

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://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:394778>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-12**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI KI 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 POREME AJIMA.....	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 imbenika na genetsku strukturu, odnosno transgeneracijskim učinkom kojim se utjecaj okolišnih imbenika 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 „isključujućih“ se pojedini geni. Ono što je dokazano na jednoj animacijskoj 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. Otkrivanje epigenoma moglo bi se koristiti i u dijagnostici svrhe u smislu ranog detektiranja rizika, odnosno pojave pojedinih vrsta raka.

Sa stajališta unapredena zdravlja, ove injenice otvaraju mogućnost da način 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 luka brine se za to da se geni koji sprječavaju nastanak raka, (ali im je djelovanje onemogućeno „blokadama otkrivanja“) ponovo aktiviraju. Slično djelovanje ima genistein iz sjemenki soje.

2. EPIGENETIKA U NORMALNIM STANICAMA

Geni u eukariotskim stanicama funkcioniraju u odre enoj sredini. Geni i elementi koji omogu uju kontrolu njihove ekspresije su kodirani u osnovnoj DNA sekvenci stanice, koji ostaje nepromijenjen uz nekoliko iznimaka kao što je to u slu aju B i T limfocita.

2.1. METILACIJA DNA

Citozin se metilira pomo u enzima DNA metiltransferaze (Dnmt). Takva baza svojim prisustvom u lancu DNA ima druga ije posljedice na aktivnost gena u kojima se nalazi nego kada je na istom mjestu citozin. 5-metilcitozin (5mC) prona en je u svim molekulama DNA svih eukariota. Njegov je položaj u molekuli DNA to no odre en i vrlo specifi an. Ograni en je samo na dinukleotidne sekvene CpG. To zna i da 5mC neemo prona i u sekveni DNA u kojoj iza C slijedi A, T ili C ve samo ako iza C slijedi G. Osim regulacije aktivnosti gena, metilacija DNA uklju ena je u brojne procese koji se odvijaju u organizmu kao inaktivacija X kromosoma, razvitak tumora, starenje, genomski imprinting.

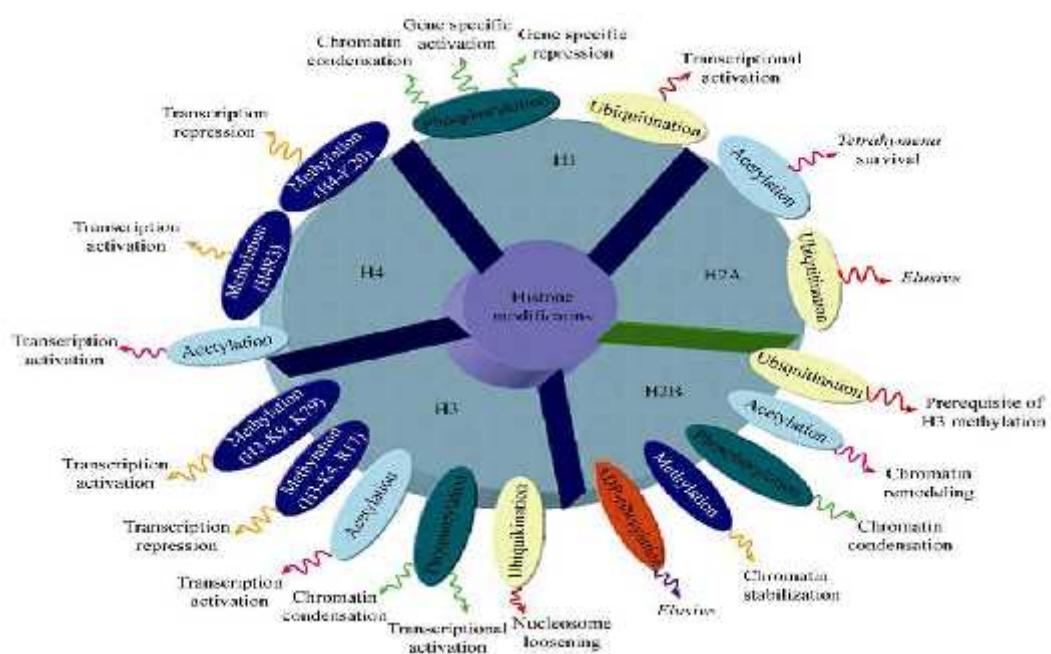
U ljudskom genomu 1 % baza otpada na metilirani citozin, odnosno od ukupnog broja CpG sekvenci u genomu, 70-80 % ih sadrži 5metil-citozin. U normalnim stanicama, CpG metilacija se doga a samo u ponavljaju im genomske regijama. CpG nisu nasumice raspore eni u genomu; umjesto toga postoje CpG bogate regije, poznatije i kao CpG otoci, koji obuhva aju 5' kraj u regulatornoj regiji mnogih ljudskih gena i esto nisu metilirane. Ako su odgovaraju i transkripcijski faktori dostupni, a CpG otoci su u nemetiliranom stanju sa otvorenom kromatinskom konfiguracijom asocirane sa hiperacetiliranim histonom, odvijat e se transkripcija. Normalno metilirane CpG otoke možemo na i u nekoliko slu ajeva: imprinting geni, geni na X kromosomu u žena, tkivno-specifi ni geni. (www.medri.uniri.hr)

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

2.2. MODIFIKACIJA HISTONA

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

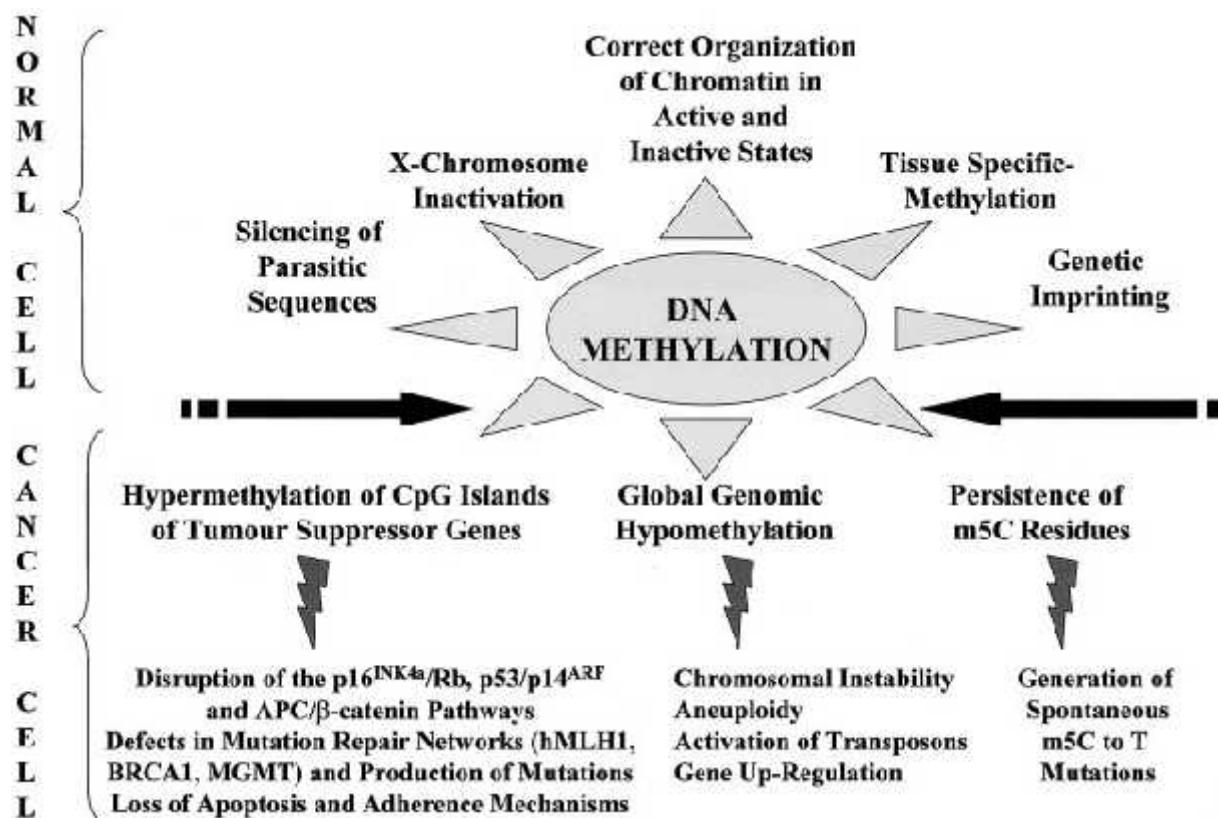
Histonske modifikacije su neophodne za preciznu regulaciju ekspresije gena. Aktualna istraživanja dovode u vezu acetilaciju histona H3 i H4 s boljim u enjem i memoriranjem. Kako je remodeliranje kromatina bitno za u inkovit popravak molekule DNA, bilo kakve promjene u pakiranju DNA i histona mogu dovesti do negativnog ishoda za organizam. Istraživanja funkcionalnosti, kao i pokušaj kartiranja histonskih promjena su dva veoma aktualna podru ja 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 geneti kom bolesti. Epigenetske promjene, posebno metilacija DNA, su izvrsni primjeri koji objašnjavaju kako okolišni imbenici mogu pove ati rizik od raka. Naime, organizacija metilacije te položaj kromatina koji reguliraju stani nu homeostazu genske ekspresije postaju neprepoznatljivi u tumorskoj stanici. Genom preobražene stanice prolazi istovremeno globalnu genomsku hipometilaciju i gustu hipermetilaciju CpG otoka povezanih s regulatornim podru jima gena. Ove dramati ne promjene mogu dovesti do kromosomske nestabilnosti, aktivacije endogenih sekvenci, gubitka imprintinga, aneuploidije i mutacija (sl. 2). Inaktivacija hipermetilacije utje e na gotovo sve stani ne putove kao što su popravak DNA (hMLH1, BRCA1, MGMT), kontrola stani nog 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, pogotovo sve stani ne procese i tako uzrokuju dramatične posljedice. Primjeri za to su sljedeći: 1. **put p16INK4a/Rb/cdk4:** inhibitor stani nog ciklusa p16INK4a je hipermetiliran u širokom rasponu ljudskih tumora te tako dozvoljava tumorskoj stanici da zapravo ne proliferaciju te sprječava njegovo 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. Na taj koji inaktiviramo p53 je pomoć u utisavanju 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. **popravak DNA:** u raskrižju svih stanih 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.

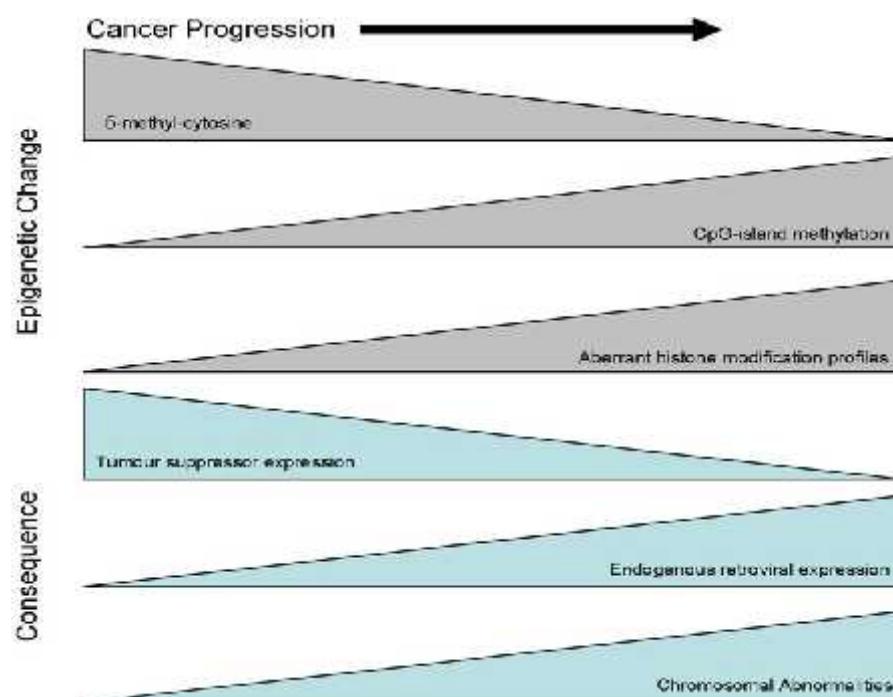
3.1. METILACIJA DNA

Prva epigenetska abnormalnost 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 i rak želuca, bubrega, debelog crijeva, guštera, 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

uklju uju i Wilmsov tumor, karcinom jajnika i dojke. Poreme aj u metilaciji DNA de novo izaziva aneuploidiju u ljudskim stanicama raka. DNA hipometilacija može aktivirati intragenomsku endoparazitsku DNA.

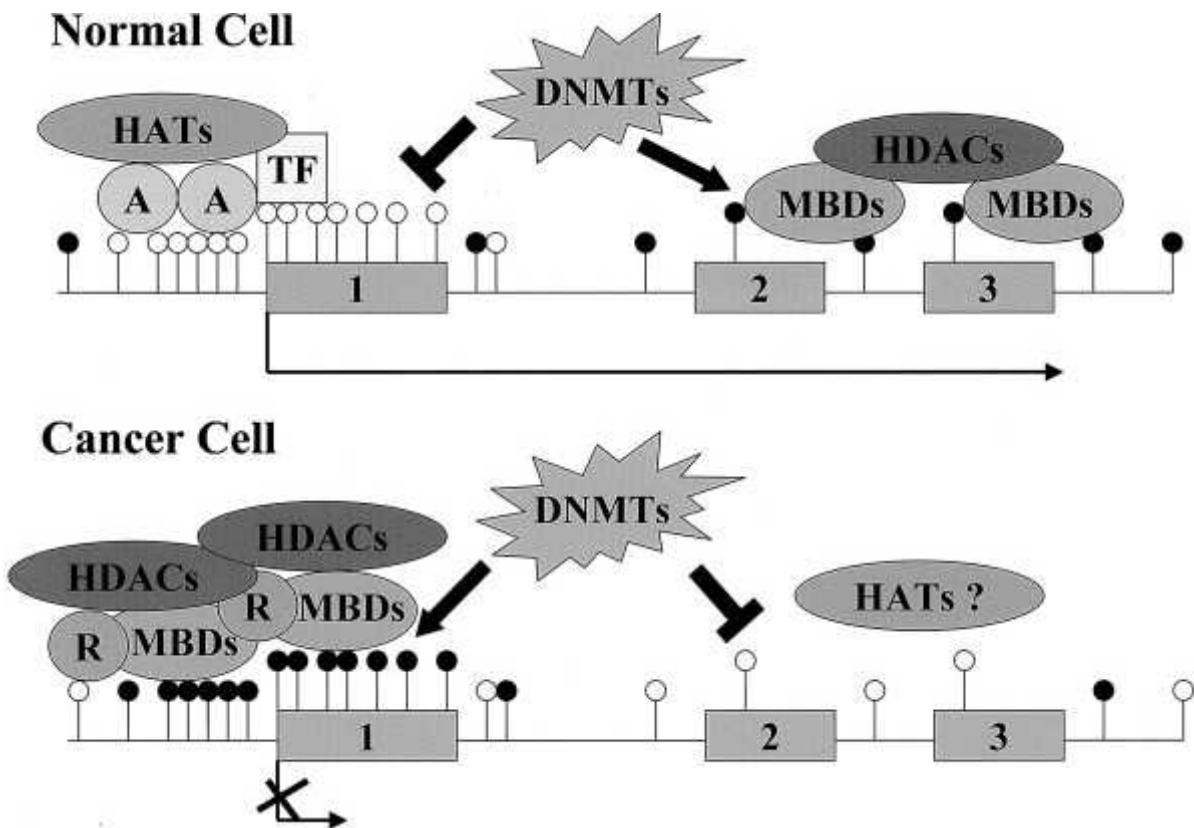
Gubitak metiliranog citozina može tako er poremetiti genomski imprinting. Genomski imprinting, utišavanje jednog od dva roditeljska alela, održavan je diferencijalno metiliranim regijama unutar ili u blizini gena. Gubitak metilacije, što dovodi do poreme aja u imprintingu dovodi do pove anja genskog produkta. Na primjer, gubitak imprintinga IGF2 (inzulinu sli an faktor rasta) pove ava svoju stani nu razinu i dovodi do pove anog rizika raka, uklju uju i rak jetre, plu a, 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 rije ima, hipometilacijom CpG otoka inaktiviraju se tumor supresorski geni, što je glavni doga aj u procesu nastanka raka. Hipometilacija CpG otoka je tako er povezana s utišavanjem regulatornih miRNA. miRNA su male (8-22 nukleotida), nekodiraju e RNA molekule koje sudjeluju u regulaciji mnogih stani nih procesa uklju uju i stani nu proliferaciju, apoptozu i diferencijaciju.



Slika 3. Epigeneti ke 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 modificiraju im enzimima. Promjene u histonskoj modifikaciji neovisno o metilaciji CpG otoka, tako er 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 metiliraju eg stanja, uklju uju i i one koji metiliraju H3K4, H3K27 I H3K79, su uklju eni 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=basalni 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 izme u utjecaja okoliša i bolesti, osobito tijekom ranog razvoja. Povezanost izme u niske poro ajne težine i pove anog rizika od kroni ne bolesti uklju uju i hipertenziju, moždani udar, dijabetes je dobro dokumentirana. Proces koji objašnjava tu povezanost naj eš e se definira kao proces u kojem se organizam pokušava prilagoditi prirodi kroz nasljedne epigenetske promjene.

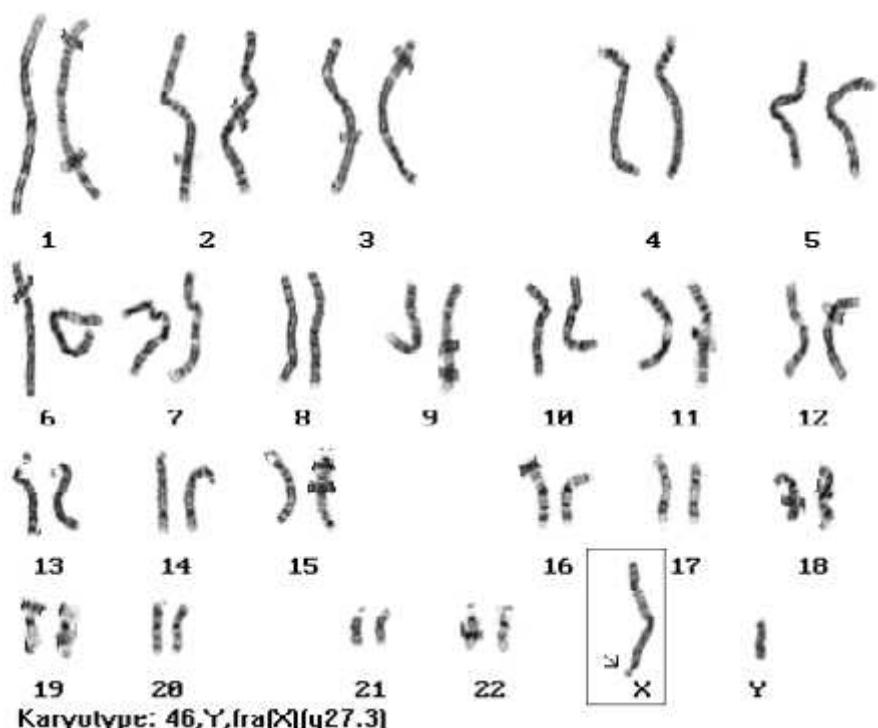
4.1. METILACIJA DNA

Tijekom ranog razvoja, embrio prolazi rasprostranjenu demetilaciju što rezultira gubitkom CpG metilacije. Zahtjev za uspostavljanje i održavanje genomske metilacije tijekom brze stani ne proliferacije u ranom razvoju zahtjeva dostupnost odgovaraju ih razina nutricionisti ko opskrbljениh metiliranih donora (metionin) i kofaktora (folna kiselina).

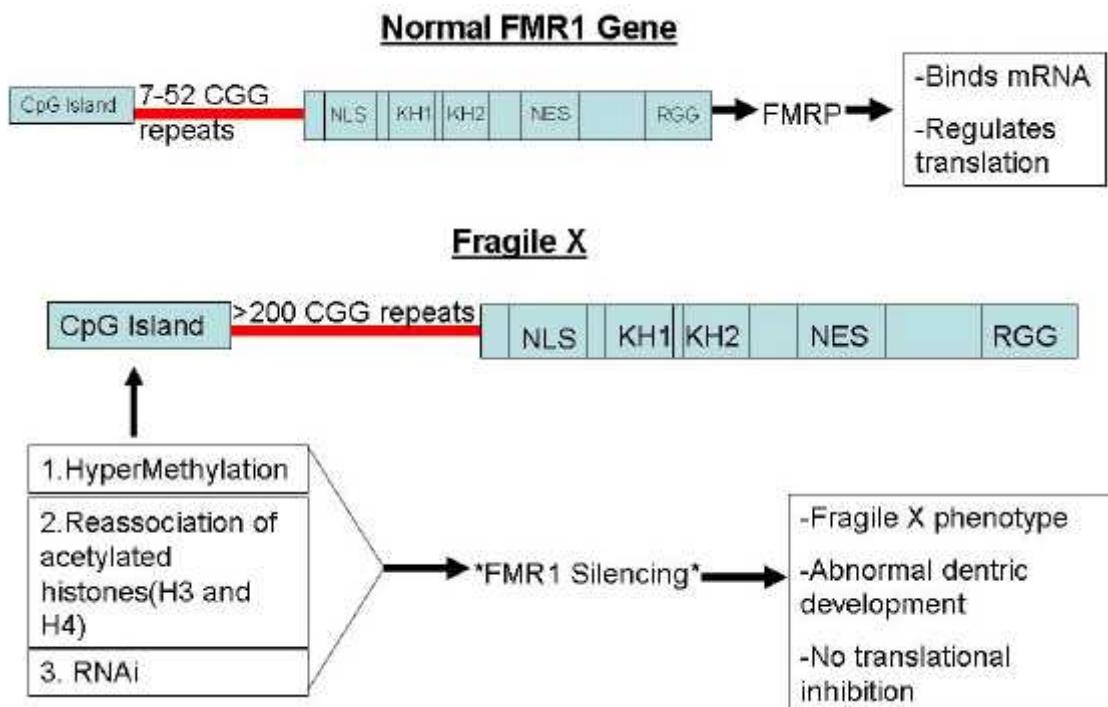
Nedovoljan unos folne kiseline tijekom razvoja je povezana s brojnim bolestima uklju uju i bolest koronarnih arterija te redukcijom metilacije u genomu. Primjeri povezanosti prenatalne nestašice i bolesti mogu se prona i u brojnim istraživanjima. U tim istraživanjima istražene su posljedice prenatalne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

Specifi ni genetski defekti koji su izazvani metilacijom DNA tako er su povezani s ljudskim bolestima. Jedna skupina uklju uje bolest asociranu s gubitkom imprintinga. Zanimljiv primjer koji ilustrira ovu skupinu bolesti prona en je u poreme enom paru imprinting-gena, sindrom Prader-Wili (PWS) i sindrom Angelman (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 poteško e u govoru, zastoj u rastu, mentalnu retardaciju te prenaglašen smijeh (happy puppet sy.)(<http://hpps.kb.split.hr>).

Delecija ili metilacija de novo o evog alela u sindromu Prader-Wili odnosno maj inog alela u sindromu Anglemanom utišava 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. Naj eš i 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. Utisavanje 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 POREME AJIMA

Autoimune bolesti su brojni poreme aji koji nastaju kao posljedica gubitka imunološke tolerancije organizma na vlastite antigene, ili najkra e re eno radi se o bolestima kod kojih sam organizam napada vlastite stanice. Ove bolesti se naj eš e javljaju kod pacijenata sa genetskom predispozicijom, izazvanom brojnim egzogenim i endogenim faktorima. Autoimune bolesti nastaju uslijed imunog ošte enja vlastitih tkiva i organa („organizam napada sam sebe“), ili gubitka tolerancije na vlastita tkiva.

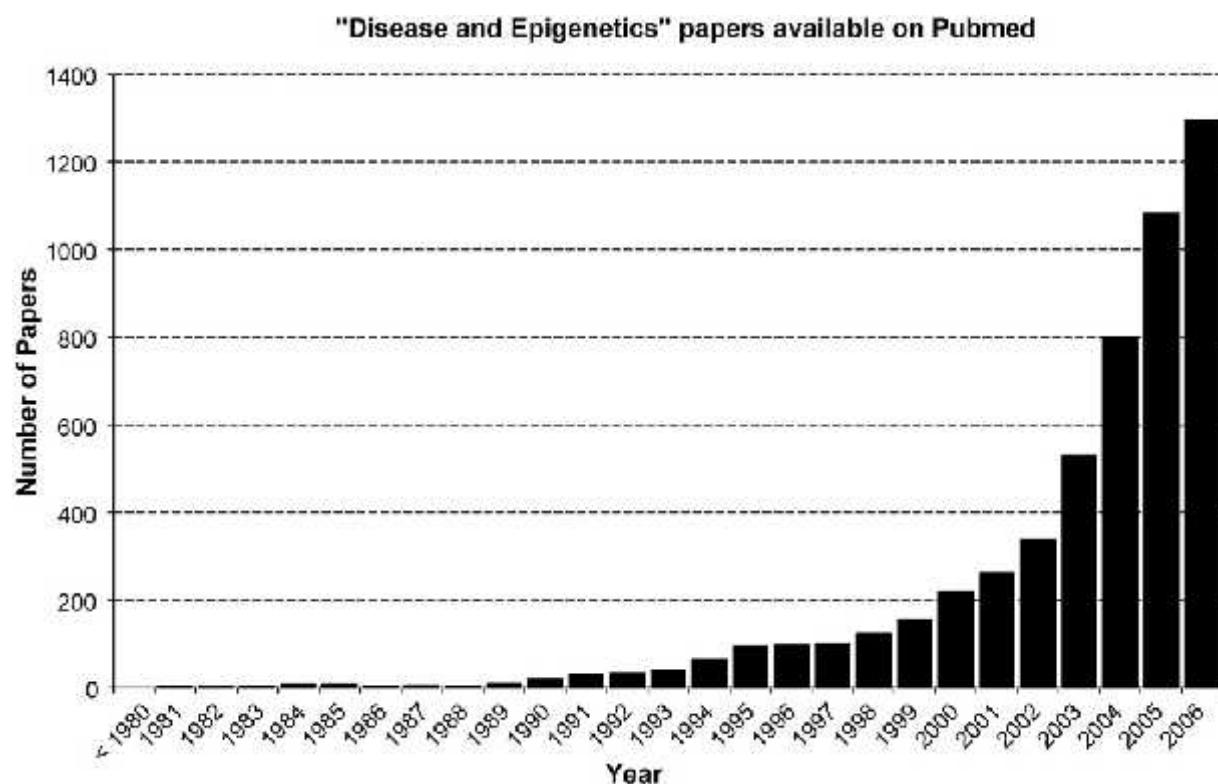
5.1. METILACIJA DNA

Povezanost DNA metilacije i autoimunosti je najbolje opisana u kontekstu reumatske bolesti posebice u sistemskom eritematoznom lupusu (kroni na autoimuna bolest u kojoj ljudski imuni sustav postaje hiperaktivran 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 antiga. Tretiranje T-stanica sa DNA metiliraju im inhibitorima inducira ekspresiju puta CD70 demetilacijom vlastitog promotora. Predloženi su i neki modeli koji objašnjavaju kako hipometilirane T4 stanice mogu dovesti do razvoja lupusa, kroni ne 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 klju an regulator u indukciji upalnih gena i zbog toga je predmet mnogih istraživanja. NF- κ B se veže na lokalizirana mesta u promotoru ciljnog gena, i na taj na in djeluje. Konformacijskim promjenama histona uspostavlja se bolje vezanje. Ciljni geni NF- κ B su zajedno sposobni modificirati histone i

DNA i tako stvaraju i potencijal za utišavanje aktivacije upalnih gena. NF- κ B je tako uključen u održavanje SIRS-a (Systemic inflammatory response syndrome), upalno stanje koje pogodi i tijelo i odgovor imunološkog sustava na infekciju ili bez infekcije. Kao i kod reumatoидnog artritisa, modifikacija histona i u ovom slučaju igra bitnu ulogu. U inicijalnoj fazi sepsa, 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&tbo=isch&tbnid=5995VE9ZLNb8BM:&imgrefurl=http://nasabiologija.blogspot.com/2012/02/martin-bell.html&docid=Se-0QYt1PRIKwM&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 stani nog 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 učini 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 raste bolesti jer su pojedinci esto 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.