

Epigenetika i bolesti

Pehar, Sanja

Undergraduate thesis / Završni rad

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:394778>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK**

EPIGENETIKA I BOLESTI

**EPIGENETICS AND
DISEASE**

SEMINARSKI RAD

Sanja Pehar
Preddiplomski studij molekularne biologije
Undergraduate Study of Molecular Biology
Mentor: prof.dr.sc.Višnja Besendorfer

Zagreb, 2012.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	2
2. EPIGENETIKA U NORMALNIM STANICAMA	3
2.1.METILACIJA DNA.....	3
2.2.MODIFIKACIJA HISTONA.....	4
3. EPIGENETIKA I RAK.....	5
3.1.METILACIJA DNA.....	6
3.2. MODIFIKACIJA HISTONA.....	8
4. EPIGENETIKA U RAZVOJU BOLESTI.....	10
4.1. METILACIJA DNA.....	10
4.2. MODIFIKACIJA HISTONA.....	12
5. EPIGENETIKA U AUTOIMUNIM POREMEĆAJIMA.....	13
5.1. METILACIJA DNA.....	13
5.2.MODIFIKACIJA HISTONA.....	13
6. LITERATURA.....	15
7. SAŽETAK.....	16
8. SUMMARY.....	17

1. UVOD

Epigenetika je područje genetike koje se bavi utjecajem okolišnih čimbenika na genetsku strukturu, odnosno transgeneracijskim učinkom kojim se utjecaj okolišnih čimbenika prenosi i na sljedeće generacije. Sve je više naznaka, ali i dokaza da je aktivnost gena pod vanjskim utjecajima, odnosno da stanica može „zapamtiti“ vanjske parametre.

Prema nekim istraživanjima, epigenom je moguće mijenjati vanjskim utjecajima, odnosno kemijske tvari (acetilni nastavci, metilna skupina) koje mogu aktivirati ili deaktivirati određeni dio DNA. Najbolje razjašnjeni epigenetski mehanizam je metilacijski proces.

Prema istraživanjima španjolskog genetičara Estellera i Szyfa, (Cancer as an epigenetic disease, 2002.) metilacijskim procesom citozina „isključuju“ se pojedini geni. Ono što je dokazano na jednojajčanim blizancima jest da je taj proces tijekom života promjenjiv. Demetilacijom nekih dijelova DNA mogu se, primjerice, aktivirati geni odgovorni za nastanak raka. S druge strane, geni koji su zaduženi za kontrolu diobe stanice mogu se isključiti djelovanjem metilnih skupina koje na taj način mogu pokrenuti mehanizam nekontrolirane diobe, odnosno dovesti do pojave tumora.

Procesi metilacije pokušavaju se promijeniti lijekovima. Američka uprava za lijekove odobrila je djelatnu tvar koja se temelji na tim saznanjima. Slični lijekovi još su u razvoju. Očitovanje epigenoma moglo bi se koristiti i u dijagnostičke svrhe u smislu ranog detektiranja rizika, odnosno pojave pojedinih vrsta raka.

Sa stajališta unapređenja zdravlja, ove činjenice otvaraju mogućnost da načinom prehrane i životnim stilom utječemo na metilacijske procese, a zatim to prenesemo i na sljedeće generacije. Primjerice, prema istraživanjima Ming Zhu Fang, sa Sveučilišta Rutgers u New Jersey-u, epigalokatehin-3-galat iz zelenog čaja brine se za to da se geni koji sprječavaju nastanak raka, (ali im je djelovanje onemogućeno „blokadama očitavanja“) ponovo aktiviraju. Slično djelovanje ima genistein iz sjemenki soje.

2. EPIGENETIKA U NORMALNIM STANICAMA

Geni u eukariotskim stanicama funkcioniraju u određenoj sredini. Geni i elementi koji omogućuju kontrolu njihove ekspresije su kodirani u osnovnoj DNA sekvenci stanice, koji ostaje nepromijenjen uz nekoliko iznimaka kao što je to u slučaju B i T limfocita.

2.1. METILACIJA DNA

Citozin se metilira pomoću enzima DNA metiltransferaze (Dnmt). Takva baza svojim prisustvom u lancu DNA ima drugačije posljedice na aktivnost gena u kojima se nalazi nego kada je na istom mjestu citozin. 5-metilcitozin (5mC) pronađen je u svim molekulama DNA svih eukariota. Njegov je položaj u molekuli DNA točno određen i vrlo specifičan. Ograničen je samo na dinukleotidne sekvence CpG. To znači da 5mC nećemo pronaći u sekvenci DNA u kojoj iza C slijedi A, T ili C već samo ako iza C slijedi G. Osim regulacije aktivnosti gena, metilacija DNA uključena je u brojne procese koji se odvijaju u organizmu kao inaktivacija X kromosoma, razvitak tumora, starenje, genomski imprinting.

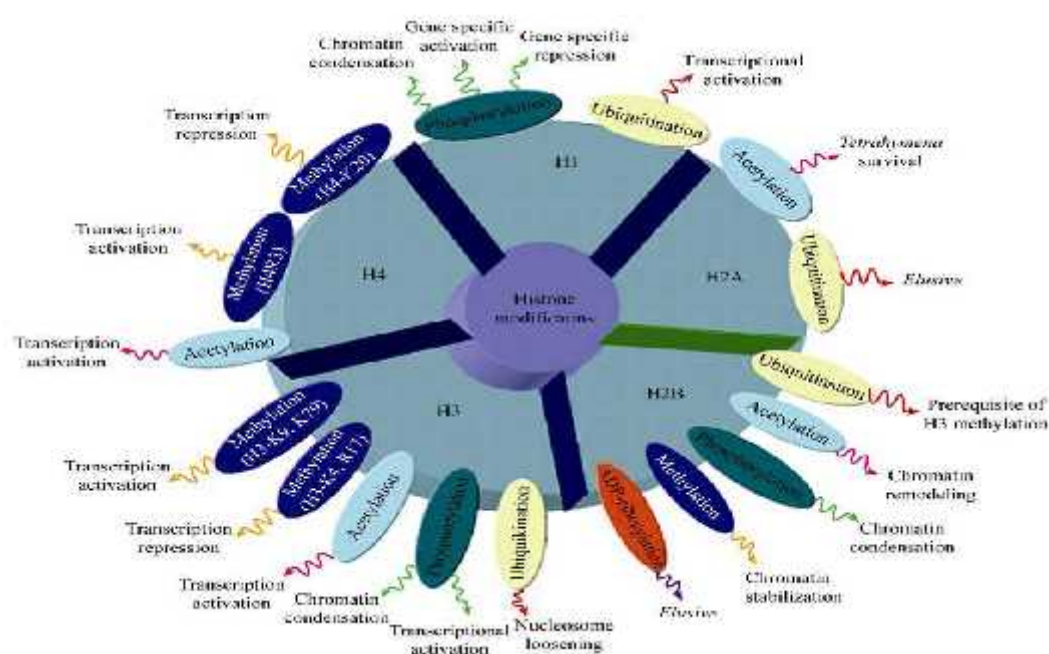
U ljudskom genomu 1 % baza otpada na metilirani citozin, odnosno od ukupnog broja CpG sekvenci u genomu, 70-80 % ih sadrži 5metil-citozin. U normalnim stanicama, CpG metilacija se događa samo u ponavljajućim genomskim regijama. CpG nisu nasumice raspoređeni u genomu; umjesto toga postoje CpG bogate regije, poznatije i kao CpG otoci, koji obuhvaćaju 5' kraj u regulatornoj regiji mnogih ljudskih gena i često nisu metilirane. Ako su odgovarajući transkripcijski faktori dostupni, a CpG otoci su u nemetiliranom stanju sa otvorenom kromatinskom konfiguracijom asocirane sa hiperacetiliranim histonom, odvijat će se transkripcija. Normalno metilirane CpG otoke možemo naći u nekoliko slučajeva: imprinting geni, geni na X kromosomu u žena, tkivno-specifični geni. (www.medri.uniri.hr)

Genomski ili roditeljski imprinting je proces koji uključuje razliku u ekspresiji gena/kromosoma obzirom na njihovo roditeljsko porijeklo (otac/majka). Fenomen imprintinga se očituje na razini genoma, kromosoma i gena. Metilacija je opisana kao jedan od mehanizama koji sudjeluje u utišavanju tkivno-specifičnih gena u onih vrsta stanica koje ne bi trebale biti izražene.

2.2. MODIFIKACIJA HISTONA

Do danas, više od 60 modifikacija histona, uključujući acetilaciju, ubikvitinaciju, metilaciju, fosforilaciju su detektirane masenim spektrometrom i specifičnim protutijelima (sl. 1). Kromatin je kompleks DNA i proteina histona (H1, H2A, H2B, H3 i H4). H2A i H2B se često zovu strukturni histoni, a H3 i H4 funkcionalni, iako svi histoni mogu imati različite uloge, zavisno od njihovih modifikacija. (www.stetoskop.info)

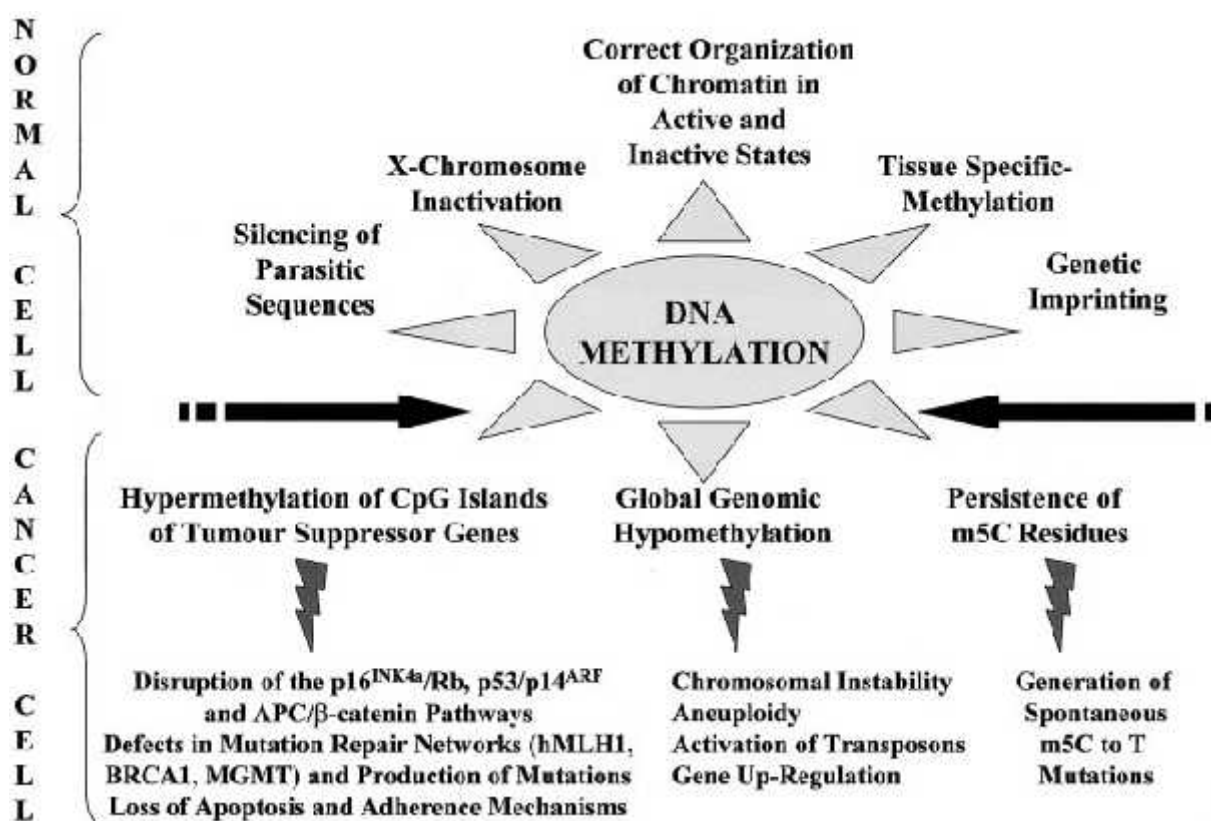
Histonske modifikacije su neophodne za preciznu regulaciju ekspresije gena. Aktualna istraživanja dovode u vezu acetilaciju histona H3 i H4 s boljim učenjem i memoriranjem. Kako je remodeliranje kromatina bitno za učinkovit popravak molekule DNA, bilo kakve promjene u pakiranju DNA i histona mogu dovesti do negativnog ishoda za organizam. Istraživanja funkcionalnosti, kao i pokušaj kartiranja histonskih promjena su dva veoma aktualna područja istraživanja u neuroznanosti posljednjih godina. (www.pmf.unizg.hr)



Slika 1. Primjeri modifikacije histona

3. EPIGENETIKA I RAK

Rak je epigenetska bolest a može se smatrati i genetičkom bolesti. Epigenetske promjene, posebno metilacija DNA, su izvrsni primjeri koji objašnjavaju kako okolišni čimbenici mogu povećati rizik od raka. Naime, organizacija metilacije te položaj kromatina koji reguliraju staničnu homeostazu genske ekspresije postaju neprepoznatljivi u tumorskoj stanici. Genom preobražene stanice prolazi istovremeno globalnu genomsku hipometilaciju i gustu hipermetilaciju CpG otoka povezanih s regulatornim područjima gena. Ove dramatične promjene mogu dovesti do kromosomske nestabilnosti, aktivacije endogenih sekvenci, gubitka imprintinga, aneuploidije i mutacija (sl. 2). Inaktivacija hipermetilacije utječe na gotovo sve stanične putove kao što su popravak DNA (hMHL1, BRCA1, MGMT), kontrola staničnog ciklusa (p16INK4a, p14ARF, p15INK4b) i apoptoza (DAPK, APAF-1) (Esteller M., Herman J., 2002).



Slika 2. Metilacija molekule DNA u središtu normalne i maligne stanice ponašanja (Esteller M., Herman J., 2002).

Tumor supresorski geni koji su izloženi neprirodnoj metilaciji CpG otoka u ljudskim stanicama, pogađaju sve stanične procese i tako uzrokuju dramatične posljedice. Primjeri za to su sljedeći: 1. **put p16INK4a/Rb/cdk4**: inhibitor staničnog ciklusa p16INK4a je hipermetiliran u širokom rasponu ljudskih tumora te tako dozvoljava tumorskoj stanici da započne proliferaciju te sprječava njezino starenje. 2. **put p53/p14ARF/MDM2**: p53 je mutirani tumor supresorski gen u ljudskim stanicama raka, ali i dalje polovica ljudskih primarnih tumora ima divlji tip p53. Način na koji inaktiviramo p53 je pomoću utišavanja p14ARF jer je onda MDM2 (onkogeni protein) u mogućnosti degradirati p53 jer ga p14ARF ne može inaktivirati. 3. **mreža APC/b-catenin/E-cadherin**: APC je obično mutiran u tumorima debelog crijeva, ali se o tome malo zna. Danas je poznato da pogrešna metilacija APCa je uobičajena lezija u drugim neoplazmama, a hipermetilacija E-kadherina je relevantna za biologiju raka dojke i drugih tumora. 4. **popravlak DNA**: u raskrižju svih staničnih putova, metilacija je jedan od glavnih igrača. 5. **Hormonalni odgovor**; pogrešna metilacija receptora za estrogen i progesteron se događa u tumoru dojke i maternice te dovodi do toga da stanice raka ne reagiraju na steroidne hormone.

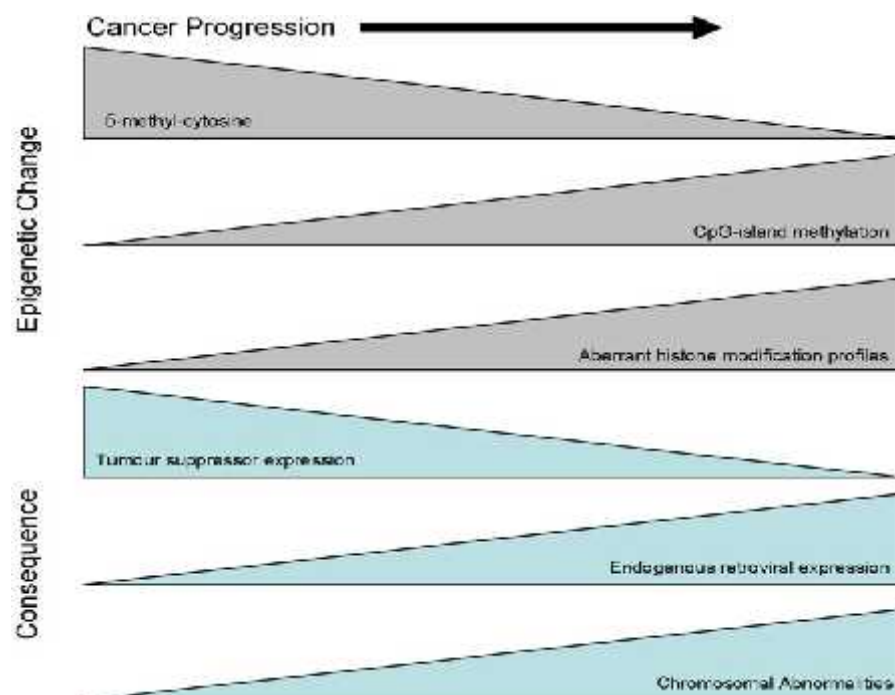
3.1. METILACIJA DNA

Prva epigenetska abnormalnost uočena u stanicama raka bila je gubitak metilacije DNA na CpG otocima. Danas je to jedna od najbolje karakteriziranih epigenetskih promjena. Upravo zbog mnogih karakteristika, metilacija DNA je savršeni model kojim objašnjavamo nastanak karcinoma. Tijekom progresije raka dolazi do raznih epigenetičkih promjena te funkcionalnih posljedica. Proširena hipometilacija je povezana s mnogo vrsta raka uključujući rak želuca, bubrega, debelog crijeva, gušterače, jetre, maternice i pluća. Najčešći uzroci gubitka metilacije u raku su hipometilacija ponavljajućih sekvenci DNA i demetilacija introna.

Predložena su tri mehanizma koji objašnjavaju doprinos hipometilacije DNA u razvoju raka: 1. Povećanje genomske stabilnosti, 2. Reaktivacija pokretnih genetičkih elemenata, 3. Gubitak imprintinga. Demetilacija favorizira mitotsku rekombinaciju što dovodi do delecija, translokacija te kromosomske nestabilnosti. Hipometilacija DNA je osobito izražena u pericentromernim satelitskim ponavljajućim sekvencama i u nekoliko vrsta raka

uključujući Wilmsov tumor, karcinom jajnika i dojke. Poremećaj u metilaciji DNA de novo izaziva aneuploidiju u ljudskim stanicama raka. DNA hipometilacija može aktivirati intragenomsku endoparazitsku DNA.

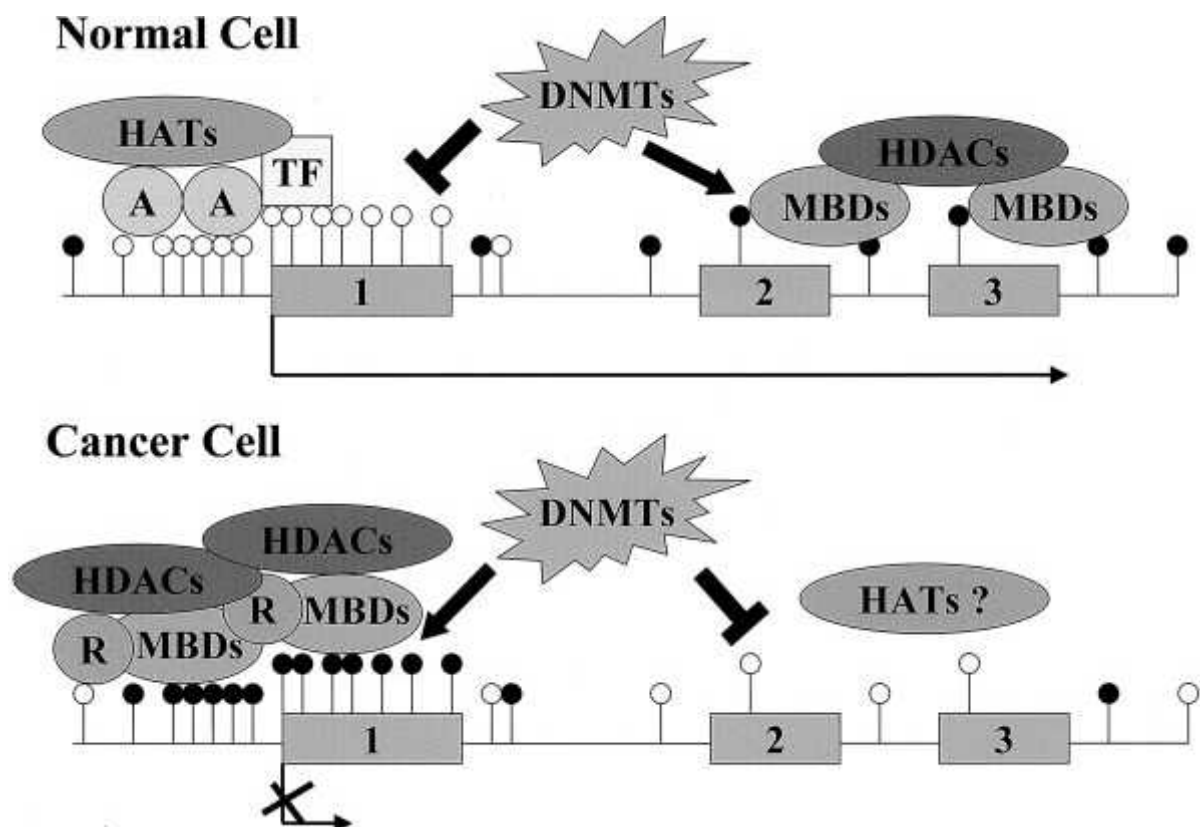
Gubitak metiliranog citozina može također poremetiti genomski imprinting. Genomski imprinting, utišavanje jednog od dva roditeljska alela, održavan je diferencijalno metiliranim regijama unutar ili u blizini gena. Gubitak metilacije, što dovodi do poremećaja u imprintingu dovodi do povećanja genskog produkta. Na primjer, gubitak imprintinga IGF2 (inzulinu sličan faktor rasta) povećava svoju staničnu razinu i dovodi do povećanog rizika raka, uključujući rak jetre, pluća, debelog crijeva (sl. 3)(Moss T. J., Wallrath L., 2007). Zajedno s globalnom hipometilacijom, genom stanica raka karakteriziran je lokaliziranim regijama hipometilacije de novo posebice u CpG otocima tumor supresorskih gena i mikroRNA (miRNA) genima. Drugim riječima, hipometilacijom CpG otoka inaktiviraju se tumor supresorski geni, što je glavni događaj u procesu nastanka raka. Hipometilacija CpG otoka je također povezana s utišavanjem regulatornih miRNA. miRNA su male (8-22 nukleotida), nekodirajuće RNA molekule koje sudjeluju u regulaciji mnogih staničnih procesa uključujući staničnu proliferaciju, apoptozu i diferencijaciju.



Slika 3. Epigenetičke promjene i njihove funkcionalne posljedice tijekom progresije raka (Hirst M., Marra M., 2009)

3.2. MODIFIKACIJA HISTONA

Povezanost histonske modifikacije i raka otkriveno je kasnije od povezanosti metilacije DNA i raka. Studije su pokazale da su DNA metilaze povezane s histonski modificirajućim enzimima. Promjene u histonskoj modifikaciji neovisno o metilaciji CpG otoka, također mogu dovesti do razvoja raka. Mnogi geni histonske acetiltransferaze (HAT) su promijenjeni u raku te dovode do deacetilacije histona H3 na tumor supresorskim genima. Translokacija i overekspresija proteina, koji sudjeluju u održavanju uravnoteženog metilirajućeg stanja, uključujući i one koji metiliraju H3K4, H3K27 i H3K79, su uključeni u razvoju raka prostate (sl. 4).



Slika 4. Prikaz molekularnog mikrokozmosa oko CpG otoka tumor supresorskog gena u normalnim i malignim stanicama
HATs=histon acetiltransferaza; A=transkripcijski aktivatori;TF=bazalni transkripcijski faktor;DNMTs= DNA metiltransferaza; MBDs= metil-vezni protein; HDACs= histon deacetilaza; R=transkripcijski represor
(Esteller M., Herman J.,2002).

4. EPIGENETIKA U RAZVOJU BOLESTI

Epidemiološka istraživanja su pokazala jasnu povezanost između utjecaja okoliša i bolesti, osobito tijekom ranog razvoja. Povezanost između niske porođajne težine i povećanog rizika od kronične bolesti uključujući hipertenziju, moždani udar, dijabetes je dobro dokumentirana. Proces koji objašnjava tu povezanost najčešće se definira kao proces u kojem se organizam pokušava prilagoditi prirodi kroz nasljedne epigenetske promjene.

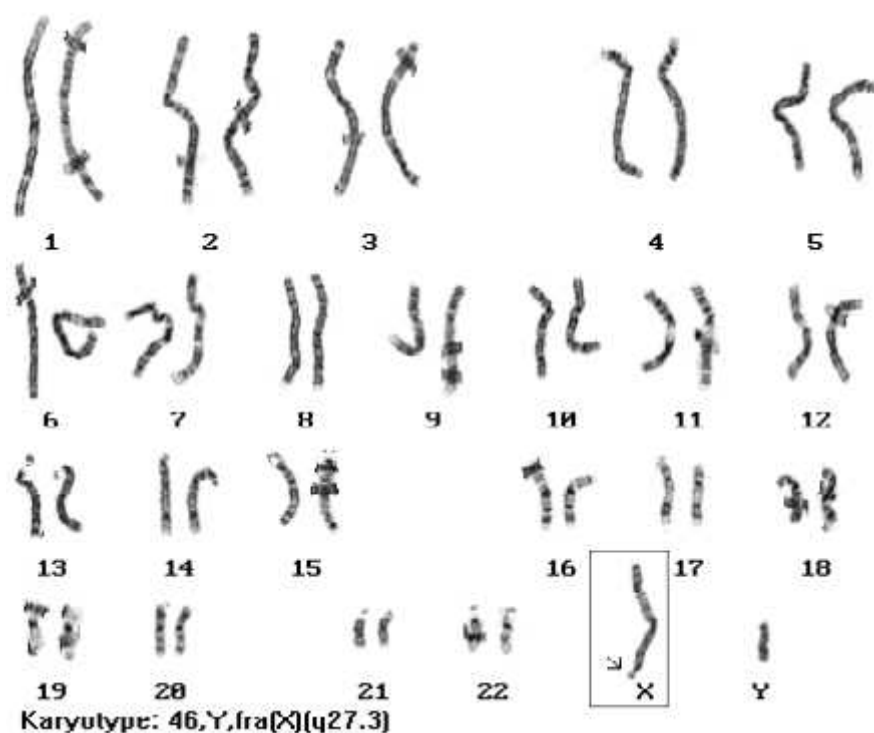
4.1. METILACIJA DNA

Tijekom ranog razvoja, embrio prolazi rasprostranjenu demetilaciju što rezultira gubitkom CpG metilacije. Zahtjev za uspostavljanje i održavanje genomske metilacije tijekom brze stanične proliferacije u ranom razvoju zahtijeva dostupnost odgovarajućih razina nutricionističko opskrbljenih metiliranih donora (metionin) i kofaktora (folna kiselina).

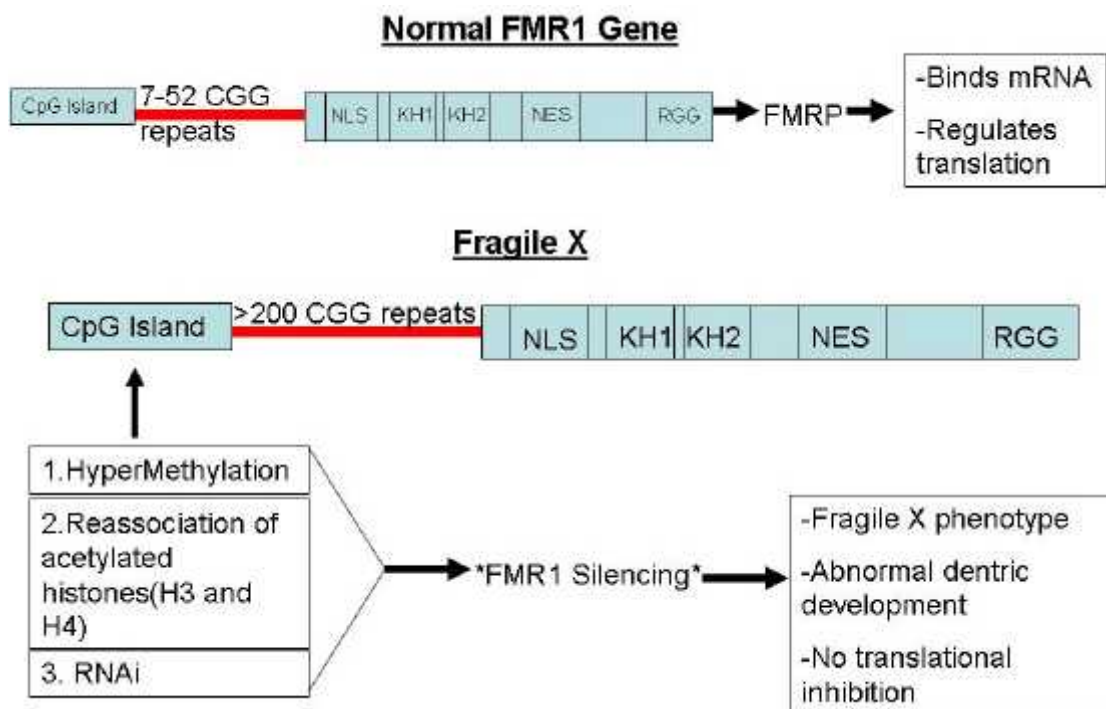
Nedovoljan unos folne kiseline tijekom razvoja je povezana s brojnim bolestima uključujući bolest koronarnih arterija te redukcijom metilacije u genomu. Primjeri povezanosti prenatalne nestašice i bolesti mogu se pronaći u brojnim istraživanjima. U tim istraživanjima istražene su posljedice prenatalne gladi u razdoblju od 1944- 1945 godine. Otkriveno je da je teški prenatalni nutritivni nedostatak usko povezan sa povećanom razinom shizofrenije, kongenitalne anomalije središnjeg živčanog sustava.

Specifični genetski defekti koji su izazvani metilacijom DNA također su povezani s ljudskim bolestima. Jedna skupina uključuje bolest asociranu s gubitkom imprintinga. Zanimljiv primjer koji ilustrira ovu skupinu bolesti pronađen je u poremećenom paru imprinting-gena, sindrom Prader-Wili (PWS) i sindrom Angelemana (AS). Osobe sa sindromom Prader-Wili obično su niskog rasta, pretile, malih šaka i stopala, te sa teškom mentalnom retardacijom (IQ=20-80). Osobe sa sindromom Angelman obično imaju poteškoće u govoru, zastoje u rastu, mentalnu retardaciju te prenaplašen smijeh (happy puppet sy.)(<http://hpps.kb.split.hr>).

Delecija ili metilacija de novo očevog alela u sindromu Prader-Wili odnosno majčinog alela u sindromu Angelmanom utičava imprinting gene (<http://www.medri.uniri.hr>). Osim sindroma Angelman i Prader-Wili, mali broj ostalih ljudskih bolesti je povezano s gubitkom imprintinga kao nasljedna osteodistrofija Albright (AHO) ili kratkotrajan neonatalni dijabetes. Bolest povezana s metilacijom DNA je sindrom fragilnog X kromosoma (FRAXA). FRAXA je nasljedni oblik mentalne retardacije u muškaraca. Najčešći uzrok je promjena ili mutacija pojedinog gena koji se prenosi s jedne generacije na drugu (sl. 5, 6). Tako mutirani gen ne može stvarati dovoljno proteina potrebnih za rad ljudskih stanica, posebno moždanih stanica. Više od 80% muškaraca koji imaju sindrom fragilnog X kromosoma imaju kvocijent inteligencije 75 i manje. (www.medicinenet.com)



Slika 5. Kariotip osobe sa sindromom fragilnog X kromosoma



Slika 6. Utišavanje gena kod sindroma fragilnog X kromosoma

4.2. MODIFIKACIJA HISTONA

Brojna istraživanja na modelnim organizmima istaknula su bitnu ulogu histonske acetilacije, metilacije i fosforilacije u embriogenezi i razvoju. Ipak, napravljeno je nekoliko poveznica između ljudskog razvoja bolesti i histonske modifikacije. Nedavna istraživanja su pokazale povezanost histonske metilacije i neuroloških bolesti. Jedan takav primjer uključuje jezgrin vezni receptor sisavca iz porodice SET (NSD1, NSD2, NSD3) koja katalizira metilaciju H3K36. Haploinsuficijencija jednog gena porodice (NSD1) dovodi do neurološkog poremećaja tzv. sindrom Sotos koji je karakteriziran cerebralnim gigantizmom, srednjom mentalnom retardacijom te promjenama u ponašanju. Mutacijama u NSD2 dolazi do mentalne retardacije, epilepsije te kranio-facijalnom disgenezom. (Hirst M., Marra M., 2009)

5. EPIGENETIKA U AUTOIMUNIM POREMEĆAJIMA

Autoimune bolesti su brojni poremećaji koji nastaju kao posljedica gubitka imunološke tolerancije organizma na vlastite antigene, ili najkraće rečeno radi se o bolestima kod kojih sam organizam napada vlastite stanice. Ove bolesti se najčešće javljaju kod pacijenata sa genetskom predispozicijom, izazvanom brojnim egzogenim i endogenim faktorima. Autoimune bolesti nastaju uslijed imunog oštećenja vlastitih tkiva i organa („organizam napada sam sebe“), ili gubitka tolerancije na vlastita tkiva.

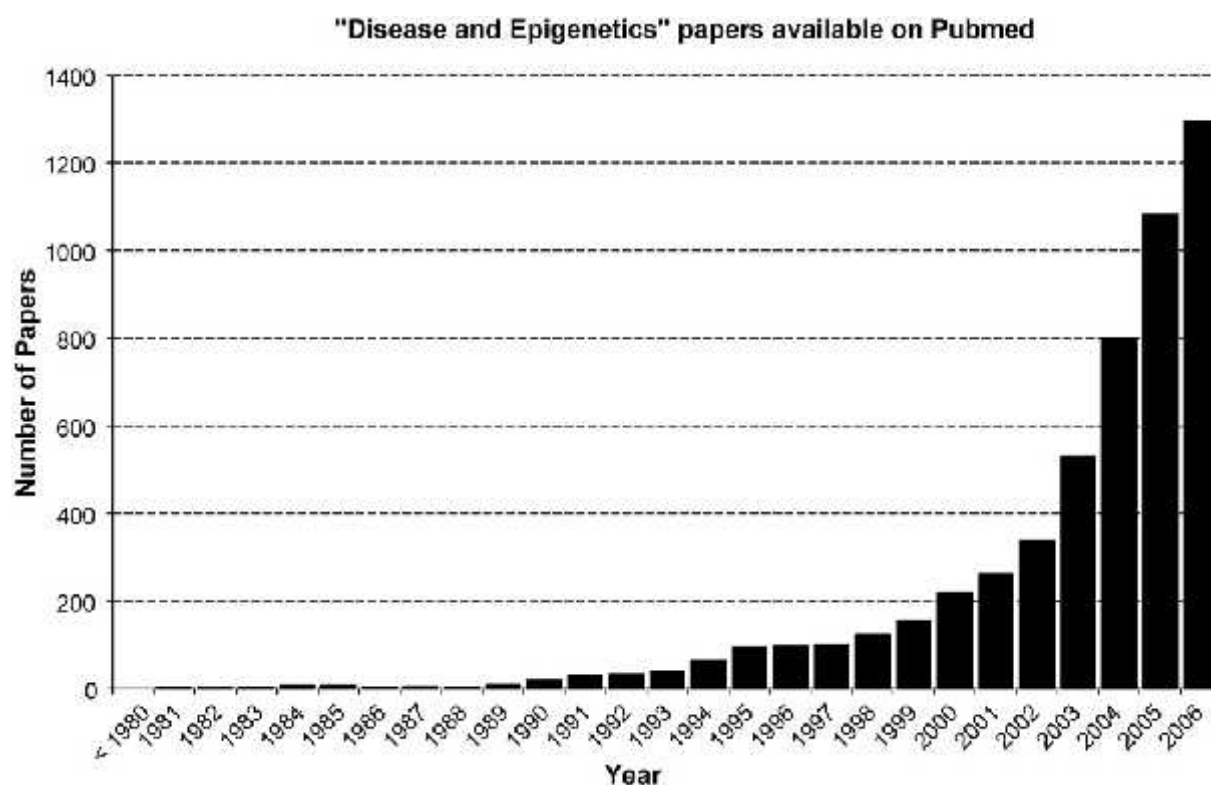
5.1. METILACIJA DNA

Povezanost DNA metilacije i autoimunosti je najbolje opisana u kontekstu reumatske bolesti posebice u sistemskom eritematoznom lupusu (kronična autoimuna bolest u kojoj ljudski imuni sustav postaje hiperaktivan i napada normalna zdrava tkiva). Sredinom 80ih godina znanstvenici su pokazali da dodatak 5-azacitidina ljudskim T4 stanicama uzrokuje privremeni odgovor molekule MHC u nedostatku antigena. Tretiranje T-stanica sa DNA metilirajućim inhibitorima inducira ekspresiju puta CD70 demetilacijom vlastitog promotora. Predloženi su i neki modeli koji objašnjavaju kako hipometilirane T4 stanice mogu dovesti do razvoja lupusa, kronične autoimune bolesti.

5.2. MODIFIKACIJA HISTONA

Najnovija istraživanja su pokazala da modifikacija histona isto ima bitnu ulogu u razvoju reumatoidnog artritisa. Transkripcijski faktor NF- κ B je ključan regulator u indukciji upalnih gena i zbog toga je predmet mnogih istraživanja. NF- κ B se veže na lokalizirana mjesta u promotoru ciljnog gena, i na taj način djeluje. Konformacijskim promjenama histona uspostavlja se bolje vezanje. Ciljni geni NF- κ B su zajedno sposobni modificirati histone i

DNA i tako stvarajući potencijal za utišavanje aktivacije upalnih gena. NF- κ B je također uključen u održavanje SIRSa (Systemic inflammatory response syndrome), upalno stanje koje pogađa čitavo tijelo i odgovor imunološkog sustava na infekciju ili bez infekcije. Kao i kod reumatoidnog artritisa, modifikacija histona i u ovom slučaju igra bitnu ulogu. U inicijalnoj fazi sepse, NF- κ B je aktiviran kroz formiranje transkripcijskog heterodimera p65 i p50. (Hirst M., Marra M., 2009)



Slika 7. Eksponencijalni rast povezanosti epigenetike i bolesti (Hirst M., Marra M., 2009)

6. LITERATURA

Esteller M., Herman J., Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours (2002) Journal of Pathology J Pathol 2002; 196: 1–7;

Hirst M., Marra M., Epigenetics and human disease The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 41 (2009) 136–146

Moss T. J., Wallrath L., Connections between epigenetic gene silencing and human disease, Mutation Research 618 (2007) 163–174

http://www.google.hr/imgres?um=1&hl=hr&biw=1024&bih=567&tbm=isch&tbnid=5995VE9ZLNb8BM:&imgrefurl=http://nasabiologija.blogspot.com/2012/02/martin-bell.html&docid=Se-0QYt1PRlKwM&imgurl=http://3.bp.blogspot.com/-08xsDjmTPWg/Tz6hnXdti_I/AAAAAAAAAAQ/9B2wdbvURKQ/s300/Kariotip.jpg&w=300&h=232&ei=9YxXUPnDMqHi4QTCmoHwAw&zoom=1&iact=hc&vpx=100&vpy=261&dur=32&hovh=185&hovw=240&tx=153&ty=100&sig=109326168120504065404&page=1&tbnh=112&tbnw=145&start=0&ndsp=19&ved=1t:429,r:6,s:0,i:85

<http://hpps.kbsplit.hr/hpps-2004/24.pdf>

http://www.medicinenet.com/fragile_x_syndrome/article.htm

<http://www.medri.uniri.hr/katedre/Biologija/medicina/prenatalna%20dijag/GENOMIC%20IMPRINTING.pdf>

https://www.pmf.unizg.hr/download/repository/Biologija_razvoja_-_8._poglavlje%5B1%5D.pdf

<http://www.stetoskop.info/Epigenetika-i-histonski-kod-1480-s1-content.htm>

7. SAŽETAK

Epigenetika je područje koje se bavi istraživanjem nasljedne promjene u genskoj ekspresiji ili staničnog fenotipa uzrokovane mehanizmima drugačijima od promjene u sekvenci DNA. Prije svega, to se odnosi na funkcionalno relevantne modifikacije genoma koji ne uključuju promjenu u nukleotidnoj sekvenci. Primjeri takvih promjena su metilacija DNA i histonska modifikacija, a oba primjera služe za regulaciju genske ekspresije bez promjene temeljne DNA sekvence. Iako modifikacija histona uključuje cijelu sekvencu, nestrukturirani N- terminalni krajevi (nazvani histonskim repovima) su visoko modificirani. Ove modifikacije uključuju acetilaciju, metilaciju, ubikvitilaciju, fosforilaciju. Epigenetika ima brojne i raznovrsne, potencijalne medicinske aplikacije što ju i čini višedimenzionalnom u prirodi. Kongenitalne genetske bolesti su dobro razumljive, i jasno je da epigenetika igra bitnu ulogu, na primjer, u slučaju sindroma Angelman i Prader-Wili. To su normalne genetičke bolesti uzrokovane delecijom ili inaktivacijom gena, ali su neobično česte bolesti jer su pojedinci često hemizigoti zbog genomskog imprintinga i dovoljno je da narušavanjem jednog gena dođe do bolesti, ali mnogo slučajeva zahtijeva narušavanje obje kopije gena.

Posljednjih godina epigenetske bolesti doživjele su eksplozivan rast (sl. 7). Unatoč tome, mnogo stvari je još neotkriveno. Nedostaje nam podaci o utjecaju većine epigenetskih funkcija u eukariotskom genomu.

8. SUMMARY

Epigenetics is the study of heritable changes in gene expression or cellular phenotype caused by mechanisms other than changes in the underlying DNA sequence. It refers to functionally relevant modifications to the genome that do not involve a change in the nucleotide sequence. Examples of such changes are DNA methylation and histone modification, both of which serve to regulate gene expression without altering the underlying DNA sequence. Although histone modifications occur throughout the entire sequence, the unstructured N-termini of histones (called histone tails) are particularly highly modified. These modifications include acetylation, methylation, ubiquitylation, phosphorylation. Epigenetics has many and varied potential medical applications as it tends to be multidimensional in nature. Congenital genetic disease is well understood, and it is also clear that epigenetics can play a role, for example, in the case of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome. These are normal genetic diseases caused by gene deletions or inactivation of the genes, but are unusually common because individuals are essentially hemizygous because of genomic imprinting, and therefore a single gene knock out is sufficient to cause the disease, where most cases would require both copies to be knocked out.

The field of disease epigenetics has seen explosive growth in recent years. However, this excitement should be tempered by the fact that we lack fundamental understanding of how the majority of epigenetic marks function in the eukaryotic genome.