoj medicini je u tome što su epigenetičke promene fleksibilne i reverzibilne.

DNK sekvenca je statična, ali su epigenetičke promene dinamične.

Intervencije u oblasti preventivne pedijatrije se sastoje u tome da se prevencijom i promovisanjem zdravih životnih stilova podstakne epigenom svake osobe u osetljivoj fazi razvoja (u dečijem uzrastu) da funkcioniše u korist pojedinca. Epigenetički markeri mogu biti modifikovani. Najveći potencijal preventivne epigenetike je u tome što su epigenetičke informacije fleksibilne. DNK sekvenca je statična, iako rizik od oboljevanja može biti zavisn od prisustva DNK varijanti. Intervencije koje menjaju DNK sekvencu nisu u dogledno vreme izvesne, epigenetički markeri, s druge strane mogu biti modifikovani. Proučavanjem uticaja spoljne sredine kao što su ishrana, hemikalije, socijalno okruženje, uticaj na gensku ekspresiju, mogu se razviti terapijski programi reprogramiranja genoma od genoma sklonom oboljevanju ka zdravijem dečijem razvoju i programiranjem epigenoma u kom je podstaknut zdrav razvoj dece.

Epigenetika je genomski činilac koji treba da bude prepoznat i sa stanovišta ličnog zdravlja i sa stanovišta javnog zdravlja.

Epigenetika je u međusobnoj interakciji sa genomikom, proteomikom, metabolomikom, ineraktomikom. Epigenetičkim uticajem može se menjati ekspresija gena tj. može se uticati na gene u pozitivnom ili negativnom smislu. Kontinuiranim unapređenjem znanja iz epigenetike može se doprineti prevenciji brojnih oboljenja i izbeći pojedini faktora rizika koji se uticajem spoljnjih činilaca mogu prevenirati, te se mogu ublažiti i odložiti manifestacije oboljenja, i samim tim može se pozitivno uticati na kvalitet života i produženje kvalitetno provedenog životnog veka.

Literatura

1. Inbar-Feigenberg M, Choufani S, Butcher DT, Roifman M, Weksberg R. Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):607-15. doi: 10.1016/j.fertnstert. 2013. 01. 117. PMID:23357459.
2. Wright R, Saul RA. Epigenetics and primary care. *Pediatrics*. 2013 Dec;132(Suppl 3):S216-23. doi: 10.1542/peds.2013-1032F. PMID: 24298130.
3. Duarte JD. Epigenetics primer: why the clinician should care about epigenetics. *Pharmacotherapy*.2013;33(12):1362-8. doi: 10.1002/phar.1325. PMID: 23864439.
4. Lim JP, Brunet A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends in Genetics* 2013;29(3): 176-186. doi: 10.1016/j.tig.2012.12.008. PMID: 23410786.
5. Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, Flory JD, Bierer LM, Meaney MJ. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* 2014;171(8):872-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121571. PMID: 24832930
6. Attig L, Gabory A, Junien C. Early nutrition and epigenetic programming: chasing shadows. *Curr Opin Clin Nutr Metab*

- Care 2010;13(3):284-93. doi: 10.1097/MCO.0b013e328338aa61. PMID: 20375884.
7. Cao-Lei L, De Rooij SR, King S, Matthews SG, Metz GAS, Roseboom TJ, Szyf M. Prenatal Stress and Epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; S0149-7634(16)30726-6. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.016. PMID:28528960.
 8. Girchenko P, Lahti J, Czamara D, Knight AK, Jones MJ, Suarez A, Hämäläinen E, Kajantie E, Laivuori H, Villa PM, Reynolds RM, Kobor MS, Smith AK, Binder EB, Räikkönen K. Associations between maternal risk factors of adverse pregnancy and birth outcomes and the offspring epigenetic clock of gestational age at birth. *Clin Epigenetics* 2017; 9:49. doi: 10.1186/s13148-017-0349-z. PMID: 28503212.
 9. Choi SW, Claycombe KJ, Martinez JA, Friso S, Schalinske KL. Nutritional Epigenomics: A Portal to Disease Prevention. *Adv Nutr* 2013;4(5):530–532. doi: 10.3945/an.113.004168. PMCID: PMC4311512.
 10. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *Int J Mol Sci* 2017;19(5). doi: 10.3390/ijms18051093. PMID: 28534818.
 11. Thaler L, Steiger H. Eating Disorders and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol* 2017;978:93-103. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1_5. PMID:28523542.
 12. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martinez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives *Mol Aspects Med* 2013;34(4):782-812. doi: 10.1016/j.mam.2012.06.010 PMID: 22771541
 13. Bays H, Scinta W. Adiposopathy and epigenetics: an introduction to obesity as a transgenerational disease. *Current Medical Research and Opinion* 2015; 31(11): 2059-69. doi: 10.1185/03007995.2015.1087983. PMID:26331354.
 14. Monte E, Fischer MA, Vondriska TM. Epigenomic Disruption of Cardiovascular Care: What It Will Take. *Circ Res* 2017;26;120(11):1692-1693. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311072. PMID:28546346.
 15. Kurotsu S, Suzuki T, Ieda M. Direct Reprogramming, Epigenetics, and Cardiac Regeneration. *J Card Fail* 2017; S1071-9164(17)30147-1. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.05.009. PMID:28529134.
 16. Kinnaird A, Michelakis D. Metabolic modulation of cancer: a new frontier with great translational potential. *J Mol Med* 2015;93(2):127–142. doi:10.1007/s00109-014-1250-2. PMID:25586106
 17. López-León M, Goya RG. The Emerging View of Aging as a Reversible Epigenetic Process. *Gerontology* 2017. doi: 10.1159/000477209. PMID: 28538216.
 18. Bartlett AA, Singh R, Hunter RG. Anxiety and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol* 2017;978:145-166. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1_8. PMID:28523545.
 19. Holder LB, Haque MM, Skinner MK. Machine Learning for Epigenetics and Future Medical Applications. *Epigenetics* 2017. doi: 10.1080/15592294.2017.1329068. PMID:28524769.
 20. D'Urso A, Brickner JH. Mechanisms of epigenetic memory. *Trends Genet*. 2014 Jun; 30(6): 230–236. doi: 10.1016/j.tig.2014.04.004. PMID:24780085.
-
- Primljeno/Received: 23.60.2017.
Prihvaćeno/Accepted: 05.09.2017.
-

Correspondence to:

Doc. dr Ivana Kavečan
Medical Faculty, University of Novi Sad
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine
Hajduk Veljkova 3
21000 Novi Sad, Srbija
tel. +381 63 580 552; fax: +381 21 4722960
email: IVANA.KAVECAN@mf.uns.ac.rs
