

## Impactul modificărilor epigenetice asupra sănătății și importanța lor în medicina viitorului

Epigenetica este o ramură a geneticii care a căpătat multă atenție din partea cercetătorilor în ultimii 15 ani. S-a constatat o creștere exponențială a numărului lucrărilor științifice care abordează această temă, din anul 2000 până în prezent.<sup>1</sup> Epigenetica ne oferă răspunsuri la întrebări precum “De ce gemenii monoziagoți (care prezintă aceeași secvență de ADN) pot avea susceptibilități diferite la anumite boli?”. Răspunsul este dat de impactul mediului asupra expresiei genice. Factorii de mediu, cum ar fi alimentația, stilul de viață, stresul, chimicalele și poluanții industriali, își lasă amprenta asupra sănătății noastre prin modificări epigenetice specifice, cu importanță majoră în stabilirea fenotipului.

Principalele mecanisme epigenetice sunt metilarea ADN-ului, modificarea histonelor și ARN-urile necodificatoare. Metilarea ADN-ului activează anumite gene, iar demetilarea le inactivează. Acestea se produc la nivelul dinucleotidelor CpG. Acetilarea histonelor duce la decondensarea cromatinei, favorizând transcripția genelor, deacetilarea având efecte inverse. În funcție de aminoacidul metilat, metilarea histonelor poate condensa sau decondensa cromatina. Moleculele de microARN, cu mare importanță în procesele intracelulare, au rol în inactivarea unor gene prin procedee complexe.<sup>2</sup>

Alimentația este unul dintre cei mai studiați și bine înțeleși factori epigenetici. Aceasta are un rol decisiv în stabilirea epigenomului în perioada prenatală, în special în primele luni de sarcină. Au fost observate legături între condițiile nutriționale prenatale ale mamei și sănătatea fătului. Numeroase studii epidemiologice<sup>3</sup> au analizat efectele foametei olandeze din 1944-1945 asupra sănătății și dezvoltării copiilor născuți în acea perioadă: s-a constatat un risc crescut de diabet de tip 2, boli cardiovasculare, disfuncții metabolice și funcții cognitive reduse mai târziu în viață.<sup>4</sup> Comparativ cu frații lor născuți în condiții nutriționale obișnuite, aceștia aveau o talie mai mică și prezentau diferențe epigenetice, un exemplu fiind hipometilarea genei IGF2, de importanță majoră în metabolismul insulinei.

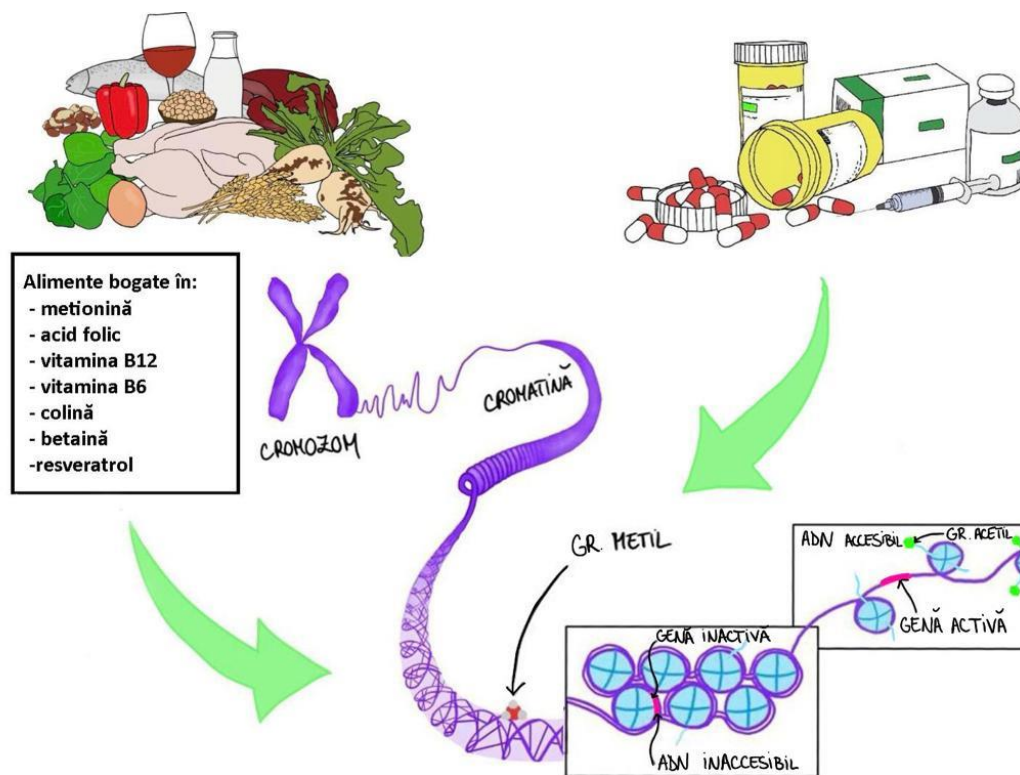
Un avantaj în cercetarea epigenetică este reversibilitatea acestor modificări. O alimentație bogată în grupe metil va avea un impact rapid asupra expresiei genice, în special în timpul dezvoltării timpurii, când epigenomul este stabilit pentru prima dată. Într-un studiu realizat pe șoareci Agouti<sup>5</sup>, s-a arătat că efectele negative ale bisfenolului A (perturbator endocrin, BPA) au fost contracarate printr-o alimentație bogată în acid folic și vitamina B12 (donatori de radicali metil). Șoarecii hrăniți cu BPA au fost predispuși la fenotipul cu blană galbenă, diabet, obezitate, în comparație cu cei care au primit suplimente (blană maro, slabi și sănătoși). Cercetarea efectelor diferiților nutrienți bioactivi asupra epigenomului este necesară pentru dezvoltarea unor strategii preventive sau chiar a unor intervenții nutriționale care să inverseze anumite modificări anormale.<sup>4,6</sup>

Modificările epigenetice anormale contribuie la etiologia unor boli grave, cum ar fi cancerul, boala Alzheimer și diabetul de tip 2. O cauză a multor tipuri de cancer o reprezintă hipermetilarea dinucleotidelor CpG în promotorii unor gene supresoare tumorale, cum ar fi CDKN2A, CDKNB, TP73, MLH1, APC, BRAC1, MGMT, VHL, GSTP1, CDH1 și DAPK1. În cazul bolii Alzheimer s-a constatat hipometilarea semnificativă a unor regiuni din neocortexul temporal și hipermetilarea LINE-1. Numeroase studii au demonstrat faptul că erorile epigenetice au o

contribuție majoră în cazul diabetului de tip 2. O echipă de cercetători condusă de A. Kuroda<sup>7</sup> a observat că în comparație cu alte celule, regiunile promotoare ale celulelor beta pancreatice sunt hipometilate. A fost raportată și hiperacetilarea H4 și dimetilarea H3 la lizina 4.<sup>8</sup>

Cercetarea în domeniul farmacoepigeneticii este axată pe dezvoltarea medicamentelor epigenetice pentru tratamentul cancerului. Până acum s-au descoperit 2 clase de medicamente: inhibitori ai ADN-metiltransferazei (DNMT) și inhibitori ai histon-deacetilazei (HDAC). Azacitidina, o nucleosidă care poate fi incorporată în ADN în timpul replicării, inhibă metilarea și reactivează gene care fuseseră inactivate. S-a dovedit că este eficientă în studii clinice pentru tratarea sindromului mielodisplazic și a leucemiei. Alt exemplu din această clasă este MG98, o oligonucleotidă antisens, care s-a dovedit a fi eficientă în tratarea tumorilor solide și a cancerului renal, având efect asupra DNMT1. Acidul fenilbutiric, SAHA, depsiptidul și acidul valproic sunt cei mai comuni inhibitori ai HDAC. Folosirea medicamentelor epigenetice împreună cu chimio-/imunoterapia ar putea fi mai eficientă, prin distugerea celulelor canceroase determinată de reactivarea genelor supresoare de tumori și resensibilizarea celulelor rezistente la tratamentele convenționale. Totuși, continuarea studiului mecanismelor moleculare epigenetice este necesară pentru creșterea specificității medicamentelor.<sup>8</sup>

Bolile epigenetice reprezintă o problemă de sănătate publică globală, mai ales din cauza transmiterii acestora de-a lungul mai multor generații.<sup>4</sup> O potențială strategie de viitor în combaterea acestora o reprezintă îmbinarea alimentației personalizate pe baza profilării epigenetice a populației la scară largă cu viitoarele tratamente medicamentoase.



**Prevenția și tratarea bolilor cu cauze epigenetice** – Alimentele bogate în metionină, acid folic, vitamina B12, vitamina B6, colină, betaină și resveratrol, cum ar fi nucile braziliene, peștele,

cerealele, laptele, carnea de pui, gălbenușurile de ou, spanacul, ardeii, sfecla de zahăr, ficatul și soia, produc modificări la nivelul epigenomului și se consideră că au efect protector împotriva cancerului.<sup>4</sup> Într-un review din *Clinical Epigenetics*<sup>9</sup> este discutat imensul potențial al medicamentelor epigenetice. Îmbinarea nutriției personalizate cu viitoarele tratamente epigenetice reprezintă o posibilă strategie pentru combaterea acestora și oprirea transmiterii lor la descendenți. (creație originală)

### Referințe bibliografice

1. <https://www.whatisepigenetics.com/research-in-epigenetics-experiencing-exponential-growth/> (accesat în 09.03.2021)
2. Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic Therapeutics: A New Weapon in the War Against Cancer. *Annu Rev Med.* 2016;67:73-89. doi:10.1146/annurev-med-111314-035900
3. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(44):17046-17049. doi:10.1073/pnas.0806560105
4. Tiffon C. The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3425. Published 2018 Nov 1. doi:10.3390/ijms19113425
5. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Aug 7;104(32):13056-61. doi: 10.1073/pnas.0703739104. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17670942; PMCID: PMC1941790.
6. Hussey, Beth; Lindley, Martin; Mastana, Sarabjit (2017): Epigenetics and Epigenomics: the future of nutritional interventions?. Loughborough University. Journal contribution. <https://hdl.handle.net/2134/26054>
7. Kuroda A, Rauch TA, Todorov I, Ku HT, Al-Abdullah IH, Kandeel F, Mullen Y, Pfeifer GP, Ferreri K. Insulin gene expression is regulated by DNA methylation. *PLoS One.* 2009 Sep 9;4(9):e6953. doi: 10.1371/journal.pone.0006953. Erratum in: *PLoS One.* 2009;4(10) 10.1371/annotation/947a8d4a-3585-4b23-ac84-b47a255a70d9. PMID: 19742322; PMCID: PMC2735004.
8. Shamsi MB, Firoz AS, Imam SN, Alzaman N, Samman MA. Epigenetics of human diseases and scope in future therapeutics. *J Taibah Univ Med Sci.* 2017;12(3):205-211. Published 2017 May 22. doi:10.1016/j.jtumed.2017.04.003
9. Altucci L, Rots MG. Epigenetic drugs: from chemistry via biology to medicine and back. *Clin Epigenetics.* 2016;8:56. Published 2016 May 23. doi:10.1186/s13148-016-0222-5