

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Επιγενετική - Νευροεπιγενετική**Κ.Ι. Μοίρας****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η επιγενετική διαχειρίζεται με κατάλληλους μηχανισμούς και συνεργασίες τις γονιδιακές εκφράσεις χωρίς μεταβολή της αλληλουχίας του DNA. Ανάλογα με τα πλαίσια λειτουργίας του κάθε κυττάρου και τις εκάστοτε ανάγκες επιλέγονται ποια γονίδια θα είναι ενεργά και ποια σε μόνιμη ή περιοδική αναστολή.

Κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί αφορούν τη μεθυλίωση του DNA, τις διασυνδέσεις των δομικών μονάδων των ιστονών και αναδιαμόρφωση της χρωματίνης. Με παλίνδρομη συνεργασία αλλά και αυτοτελώς συμμετέχουν τα μικρά mRNA και μεγαλομοριακά RNA (LncRNA) από τις μη κωδικοποιούσες (nc) περιοχές του DNA. Ιδιαίτερη σημαντική και συχνά απαραίτητη είναι η συνεργασία με πολυπαραγοντικούς και πρωτεϊνικούς συνδυασμούς.

Σε κάθε κυτταρική διαίρεση διατηρείται η ταυτότητα και ο διαμορφούμενος χαρακτηριστικός για κάθε κύτταρο λειτουργικός φαινότυπος, το επιγένωμα που συγκεντρώνει όλες τις γενετικές εξατομικεύσεις αλλά και επιγενετικές προσαρμογές κατά τη διάρκεια της ζωής.

Επιγενετικές προσαρμογές για την κάλυψη ειδικών αναγκών συνοδεύουν τη γοναδογένεση, την εμβρυογένεση, τη διαφοροποίηση των κυττάρων αλλά και κάθε ανάγκη για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού σε έκτακτες ειδικές καταστάσεις. Χαρακτηριστικές είναι οι προσαρμογές στις παλίνδρομες διακυμάνσεις που συνοδεύουν τον 24ωρο (ημερονύκτιο) βιολογικό κύκλο.

Επιγενετικές δυσλειτουργίες και μονιμοποίηση αποκλίσεων από αναπροσαρμογές που συνοδεύουν ακραίες συνθήκες ζωής δυνητικά κληρονομούνται και σε συνδυασμό με γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού παθολογιών.

Πειραματικά και κλινικά δεδομένα αλλά και νεκροτομικά ευρήματα διασυνδέουν την επιγενετική συμμετοχή με νοσήματα μεταβολισμού, νευροψυχιατρικές νόσους αλλά και για πολλές λειτουργικές αποκλίσεις από το φυσιολογικό.

Η ανταγωνιστική αντιμετώπιση των υπεύθυνων επιγενετικών εν-

ζυμικών αποκλίσεων για θεραπευτικές εφαρμογές αποτελεί διεθνή ερευνητικό στόχο. Θεραπευτική αγωγή με αναστολέα αποακετυλιώσεων εφαρμόζεται ήδη σε ορισμένο τύπο νεοπλασίας. Οι ελπίδες για ευρύτερες εφαρμογές είναι πολλές (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2011, 58(1):21-28**).

Λέξεις Κλειδιά: Γενετική-Επιγενετική, γονιδιακή ρύθμιση, μηχανισμοί, επιγένωμα, σύμπλοκες Νόσοι

Genetics-Epigenetics

K.I. Miras

(**Ann Clin Paediatr 2011, 58(1):21-28**)

Epigenetics refers to the regulation of gene expressions without altering the DNA sequence. Epigenetic mechanisms adapt the cells of the organism to environmental signals and regulate all biological processes including genome reprogramming, early embryogenesis cell differentiation and development, homeostasis and plasticity of the CNS. X-chromosome inactivation and imprinting are main epigenetic activities.

The main Epigenetic mechanisms are:

- a) DNA methylations
- b) Post-translational modifications of histones and chromatin remodeling
- c) The interplay with ncRNA and combinational connections with regulatory proteins complex and multifunctional agents.

Epigenetic dysregulation at least partly is responsible for a number of diseases in connection with genetic predisposing variants (complex diseases). Epigenetic dysregulation early in life plays a role in individual changes in human behavior and later on a set of neurological dysfunctions and diseases. Experimental (rodents) data and post mortem brain examination of patients with neuropsychological diseases show stable molecular adaptations that reflect epigenetic involvement.

Since epigenetic marks and alterations are potentially reversible. Current research focuses on epigenetic antagonistic therapies in a wide range of related diseases.

Encouraging data are already known for cancer.

Key words: Genetics-Epigenetics, genes regulation, mechanisms, epigenoma, complex diseases.

Η επιγενετική διαχειρίζεται με κατάλληλους μηχανισμούς τις γονιδιακές εκφράσεις χωρίς μεταβολή της αλληλουχίας του DNA και συνδέεται με τις προοπτικές εξέλιξης στη Διάγνωση και Θεραπευτική¹.

Χαρακτηριστικές είναι οι επιγενετικές παρεμβάσεις στην εμβρυογένεση όπου έδωσε σημαντικές πληροφορίες για πολλά αδιευκρίνιστα στη νευρογένεση (νευροεπιγενετική) και τη λειτουργική ανταπόκριση των νευρικών κυττάρων (διανόηση, μνήμη).

Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από κλασσικά πειράματα σε διαγονικά εξομοιωμένα μοντέλα πειραματόζων, νεκροτομικά ευρήματα αλλά και από ορισμένες κλινικές παρατηρήσεις και εφαρμογές. Οι πιθανότητες αξιοποίησής τους για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς στόχους είναι αισιόδοξες.

Από τα 22.000 έως 30.000 γονίδια που αναφέρεται ότι διαθέτει κάθε κύτταρο του οργανισμού μεγάλο μέρος από αυτά είναι σε μόνιμη ή περιστασιακή αναστολή. Η επιλογή των ενεργών γονιδίων για κάθε κύτταρο αλλά και η σχέση προς τα ανασταλμένα διαφέρει ανάλογα με την εξειδίκευση (διαφορετική στον εγκέφαλο από το ήπαρ) αλλά και τις εκάστοτε λειτουργικές ανάγκες. Διακυμαίνεται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια του 24ωρου βιολογικού κύκλου (Circadian Clock) ακολουθώντας ειδικούς επιγενετικούς παλίνδρομους προγραμματισμούς και συνεργασίες². Στην επιγενετική συνεργασία με τον υπερχιασματικό πυρήνα (βασικό βηματοδότη-ρυθμιστή του κύκλου) και τους περιφερειακούς βηματοδότες υπάρχουν ακόμη πολλά αδιευκρίνιστα που ερευνώνται. Η δυνατότητα παρεμβάσεων πρωτεϊνών των γονιδίων του κύκλου (Clock) στους επιγενετικούς μηχανισμούς και διαμόρφωση ειδικών προγραμμάτων συνεργασίας μελετάται³ με τη συμμετοχή και της σιρτουίνης 1 (Sirt 1), διαχειριστή της ενεργειακής δυναμικής των κυττάρων (η Sirt 1 έχει αποακετυλιωτική ιδιότητα και η ουσιαστική συμμετοχή της στον ημερονύκτιο (24h) βιολογικό κύκλο όπως και της πρωτεΐνης του κύκλου Clock με ιδιότητα ακετυλοτρανσφεράσης προβάλλουν τη συμμετοχή των επιγενετικών μηχανισμών στη λειτουργία του κύκλου⁷).

Ανάλογα με το πρόγραμμα, τους κατάλληλους μηχανισμούς και συνεργασίες, η επιγενετική μνημκώδικας διαχειρίζεται το γενετικό δυναμικό (DNA) και καθορίζει ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες και τα πλαίσια λειτουργίας κάθε κυττάρου ποια γονίδια θα είναι ενεργά και ποια σε αναστολή. Σε κάθε κυτταρική διαίρεση διατηρείται η ταυτότητα και ο χαρακτηριστικός για κάθε κύτταρο λειτουργικός φαινότυπος, το επιγένωμα, που συγκεντρώνει όλες τις εξατομικευμένες γενετικές αποκλίσεις αλλά και τις επιγενετικές προσαρμογές⁴.

Οι περισσότερο μελετημένοι επιγενετικοί μηχανισμοί αφορούν τη μεθυλίωση του ενεργοποιητή

(promoter) της κυτοσίνης στις νησίδες CpG του DNA, τις διασυνδέσεις στις δομικές μονάδες (8μερή) των ιστονών⁵. Τα μικρά mRNA και μεγαλομοριακά RNA (LncRNA) από τις μη κωδικοποιούσες (nc) περιοχές του DNA συμμετέχουν ενεργά στους μηχανισμούς.

Η αποτελεσματικότητα των επιγενετικών μηχανισμών στηρίζεται στην ενορχηστρωμένη συνεργασία με πολυπαραγοντικούς και άλλους πρωτεϊνικούς παράγοντες όπως Polycomb, Trithorax, Zinc Finger, Rits κ.ά. καθώς και με την οικογένεια των επιγενετικών παραγόντων MBD-MeCP που συμβάλλει στη ρύθμιση πολλών δραστηριοτήτων των νευρικών κυττάρων. Μετάλλαξη ή υποβάθμιση των MeCP2 (Μεθυλιούσα CpG- πρωτεΐνη) εκτός των άλλων οδηγεί και στο σύνδρομο Rett⁶. Η απουσία ή μετάλλαξη των ενζύμων και των παραγόντων που συμμετέχουν στις επιγενετικές διαδικασίες είναι ασύμβατη με τη ζωή.

Η μεθυλίωση της κυτοσίνης στις νησίδες CpG συμβάλλει ουσιαστικά στη διαμόρφωση της γονιδιακής έκφρασης και τον επιγενετικό προγραμματισμό. Ανάλογα με το διασυνδεόμενο πολυπαραγοντικό πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που συμμετέχει έχουμε γονιδιακή ενεργοποίηση ή αναστολή. Η παρουσία και η εντόπιση των νησίδων όπως και η δραστηριότητα των αναγκαίων ενζύμων (μεθυλοτρανσφεράσες και απομεθυλάσες) διαφέρει για κάθε ιστό και όργανο⁸. Η συγκέντρωση τους σε συνεργασία και με άλλους παράγοντες είναι αυξημένη στο ΚΝΣ και συνδέεται με τη φυσιοπαθολογία του ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο⁹. Με την εξέλιξη της ζωής παρατηρούνται διαφοροποιήσεις και περιορισμός των μεθυλώσεων κατά το γήρας¹⁰. Παθολογική αύξηση των μεθυλώσεων συνοδεύει και διάφορες παθολογίες¹¹ (υπερμεθυλώσεις σε αναπτυξιακά γονίδια (DNA εγγραφές) παρατηρούνται σε έμβρυα από αποβολές και πρόωρους τοκετούς και αξιολογούνται συγκριτικά κατά περίπτωση¹³).

Σημαντικό επιγενετικό μηχανισμό για τη διαχείριση της γονιδιακής έκφρασης αποτελούν οι εναλλακτικές συνδέσεις και αποσυνδέσεις των μέθυλο, ακέτυλο, φώσφορο, ουμπίκνιο κ.ά. ομάδων με αμινοξέα στις ουρές των ιστονών, δομικών μονάδων της χρωματίνης και φορέα της επιγενετικής μνήμης¹². Οι αντιδράσεις καταλύονται από αντίστοιχα ένζυμα που δραστηριοποιούνται και εκτός της χρωματίνης σε μεταγραφικούς παράγοντες³. Ανάλογα με την επιλογή των ομάδων, τους συνδυασμούς, την ιστόνη (H1-H4) και το αμινοξύ της ουράς, δημιουργούνται συνθήκες ειδικής τοπικής συσπείρωσης της χρωματίνης που οδηγεί σε συγκεκριμένη χαρα-

κτηριστική γονιδιακή έκφραση¹⁴. Η συσχέτιση του τύπου διασύνδεσης των ιστονών σε συνεργασία με όλους τους πολυπαραγοντικούς επιγενετικούς μηχανισμούς για συγκεκριμένη συσπείρωση της χρωματίνης και αντίστοιχη γονιδιακή έκφραση αναφερόταν παλαιότερα ως κώδικας των ιστονών. Η πολυπαραγοντική επιγενετική διαδικασία προβάλλει τη χαρακτηριστική διαμόρφωση της χρωματίνης σε κάθε μήνυμα και τη δυνατότητα διαχρονικής μνήμης που ενσωματώνεται στο επιγένωμα.

Η συμμετοχή των ncRNA (mi και Lnc) στις επιγενετικές συνεργασίες και παρεμβάσεις αλλά και η αυτόνομη ενισχύεται συνεχώς με νέα δεδομένα ιδιαίτερα για τα μεγαλομοριακά (LncRNA) στο ΚΝΣ¹⁵. Ειδικότερα αναφέρεται η επιγενετική, συμμετοχή και διασύνδεση του miRNA στη διαμόρφωση της χρωματίνης στον ημερονύκτιο βιολογικό κύκλο¹⁶, στη νευρογένεση, τη νευρωνική ομοιόσταση, και πλαστικότητα¹⁷. Τα μεγαλομοριακά RNA (LncRNA) συμβάλλουν επίσης και στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης στην αντιμετώπιση του Stress, και στην επιλογή και αδρανοποίηση του επιπλέον χρωμοσώματος Χ¹⁸. Για την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης αναφέρονται επίσης και άλλοι μηχανισμοί που οδηγούν σε διαφοροποίηση της δομής της όπως οι από το ATP εξαρτώμενοι και οι παραλλαγές ιστονών, αίτιο υπολειμματικής κληρονομικότητας¹⁹, αλλά και διάφοροι συνδυασμοί πολυπρωτεϊνικών συμπλεγμάτων (Polycomb κ.ά.). Η συμμετοχή των μηχανισμών αυτών στις φυσιολογικές επιγενετικές διαδικασίες του ανθρώπινου οργανισμού μελετάται.

Βασική δραστηριότητα των επιγενετικών ενζύμων και μηχανισμών είναι η εξισορρόπηση με γονιδιακές αναπροσαρμογές (μέσα σε φυσιολογικά πλαίσια) των εντάσεων των μεταβολικών υπερβάσεων από τον τρόπο ζωής και τις περιβαλλοντολογικές επιδράσεις²⁰. Τα πλαίσια της αναπροσαρμογής εξατομικεύονται ανάλογα και με την υφιστάμενη γενετική δυναμική. Έγκαιρη αλλαγή του τρόπου ζωής και συνθηκών του περιβάλλοντος μπορεί να επιβραδύνει ή να αναστείλει την εξέλιξη.

Οι υπερβάσεις της επιγενετικής αντισταθμιστικής προσαρμογής, αν δεν αντιμετωπισθούν έγκαιρα και μονιμοποιηθούν, μπορεί να οδηγήσουν με συνδυασμό γενετικής προδιάθεσης σε παθολογίες και νόσους διπλής αιτιολογίας (complex diseases). Συχνότερα αναφέρεται ο διαβήτης 2, το μεταβολικό σύνδρομο αλλά και η αρτηριοσκλήρυνση. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αυτοάνοσα όπως ο ερυθρηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.ά²¹, καθώς και νευροψυχιατρικές νόσοι σύνδρομα αλλά και νεοπλασίες. Ο τύπος και η σοβαρότητα της

παθογένειας εξαρτάται και από τις συνυπάρχουσες γενετικές επιβαρύνσεις, όπως από ενδεχόμενη δραστηριοποίηση αφανών (silent) μεταλλάξεων²².

Από τη μορφή, την έκταση και τη χρονιότητα της εξισορροπιστικής αναπροσαρμογής εξαρτάται και η μεταβολή του επιγενότυπου με ενδεχόμενη επιμετάλλαξη του φαινοτύπου. Χαρακτηριστικές είναι οι διαφορές του φαινοτύπου αλλά και των μεθυλιώσεων του DNA μεταξύ ομόζυγων διδύμων (όμοιο DNA) με την εξέλιξη της ηλικίας που εκφράζουν τις εξατομικευμένες επιγενετικές προσαρμογές²³ στον διάφορο τρόπο ζωής και τις εξωγενείς επιδράσεις²³. Η γονιδιακή εγγραφή της αναπροσαρμογής κληρονομείται υπό προϋποθέσεις μέσω μειωτικών και μιτωτικών διαδικασιών²⁴.

Η ανάπτυξη κατά την εμβρυογένεση εμβόλιμων εγγραφών στο DNA (imprinting) αποτελεί βασική επιγενετική δραστηριότητα²⁵. Η μονοαλληλική τους παρουσία αυξάνει τις πιθανότητες για μεταλλάξεις που οδηγούν όχι όμως συχνά²⁶ (1:12000) σε νευροψυχιατρικές και αναπτυξιακές νόσους και σύνδρομα του νεογνού όπως Angelman, Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann κ.ά. με περιορισμένη επιβίωση. Βάσει του γενετικού και επιγενετικού κώδικα, το πατρικό και το μητρικό γένωμα υφίσταται ευρύτατη απομεθυλίωση του DNA²⁷ (διαφοροποιημένη μεταξύ των δύο γενωμάτων) με στόχο την απομάκρυνση (όχι πάντα απόλυτη) των άχρηστων εγγραφών (imprinting). Ακολουθεί αναπρογραμματισμός με επαναμεθυλίωση βάσει του γενετικού και επιγενετικού κώδικα μνήμης και μετατροπή από ολοδύναμο (Totipotent) ζυγωτή σε πολυδύναμο (Pluripotent) για κάθε ιστό και λειτουργία²⁸.

Οι κατά τη διαδικασία της γονιμοποίησης ενσωματωθήσες με επιγενετικές διαδικασίες νέες εμβόλιμες εγγραφές προστατεύονται²⁹ από την απομεθυλίωση. Οι εγγραφές αυτές π.χ. Ig F2 είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του εμβρύου (πλακούντας) αλλά και του νηπίου.

Η ψυχική υγεία της μητέρας³⁰, η διατροφή της³¹ και ο τρόπος και οι συνθήκες ζωής όπως κάπνισμα, stress, οινόπνευμα και υπερεντάσεις κατά την κύηση επηρεάζουν αποδεδειγμένα την εξέλιξη του εμβρύου (καθυστέρηση αναπτύξεως)³² και την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος με διαχρονική επιβάρυνση πέρα από την αναπτυξιακή πρώτη παιδική ηλικία και συχνά με επιπτώσεις για το σύνολο της ζωής. Οι μεταγραφικοί παράγοντες της αναπτυξιακής νευρογένεσης αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης ελέγχονται με ιδιαίτερο αυστηρό προγραμματισμό (χρονοδιάγραμμα). Εφ' όσον δεν είναι άμεσα αναγκαίοι, παραμένουν σε αναστολή

και ενεργοποιούνται σταδιακά όταν η ανάπτυξη το απαιτεί. Η στοιχειώδης ανάπτυξη του εγκεφάλου στο έμβρυο (Νευροπώρος, Νευρική ταινία) διαμορφώνεται από νευροεπιθηλιακά κύτταρα και εξελίσσεται βραδύτερα από τους άλλους ιστούς και όργανα και ολοκληρώνεται μετά τη γέννηση κατά τη νηπιακή και πρώτη παιδική ηλικία³³.

Το επιγένωμα κάθε νευρικού κυττάρου έχει μία ιδιαίτερη δυναμική και ευελιξία αλλά και δυνατότητα προσαρμογής με συναπτική πλαστικότητα στις περίπλοκες διαδικασίες της επικοινωνίας, της διάνοσης και εμπέδωσης της μνήμης, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο³⁴. Σύμφωνα με τον νευροεπιγενετικό προγραμματισμό, η νευρογένεση θα διατηρηθεί σε κάποια έκταση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής και θα υποβαθμίζεται προοδευτικά κατά τη γήρανση. Δύο εστίες (φωλιές) νευρογένεσης διατηρούνται στον ενήλικα σε περιοχές ιππόκαμπου και οσφρητικού βολβού. Ανταποκρίνονται σε εσωτερικά μηνύματα (κυττοκίνες) αλλά και γενικότερα ερεθίσματα όπως η νοπτική ενεργοποίηση, η σωματική άσκηση αλλά και η κάλυψη επισκευαστικών αναγκών³⁵. Όταν δεν υπάρχει άμεση απαίτηση για αξιοποίηση, τα κύτταρα αυτά θα χαθούν. Κατά τη γεροντική ηλικία, τα διαθέσιμα νέα νευρικά κύτταρα αλλά και η συναπτική πλαστικότητα είναι περιορισμένα και η άμεση αξιοποίηση των νοπτικών λειτουργιών και επικοινωνίας είναι προϋπόθεση για τη στοιχειώδη διατήρησή τους.

Η ανάλυση της συμμετοχής των επιγενετικών μηχανισμών στη λειτουργικότητα του ΚΝΣ έδωσε πολλά νέα στοιχεία για τη μοριακή βάση στη δόμηση, τη λειτουργική εξέλιξη των νευρικών κυττάρων και τη δυναμική της χρωματίνης στην εμπέδωση της μνήμης³⁶. Επιγενετικές δυσλειτουργίες που οδηγούν σε αποακετυλίωση επηρεάζουν αρνητικά τη μνήμη με αναστολή των γονιδίων της συναπτικής πλαστικότητας³⁷. Η αναστολή της αποακετυλάσης σε εξομοιωμένα μοντέλα πειραματόζων αποκαθιστά τη μνήμη. Τα δεδομένα αυτά στηρίζουν τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες για επιλογή ειδικών αναστολέων της αποακετυλάσης για αποκατάσταση διαταραχών της μνήμης³⁸ (Η αυξημένη αποακετυλίωση και μεταβολή της ισορροπίας των ενζύμων HAT/HDAC εκφράζει επιγενετική δυσλειτουργία και συνδέεται με διάφορες παθογένειες. Ανάλογα με τη μοριακή βάση της πολυπαραγοντικής αποακετυλίωσης (18 ισόμορφα) σε κάθε επιμέρους παθογένεια διαφοροποιείται και ο ακριβής στόχος της αποακετυλιωτικής αναστολής⁴³).

Η επιγενετική διαχείριση της γονιδιακής αναπτυξιακής δραστηριότητας στο ΚΝΣ καθορίζει και

τη σεξουαλική διαφοροποίηση με ιδιαίτερη συμμετοχή της MeCP₂³⁹. Εξατομικευμένες αποκλίσεις από εσωτερικές και εξωτερικές επιδράσεις (stress) που διαφοροποιούνται και ως προς το γένος αντιρροπούνται με παράλληλη ενεργοποίηση του υποθαλάμο-υποφύσιο επινεφριδιακού άξονα⁴⁰. Με αντιρροπιστική επιγενετική παρέμβαση ελέγχεται η ευαισθησία των πυρηνικών υποδοχέων και η διαχείριση των ορμονικών μηνυμάτων⁴¹. Η παρατεταμένη αναστολή της αρρενοποιητικής δράσης της τεστοστερόνης όπως και η μεταβολή της συμπεριφοράς αποδίδεται (πειραματικά δεδομένα) σε αποακετυλιωτική επιγενετική παρέμβαση⁴². Δυσλειτουργίες και επιγενετικά προβλήματα στην ευαισθησία των πυρηνικών υποδοχέων μπορεί (πειραματικά δεδομένα) να οδηγήσουν και σε σεξουαλικό διμορφισμό⁴⁴.

Νεκροτομιακά ευρήματα και πειραματικά δεδομένα διασυνδέουν την επιγενετική συμμετοχή (μεθυλώσεις)⁴⁵ αλλά και το προδιαθεσικό επιγένωμα με την παθογένεια ορισμένων ψυχικών νόσων και συνδρόμων⁴⁶. Συστηματικές μελέτες μεγάλων ψυχιατρικών κέντρων των ΗΠΑ απέδειξαν πρόσφατα σε εξομοιωμένα πειραματόζωα αλλά και σε απομονωμένους ιστούς από νεκροτομές ασθενών την αντικαταθλιπτική δράση της αποακετυλιωτικής αναστολής. Η μοριακή βάση της κλινικής εικόνας μελετάται για τη δυνατότητα θεραπευτικών προσεγγίσεων με αναδιαμόρφωση της δομής της χρωματίνης⁴⁷.

Ένας αριθμός ανταγωνιστικών προς τα ένζυμα αλλά και άλλους επιγενετικούς παράγοντες αξιολογείται πειραματικά για ενδεχόμενη ευρύτερη θεραπευτική εφαρμογή σε νευροψυχιατρικά νοσήματα⁴⁸. Παρά τα αισιόδοξα πειραματικά δεδομένα με στόχο το επιγένωμα και ορισμένες εφαρμογές (valproic acid) σε νευρολογικά νοσήματα, η ανταγωνιστική θεραπευτική αγωγή στα νευροψυχιατρικά νοσήματα βρίσκεται ακόμα στα πρώτα της βήματα⁴⁹.

Οι ψυχοπαθολογικές εκδηλώσεις από στρεσογόνα ερεθίσματα στα παιδιά έχει συστηματικά μελετηθεί στην Ελλάδα⁵⁰. Όταν μεγαλώνουν σε ιδιαίτερα αρνητικό περιβάλλον, κακοποιούνται και ζουν με μεγάλη συνεχή υπερένταση, η αντίδραση του υποθαλάμο-υποφύσιο-επινεφριδιακού άξονα διαφοροποιείται. Εμφανίζουν διάφορες ψυχοπαθολογικές διαταραχές όπως σύνδρομο χρονιάς κόπωσης⁵¹. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στην αυξημένη αντίδραση και σε συνήθη στρεσογόνα ερεθίσματα. Το επιγενετικό υπόβαθρο των ψυχοπαθολογικών εκδηλώσεων αποδείχθηκε πρόσφατα σε νεκροτομιακά ευρήματα και συνδέεται με την αυξημένη μεθυλίωση του υποκινητή (Promoter) των υποδοχέων των γλυκοκορ-

τικοειδών στον ιππόκαμπο⁵². Η έγκαιρη διάγνωση και η αντιμετώπιση τους είναι απόλυτα αναγκαία επειδή τα προβλήματα διατηρούνται διαχρονικά και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Χαρακτηριστική είναι η αδυναμία αντιμετώπισης και συνήθων ακόμη στρεσογόνων εντάσεων που συνοδεύεται στα άτομα αυτά και από αυτοκαταστροφικές τάσεις.

Στους χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών παρατηρούνται επιγενετικές αντιρροπιστικές αποκλίσεις της νευρωνικής συναπτικής πλαστικότητας και ομοιοστασιακής εξισορρόπησης⁵³. Οι αποκλίσεις αυτές ενοχοποιούνται για την παρατηρούμενη χαρακτηριστική συμπεριφορά και τις ψυχικές διαφοροποιήσεις των εθισμένων ατόμων. Η μοριακή βάση της εξάρτησης έχει μελετηθεί κυρίως σε εξαρτημένα άτομα από κοκαΐνη όπως και οι μηχανισμοί ενεργοποίησης των επιγενετικών ενζύμων αποακετυλάσης και μεθυλοτρανσφεράσης στη διαμόρφωση της χρωματίνης⁵⁴. Η αδυναμία αποβολής της ψυχικής εξάρτησης και «μνήμης» επιθυμίας μετά από διακοπή χρόνιας χρήσης αποτελεί βασικό ερευνητικό στόχο και ευνοϊκά πειραματικά αποτελέσματα με τη χορήγηση ανταγωνιστικών των επιγενετικών ενζύμων ενώσεων⁵⁵.

Τα περισσότερα αισιόδοξα θεραπευτικά δεδομένα προέρχονται από την αντιμετώπιση της επιγενετικής δυσλειτουργίας που συμβάλλει στην ανάπτυξη ορισμένων τύπων νεοπλασίας⁵⁶. Η έκταση της διαφοροποίησης των διασυνδέσεων των ιστονών θεωρείται όπως και η αξιολόγηση της υπερμεθυλίωσης ως ένδειξη βαρύτητας και ταχείας εξέλιξης της νόσου⁵⁷. Κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης της νεοπλασίας παρατηρείται συχνά υπερμεθυλιωτική δραστηριότητα (υπερμεθυλωμένες νησίδες-μεθυλώματα) που οδηγεί και σε αναστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Την πρόοδο της νεοπλασματικής εξέλιξης συνοδεύει η στοχευμένη απομεθυλίωση με δυνατότητα αποδέσμευσης και έκφρασης επικίνδυνων γονιδίων. Η αυξημένη δραστηριοποίηση της απομεθυλάσης προκαλεί γονιδιακή αστάθεια⁵⁹ και ενεργοποίηση της αποακετυλάσης των ιστονών. Η προκαλούμενη ανατροπή της αυστηρής ισορροπίας των ενζύμων ακετυλίωσης και αποακετυλίωσης των ιστονών μεταβάλλει τη δομή της χρωματίνης που ενισχύει την εξέλιξη της νεοπλασίας⁵⁸.

Πρόσφατα εγκρίθηκε από το FDA ο πολυαναστολέας των αποακετυλίωσεων SAHA (Vorinostat) για θεραπευτική εφαρμογή στο δερματικό κυτταρικό λέμφωμα⁶⁰ και ένας αριθμός ακόμη αναστολέων για θεραπευτική εφαρμογή βρίσκεται σε διάφορα επίπεδα αξιολόγησης. Παρά την περιορισμένη πρόοδο η υπάρχουσα σήμερα αισιόδοξη οφείλεται στο

συνεχώς αυξανόμενο διεθνές ερευνητικό ενδιαφέρον (Συνέδρια και πολυεθνικές συνεργασίες) που υπερβαίνει κάθε προηγούμενο και οι ελπίδες για επιγενετικές διαγνωστικές και θεραπευτικές εξελίξεις είναι πολλές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Feinberg AP*. Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine. *JAMA* 2008; 11:1345-1350.
2. *Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hira-yama J, Chen D et al*. The NAD⁺-Dependent Deacetylase SIRT1 Modulates CLOCK-Mediated Chromatin Remodeling and Circadian Control. *Cell* 2008; 7(2).
3. *Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S, Sassone-Corsi P*. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1. *Review. Int J of Biochem & Cell Biology* 2009; 41:81-86.
4. *Maunakea AK, Chepelev I, Zhao K*. Epigenome mapping in normal and disease States. *Circ Res* 2010; 107(3):327-39.
5. *Kim K, Samaranayake M, Pradhan S*. Epigenetic mechanism in mammals. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(4):596-612.
6. *Chahrour M, Jung SY, Shaw C, Zhou X, Wong STC, Qin J et al*. MeCP2, a Key Contributor to Neurological Disease, Activates and Represses Transcription. *Science* 2008; 320(5880):1224-1229.
7. *Hirota T, Kay SA*. High-Throughput screening and chemical Biology: New approaches for understanding circadian clock mechanisms. *Chemistry and Biology* 2009; 16:921.
8. *Lister R, Pelizzola M, Downen RH, Hawkins RD, Hon G, Tonti-Filippini J et al*. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 2009; 462:315-322.
9. *Feng J, Fan G*. The role of DNA methylation in central nervous system and neuropsychiatric disorders. *International Review of Neurobiology* 2009; 89:67-80.
10. *Mario F Fraga*. Genetic and epigenetic regulation of aging. *Current Opinion in Immunology* 2009; 21:446-453.
11. *Christensen BC, Houseman EA, Marsit CJ, Zheng S, Wrensch MR, Wiemels JL et al*. Aging and Environmental Exposures Alter Tissue-Specific DNA Methylation Dependent upon CpG Island Context. *PLoS Genetics* 2009; 5(8):e1000602
12. *Kaufman PD, Rando OJ*. Chromatin as a potential carrier of heritable information. *Curr Opin Cell Biology* 2010; 22:284-290.
13. *Pliushch G, Schneider E, Weise D, El Hajj N, Tresch A, Seidmann L et al*. Extreme Methylation Values of Imprinted Genes in Human Abortions and Stillbirths. *Amer J Pathology* 2010; 176(3):1084-90.
14. *Kouzarides T*. Chromatin and Their Function. *Cell* 2007; 128:693-705.
15. *Qureshi IA, Mattick JS, Mehler MF*. Long non-coding RNAs in nervous system function and disease *J Brain Res* 2010; 1338:20-35.
16. *Alvarez-Saavedra M, Antoun G, Yanagiya A, Oliva-Hernandez R, Cornejo-Palma D, Perez-Iratxeta C et al*. MiRNA-132 orchestrates chromatin remodelling and translational control of the circadian clock. *Human Molecular Genetics* 2010; doi:10.1093
17. *Liu C, Zhao X*. MicroRNAs in Adult and Embryonic Neurogenesis *Neuromolecular Med* 2009; 11(3):141-152.
18. *Whitehead J, Pandey GK, Kanduri C*. Regulation of the mammalian epigenome by long noncoding RNAs. *Biochimica Biophysica Acta* 2009; 1790:936-947.
19. *Manolio TA, Collins FS, Cox JN, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ et al*. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461:747-753.
20. *Liu L, Yuanguan L, Tollefsbol TO*. Gene-Environment Interactions and Epigenetic Basis of Human Diseases. *Curr Issues Mol Biol* 2008; 10(1-2):25-36.
21. *Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renandinean Y*. Epigenetics and autoimmunity. *J Autoimmunity* 2010; 34:J207-9.
22. *Ptak C, Petronis A*. Epigenetics and Complex Disease: From Etiology to New Therapeutics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48:10.1-10.20.
23. *Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Satien F, Ballestar ML et al*. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 2005; 102:10604-9.
24. *Probst AV, Dunleavy E, Almouzni G*. Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nature* 2009; 10:192.
25. *McEwen R, Ferguson-Smith AC*. Distinguishing epigenetic marks of developmental and imprinting. *Regulation. Epigenetics Chromatin* 2010;3.
26. *Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J*. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009; 91(2):305-15.
27. *Sasaki H, Yasuhisa M*. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and

- beyond. *Nature Review Genetics* 2008; 9:129
28. Kim K, Doi A, Wen B, Ng K, Zhao R, Cahan P et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature* 2010; 467(7313):285-90.
 29. Hirasawa R, Chiba H, Kaneda M, Tajima S, Lin E, Jaenisch R et al. Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during preimplantation development. *Genes Dev* 2008; 22(12):1607-1616.
 30. Oberlander T, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal Exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (MR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 2008; 3(2):97-106.
 31. Delage B, Dashwood RH. Dietary Manipulation of Histone Structure and Functon. *Ann Rev Nutr* 2008; 28:347-66.
 32. Joss-Moore LA, Lane RH. The developmental origins of adult disease. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(2):230-234.
 33. Keverne EB, Curley JP. Epigenetics, brain, evolution and behavior. *Front. Neuroendocrinology* 2008; 29:398-412.
 34. Jiang V, Langley B, Lubin FD, Renthal W, Wood MA, Yasui DH et al. Epigenetics in the Nervous System. *J Neurosci* 2008; 28(46):11753-11759.
 35. Sisti H, Glass AL, Shors TJ. Neurogenesis and spacing effects: Learning over time enhances memory and the survival of new neurons. *Learn Mem* 2007; 14(5):368-375.
 36. Roth TL, Sweatt JD. Regulation of Chromatin Structure in Memory Formation. *Curr Opin Neurobiol* 2009; 19(3):336-342.
 37. Miller CA, Campbell SL, Sweatt JD. DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity. *Neurol of Learning and Memory* 2008; 89:599-603.
 38. Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E, Dannenberg JH, Joseph N, Gao J, et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature* 2009; 459(7243):655-60.
 39. Kurian JR, Bychowski ME, Forbes-Lorman RM, Auger CJ, Auger AP. MeCP2 Organizes Juvenile Social Behavior in a Sex-Specific Manner. *J Neuroscience* 2008; 7137-7142.
 40. Chrousos GP. Stress and Sex Versus Immunity and Inflammation. *Science Signaling* 2010; 3(143):36.
 41. Wu SC, Zhang YMR. Role of Protein Methylation and Demethylation in Nuclear Hormone Signaling. *Mol Endocrinology* 2009; 23:(9)1323-34.
 42. Murray E, Hien A, deVries GJ, Forger NC. Epigenetic control of Sexual Differentiation of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Endocrinology* 2009; 150:4241-4247.
 43. Khan N, Jeffers M, Kumar S, Hackett C, Boldog F, Khrantsov N, et al. Determination of the class and isoform selectivity of small-molecule histone deacetylase inhibitors. *Biochem J* 2008; 409:581-589.
 44. Gabory A, Attig L, Junien C. Sexual dimorphism in environmental epigenetic programming. Review *Mol Cell Endocrin* 2009; 304:8-18.
 45. Mill J, Tang T, Kamininsky Z, Khare T, Yazdanpanah S, Bouchard L, et al. Epigenomic Profiling Reveals DNA-Methylation Changes Associated with Major Phychosis. *The American Journal of Human Genetics* 2008; 82:696-711.
 46. Bredy TW, Sun YE, Kobor MS. How the epigenome contributes to the development of psychiatric disorders. *Devel Psychobiology* 2010; 52:331-42.
 47. Covington II HE, Maze J, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant Actions of Histone Deacetylase Inhibitors. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29(37):11451-11460.
 48. Urdinguio R, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes and therapies. *Lancet Neurol* 2009; 8:1056-1072.
 49. Narayan P, Dragunow M. Pharmacology of epigenetics in brain disorders. *Brit J Pharmacology* 2010; 159:286-303.
 50. Bakoula C, Kolaitis G, Veltsista A, Gika A, Chrousos G, et al. Prenatal stress affects the emotions and behaviour of children up to adolescence. A Greek projective, longitudinal Study. *Stress* 2009; 12(6):486-98.
 51. Heim C, Nater UN, Maloney E, Boneva R, Jones J, Reeves WC. Childhood Trauma and Risk for Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(1):72-80.
 52. McGowan Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life. Implications for mental health outcomes. *Neurology of Disease* 2010; 39(1):66-72.
 53. McQuown SC, Wood MA. Epigenetic regulation in substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12 (2):145-153.
 54. Renthal W, Nestler EJ. Epigenetic mechanism in drug addiction. *Trends in Molecular Medicine* 2008; 14(8):341-50.
 55. Malvaez M, Barrett RM. Epigenetic mechanism

- underlying extinction of memory and drug-seeking behaviour. *Mamm Genome* 2009; 20:612-623.
56. *Esteller M.* Epigenetics in cancer. *N England J Medicine* 2008; 358:1148-59.
57. *Seligson DB, Horvath S, McBrian MA, Mah V, Yu H, Tze S, et al.* Global levels of histone modifications predict prognosis in different cancers. *Am J Pathol* 2009; 174(5):1619-1628.
58. *Mutean AG, Hess JL.* Biological Perspectives Dysregulation in Cancer. *Am J Pathol* 2009; 175:1353-1361.
59. *De Smet C, Liriot A.* DNA hypomethylation in cancer. Epigenetic scars of a neoplastic journey. *Epigenetics* 2010; 5(3):206-213.
60. *Marks PA, Xu W-S.* Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy. *J Cell Biochem* 2009; 107(4):600-608.