

EPIGENETİK

Hafta 10: Epigenetik Epidemiyoloji

Diyet, çevresel ajanlar ve mikrobiyal enfeksiyonların epigenoma etkisi,
Populasyon farmakoepigenomiği

Dr Öğr Üyesi Arzu ATALAY

Diyetin epigenetik süreçlere etkisi

- Pek çok epidemiyolojik çalışma diyet ve hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermiştir, ancak hangi temel mekanizmaların bunda rolü olduğu fazla bilinmemektedir.
- Fazla tuz alımı hipertansiyon, kardiovasküler hastalıklar ve mide kanseri ile ilişkilidir. Vitamin E ve selenyumun prostat kanserini engellediği, fındık veya cevizin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı bilinmektedir.
- Microbesinler genomla interaksiyona girerek gen ifadesini deėiřtirebilirler, protein ve metabolit kompozisyonu etkilenir ve hücre içindeki epigenetik statü deėiřir.

- 3 farklı epigenetik mekanizma: DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, non-coding RNA

- Erken gelişim sırasında paternal ve maternal DNA pek çok epigenetik programın yanısıra belirgin bir şekilde demetile olur. İmplantasyon sonrası *de novo* metilasyon ile metilasyon paternleri kazanılır. Çok ince ayar gerektiren bu epigenetik mekanizma ve maternal diyet arasındaki ilişkinin yavru üzerindeki etkileri bu chapterda tartışılmaktadır.

Maternal protein kısıtlama modeli: Hamilelik sırasında zayıf beslenme düşük doğum kilosuna ve yavru erişkin olduğunda metabolic sendrom insidansının artmasına yol açmaktadır.

Sıçanda maternal protein kısıtlama modeli oluşturulduğunda metabolik sendrom görülür.

Hamile sıçanlar düşük protein ile beslendiğinde yavruların karaciğerinde Ppara ve GR promotorlarında hipometilasyon ve dolayısı ile bu genlerin ifadesinde artış gözlenmiştir.

Ayrıca DNMT1 ifadesinin de kontrollere kıyasla azaldığı bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre protein kısıtlama modeli yavrunun karaciğerinde glukoneogenezi ve peroksizomal fatty asit beta oksidasyonunu artırmaktadır. Bu erişkinliğe kadar sürer ve tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik sendrom ile sonuçlanabilir.

Tek karbon metabolizmasında yer alan besinler: DNA metilasyonu diyetle alınan metil vericileri ve kofaktörlere ihtiyaç gösterir, diyet direk olarak farklı gelişim programlarını etkileyebilir.

Pek çok diyetsel faktör tek karbon metabolizmasını dolayısı ile metilasyonu etkileyebilir: folat, metionin, kolin metil gruplarının esas dış kaynaklarıdır. B6 ve B12 gerekli önemli kofaktörlerdir.

(Örnek: sarı agouti fare modeli, hypermetilasyon)

Diğer besinler: İsoflavonların (fitoöstrojen) aşırı tüketimi epigenetik paterni etkileyebilir. Maternal yüksek yağ diyeti sonucu yavruda meme kanseri riski artmaktadır. Sprague-Dawley sıçan modelinde yaşlanma sırasında ER (östrojen reseptör) ifadesi promotor metilasyonundan dolayı azalmaktadır. Ancak erken yaşam sırasında yüksek yağ diyetine maruz bırakıldıklarında ER promotor hipometile olur ve genin aşırı ifadesi meme kanser gelişimi riskini artırır.

Çevresel diğer fitoöstrojenler de (genistein vb) epigenetik değişimlere yol açar.

Dutch Hunger Winter: 1944-45 yılları arasında Hollanda'daki kıtlıktan etkilenen nesillerde yapılan çalışmalar ile hayvan modelleri birbirinin benzeri sonuçlar vermektedir. Çalışmayı yapan yazarlar 60 yıl sonraki nesilde analizleri gerçekleştirmiştir. IGF2 DMR hipometilasyonu sonucu bialelik ekspresyon ve imprinting kaybı gözlenmiştir. GR ve Ppara promotorlarındaki hipometilasyonlarına benzerdir.

Maternal diyet ve çevresel faktörlere maruziyet sadece yavruların sağlığını değil, torunların ve daha ileri nesillerinkini de etkilemiştir.

DIYETİN ERİŞKİNLİKTE EPİGENETİK STATÜ VE HASTALIĞA ETKİSİ

Doğumdan sonra epigenetik işaretlerin fenotipin idamesi için yavru hücrelere aktarılması gerekmektedir. Beslenme epigenetic işaretlerin ve gen aktivite statülerinin uygun şekilde yavru hücrelere aktarılması için önemlidir.

İkiz çalışmaları: monozigotik ikizler doğumda aynı, yaşlandıkça farklı epigenetik işaretler taşır. DNA metilasyon ve histon asetilasyon statüleri farklılaşmıştır.

FOLAT, HASTALIKLAR VE EPİGENETİK :

Folat epigenetik paternin idamesinde önemlidir, tek karbon metabolizmasındaki rolünden dolayı. Folat diyetle alınan bir vitamindir. Düşük seviyede homosistein birikir ve DNAmetilasyonu bozular. Erişkinlerde düşük folat, şizofreniye neden olabilmektedir. MB-COMT promotorunda hipometilasyon gözlenmektedir, COMT nörotransmitterların yıkılmasında rol oynar.

Bazı kanserlerde de folat eksikliği araştırılmıştır.

ÇEVRESEL AJANLAR

Maruziyet

kanser
üreme bozuklukları
kardiyovasküler ve
pulmoner
hastalıklar
diyabet
obezite
nörolojik ve
davranış
bozuklukları

Epigenetik Değişiklikler

global DNA
metilasyonunda

gen spesifik
DNA
metilasyonunda

histon
modifikasyon
düzeylelerinde

Aynı veya benzer

Hastalarda,
hastalık veya
durumlardaki
gözlenen
epigenetik
değişikliklerle
aynı veya
benzerdir.

TOKSİK



KANSEROJEN

ÇEVRESEL AJANLAR

*Metaller

*Peroksizom proliferatörleri

*Radyasyon

*Partiküler madde

*Tütün dumanı

*Benzen

*Endokrin bozucular

*Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Metaller

-nikel (Ni)

-arsenik (As)

-krom (Cr)

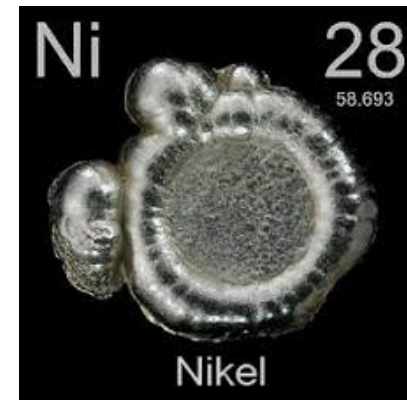
-kadmium (Cd)

-kobalt (Co)

-metil civa (Hg CH₃)

-yarı metal selenyum (Se)

NİKEL (Ni)



Maruziyet Kaynakları

madeni para
mücevherat
paslanmaz çelik alaşımları
Ni-Cd pillerin imalatı
nikel kaplaması
karbon nanopartikül üretimi katalizörü

hafif tahriş ve solunum sisteminin inflamasyonundan bronşit, pulmoner fibroz, astım ve pulmoner ödem arasında değişen akut solunum sendromları

Maruziyeti

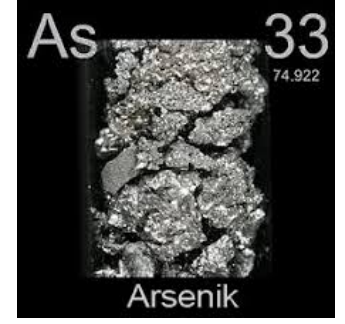
Fagosome edilen nikel sülfid parçacıklarının heterokromatini seçici olarak hedef aldığı gösterilmiştir:



-Heterokromatin interfaz çekirdeğinin iç astarını oluşturur ve bu konumla çekirdeğe giren toksinler, ökromatine ulaşmadan önce heterokromatin ile karşılaşırlar.

-DNA'nın fosfat omurgasında heterokromatinde ökromatinden daha yüksek konsantrasyonda Mg^{2+} 'ye sahip olması ve Ni'in Mg yerine geçebilme yeteneği kromatin yoğunlaşmasını artırır.

ARSENİK (As)



Metillenmiş metabolitler, As^{III} ve As^V 'dan daha hızlı bir oranda idrarla atılırlar.

Bu nedenle, SAM seviyeleri, arsenik metabolizmasında önemlidir, çünkü metil gruplarının düşük alımı daha az arsenik metilasyonu ve vücuttan daha az atılım ile sonuçlanır.

Kronik arsenik maruziyetli Bangladeşli erişkinlerde yapılan bir araştırmada, kan DNA'sının genomik metilasyonunun plazma folat seviyeleri ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Aynı grup tarafından ilgili Bangladeşli bir popülasyonda yapılan daha yeni bir araştırmada folat eksikliği, hiperhomosisteinemi ve düşük üriner kreatinin her biri azalmış arsenik metilasyon ile ilişkili olarak deri lezyonları için yüksek bir risk oluşturmaktadır.

In vitro arseniğe uzun süreli maruziyet, malign transformasyonla sonuçlanan SAM tükenmesiyle ilişkili global DNA hipometilasyon seviyelerinde bir artışa ve DNA metil transferaz aktivitesinde azalmaya neden olmuştur.

KROM (Cr)



Maruziyet
Kaynakları

krom üretimi
krom kaplama
ferrokrom üretimi
paslanmaz çelik
su
toksik alanların ve
kimyasal üreticilerin
yakınında olmak

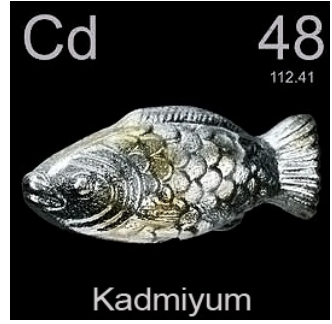
akciğer kanseri

Maruziyeti

-Cr (VI) 'nın Cr (III)' e indirgenmesi, oksidatif stres, Cr (III) - DNA yakınlaşması, protein-DNA çapraz bağları ve DNA tek ve çift zincir kırılmalarına neden olur.

-Dolayısıyla, Cr (III) ile oluşturulan hücresel hasar, DNA replikasyonunu, transkripsiyonunu ve translasyonunu etkileyerek gen ifadesinin değiştirilmesini sağlar.

KADMIYUM (Cd)



Maruziyet Kaynakları

piller
metal sanayi
elektrokaplama işlemleri
tütün ürünleri

akciğer kanseri
karaciğer kanseri
prostat kanseri
böbrek kanseri
pankreas ve mide kanserleri
hematopoetik sistem kanserleri

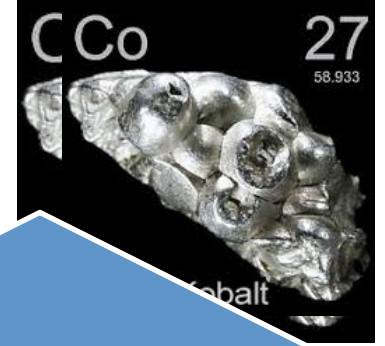
Maruziyeti

Son yıllarda Cd üretiminde ve kullanımında belirgin bir düşüş bildirilmiştir. Bununla birlikte, Cd, esas olarak uzun yarı ömrü (15-20 yıl) ile çevre ve dokularda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Kadmiyum karsinogenezi için önerilen mekanizmalar, bastırılmış apoptozu ve e-cadherin aracılı hücre-hücre adezyonunun bozulması, anormal gen aktivasyonu ve değiştirilmiş DNA tamir mekanizmasını içerir.

Kadmiyum zayıf bir mutajendir çünkü karsinogenitesi epigenetik ve dolaylı genotoksik mekanizmalara atfedilmiştir. Birçok çalışmada kadmiyum maruziyeti sonrasında global ve gen spesifik DNA metilasyon seviyelerinde meydana gelen değişiklikler bildirilmiştir.

KOBALT (Co)



Maruziyet
Kaynakları

Kobaltın gen ekspresyonunda değişikliğe neden olduğu ve reaktif oksijen türlerinin, kalsiyumun ve demirin hücre sel homeostazına müdahale ettiği gösterilmiştir. Yeni bir araştırma, kobalt iyonlarının, hücrenin epigenetik homeostazı değiştirdiğini bildirmiştir.

çeşitli metalik
cevherler

çelik alaşımları

kontrol ve seramik
üretimi katalizör ve
malzemelerde pigment

fibroz
astım vb. akciğer
hastalıkları

Maruziyeti

METİLCİVA



Cıva kirliliği, elemental cıvanın (Hg^0) bakteriler tarafından biyotransformasyona uğradığı ve ortamdaki cıvanın en toksik formu olan metil cıvaya ($meHg$) dönüştürüldüğü su yapılarında biriktirilir. Bakterileri yiyen balıklar, vücutlarında yüksek düzeyde metil cıva biriktirirler.

Alınan metil cıva gastrointestinal sistem tarafından kolaylıkla emilir ve çoğunlukla serbest sistein ve bu amino asit içeren proteinler ve peptidlerle kompleks oluşturmuş halde bulunur. Metil cıva-sistein kompleksi, esansiyel amino asit metiyonini taklit eder ve vücuttaki bu amino asidi taşıyan proteinler tarafından tanınır.

Metil cıva kan-beyin bariyeri ve plasenta üzerinden taşınabilir ve gelişmekte olan bir fetüs tarafından absorbe edilebilir. Çocuklarda *in utero* metil cıva maruziyeti, IQ puan kaybı, dil becerilerinin performans testlerinde azalma, hafıza fonksiyonu ve dikkat eksikliği gibi gelişimsel eksikliklerle bağlantılıdır.

SELENYUM (Se)



Maruziyet
Kaynakları

kömür yanması
sülfid cevheri
madenciliği ve
eritilmesi

et
balık
tahıl
süt ürünleri
bitkiler

Se
Kaynakları

Se, insan sağlığı için kemoterapötik bir ajan olarak potansiyel rolü olan esansiyel bir elementtir. Se eksikliği kanser de dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarıyla bağlantılıdır. Serum Se seviyeleri ile kanser riskleri arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir.

Se alımı faydalı olsa da, yüksek düzeylerde Se alımı toksik olabilir. Çalışmalar, Se DNA metilasyonundaki değişikliklere neden olduğunu ve DNMT'lerin ekspresyonunu ve aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, DNA metil transferaz inhibisyonunun; karsinogenezin başlangıç sonrası safhasında selenyum bileşikleri tarafından başlıca bir kimyasal önleme mekanizması olabileceği de ileri sürülmüştür.

Se ayrıca metilasyon-susturulmuş genleri aktive etmek için epigenetik olarak modüle edici DNA ve histonlarla da ilişkilendirilmiştir.

PEROKSİZOM PROLİFERATÖRLER

Doğal bileşikler (uzun zincirli yağ asitleri ve prostaglandinler), sentetik ilaçlar, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar (anti-inflamatuar ilaçlar) ve çevresel kirleticiler (herbisitler) gibi yapısal olarak çok çeşitli ajanlar grubudur.

Uzun süreli kullanımı, kemirgenlerde karaciğer kanseri ile sonuçlanır. Bazı peroksizom proliferatörleri halen hiperlipidemi tedavisinde kullanılmakta olduğundan, insan sağlığına olası risklerinin belirlenmesi hayati öneme sahiptir.

Kemirgenlerde, peroksizom proliferatörü aktive edici reseptör transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu ile, artan hücre proliferasyonu, azalan apoptozu ve DNA hasarına yol açan sekonder oksidatif stres içeren bir etki modeli yoluyla karaciğer kanserini indükler.

RADYASYON

İnsanın iyonize radyasyona akut maruziyeti diyagnostik ve terapötik medikal radyasyon prosedürleri ile kronik maruziyeti ise, kozmik ışınlar, radyoaktif atıklar, radon bozunması, nükleer testler ve nükleer enerji santrallerinde meydana gelen kazalar ile UVA ve B radyasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

IR kaynaklı DNA hasarı ve çeşitli hücre proseslerinin bozulması, karsinogenezin önerilen mekanizmalarıdır.

Gama veya X ışını radyasyonuna akut maruziyet sonrasında global metilasyon seviyelerinde bir azalma rapor edilmiştir.

Cilt kanseri araştırmaları, UV ışınlarıyla indüklenen birçok tümör baskılayıcı genin DNA metilasyonunda bir artış olduğunu göstermiştir.

PARTİKÜL MADDE

Partikül madde (PM), toz, polen, kurum, duman ve sıvı damlacıkları da dahil olmak üzere havada asılı kalan tüm katı ve sıvı parçacıklardan oluşur. Parçacıkların boyutu ve bileşimi farklı olabilir.

PM, kardiyorespiratuvar hastalık ve akciğer kanseri riskinden kaynaklanan artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Parçacık karsinojenleri karbon karası, dizel egzozu ve berilyum metali tarafından indüklenen sıçanların akciğer tümörlerinde p16 geninin metillenmesi ve inaktivasyonu gözlemlendi.

TÜTÜN DUMANI

Tütün dumanındaki son çalışmalar 4800 bileşik arasından 69'unun kanserojen olduğunu göstermiştir. Tütün dumanı genotoksik etkileri hakkında kapsamlı raporlar mevcut olmasına rağmen, tütüne bağlı kanserlerde ortaya çıkan epigenetik olaylarla ilgili yeni raporlar ortaya çıkmaya başlamıştır.

Global DNA hipometilasyonu, sigara içenlerin skuamöz hücreli karsinom kanserlerinde bildirilmiştir. P16'nın, MGMT (O (6) -metilguanin-DNA metil transferaz) ve ölüme ilişkili protein (DAP) kinaz geninin akciğer kanserinde tütün dumanına bağlı hipermetilasyonu ve susturulması bildirilmiştir.

BENZEN

Trafik egzoz dumanlarından ve sigara içilmesinden kaynaklanan havadaki bir kirletici olan benzen akut miyeloid lösemi ile ilişkilendirilmiştir. Benzene düşük seviyedeki maruziyet değişmiş DNA metilasyon seviyelerine neden olmuştur.

ENDOKRİN BOZUCULAR

Endokrin bozucu kimyasallar östrojenleri taklit eden veya antiöstrojenler ya da antiandrojenler gibi davranan çeşitli bileşikler içerir.

Böcek ilacı (diklorodifenil trikloroetan (DTT) ve metoksiklor), fungusitler (vinklozolin), insektisidler (triklorfon), herbisitler (atrazin), plastikler (fitalatlar) ve çok çeşitli sentetik östrojenler.

Bu kimyasallara maruziyet, F1 nesli ve sonraki kuşaklarda üreme anormallikleriyle ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmada endokrin bozucuların, epigenoma germline değişiklikleri yoluyla F3 nesli üzerindeki belirgin etkilerini gösterdi.

POLİSİKLIK AROMATİK HİDROKARBONLAR (PAH)

İki ya da daha fazla kaynaşmış aromatik halkalardan oluşan bileşikler grubudur. PAH'lar petrol, kömür ve katran yataklarında bulunur ve bu maddelerin yanması sırasında bir yan ürünü olarak üretilir.

PAH'lara maruziyet, sigara dumanı, ahşap dumanı ve araç egzozu solumaktan, ızgara veya yanmış-kömürleşmiş et yemekten ve hava, su veya tehlikeli atıkların yakınındaki topraklarla temastan oluşabilir.

En iyi çalışılan PAH karsinojen olan benzo [a] pirene (B [a] P) fare embriyonik fibroblastlarında *in vitro* kronik maruziyeti takiben global DNA hipermetilasyonu bulunmuştur.

- Gastrointestinal sistemdeki mikroplar pek çok farklı mekanizma ile hem fizyolojik olarak yarar sağlar hem de patolojik süreçleri düzenler.
- Kalın barsaktaki flora insanın sindiremeyeceği ve faydalanamayacağı besinlerin işlenmesini sağlar.
- İnsan konağı normal bakteri florası ile beraber binlerce yıldır evrimleşerek bu kompleks sistemi takip edecek kontrol mekanizmaları geliştirmiştir.
- Normal barsak-microbiota ortaklarının ilişkilerinin tamamı ile anlaşılması immün, inflamatuvar ve metabolik hastalıkların anlaşılması için gerekli ve terapötik sonuçların eldesi için gereklidir.
- Pek çok viral ve bakteriyel enfeksiyöz ajan farklı kanserlere yol açar, tüm kanserlerin beşte birinin oluşumu bunlarla ilişkilidir. Helicobacter pylori tüm kanserlerin % 5.5'i, insan papilloma virüsü %5.2, hepatit B ve C virüsleri %4.9, Epstein-Barr virüs %1, HIV ve Herpes %0.9.
- Kanser hem genetik, hem de epigenetik bir hastalıktır, epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, kromatin modifikasyonu ve genomik imprintingdir. En tipik örnek kolorektal kanserdir.

Farmakoepigenetik: ilaçlara olan cevaptaki farklılıkların epigenetik temellerini araştıran bilim dalı

Farmakoepigenomik: Farmakoepigenetik'in genom boyunca uygulanmasıdır.

Epigenetik biomarkırlar:

Halen DNA metilasyon markırları hastalarda kanser yönetiminde en umut vaadeden epigenetik biomarkırlardır. Hastalığın erken teşhisi, prognozu ve tedavi cevabı hakkında bilgi verir.

İnsanda epigenetik markırlar normal ve hastalık durumlarında farklılıklar göstermektedir. Ayrıca miRNA'lar ve histon modifikasyonları da epigenetik markırlardır.