

EPIGENETİK

Hafta 9: Epigenetik mekanizmaların rol oynadığı süreçler-II

Hafıza epigenetiği, transgenerational epigenetik, yaşlanma epigenetiği

Dr Öğr Üyesi Arzu ATALAY

HAFIZA SÜREÇLERİNİN EPIGENETİĞİ

- Yapılan son çalışmalar, histon proteinleri ve DNA'nın MSS plastisitesi ve hafıza oluşumu/biçimlendirilmesi ile ilişkili nöral sinyal yollarını hedef aldığını göstermektedir.
- Kromatinlerdeki kovalent modifikasyonlar kalıcı yada geçici olmak üzere, gen ekspresyonundaki aktiviteye bağlı değişiklikleri etkilemektedir.
- Yine bir çok çalışma MSS' de epigenetik mekanizma aracılı, tecrübeye dayalı değişiklikler olduğunu göstermiştir.
- Öğrenme ve hafıza alanında yapılan çalışmalar; histon proteinlerindeki post-translasyonel modifikasyonlar ve sitozinlerin direk kovalent metilasyonu üzerine yoğunlaşmaktadır.

Hafıza ile İlişkili Epigenetik Histon Modifikasyonları

Modifikasyonlar; Asetilasyon, Fosforilasyon, Metilasyon, Übikütinasyon, Sumolasyon
MSS' e bağlı gen aktivitesinin kontrolünde görev alırlar.

- Asetil-CoA'dan lizin rezidünün ϵ -NH⁺ grubuna bir asetil grubunun direk transferini histon asetiltransferaz (HAT) katalizler.
- Bu eklenme DNA ile protein kuyruk arasındaki afiniteyi azaltarak kromatin yapısının açılmasına ve transkripsiyonel sistemin bölgeye ulaşmasını sağlar.
- Asetillenmiş histon kuyruk, ek koaktivatörlerin bağlanması için substrat sağlamış olur.
- Histon deasetilaz (HDAC)'lar histon asetilasyonunu tersine çevirirler.
- MSS'de eksprese olan 11 sınıf HDAC izoformu bulunur.
- Lizin rezidüden asetil grubu ayrılınca DNA tekrar yoğun hale gelir.
- Trichostatin A, sodium butyrate, valproic acid ve suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) en yaygın kullanılan HDAC inhibitörleridir ve hepsinin HDAC isoformları arasında farklı derecelerde seçiciliği bulunmaktadır.

- Yetişkin bilişsel yeteneğinde uzun vadeli hafıza oluşumunda histon modifikasyonlarının etkisi üzerine belirli bir HAT'ın (cAMP Response Element Binding Protein –CBP-) rolü araştırılmıştır.
- CBP kesilmiş farelerde, basamak geğişli pasif kağınma, yeni obje tanıma ve korku işaretli koşullanmayı iğeren çoklu görevleri takip eden uzun vadeli hafızada belirgin eksiklik olduğu gözlemlenmiştir.
- Yine bu farelerde gelişimsel anomalilere rastlanılması, CBP'nin gelişimsel süreçlerde de rol oynadığını göstermektedir.
- Daha sonra geliştirilen CBP eksik farelerde CBP'nin gelişime negatif etkisi gözlemlenmemiştir.
- Yeni bilgi edinimi ve kısa süreli hafıza bu farelerde korunurken, yeni obje tanıma, mekan ve korku hafızasında bozulma ve Hipokampal uzun vadeli potensiyelizasyon (LTP) 'da belirgin eksiklikler görülmüştür.

- Hipokampal-bağımlı öğrenme ve hafıza fonksiyonları üzerine çalışma yapılırken; hayvanın yeni bir kaynak (koşullu uyarıcı) ve ılımlı caydırıcı koşulsuz uyarıcı (ayak şoku) arasındaki ilişkiyi öğrenmesi ve donma cevabı (koşulsuz cevap) vermesi beklenmektedir.
- Yapılan çalışma ile korkuyu öğrenen farelerde; H3 asetilasyon ve fosforilasyonunda belirgin bir artış görülürken H4 de görülmemektedir. Bunu ekstraselüler sinyal regüleli kinaz/mitojen aktiviteli protein kinaz (ERK/MAPK) yolları regüle etmektedir.
- HDAC inhibitörlerinin (sodium butyrate ve trichostatin A) LTP ve korku hafızasını arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum hafıza kapasitesini arttırmada kullanılabilirliği sorusunu akla getirmektedir.
- Nörodejeneratif farelerde öğrenme ve hafıza düzenlemesinde çevresel kuvvetlendirmenin hipokampal ve kortikal H3 asetilasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Sodyum bütiratlarında benzer etki gösterdiği belirlenmiştir.

- Beyin kaynaklı nörotrofik faktör geninin (BDNF), nöral yapı ve fonksiyonunu regüle etmede ve uzun vadeli hafıza biçimlendirme ile ilişkili sinaptik plastisitede önemli rolü olduğu belirlenmiştir.
- BDNF'nin promotor IV bölgesinde H3 asetilasyonunu arttırması ve bu süreçle genin mRNA ile bütünleşmesi ve eksprese olma periyodu ile paralel gerçekleştiği gösterilmiştir.
- Nöral plastisite ve uzun vadeli hafıza için BDNF' de spesifik histon modifikasyonlarının olması gerekmektedir.

Hafıza ile İlişkili DNA'nın Kovalent Modifikasyonu

- DNA metilasyonu, sinaptik plastisite ve hafıza regülasyonunda aktif rol oynamaktadır.
- Metillenmemiş sitozin-guanin dinükleotid dizisine (CpG) kovalent bağ ile $-CH_3$ eklenmesidir.
- DNA metiltransferazlar (DNMTs) tarafından katalizlenir.
- Genellikle gen transkripsiyonunun suprese olması ile ilişkilidir.
- Sitozinin metillenmesi sayesinde genomda belirli bölgelere metil-DNA bağlayıcı proteinler ve HDAC' ların yerleşimini kontrol edilir.
- Aktivite bağımlı nöral plastisite de, devam eden dinamik değişimlere cevap olarak BDNF'nin metilasyon statüsünü değiştirmek suretiyle anahtar role sahip olabileceği düşünülmektedir.

- Farelerin hipokampal kesitine 5-aza-C / zebularin (DNA metilasyonunu bozan bir ilaç) nin akut uygulaması, BDNF ve RELN DNA metilasyon statüsüne ve hipokampal LTP'nin bloklanmasına etki etmektedir.
- DNA metilasyonu ve korku hafızası kapasitesi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için yapılan çalışmalar, yetişkin farelerde kavramsal korku koşullamasının hipokampüste DNMT3a ve DNMT3b'lerin up-regüle olmasını sağladığını göstermiştir.
- Aynı farelerde, RELN'nin metilasyon ve transkripsiyonel aktivasyonunda azalma, hafıza supresor gen protein fosfataz 1 (PP1)' in metilasyon ve transkripsiyon susturmasında artış gözlemlenmiştir.

▪Korku hafıza biçimlendirilmesinde BDNF geninin epigenetik regülasyonu üzerine bir çalışma, kavramsal korku koşullamasının BDNF' de DNA demetilasyonuna yol açtığını göstermiştir.

▪Çeşitli ajanlarla DNA metilasyonunun bozulması epigenetik değişimlerin bloklanmasına neden olmaktadır.

Özetle;

- Yetişkin MSS' nin dinamik doğasının çevreye cevabında epigenetik mekanizmalar bazı gerekli rollere sahiptirler.
- Bu tip bir mekanizmanın manipülasyonu; öğrenme ve hafıza bozukluklarının, nörodejenerasyon ve beyin hasarlarının iyileştirilmesinde kullanılabilir.
- Özellikle yaşla ilgili nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde, epigenetik ilaç kullanımı gelecek çalışmalar için bir itki oluşturabilir.

TRANSGENERASYONEL (KUŞAKLARARASI) EPIGENETİK

- Epigenetik modifikasyonlar yoluyla gen ekspresyonunun düzenlenmesi, çevresel deneyimin hücresel fenotipte **kalıcı** değişikliğe yol açabileceği dinamik bir yol sağlar.
- Bu plastisite hücresel farklılaşmaya aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır ve bu modifikasyonların potansiyel kararlılığı, gen ekspresyonunun kalıcı ve kalıtsal varyasyonlarına neden olabilir.
- Epigenetik etkiler, bir organizmanın nörobiyolojisi, fizyolojisi ve davranışları ile farklı gelişimsel sonuçlara yol açabilir.

DOĞUM ÖNCESİ MATERNAL MARUZİYETLERİN EPIGENETİK SONUÇLARI

- Gebelik sırasında maternal beslenme kalitesi beyin gelişimi ve metabolizması için uzun vadeli sonuçlarla birlikte fetüsün büyümesi ve gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.
- Hollandalı Açlık Kışı'ndaki gibi doğum öncesi kıtlığa maruz kalan toplulukların epidemiyolojik araştırmaları, şizofreni ve diğer nörogelişimsel bozuklukları riskinin arttığını ve spesifik sonuçların maternal yetersiz beslenmeye maruz kalma zamanlamasına bağlı olduğunu göstermektedir.

- Maternal kıtlığın olduğu ya da olmadığı dönemlerde gebe olan kardeşlerden alınan kan örneklerinin analizi, perikonsepsiyonel (gebelik öncesi) dönemde maternal kıtlık maruziyeti sonucu insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor) II (IGF2) geninin DNA metilasyonunun azaldığını gösterir.
- Kemiricilerle yapılan laboratuvar çalışmalarında, daha sonra, doğum öncesi protein kısıtlaması veya folik asit / kolin gibi spesifik beslenme eksikliklerinin, benzer epigenetik sonuçlar doğurduğu tespit edilmiştir.

- Gebelik boyunca protein eksikliği bulunan diyetle beslenen dişi sıçanların yavruların, bu genlerinin DNA metilasyonunda azalma ile ilişkili hepatik glukokortikoid reseptör (GR) ve peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör (PPAR) gen ekspresyonu arttığı bulundu.
- Dahası, gebelik boyunca protein kısıtlamasına folik asit takviyesi eşlik ettiğinde, bu epigenetik etkiler gözlenmemektedir.
- DNMT1 ekspresyonu, hepatik ve beyin dokusunda protein / kolin kısıtlamasının bir fonksiyonu olarak arttığı için DNMT1 seviyesi üstündeki diyet etkisi, küresel ve gen spesifik metilasyonda gözlemlenen bu modifikasyonlardan sorumlu olabilir.

- Fetüs gelişimi sırasında metil donörlü diyet takviyesi etkisi, Agouti geninin A^{VY} epialleli veya Axin geninin $Axin^{Fu}$ epialleli olan fareler arasındaki fenotipik sonuçlarla açıkça gösterilmiştir.
- Bu allellerin ekspresyonu, A^{VY} fareleri arasında sarı kürk rengi ve obezite ile ilişkili metilasyonun azalması veya $Axin^{Fu}$ fareleri arasında kıvrık kuyruk fenotipi ile, DNA metilasyon seviyeleri yoluyla epigenetik olarak düzenlenir.
- Böylece maternal beslenme ortamı, DNA metilasyonu ile korunan gen ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla gelişimin üzerinde sürekli bir etkiye sahip olabilir.

- Farelerde metil civa maruziyetinin, yavruların hipokampusundaki beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) geninin IV promotorunda DNA hipermetilasyonuna, artmış histon tri-metilasyonuna ve histon asetilasyonunu ile depresif davranışlara yol açtığı gösterilmiştir.
- Gebe farelerin bir alerjen ile kombine edilmiş inhaler dizel egzoz partiküllerine maruziyeti, interferon (IFN) -gamma promotorunun hipermetilasyonu ve interlökin (IL) -4 promotorunun hipometilasyonu ile ilişkili değişen yavru immünoglobulin (IgE) seviyeleri ile sonuçlanır.

- Bu immÜN yolaklardaki değişen DNA metilasyonu doğum Öncesi dönemde sigara içmenin yavrulardaki astım riskini doğuran maternal etkileri oluşturabilir.
- Sıçanlarda, anti-androjenik fungusid vinklozolin veya Östrojenik böcek ilacı metoksiklora doğum Öncesi maruziyet, prostat hastalığı, böbrek hastalığı, bağışıklık sistemi anormallikleri, testis anormallikleri ve tümör gelişim oranlarının artması ile sonuçlanmıştır.

- Bu endokrin bozucu kimyasalların epigenetik modifikasyonlara neden olduğu moleküler yollar henüz belirlenmemesine rağmen, bu maruziyet spermde değişen DNA metilasyon patternleri ve erkek yavrularda üreme bozukluklarıyla ilişkilidir.
- Endokrin bozucu bisfenol-A'nın (BPA) *in utero* maruziyetinde, fetal fare beyinde promotor metilasyonda yaygın değişiklikler meydana getirdiği ve sinirsel gelişim için sonuçları olduğu gösterilmiştir.
- Farelerde A^{VY} allelinin BPA ile indüklenen hipometilasyonu yetişkinlikte metabolik anormallik ve obeziteye yol açar.

- Gebeliğin 3. Üç aylık döneminde (Hamilton Depresyon Ölçeği kullanılarak) yüksek depresyon oranına sahip annelerden doğan bebeklerin kordon kan örneklerinin analizi, maternal depresif ruh hali ile ilişkili olarak artmış *GR 1_F* promotoru DNA metilasyon seviyelerini belirtir.
- Bu çalışma, gelişimsel sonuçlarını öngörmek için kan örneklerinde epigenetik markerların kullanılmasının faydası için bir ön kanıt sağlamaktadır. Ayrıca, bu belirteçler ile insan gruplarındaki, beyindeki değişiklikler arasındaki ilişki tartışmanın konusu olmaya devam etmektedir.

- Kemirgenlerde, beyin ve davranış için doğum öncesi stresin uzun vadeli sonuçları, bu maternal etkilerin muhtemel aracılığıyla plasenta ve hipotalamusta değişen gen ekspresyonu ile DNA metilasyondaki yeni kanıtlarla keşfedilmiştir.
- Farelerde 1. Üç aylık dönemdeki, kronik değişken stres, yetişkin erkek yavruların hipotalamik dokusunda kortikotropin salıcı faktör (CRF) gen promotörünün DNA metilasyonunun azalması ve GR 17 promotor bölgesinin artan metilasyonu ile ilişkilidir.
- Bu deneylerdeki gebelik stresinin, anne-fetüs arasındaki bu kritik interfazda genlerin epigenetik durumunun bozulmasına neden olabilecek plasentada DNMT1 ekspresyonu üzerine cinsiyete özgü etkiler uyguladığı bulunmuştur.

EPIGENOMUN DOĞUM SONRASI MATERNAL DÜZENLENMESİ

- Dinamik epigenetik modifikasyonların bir zamanlar gelişimin ilk evreleriyle sınırlı olduğu düşünülse de, doğum öncesi dönemin ötesinde DNA metilasyonunda ebeveynlerin etkisini sürdürmeye yönelik kanıtlar bu görüşe karşı kanıtlar sunmaktadır.
- Kemirgenlerde doğum sonrası bakımdaki doğal varyasyonların etkileri üzerine yapılan çalışmalarda, epigenetik faktörlerin, beyindeki ve davranıştaki bireysel farklılıkları şekillendirmede aracılık ettiği tespit edilmiştir.

- Özellikle doğum sonrası annelik yalama / bakım (LG) davranışının, hipokampal GR ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur. Bu etkilerin maternal doğum sonrasındaki gelişim sırasında alınan bakımla ilgili olduğu görülmüştür.
- GR 17 promotor bölgenin analizi, değiştirilen DNA metilasyonuna rağmen, maternal bakımın farklı düzeyleri ile ilişkili GR ekspresyonundaki varyasyonların korunduğunu düşündürmektedir.
- Böylece doğum sonrası erken dönemde yüksek düzeyde anne LG'si alan sıçanlar, hipokampal GR 17 promotor metilasyonunda azalma, GR ekspresyonunda artış ve strese duyarlılığı azaltırken;
- Düşük LG düzeyleri, artmış GR 17 metilasyon, azalmış GR ekspresyonu ve strese duyarlılığı artmıştır.

- İnsanlardaki bu beyin bölgesine özgü maternal etkilerin araştırılması, beyin dokusuna erişilememesi nedeniyle sınırlı olmakla birlikte, son çalışmalar çocuklukta istismarın, intihar mağdurlarının hipokampal DNA metilasyon patternlerine uzun vadeli etkilerini göstermiştir.
- Çocuklukta istismar öyküsü olan intihar mağdurlarının hipokampal dokularının analizi, azalmış GR ekspresyonunu ve erken ortamdaki bozulmalar ile ilişkili olarak artmış GR 1_F promotor metilasyonunu gösterir .

YAVRU GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ PATERNAL ETKİ

- Memeli gelişimi, doğum öncesi ve doğum sonrası yoğun anne-bebek etkileşimleri ile karakterizedir ve bu nedenle ebeveyn etkisi üzerindeki çalışmalarda paternal etkilerinden ziyade maternal etkiye odaklanılmıştır.
- Bununla birlikte, ebeveyn bakımın tipik olmadığı türler arasında bile, yavru gelişiminde önemli paternal modülasyonu gözlemlenmiştir.
- Kemiricilerde, erkeklerin çiftleşme öncesi alkole maruziyeti yavrularda doğum ağırlığının azalması, mortalitenin artması ve birçok bilişsel ve davranışsal anormalliklerle ilişkilidir.
- Aynı şekilde, kokaine maruz erkeklerin yavruları, görsel-uzaysal dikkat, mekansal çalışma belleği ve spontan değişimin testleri üzerinde kötü performans gösterirler ve serebral hacimleri azalır.

- Anne bakımı, yavru özellikleri ve erkeklerin çiftleşme döneminde anneleri ile barınma süresi gibi faktörler istatistiksel olarak kontrol edildiğinde bu etkiler anlamlı şekilde devam eder.
- Dahası, babaların beslenme ortamındaki değişimler yavrulara da iletilebilir gibi görünmektedir.
- Örneğin, çiftleşmeden iki hafta önce 24 saat eksiksiz hızlı hareket eden erkek farenin yavruları arasında düşük serum glikozu ve değişen kortikosteron ve IGF1 seviyeleri bulunur.

- Sonunda, insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, artan babalık yaşının sonucu olarak otizm ve şizofreni riskini artırdığını göstermiştir.
- Genetik olarak özdeş kemirgenlerde babalık yaş etkileri üzerine laboratuvar çalışmaları, yaşlı babaların yavrularının ömür kısalığını, öğrenme ve bellek görevlerinde daha kötü performansa sahip olduklarını göstermektedir.
- Babalarla doğum sonrası temasın yokluğunda bu babalık etkilerinin yavrulara iletilmesi, bu maruziyetlerin erkek embriyon hattında (germline) değişikliklere ve erken embriyonik gelişime neden olabileceğini düşündürür.

- Bu paternal etkilere aracılık eden epigenetik mekanizmaların rolünün araştırılması, sperm hücrelerindeki DNA metilasyonun çevresel nedenli değişikliklerin yavrulara gelişim etkileri ile iletilebileceğini önermektedir.
- Baba çağında, genç / yetişkin (6 aylık) erkek sıçanlara kıyasla, yaşlı (21-28 aylık) sıçanlarda sperm ve karaciğer hücrelerinde ribozomal DNA'nın hipermetilasyonu bulunmuştur ve ikizler ile yapılan çalışmalarda da , çeşitli hücre türlerinin epigenetik patternlerindeki sürüklenme, yaşlı ikizlerin genç ikizlere kıyasla nispeten farklı DNA metilasyon kalıplarına sahip olmasının yaşla birlikte gerçekleştiğini göstermektedir.

- Erkeklerde, kronik alkol ya da kokain maruziyeti hem beyinde hem de periferde birçok gendeki DNA metilasyonunda değişikliklere ve kromatinin yeniden şekillenmesine sebep olabilir.
- Özellikle, alkol maruziyetinin yetişkin erkek sıçanların sperm hücrelerindeki DNMT1 ve mRNA seviyelerini düşürdüğü ve yetişkin erkek farelerde kronik kokain maruziyetinin DNMT1'i azalttığı gösterilirken, testislerin seminifer tübüllerinin germ hücresi bakımından zengin hücrelerinde DNMT3 ve mRNA ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.
- Değişen DNMT seviyeleri, ağır içicilerdeki sperm DNA metilasyon seviyelerinin analizi, normalde hipermetile H19 ve IG düzenleyici bölgelerde metilasyonun azaldığını gösterdiği için, genomdaki baskılanmış bölgeler için belirli sonuçlar doğurabilir.

EBEVEYN ETKİSİNİN TRANSGENERASYONEL ETKİSİ

- Bir bireyin kendi gelişimindeki epigenetik modifikasyonların stabilitesi ve ebeveyn epigenetik değişikliklerin yavrularına iletilmesini destekleyen kanıtlar, özelliklerin istikrarlı kalıtımına yeni bir bakış açısı getirir.
- Dahası, bu genetik olmayan kalıtımın çok nesiller boyunca sürdürülebileceğine dair artan kanıtlar vardır, böylece ebeveyn deneyimlerinin yavrularda gelişimsel etkilerine ek olarak, torunlar (F2) ve sonraki nesil torunlar (F3) üzerindeki ebeveyn (F0) deneyimlerinin etkileri gözlemlendi.
- Genel olarak, bu tür epigenetik kalıtım patternlerinin oluşabileceği iki ayrı yol vardır:
 - 1) Germline aracılı
 - 2) Tecrübeye bağımlı / germline aracılı olmayan.

- Germline aracılı transgenerasyonel etkiler içinde, büyükanne ve büyükbabası çevre maruziyetlerinin, gelişmekte olan gametlerde, F1, F2 ve F3 nesilleriyle ilgili sonuçlarda devam eden maruziyetin yokluğunda süregelen epigenetik değişiklikleri indüklediği düşünülmektedir.
- Aksine, tecrübeye bağımlı / germline aracılı olmayan epigenetik geçişte; sonraki nesillerde, özelliklerin devam etmesine izin veren epigenetik modifikasyonları yeniden oluşturmak için her nesilde belirli bir deneyim veya çevresel maruziyetin tekrarlanması gerekir.
- Her iki süreç de fenotipin istikrarlı bir şekilde kalıtılmasına neden olmasına rağmen, bunun gerçekleştiği yollarda kesinlikle farklılıklar vardır.

GERMLİNE ARACILI TRANSGENERASYONEL KALITIM

- Erken yaşam beslenmesinin veya doğum öncesi toksinler veya kimyasal maddelere maruziyetin transgenerasyonel etkisi için kanıtlar muhtemelen germline aracılı olan bir kalıtım paternini desteklemektedir.
- İnsanlarda ergenlik öncesi yavaş büyüme döneminde yüksek miktarda beslenmenin; diyabet ve torunlarda kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

- İlginç bir şekilde, bu etkiler cinsiyete özgüdür; paternal ile büyükbabanın beslenmesi erkek torunun mortalitesini ve büyükannenin beslenmesi ile de kız torununun yaşam süresini öngörür.
- Kemiricilerle yapılan laboratuvar çalışmaları, beslenmenin transgenerasyonel etkisini doğrulamaktadır ve doğum öncesi protein kısıtlamasının, GR'nın metilasyon durumundaki değişiklikleri yoluyla yavru ve torunların büyümesi ve metabolizması üzerindeki etkilerini gösteriyor.

- F0 dişi fareler gebeliğin son dönemlerinde kalori kısıtlamasına maruz kaldığında, F2 kuşağının bozulmuş glukoz toleransına sahip oldukları bulunmuştur ve bu etki F1 nesillerine hayatları boyunca istenildiği kadar gıda verildiğinde bile devam etmektedir.
- Erkekler *in utero* deksametazon maruziyetinde benzer metabolik etkiler gözlenirken, bu erkekler deksametazona maruz kalmayan dişilerle çiftleştirildiğinde yavrularda glukoz intoleransı artmış olarak gözlemlenmiştir.
- Bununla birlikte, doğum öncesi deksametazon maruziyeti söz konusu olduğunda, bu metabolik fenotipler F2 kuşağının ötesinde devam etmez; bu da, germline etkileri için bir bedel bulunduğunu veya bu etkinin tecrübeye bağımlı epigenetik geçiş ile olduğunu gösterir.

- Endokrin bozucu bileşiklere *in utero* maruziyetin sonuçları, transgenerasyonel bir model içerisinde araştırılmış ve bu erken yaşam maruziyetlerinin epigenetik profilleri üzerindeki yaygın etkileri için kanıtlar sağlamıştır.
- İnsanlarda, dietilstilbestrol (DES) ile indüklenen hipometilasyon ve artmış kanser riskinin etkisi matrilineal geçişi ile kız çocuklarında ve kız torunlarda da gözlemlenmiştir.
- Sıçanlarda *in utero* vinklozolin maruziyetinin, spermdeki DNA metilasyonunu bozduğu ve kısırlık oranı ile prostat ve böbrek hastalığı riskinin artırdığı F1, F2 ve F3 yavrularındaki bu geçiş patriline (babadan gelecek erkek nesillere geçiş) ile sağlanmıştır.

Yaşlanma Epigenetiği

- Bu bölümde, Epigenetik olayların doğrudan ve dolaylı olarak yaşlanma teorilerinde rol oynadıklarını göreceğiz,
- İlk Yaşlanma teorilerinden biri, 1891 yılında alman August WEİSMAN tarafından ortaya atılan, 'programlanmış ölüm' teorisidir
- 'Mutasyon birikimi teorisi'
- 'Antagonistik pleiotropi hipotezi' yaşamın ilk yıllarında yararlı, ilerleyen yıllarda zararlı olan genlerin pleiotropik etkisiyle evrildiğini öne sürer.

- Epigenetik düzeyde, bu teoriler kombine edilebilir,
 - Sex hormonlarının fazla üretilmesine yol açan epigenetik patern, ilerleyen yaşlarda testis-prostat kanseri görülme riskini arttırır.
 - Anormal epigenetik paternler yaşa bağlı ortaya çıkan CA, Alzheimer Hastalığı(AD), Otoimmün Hastalıklar, Diyabet, Osteoartrit, Parkinson gibi hastalıklarla kısmen ilişkilidir.

Yaşlanma Sırasında Metilasyon Değişimleri

- DNA metilasyonu;
 - 5. pozisyondaki sitozin (mC)
 - CpG bölgeleri simetrik
 - DNMT1, hemimetile DNA metilasyonu, sonraki kuşaklara aktarılmasından sorumlu,
 - DNMT 3a-b, DNA'nın yeniden metilasyonunda rol alırlar
 - 5-hidroksimetilsitozin ^{hm}C bulunmuştur, doku spesifiktir, mC 'nin oksijenaz (TET1) ile konversiyonu ile oluşur,

Yaşlanma Sırasında DNA Metilasyon Dinamikleri

- X inaktivasyonu, genomik tanımlamaya olanak sağlar,
- Yaşam boyu dinamik bir süreçtir (özellikle embriyo döneminde)
- DNA metilasyonu G1 fazında düşer, S fazında artar,
- Öğrenme, hafıza çevresel faktörlerle oluşurken, DNA'daki yansıması metilasyon değişikliği şeklindedir,
- Yaşlanma sırasında metilsitozin deaminasyonu gibi, metilasyon kaybı-kazancı olabilir, iyi bir onarma mekanizması ile engellenmelidir.(özellikle nöronlar açısından)

- Yaşlanma sırasındaki metilasyon hatalarının birçoğunun, rastgele replikasyon hatalarından meydana geldiği var sayılabilir, bu hatalar DNMT ile giderilmeye çalışılmaktadır.
- Replikasyon hata düzeyleri yaşla artar,
- Hücrelerin bölünme hızıyla da ilgilidir,
- DNMT 1 görevlerinden biri, çevresel faktörler, uygunsuz DNA onarımı dolayısıyla demetile olan sitozinin yeniden metilasyonunu sağlamaktır,

- Yapılan çalışmalarda, çocuklar ile yaşlıların spesifik lokuslarında DNA metilasyonlarında önemli artış-eksilmeler olduğu, kortikal sinirlerdeki artma-azalma şeklindeki çift yönlü metilasyon olaylarına kanıt sağlamıştır,
- Bu değişiklikler epigenetik onarım mekanizmalarının sadece bakım metilasyonu ile sınırlı olmadığını, aktif metilasyonun da olabileceğini göstermiştir,

Yaşlanan Hücrelerde Global Metilasyon Değişiklikleri

- Toplam metile edilmiş sitozinin yaşlanma ile birlikte demetilasyona meyilli olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir,
- CA ve SSS hastalıklarında da global DNA metilasyon kaybı görülür
- Gensel dengede hayati rol oynayan aralarında Alu, Line1 elementlerinde de kısmi demetilasyon görülür,

- Boston Normative Aging Study' den alınan bilgiler genom boyunca yayılan tekrar eden elementlerdeki DNA metilasyonunun sürekli kaybını ortaya koymuştur,
- Yazarlar 55-92 yaşları arasında 718 yetişkinden 8 er yıllık aralarla 1097 kan örneği alarak DNA metilasyon düzeylerine bakmışlardır,
 - Alu metilasyonunda ciddi düşüş görülmüş,
 - LINE 1 metilasyonu değişmemiş olduğu görülmüş,
 - Alu,LINE1 hipometilasyonu etkileri çok zor öngörülmektedir,
 - Elimizdeki verilere göre; yaşlanma ile yaşanan gensel kayıplar, DNA ile açıklanamayan kompleks rahatsızlıkların oranını arttırdığını bize gösterir.

- İnsan Epigenom Projesi, 12 farklı dokudan, yaklaşık 1.9 milyon örnekte, CpG metilasyon düzeylerini incelemiş, yaşa bağlı metilasyon değişikliği bulamamıştır,
- Muhtemel neden, aynı bireyden farklı yaşlarda örnek alınıp incelenmemesi olabilir,
- Bir başka çalışmada Bjornsson, İzlandalı ve Utah halkından farklı zamanlarda alınmış kan örneklerini incelemiş,
 - Toplamda, bireylerin %29 unda zaman içerisinde %10 metilasyon değişikliği olduğu tespit edilmiştir,
 - Utah örneklerinde, zamanla meydana gelen metilasyon (azalan-artan) değişiklikleri bireysel, ailesel özellik gösterdiği görülmüştür,
 - Sonuç olarak, genler çevresel faktörlere (diyet, yapay ortam manüplasyonu) oldukça hassastır.

Gene Özgü Metilasyon Değişiklikleri

- Global metilasyon çalışmaları bütün epigenomda sıfır değişiklikle sonuçlanırken, genomun bazı bölgelerinde metilasyon artışı olabilir, bu hayatın son aşamalarında daha çok ortaya çıkabilir, bu durum CA ile ilişkilendirilebilir,
- Epigenetik olarak dengesiz kabul edilen ilk genler, Yaşlı, fare, karaciğer hücrelerinden elde edilen, proto-onkogen olan c-fos ve c-myc genleridir,
 - Tümör baskılayıcı genlerdir
 - Sessizleştirilmeleri çeşitli iç organ kanserlerine neden olur,
 - C-myc metilasyonu, beyinde etkilenmemeye, KC de hipermetilasyona, böbrekte hipometilasyona meyillidir,
 - İnsanlarda görülen kanserlerde, en sık değiştirilen genler, RASSF1A, CDKN2 (promotor hipermetilasyonu ile yaşanan aktivite kaybı) dir, ileri yaşlarda inaktive edilirler,

- Gen promotörleri her zaman tamamen etkilenmez, tav geninin, AP2 CpG bölgelerinde hiçbir yaşta metilasyon gözlenmemişken, ifade sel aktivatör olan SP1 de yaşla birlikte metilasyon artışı, GG zengin promotörlerinin baskılayıcısı olan GGF de metilasyonda azalma görülmüştür,
- 10 farklı dokudan alınmış 217 patolojik olmayan insan DNA örneklerinin yer aldığı bir çalışmada;
 - Metilasyon profilleri yaşla ilişkilendirilmiştir,
 - Doku orjininin etkili tahmin aracıdır,
 - Katı dokularda CpG adalarındaki lokuslarda metilasyon artışı, diğer alanlarda metilasyon kaybı görülmüştür.
 - Metilasyon değişiklikleri, asbest, sigara, alkolle... ilişkilidir
 - Epigenetik olarak dengesiz bazı genler bir hücrede hipermetile olurken, bir sonraki hücrede demetile olabilir, net etki sıfır olduğundan anlaşılmaya bilinir.

Yaşlanmada Bir Karbon Metabolizması

- Yaşa bağlı DNA metilasyon değişiklikleri, ailesel kümelenmenin varlığı, metiltransferaz aktivitesi, genetik-epigenetik çeşitliliğin bir karbon metabolizmasına bağlı olma ihtimalini arttırır,
- MTHFR, DNMT1 genleri de bir karbon metabolizmasının parçalarıdır, bireyler arası varyasyon gösterebilirler, metilasyon homeostazisini etkileyebilirler, bu durum yaşa bağlı dengesizliğin işareti olabilir,

- Bunun sonucunda, Homosistein (Hcy) ve folat gibi önemli metilasyon metabolizması oluşturucuları anormal seviyede olabilir
- Birçok deneysel çalışmada; Fel, AD, Parkinson hastalığının sebebinin artmış Hcy ve azalmış folat olduğu gösterilmiştir.
- Hcy, hücrelerdeki oksidatif stresi indükler, DNA tamirini bozar,
- İlginç olarak bu süreç, yaşlanma hücrelerinde epigenetik dereglasyona katkıda bulunan Poly (ADP riboz) polimeraz (PARP) aktivasyonu ile sonuçlanır.

Yaşlanmada Kromatin Dizilişindeki Yapı Değişiklikleri

- Yaşla birlikte, kromatin oluşumunda ve dizilişindeki değişiklikler hücre ve doku fonksiyonlarının bozulmasının temel sebebidir.
- Yaşa bağlı DNA metilasyon değişiklikleri iyi ortaya konmuşken, yaşlanmada Kromatinin yapısal düzenlemelerindeki bilgiler yeni elde edilmeye başlanmıştır.

Yaşlanmada Histon Modifikasyonları

- N terminal uçlar H3 H4 histonlarındaki nükleozomdan dışarı çıkarlar,
- Bu kuyruktaki birkaç lokasyon; asetilasyon, metilasyon, simülasyon, fosforilasyon, ubiqitinasyon, ribozilasyon, deaminasyon, karboksilasyon gibi birçok modifikasyonlara maruz kalırlar.
- Modifikasyonların farklı kombinasyonlarının bir histon kod'unu içerdiği düşünülür
- Bu kod DNA'ya transkripsiyon faktörlerinin bağlantısını yönetir.
- Buda gen bazlı kromatin yapısını değiştirir.

- Yapılan çalışmada; Monozigotik ikizlerin yaşlanmalarında, DNA metilasyonu ve Histon modifikasyonları analiz edildi. Görülen değişiklikler fenotipik uyumsuzlukla ilişkilendirildi.
- Epigenetik değişikliklerin rastgele, diğer etkilerden, aynı çevreyi paylaşmamalarından kaynaklanabileceği düşünüldü,
- GENEL OLARAK; histon modifikasyonlarının ve DNA metilasyonunun yaşlanma esnasında değiştiği gösterildi.

- Günümüzde, lizin residülerindeki histon metilasyonu üzerinde çalışılmaktadır,
- Lizin, mono, di, tri metile olabilir, DNA tamirinde ve transkripsiyon kontrolünde rol oynar,
- Yaşla, trimetilasyon miktarı değişir, dimetilasyonda değişiklik olmaz,
- IL23, yaşa bağlı upregülasyonu sağladığı, kromatini yeniden düzenlediği, bunu da H3K4 histonunu di-tri metile ederek yaptığı gösterilmiştir.
- Metilasyonun tersine H1, H2A, H2B ve H3 de karbonilasyonun yaşla azaldığı bulundu,

- Karbonilasyonun rolü tam anlaşılmamakla birlikte, Aminoasit rezidülerinde azalmış karbonilasyon, histonlardaki + yükü arttırdığı, kromatini daha kondanse hale getirdiği, gen ifadesini azalttığı düşünülmektedir.
- Histon (H3-H4) asetilasyonunu, histon asetil transferaz (HAT), deasetilasyonunu, histon deasetilaz (HDAC) yapar.
- Lysin asetilasyonu; hücreyel yolların dinamik kontrolü, aktif kromatin konfügurasyonu için önemlidir,
- Yaşla asetilasyon azalır, fosforilasyon artar, bu da gen aktivitesini inhibe eder

HAT:HDAC DENGESİ

- Yaşamın temel faktörlerinden biridir,
- Transkripsiyon, HAT-HDAC komplekslerinin birbirini takip etmesi ile oluşur,
- Hücresel hemostazise stabilite kazandırır,
- Bu denge sağlıklı hücrelerde çok katı bir şekilde muhafaza edilir,
- Bu dengenin bozulması, nöronal disfonksiyon, toksisiteye, yaşa bağlı nörodejenerasyona sebep olur,
- Apoptozis başlangıcında histon asetilasyon seviyeleri düşük olarak tespit edilmiştir,

- HAT, CREB bağlantı proteini (CBP)'nin koaktivatörüdür,
- CBP nöroprotektiftir, azalması hipoasetilasyona sebep olur,
- HAT, down regülasyonu nörodejeneratif hastalıklara sebep olabilir,
- HDAC inhibitörü, TRICHOSTATİN A (TSA) nöronların tedavisini apoptozisi indükleyerek yapmaktadır
- HAT-HDAC , kromatin yapısında ve transkripsiyon regülasyonunda yer almasıyla yaşlanmada rol oynar

SİRTUİNLER

- İnsanda 4 sınıf histon deasetilaz tanımlanmıştır,
- 1-2. sınıflar çinko bağlı aminohidrolazlardır,
- 4. sınıf, diğer HDAC ların DNA sekanslarıyla benzerlik gösteren, fakat iyi karakterize edilememiş enzimlerdir,
- 3. sınıf enzimler NAD+ katalizine bağlıdır,
- SIR2, maya histon deasetilazı olmasına rağmen benzerlik gösterdiği için insan 7. sirtuini kabul edilir,
- SİRTUİNLER, asetilasyon (SIRT 1-2-3-5), ADP Ribosilasyon (SIRT 4-6) da rol oynayarak, hücre döngüsü, gen ifadesi, yağ mobilizasyonu, insülin sekresyonu, apoptozis gibi birçok biyolojik süreci etkiler,

- SİRTUİNLER, histon deasetilaz aktivitesiyle yaşam süresini modüle eder,
 - SIRT 1-2 yaşa bağlı ifade edilirler,
 - Kanser hücrelerinde değiştirilirler,
 - Yaşlanma sürecindeki önemleri; hücresel stresleri düzenleme yetenekleri, DNA tamiri, mutasyonların birikmesini engellerler

Yaşlılıkta sirtuinlerin etkileri, *Saccharomyces cerevisiae* deki Silent Information Regulator 2 (SIR 2) protein kompleksi üzerine yapılan çalışmalardan elde edilmiştir,

- *Epigenetik değişikliklerin yaşı fenotipinin temel sebebi olduğu ortaya konmuştur,*
- SIR 2'nin fonksiyonu, HML-HMR (sessiz eşleme) lokuslarının represörüdür, maya hücreleri yaşlandığında SIR protein kompleksi, HM lokuslarından ayrılır, toksik rDNA (ERCs) sarmallarının birikimine cevaben nükleusa taşınır, HM lokusunun susturulmamasına, sonuç olarak mayanın sterilitesine sebep olur,
- SIR 2 ' nin silinmesi hücre ömrünü azaltmıştır.

- Yaşamı uzatmak için, SIR 2 için mevcut olan NAD miktarı kısıtlanmalıdır, NAD oluşumunu azaltmak için TCA döngüsündeki KARBON akışı azaltılmalı, bunun içinde glikoliz dolayısıyla KALORİ ALIMI KISITLANMALIDIR.

- SIR 2 nin memelilerdeki karşılığı SIRT 1 dir,
- SIRT 1;
 - H4K16, VE H3K9 daki histonları değiştirerek NAD bağımlı Deasetilaz aktivitesi gösterir,
 - Heterokromatin oluşumunu ve gen ifadesini düzenler,
 - DNA zarar- cevap bölgelerine P53 yoluyla bağlanır
 - CpG zengin bölgelerdeki DNA metilasyon paterni regülasyonunda yer alır,
 - Tekrarlayan DNA'yı baskıladığı ortaya konuldu
 - DNA zararına cevap olarak, bu lokuslardan ayrılır, kırık bölgelerine relokalize olarak tamiri başlatır,

- SIRT 6; DNA zararına direnç gösterir, genomik instabiliteyi baskılar,
- SIRT 6 eksikliği, H3K9 deasetilaz aktivitesine sahip farelerde yaşa bağlı dejeneratif süreçle bağlantılı anormalliklere sebep olur,
- BÖYLECE; sirtuinler DNA hasarındaki redüstribüsyonları, ökaryotlarda yaşlanmadan korunma mekanizmalarından biri olduğunu gösterir.

YAŞLANMADA TELOMERLERİN EPIGENETİK KONTROLÜ

- TELOMER;
 - Hexanükleotit (TTAGGG) tekrarlarını kapsayan, ökaryot kromozom sonlarındaki koruyucu yapıdır,
 - Yetişkin hücrelerinin çoğu hücre bölünmesi sırasında telomer kaybeder,
 - Telomer uzunluğu bir revers traskriptaz olan TELOMERAZ' la sağlanır,
- Telomer azalmasının, insan yaşam süresi için hız kısıtlayıcı ve yaşa bağlı hastalıkların görülmesinde artışa sebep olduğu düşünülmektedir,

- SIRT 6, telomerin muhafazasında rol ayır, bu nu SHELTERİN adlı nükleoprotein kompleksi ile yapar,
- SHELTERİN, tekrarlara bağlanır, zarar görmesini engeller,
- SHELTERİN, bozulursa kromozomlar kararsız hale gelir, hücrese DNA hasar cevabı aktifleşir, bu da apopitozis veya yaşlanmayla sonuçlanır

- Epigenetik markerlar; kromatin modifikasyonlarının, telomerik-subtelomerik bölgelerin önemli regülatörüdürler,
- Yoğun kromatin oluşumu, sessiz heterokromatinlerin yayılmasıyla yakınındaki genleri susturabilir buna '*telomer pozisyon etkisi*' (TPE) denir. TPE, histon hipoasetilasyonunu kapsar, bu etki deasetile inhibitör trichostatin A (TSA) tedavisi ile bozulabilir.
- Telomerik bölge epigenetik modifikasyonlara, H3K9, H4K20' nin trimetilasyonu, H3K79 dimetilasyonu ve asetile edilmiş H3 H4 ün düşük seviyeleri örnektir, bu değişikliklerle telomerik bölgeler şekillendirilir,
- Telomerik bölge histon modifikasyonları ve subtelomerik bölge DNA metilasyon değişimleri telomer uzunluğu deregülasyonu ile koreledir.

- Kısalmış telomeri olan telomerazdan yoksun Terc(-/-) farelerinde telomerik subtelomerik kromatinde H3K9, H4K20 histonlarında azalmış trimetilasyon ve bu bölgelerde H3, H4 asetilasyonun arttığı gösterilmiştir, telomer uzunluğu negatif regülatörü olan subtelomerik DNA metilasyonu gösterilmiştir,
- Sigara, stres, obezite ve çevresel etkilerden dolayı telomer kısalması meydana gelir, yaşlanma fenotipleri oluşur.

- Tümör oluşumu ile telomer deregülasyonu ve tipik yaşlanma fenotipleri arasında önemli bir bağlantı olabilir, tümör değiştirilmiş DNA metilasyonu kapsamında oluşur, H4K20me3 bu metilasyondan yoksundur,
- Disfonksiyonel telomerik yapılar, prematüre yaşlanma, aplastik anemi, diskeratozis kongenita, idipatik pulmoner fibrozis oluşumuna sebep olabilir,
- Telomer homeostazisi DNA tamir genlerindeki mutasyonlarından etkilenir, Ataksia Telenjektazia, Werner Bloom Send., fankoni anemisi görülmesine neden olur.

Uzun Yaşamı Etkileyen Diğer Epigenetik Mediatorler

- RNA'lar; telomerik tekrarı kapsayan (TERRA veya TelRNA) uzun, kodlama yapmayan RNA lardır, TERRA molekülleri, subtelomerik lokuslardan kromozom uçlarına doğru geçiş yaparlar ve telomerik kromatine bağlı kalırlar, hücreSEL gelişim ve farklılaşma boyunca kromatinin remodüle edilmesini ve telomerazla telomer uzunluğunu kontrol ettiği öne sürülmüştür,
- TERRA molekülünün upregülasyonu, subtelomerik DNA nın defektif metilasyonuna, buda telomer replikasyonuna müdahale edilmesi sonucunda ICF (İmmün yetm. Centromerik bölge instabilitesi, Fasial anomali) hastalığını oluşturur.

- ncRNA, RNA homeostazisi yaşlanma esnasında değişmektedir;
- KC üzerine yapılan çalışmalarda, miRNA, yaşlanma surecindeki merkezi koruyucu rolleri olan oksidatif stres, DNA tamiri, metabolizma, sitoskeletal organizasyon, huce sikkusu kontrolü ve apoptoziste yer alır,

- Polycomb grup genleri; intrinsic histon lizin metil transferaz aktivitesiyle, hücresel yaşlanma, apoptozis, X inaktivasyonu, Kök hücrelerin kendini yenilemesini, regüle etmek için çalışırlar.
- WNT sinyal yolunun bileşenleri ile birlikte çalışarak P16 (ink4a)/rb hem de Arf/p 53 yollarının regülasyonu ile hücresel yaşam süresini kontrol ettikleri ortaya konuldu,
- WNT sinyalizasyonu hücre ve progenitor hücre yenilenmesini düzenler ve yaşa bağlı değişikliklerin başlamasını geciktirir.
- WNT inhibitörü GSK3B memelilerin beyin hücrelerindeki yaşlanmaya katkıda bulunur.

Yaşa Bağlı Epigenetik Kayma Modeli

- Klasik yaşlanma teorilerinin açıklayamadığı, yaşlanma teorilerini açıklamak için kullanılan teori sistemidir,
- Bu teori; yaşlanmanın, epigenetik zararların artması ile ortaya çıktığını, bunun sebebinin de, genetik ve epigenetik koruma-tamir mekanizmalarının sınırlandırılmasına bağlı olduğunu ifade eder,
- Epigenetik drift sağlıklı-hasta tüm bireylerde bulunur, yaşla birlikte tehlikeli olabilir, birçok kompleks rahatsızlıkta rol oynar,

- Memelilerde yaşlanma, bir çok risk faktörü (çevresel etkiler, beslenme, rastgele dalgalanma...) olan kompleks birey fenotipidir,
- Yaşlanma esnasında genetik mutasyonlar lineer, epigenetik mutasyonlar katlanarak artar, epigenetik deregülasyon belli sınıra ulaşınca, epigenetik, genetik muhafaza süreçlerini etkileyen dalgalanmaya, buda daha hızlı epigenetik driftte sebep olur,
- Epigenetik driftin oranı genomdaki tekil olaylar sonucunda değişmediği, genom çaplı sistemik olaylarca oluşturulabildiği, şizofreni-kontrol hastalarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir,

- Sistemik epigenetik disfonksiyon, kompleks hastalıklarla ilişkili olduğu fikrini ortaya atar,
- Sistemik bir etkinin, uzun yaşama, pozitif-negatif etkileri olabilir,
- Sonuç olarak, sağlığa zararlı epimutasyon sıklığının yaşamın sonunda arttığı söylenebilir,
- Epigenetik seviyedeki bazı genler, yaşa bağlı hastalıkları *per se* predispoze etmeyebilir, fakat çevresel faktörlerle bağlantılıdır,

- Kompleks hastalıkların gelişiminde genlerin ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmüştür,
- Genel olarak çevresel travmaların memeli hücrelerinde epigenetik iz bıraktığı ve post mitotik hücrelerde (nöronlar gibi) bu izlerin, maruz kaldıktan yıllar sonra bile, organizmaya zarar verebileceği düşünülmektedir,

- Çevresel etkilerin doğru olarak ortaya konması için, farklı bölgelerden gelen çalışmalarla değil aynı kültürden gelen çalışmalarla, hatta göç eden kişilerin göç ettikleri çevre koşulları dikkate alınarak yapılan çalışmalarla desteklenmelidir,
- Farelerin, ksenobiyotik metale, kurşuna maruziyetleri APP gen over ekspresyonuyla sonuçlanması ve bebek-yaşlı maymunların kurşuna aynı tepkiyi vermeleri, APP gen ifadesinin önceden kararlaştırıldığını ortaya koymuştur

İkizler Üzerine Yapılan Araştırmalardan Dersler

- Fraga ve ark. Çığır açan çalışmalarında, yaşla birlikte DNA metilasyonu ve histon asetilasyonundaki genom çaplı farklılıklar izlendi,
- MZ ikizlerde yaşamın ilk yıllarında çok az yada hiç epigenetik farka rastlanmadı,
- İlerki yaşlarda bir çok dokuda önemli varyasyonlar saptandı, bu durum çevresel farklılıklarla (yaşam biçimi paylaşılmayan çevre) ilişkilendirildi, ifade farklılıklarıyla önemli düzeyde korale idi,
- Minnesota ayrı büyütülmüş ikizler çalışması da, çevre ve epigenetik etkileşimler üzerine daha fazla çalışma yapılmasını önermektedir.

- Yaşlanma konusundaki ikiz çalışmalarının verileri dikkatli değerlendirilmelidir,
- Bu çalışmaların dezavantajı hastalığın klinik tanısının geç konulması,
- Bazı vakalarda çalışılan hastalıktan bağımsız olarak bir ikizin kaybedilmesi uyumu bozar,
- Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, AD olan ikizin beyin bölgesinde global bir demetilasyon saptanmıştır, etkilenmemiş ikizde AD patolojisinin zayıf sinyalleri görülmüştür, kaybedilen ikiz şayet daha uzun yaşasaydı, AD semptomları göstereceği düşünüldü,
- Yaşa bağlı rahatsızlıklarda çevresel faktörler zararlı-koruyucu olabilir.

Sonuçlar Ve Gelecek

- Yaşlanmanın epigenetik olarak, programlanıp programlanmadığı kesin olarak bilinmemektedir,
- İlerleyen yaşlarda epigenetik yapıların muhafazası ve tamirinde yetersizlikler yaşandığından, yaşlanma, epigenetik zararın yığılmasından oluşmaktadır,
- Bu sürecin daha iyi anlaşılması için sadece yaşa bağlı hastalıklar üzerine çalışılmamalı uzun yaşayan kişiler üzerine de çalışmalar yapılmalı ki, 'uzun yaşam epigenotipleri' ortaya konabilsin,
- Dünyadaki yaş ortalamasının 60 ın üzerine çıkması, nörodejeneratif hastalık riskinin 65 yaş üzerinde her 5 yılda 2 katına çıkması ve 85 yaş üzerinde ½ den fazla görülmesi nedeniyle yaşlanma epigenetiği alanına daha fazla yatırım yapılması tavsiye edilmiştir,

- Önemli olan epigenetik tedavilerin ,hastalık başlamadan uygulanmasıdır,
- Yaşam tarzı değişiklikleri, yaşa bağlı hastalıkların görülmesini engelleyebilir, en azından geciktirebilir,
- Kanser gibi kompleks hastalıkların erken tanısı çok önemlidir, metastaz yaptıktan sonra tedavi çok komplike bir hal alır, bu nedenle erken tanı aracı olarak epigenetik izler kullanılabilir,
- Epigenetik ilaçlar, hastalara daha hızlı ve güvenilir bir tedavi olanağı sağlayabilir.