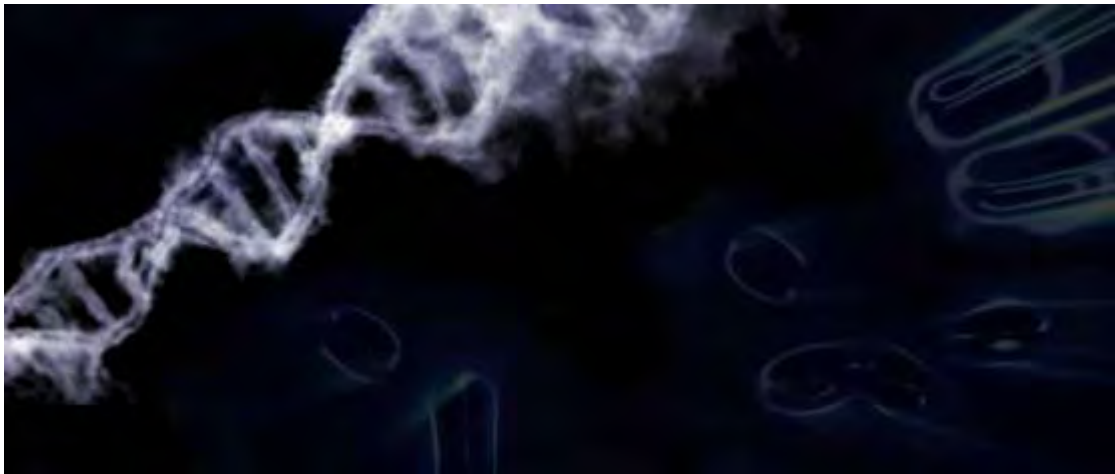


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΒΑΧΤΣΕΒΑΝΟΥ ΑΝΘΗ

*Επιγενετικές μεταβολές που προκύπτουν από προγεννητική
έκθεση στον καπνό ή σε βαρέα μέταλλα*

ΛΑΡΙΣΑ 2018

Επιγενετικές μεταβολές που προκύπτουν από προγεννητική
έκθεση στον καπνό ή σε βαρέα μέταλλα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Δρ. Κοβάτση Λήδα (επιβλέπουσα) : Ιατροδικαστής, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ
2. Κουρέτας Δημήτριος : PhD, Post Doc, ERT, Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών Οργανισμών - Τοξικολογίας του Τμήματος Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Τσιτσιμπίκου Χριστίνα : MSc, PhD, ERT, Διεύθυνση Περιβάλλοντος Γενικού Χημείου του Κράτους

Στον μικρό μου Αριστόδημο που με συντρόφευε σε αυτό το ταξίδι

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ πολύ από καρδιάς την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Λήδα Κοβάτση για την ενθάρρυνση και τις πολύτιμες συμβουλές της. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Καλλιόπη Κουλουμπή, τη Χρύσα Παπαντώνη και την Κατερίνα Τσιόκα για το αληθινό ενδιαφέρον και τη βοήθειά τους. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Βένια Καραγιαννάκη, τη Σοφία Ζιάγκα και τη Μαριάννα Φωτιάδου που είναι πάντα δίπλα μου με κάθε τρόπο. Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον σύζυγό μου που με στηρίζει πάντα με τρόπο ανεκτίμητο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ.....	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
1. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ.....	14
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ.....	14
1.2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΔΡΟΜΗ.....	14
1.3. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΠΙΡΡΟΗ ΣΤΙΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΤΗΣ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗΣ.....	15
1.4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ - ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ.....	17
1.4.1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	17
1.4.2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΨΥΧΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	18
1.4.3. ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	20
2. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ.....	21
2.1. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ.....	23
2.2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΜΟΡΦΩΝΟΥΝ ΤΟ ΕΠΙΓΟΝΙΔΙΩΜΑ.....	25
2.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΑΛΛΑΓΩΝ ΜΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ.....	29
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	32
3.1. Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ << ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ >> ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	32
3.2. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΑ ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ.....	34
3.2.1. ΚΑΔΜΙΟ.....	34
3.2.2. ΑΡΣΕΝΙΚΟ.....	35

3.2.3. ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΣ.....	37
3.2.4. ΜΑΓΓΑΝΙΟ.....	38
3.2.5. ΜΟΛΥΒΔΟΣ.....	38
3.2.6. ΝΙΚΕΛΙΟ.....	39
4.3. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΠΝΟ....	40
4.4.ΠΑΤΡΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΡΡΟΗ.....	41
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	47
ΒΙΒΛΙΑ.....	47
ΑΡΘΡΑ.....	47
ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ.....	65

Πίνακας περιεχομένων εικόνων

Τίτλος	Σελίδα
Εικόνα 1: Μοντέλο πιθανών γενετικών και επιγενετικών μονοπατιών που συνδέουν τις περιβαλλοντικές εκθέσεις με τις επιπτώσεις στην υγεία	22
Εικόνα 2: Μεθυλίωση των κυτοσινών	25
Εικόνα 3: Ακετυλίωση, μεθυλίωση, φωσφορυλίωση, σουμοϋλίωση και ουβικιτινίωση ιστόνων	26
Εικόνα 4: Αποικοδόμηση του mRNA από miRNA	27
Εικόνα 5: Παράθυρα ευαισθησίας για περιβαλλοντικά επαγόμενες επιγενετικές μεταβολές μέσω της πατρικής βλαστικής γραμμής	41

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η επιγενετική είναι η μελέτη των κληρονομικών αλλαγών στην γονιδιακή έκφραση (ενεργών έναντι αδρανών γονιδίων) που δεν συνεπάγονται αλλαγές στην υποκείμενη αλληλουχία DNA (παρατηρείται δηλαδή αλλαγή στον φαινότυπο χωρίς αλλαγή στον γονότυπο) η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα διαβάζουν τα γονίδια (Francis, 2012). Οι επιγενετικές μεταβολές είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο, αλλά μπορεί επίσης να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, το περιβάλλον / ο τρόπος ζωής και η ασθένεια.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μια όσο το δυνατόν πληρέστερη καταγραφή των νέων δεδομένων σχετικά με τις επιγενετικές μεταβολές που προκύπτουν από προγεννητική έκθεση στον καπνό ή σε βαρέα μέταλλα.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στις μηχανές αναζήτησης PubMed, Embase, και Google scholar, την περίοδο Νοεμβρίου και Δεκεμβρίου 2017. Η αναζήτηση συμπεριλάμβανε συνδυασμό των διάφορων όρων (στην ελληνική και αγγλική γλώσσα), ώστε να αναγνωριστούν και να εμφανιστούν άρθρα που θα πλησίαζαν όσο το δυνατό περισσότερο το θέμα της έρευνας.

Αποτελέσματα: Η υπάρχουσα βιβλιογραφία αναδεικνύει ότι η μακροχρόνια έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ρύπανσης όπως τα βαρέα μέταλλα και στον καπνό μπορεί να συμβάλει στην διαμόρφωσης επιγενετικών μεταλλαγών, κυρίως της μεθυλίωσης του DNA, οι τροποποιήσεις των ιστονών και το κύκλωμα ανατροφοδότησης και προώθησης των microRNA.

Συμπεράσματα: Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι πολλές ανθρώπινες χρόνιες διαταραχές προέρχονται από τα αρχικά στάδια της ζωής του ατόμου και οι επιγενετικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διαμεσολάβηση αυτών των επιπτώσεων. Δεδομένου ότι τα επιγενετικά σημάδια είναι δυνητικά αντιστρεπτά, μια βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται σε μακροπρόθεσμες επιδράσεις των δυσμενών εμπειριών κατά την πρώιμη ζωή, πιθανότατα θα οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών που στοχεύουν στην απομάκρυνση των ακατάλληλων επιγενετικών σημάτων.

Λέξεις κλειδιά: επιγενετική, μεταβολές, περιβαλλοντική έκθεση, καπνός, βαρέα μέταλλα, προγεννητική

ABSTRACT

Introduction: Epigenetics is the study of hereditary changes in gene expression (active against inactive genes) that do not involve changes in the underlying DNA sequence (phenotypic change without change in the genotype) which in turn affects the way in which cells read the genes (Francis, 2012). Epigenetic changes are a normal phenomenon, but can also be influenced by various factors such as age, environment / lifestyle, and illness.

Purpose: The purpose of this paper is to make the most complete recording possibly, of the new data available on epigenetic changes resulting from prenatal exposure to tobacco or heavy metals.

Methodology: Online research was carried out on PubMed, Embase, and Google scholar search engines in November and December 2017. The search included a combination of various terms (in Greek and English language) to identify and display articles that would be closer to the research subject.

Results: The existing literature highlights that long-term exposure to environmental pollutants such as heavy metals and smoke that may contribute to the formation of epigenetic changes, mainly methylation of DNA, histone modifications and the feedback and propagation circuit of the microRNAs.

Conclusions: There are increasing indications that many human chronic disorders originate from the early stages of a person's life, and epigenetic mechanisms play a key role in mediating these effects. Since epigenetic signs are potentially reversible, a deeper understanding of the mechanisms involved in the long-term effects of unfavourable experiences in early life will most likely lead to the development of new effective therapeutic options aimed at removing inappropriate epigenetic signals.

Keywords: epigenetic, changes, environmental exposure, smoke, heavy metals, prenatal

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιγενετική είναι η μελέτη των κληρονομικών αλλαγών στην γονιδιακή έκφραση (ενεργά έναντι αδρανών γονιδίων) που δεν συνεπάγονται αλλαγές στην υποκείμενη αλληλουχία DNA (παρατηρείται δηλαδή αλλαγή στον φαινότυπο χωρίς αλλαγή στον γονότυπο) η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα διαβάζουν τα γονίδια (Francis, 2012). Οι επιγενετικές μεταβολές είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο, αλλά μπορεί επίσης να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, το περιβάλλον / ο τρόπος ζωής και η ασθένεια. Οι επιγενετικές μεταβολές μπορούν να εκδηλωθούν τόσο συχνά όσο ο τρόπος με τον οποίο τα κύτταρα διαφοροποιούνται ώστε τελικά να καταλήγουν ως κύτταρα του δέρματος, κύτταρα ήπατος, εγκεφαλικά κύτταρα κλπ. Επιπλέον οι επιγενετικές μεταβολές μπορεί να είναι η βασική αιτία επιβλαβών επιδράσεων που δύναται να οδηγήσουν σε ασθένειες όπως ο καρκίνος (Francis, 2012).

Αν και ο μηχανισμός λειτουργίας των επιγενετικών μεταβολών δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός, τουλάχιστον τρία συστήματα που περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση της ιστόνης και τη μη κωδικοποίηση του RNA (ncRNA) που σχετίζεται με τη γονιδιακή σίγαση έχουν έως σήμερα θεωρηθεί οι τρεις βασικότεροι μηχανισμοί στους οποίους οφείλεται η πρόκληση των επιγενετικών μεταβολών (Haluskonά, 2010). Νέες και συνεχιζόμενες έρευνες διαρκώς αποκαλύπτουν τον ρόλο των επιγενετικών μεταβολών σε μια ποικιλία ανθρώπινων διαταραχών και θανατηφόρων ασθενειών.

Οι παρεκκλίνουσες επιγενετικές μεταβολές αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα σύνθετων πολυπαραγοντικών ασθενειών (συμπεριλαμβανομένων νεοπλασμάτων και κακοηθειών όπως λευχαιμιών, λεμφωμάτων, σαρκωμάτων και καρκίνου του μαστού, του πνεύμονα, του προστάτη, του ήπατος και του παχέος εντέρου). Οι μηχανισμοί επιγενετικών μεταβολών (μεθυλίωση του DNA, έκφραση mRNA και microRNA κ.λπ.) μπορούν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, την έγκαιρη ανίχνευση και την

ταξινόμηση των ασθενειών, καθώς και στόχους για θεραπεία και χημειοπροφύλαξη (Ogino et al., 2013).

Για την καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων, των κυτταρικών μοριακών χαρακτηριστικών και της εξέλιξης της νόσου, το πεδίο της μοριακής παθολογικής επιδημιολογίας έχει προκύψει ως διεπιστημονική ενσωμάτωση της «μοριακής παθολογίας» και της «επιδημιολογίας» (Ogino et al., 2013). Σε αντίθεση με την παραδοσιακή επιδημιολογική έρευνα που περιλαμβάνει τις μελέτες συσχέτισης με το γονιδίωμα, το πεδίο της «μοριακής παθολογικής επιδημιολογίας» βασίζεται στην αρχή που θεωρεί ότι κάθε διαδικασία ασθένειας είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού προφίλ που επηρεάζεται από εξωτερικούς παράγοντες, επιγενών φαινομένων, μεταγραφικών μεταβολών στο RNA, την κυτταρική παραγωγή πρωτεϊνών, μεταβολομάτων, μικροβιομών και αλληλεπιδράσεων σε σχέση με το μακροπεριβάλλον και το μικροπεριβάλλον ιστών (Ogino et al., 2013, Kelly, Minuto, Cryan, Clarke & Dinan, 2017).

Το πεδίο της επιγενετικής αναπτύσσεται γρήγορα και μαζί με την κατανόηση ότι τόσο το περιβάλλον όσο και ο ατομικός τρόπος ζωής μπορούν επίσης να αλληλεπιδράσουν άμεσα με το γονιδίωμα για να επηρεάσουν την επιγενετική αλλαγή. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να αντικατοπτρίζονται σε διάφορα στάδια καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου και ακόμη και στις επόμενες γενιές. Για παράδειγμα, οι ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι προγεννητικοί και πρόωροι μεταγεννητικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης διάφορων χρόνιων ασθενειών και διαταραχών συμπεριφοράς στους ενήλικες (Skinner, 2011, Kelly, Minuto, Cryan, Clarke & Dinan, 2017, Shnorhavorian, Schwartz Stansfeld, Sadler-Riggleman, Beck & Skinner, 2017).

Έρευνες έδειξαν επίσης ότι η έκθεση της μητέρας σε ρύπανση μπορεί να επηρεάσει την ευαισθησία του παιδιού στο άσθμα και η πρόσληψη βιταμίνης D μπορεί να αλλάξει τη μεθυλίωση του DNA που επηρεάζει τη λειτουργία του πλακούντα. Δεν σταματούν στη μητέρα, ωστόσο, καθώς περαιτέρω μελέτες υποστηρίζουν ότι ο πατέρας επίσης επηρεάζει στην υγεία του παιδιού και την επιγενετική εξέλιξη (Ryan et al., 2017).

Περιβαλλοντικές τοξικές ουσίες μπορούν να μεταβάλουν επιγενετικά ρυθμιστικά χαρακτηριστικά, όπως η μεθυλίωση DNA και η έκφραση microRNA. Δεδομένου ότι η ευαισθησία των επιγενετικών ρυθμιστικών χαρακτηριστικών μπορεί να είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της in utero περιόδου, όταν τα κρίσιμα παράθυρα είναι στενά και όταν έχουν καθοριστεί τα επιγενετικά προφίλ, η παρούσα ανασκόπηση θα επισημάνει την έρευνα επικεντρωμένη σε αυτή την περίοδο. Συγκεκριμένα η έρευνα θα επικεντρωθεί σε επιδημιολογικές μελέτες ανθρώπινου πληθυσμού, όπου έχει αξιολογηθεί η επίδραση των περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών στην μήτρα, με βασικούς παράγοντες αναφοράς τον καπνό τσιγάρου και των τοξικών ιχνοστοιχείων βαρέα μέταλλα όπως το αρσενικό, ο υδράργυρος και το μαγγάνιο στην διαμόρφωση επιγενετικών μεταβολών.

Η παρούσα εργασία είναι ανασκοπική και βασίζεται στη μελέτη σύγχρονης επιστημονικής αρθρογραφίας και έρευνας. Κύριος σκοπός της είναι η διερεύνηση των επιγενετικών μεταβολών που προκύπτουν από προγεννητική έκθεση στον καπνό ή σε βαρέα μέταλλα. Ως δευτερεύων στόχος τίθεται η κατάρτιση επιστημονικά τεκμηριωμένων οδηγιών και προτάσεων σχετικά με την πρόληψη της περιβαλλοντικής έκθεσης των ανθρώπων και ιδιαίτερα των γυναικών κατά την περίοδο της κύησης στους συγκεκριμένους μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, η πτυχιακή εργασία αποτελείται από 3 κεφάλαια.:

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται εννοιολογική προσέγγιση του θέματος με αναφορά στις βασικές σχετικές έννοιες και τους βασικούς ορισμούς σχετικά με τις επιγενετικές μεταβολές που προκύπτουν από την προγεννητική έκθεση σε μεταλλαξιογόνους παράγοντες.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύεται η σχέση περιβάλλοντος και επιγενετικής καθώς και οι μηχανισμοί που τους συνδέουν.

Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύονται οι επιγενετικές μεταβολές που προκύπτουν από την προγεννητική έκθεση στον καπνό ή σε βαρέα μέταλλα και τις παθήσεις που συσχετίστηκαν με αυτή.

Τέλος, ακολουθούν τα συμπεράσματα, ο επίλογος και η παράθεση των βιβλιογραφικών πηγών που χρησιμοποιήθηκαν.

Κεφάλαιο 1: Επιγενετικές μεταβολές

1.1. Ορισμός

Ο ορισμός "επιγενετικές μεταβολές" σημαίνει «πέρα από τις αλλαγές στη γενετική αλληλουχία». Ο όρος έχει εξελιχθεί ώστε να περιλαμβάνει οποιαδήποτε διαδικασία η οποία μεταβάλλει τη γονιδιακή δραστηριότητα χωρίς αλλαγή της ακολουθίας DNA και οδηγεί σε τροποποιήσεις που μπορούν να μεταδοθούν σε θυγατρικά κύτταρα (αν και τα πειράματα δείχνουν ότι ορισμένες επιγενετικές αλλαγές μπορούν να αντιστραφούν). Είναι πιθανό ότι θα συνεχίσει να συζητείται ακριβώς τι σημαίνει ο όρος και τι καλύπτει (Powledge, 2011).

1.2. Ιστορική αναδρομή

Στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, σπουδαίοι επιστήμονες άρχισαν να διευρύνουν τους τομείς της γενετικής και της αναπτυξιακής βιολογίας και να μελετούν τις διάφορες παθήσεις συνδυάζοντας αυτούς τους δυο τομείς, εξελίσσοντας έτσι τον τομέα που σήμερα ονομάζεται επιγενετική. Ο όρος επιγενετική, που σχεδιάστηκε από τον Conrad Waddington το 1942 και προέρχεται από την ελληνική λέξη "επιγένεση" η οποία αρχικά περιγράφει την επίδραση των γενετικών διεργασιών στην ανάπτυξη (Jablonka&Lamm, 2011). Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 εκφράστηκε ένα ανανεωμένο ενδιαφέρον για τη γενετική αφομοίωση. Αυτό οδήγησε στην αποσαφήνιση της μοριακής βάσης των παρατηρήσεων του Conrad Waddington, σύμφωνα με τις οποίες το περιβαλλοντικό στρες προκάλεσε γενετική αφομοίωση ορισμένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών στα μέλη του γένους *Drosophila*. Έκτοτε, οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην εξάλειψη των επιγενετικών μηχανισμών που σχετίζονται με αυτές τις αλλαγές (Burris & Baccarelli, 2014, Moosavi&Ardekani, 2016).

Επί του παρόντος, η μεθυλίωση του DNA είναι μια από τις πιο ευρέως μελετημένες και καλά χαρακτηρισμένες επιγενετικές τροποποιήσεις που χρονολογούνται από τις μελέτες που έγιναν από τους Griffith και Mahler το 1969, οι οποίες υποδηλώνουν ότι η μεθυλίωση του DNA μπορεί να είναι

σημαντική στη μακροπρόθεσμη λειτουργία της μνήμης (Missirlis, 2016, Schuebel, Gitik, Domschke&Goldman, 2016, Kim&Kaang, 2017). Άλλες σημαντικές τροποποιήσεις περιλαμβάνουν την αναδιαμόρφωση χρωματίνης, τροποποιήσεις ιστόνης και μη κωδικοποιητικούς μηχανισμούς RNA. Το ανανεωμένο ενδιαφέρον στην επιγενετική οδήγησε σε νέα ευρήματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ των επιγενετικών αλλαγών και μιας σειράς διαταραχών που περιλαμβάνουν διάφορους τύπους καρκίνου, διαταραχές που σχετίζονται με τη διανοητική καθυστέρηση, ανοσολογικές διαταραχές, νευροψυχιατρικές διαταραχές και παιδιατρικές διαταραχές (Missirlis, 2016, Schuebel, Gitik, Domschke &Goldman, 2016, Kim & Kaang, 2017).

1.3. Περιβαλλοντική επιρροή στις διαδικασίες της επιγενετικής

Το πεδίο της επιγενετικής είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο και με βάση την αντίληψη ότι τόσο το περιβάλλον όσο και ο ατομικός τρόπος ζωής μπορούν επίσης να αλληλεπιδράσουν άμεσα με το γονιδίωμα για να επηρεάσουν την επιγενετική αλλαγή, το ερευνητικό φάσμα έχει διευρυνθεί σε μεγάλο βαθμό. Οι επιγενετικές αλλαγές που μπορεί να προέρχονται από την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να αντικατοπτρίζονται σε διάφορα στάδια καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου και ακόμη και στις επόμενες γενιές. Για παράδειγμα, οι ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι προγεννητικοί και οι πρόωροι μεταγεννητικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο για ενήλικες από διάφορες αναπτυσσόμενες ασθένειες και συμπεριφορικές διαταραχές (Lobanenkov, Loukinov & Pugacheva, 2011, Archer, Oscar-Berman, Blum &Gold, 2012, Ladd-Acosta & Fallin, 2016).

Σύμφωνα με έρευνες η οντογονία (ή οντογένεια) του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος είναι ευαίσθητη στη διατροφή ακόμη και στο πολύ πρώιμο έμβρυο, και τόσο η ανεπάρκεια όσο και η περίσσεια μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών είναι δυνητικά επιβλαβή. Τα νεογνά είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε μολυσματικές ασθένειες λόγω της ανωριμότητας του

ανοσοποιητικού συστήματος και η διαμόρφωση της θρεπτικής ανοσίας μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο σε αυτή την ευαισθησία. Έρευνες επίσης αποδεικνύουν η διατροφή κατά τη διάρκεια της σύλληψης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στην πρώιμη νεογνική ζωή μπορεί να επηρεάσει το αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα των βρεφών (Hullar&Fu, 2014, Prentice, 2017). Για παράδειγμα, μικρότερη μεθυλίωση του γονιδίου που ρυθμίζει την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα II (IGF2) τύπου ινσουλίνης, ένας καλά χαρακτηρισμένος επιγενετικός τόπος, βρέθηκε να σχετίζεται επίσης με την έκθεση των εγκύων σε συνθήκες ασιτίας (Heijmans et al., 2008), Palacios - García, Fuentealba & Aboitiz, 2016, Maschietto et al., 2017).

Τοξικές περιβαλλοντικές ουσίες επίσης μπορούν να μεταβάλλουν τα επιγενετικά ρυθμιστικά χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα, οι ενήλικες που είχαν εκτεθεί προγεννητικά σε συνθήκες ασιτίας ή υπερβολικού μητρικού στρες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχουν επίσης αναφερθεί ότι έχουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας (Negrón - Oyarzo, Lara - Vásquez, 2016). Η μεθυλίωση του DNA και η έκφραση του microRNA σε σχέση με βαρέα μέταλλα, όπως το αρσενικό, το μαγγάνιο, ο υδράργυρος κ.α. έχουν αποτελέσει το επίκεντρο πολλών μελετών και οι μηχανισμοί αποτοξίνωσης τους είναι καλά κατανοητοί. Για παράδειγμα, έρευνες στον πλακούντα ζώων και ανθρώπων, εντόπισαν πιθανές επιγενετικές προσαρμογές βασικών γονιδίων και οδών που μπορούν να μεταβάλουν την αναπτυξιακή πορεία του εμβρύου και του νεογνού, σύμφωνα με την αναπτυξιακή προέλευση παραδειγμάτων διαφόρων παθήσεων και συνδρόμων (Marsit, 2015).

Επιπλέον, μελέτες και δοκιμές στο αίμα ομφάλιου λώρου των νεογέννητων έχει αποδείξει την συσχέτιση της περιβαλλοντικής έκθεσης σε τοξικές περιβαλλοντικές ουσίες όπως ο καπνός του τσιγάρου, κατά την in utero περίοδο με την ελλειμματική κυτταρική σύνθεση εντός του περιφερικού αίματος, οδηγώντας σε ανοσολογικές επιδράσεις της έκθεσης. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι στους ανθρώπους, όπως και άλλα σπονδυλωτά, υπάρχει ευαισθησία για επιγενετική αλλοίωση από το περιβάλλον κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης και αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν μηχανισμό πλαστικότητας του οργανισμού ανταποκρινόμενο στο

περιβάλλον του καθώς και έναν μηχανισμό μέσω του οποίου, μπορεί να διαμορφωθούν μακροπρόθεσμες συνέπειες για την υγεία (Marsit, 2015).

Παρόλο που τα ανθρώπινα επιγενετικά χαρακτηριστικά είναι πιο σταθερά κατά την ενηλικίωση, εξακολουθούν να θεωρούνται δυνητικά τροποποιήσιμα από τις επιλογές του τρόπου ζωής και την περιβαλλοντική επιρροή. Γίνεται όλο και πιο προφανές ότι οι επιγενετικές επιδράσεις δεν συμβαίνουν μόνο στη μήτρα, αλλά σε όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής, και ότι οι επιγενετικές αλλαγές θα μπορούσαν να αντιστραφούν (Tomprkins et al., 2012). Υπάρχουν πολυάριθμα παραδείγματα επιγενετικών μεταβολών που δείχνουν πώς οι διαφορετικές επιλογές για τον τρόπο ζωής και οι περιβαλλοντικές εκθέσεις μπορούν να αλλάξουν αλληλουχίες και τόπους του γονιδιώματος και να διαδραματίσουν ένα ρόλο στον προσδιορισμό των αποτελεσμάτων της υγείας (Tomprkins et al., 2012).

Το περιβάλλον διερευνάται ως μια ισχυρή επίδραση στις επιγενετικές ετικέτες και την ευαισθησία στην ασθένεια. Η ρύπανση έχει γίνει σημαντικό σημείο εστίασης σε αυτόν τον ερευνητικό τομέα καθώς οι επιστήμονες διαπιστώνουν ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση θα μπορούσε να μεταβάλει τις ετικέτες μεθυλίου στο DNA και να αυξήσει τον κίνδυνο για νευροεκφυλιστική ασθένεια. Είναι ενδιαφέρον ότι οι βιταμίνες B μπορούν να προστατεύσουν από επιβλαβείς επιγενετικές επιπτώσεις της ρύπανσης και μπορεί να είναι σε θέση να καταπολεμήσουν τις βλαβερές συνέπειες που έχει μια συγκεκριμένη ύλη στο σώμα (Zheng et al., 2017).

1.4. Κλινικές Εφαρμογές - Επιγενετικές Νόσοι

1.4.1. Καρκίνος

Ο καρκίνος ήταν η πρώτη ανθρώπινη ασθένεια που συνδέθηκε με την επιγενετική. Μελέτες την δεκαετία του 1980 που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας πρωτεύοντες ιστούς ανθρώπινου όγκου, διαπίστωσαν ότι τα γονίδια των καρκινικών κυττάρων του ορθού ήταν ουσιαστικά υπομεθυλιωμένα σε σύγκριση με αυτά των φυσιολογικών ιστών (Esteller, 2011). Η υπομεθυλίωση του DNA μπορεί να ενεργοποιήσει τα ογκογονίδια και να ξεκινήσει την αστάθεια του χρωμοσώματος ενώ η υπερμεθυλίωση του

DNA αρχίζει τη σίγαση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Μια συσσώρευση γενετικών και επιγενετικών σφαλμάτων μπορεί να μετασχηματίσει ένα φυσιολογικό κύτταρο σε ένα επεμβατικό ή μεταστατικό κύτταρο όγκου. Επιπρόσθετα, τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογική έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Τα γενικά πρότυπα τροποποίησης ιστόνης επίσης συσχετίζονται με καρκίνους όπως ο καρκίνος του προστάτη, του μαστού και του παγκρέατος. Στη συνέχεια, οι επιγενετικές αλλαγές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για τη μοριακή διάγνωση του πρώιμου καρκίνου (Esteller, 2011).

1.4.2. Διαταραχές ψυχικής και πνευματικής υγείας

Οι επιγενετικές αλλαγές συνδέονται επίσης με διάφορες διαταραχές που έχουν ως αποτέλεσμα διανοητικές αναπηρίες όπως τα σύνδρομα ATR-X, Fragile X (Σύνδρομο Εύθραυστου X), Rett, Beckwith-Weidman (BWS), Prader-Willi και Angelman (Humeau, Gambino, Chelly & Vitale, 2009, Iwamoto & Kato, 2009, Zahir & Brown, 2011, Tollefsbol, 2012). Για παράδειγμα, οι διαταραχές του κέντρου αποτυπώσεων όπως το σύνδρομο Prader-Willi και το σύνδρομο Angelman, παρουσιάζουν έναν μη φυσιολογικό φαινότυπο ως αποτέλεσμα της απουσίας του πατρικού ή μητρικού αντιγράφου ενός γονιδίου, αντίστοιχα. Σε αυτές τις διαταραχές του κέντρου αποτύπωσης, υπάρχει γενετική διαγραφή στο χρωμόσωμα 15 σε μια πλειονότητα ασθενών. Το ίδιο γονίδιο στο αντίστοιχο χρωμόσωμα δεν μπορεί να αντισταθμίσει τη διαγραφή επειδή έχει απενεργοποιηθεί με μεθυλίωση, μια επιγενετική τροποποίηση. Οι γενετικές διαγραφές που κληρονόμησαν από τον πατέρα έχουν ως αποτέλεσμα το σύνδρομο Prader-Willi και αυτές που κληρονόμησε από τη μητέρα, το σύνδρομο Angelman (Smith, Futtner, Chamberlain, Johnstone & Resnick, 2011).

Τα επιγενετικά σφάλματα παίζουν επίσης ρόλο στην πρόκληση σύνθετων ψυχιατρικών, αυτιστικών και νευροεκφυλιστικών διαταραχών ενηλίκων (Alelí-Paz et al., 2016). Αρκετές αναφορές έχουν συσχετίσει τη σχιζοφρένεια και τις διαταραχές διάθεσης με αναδιατάξεις DNA που περιλαμβάνουν τα γονίδια DNMT. Το DNMT1 επιλεκτικά υπερεκφράζεται σε

γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) στα νευρικά κύτταρα των εγκεφάλων των ασθενών με κάποια μορφή σχιζοφρένειας, ενώ η υπερμεθυλίωση έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει την έκφραση του Reelin (μια πρωτεΐνη που απαιτείται για φυσιολογική νευροδιαβίβαση, σχηματισμό μνήμης και συναπτική πλαστικότητα) στον εγκεφαλικό ιστό ασθενών με σχιζοφρένεια και ασθενών με διπολική ασθένεια και ψύχωση (Roth, Lubin, Sodhi & Kleinman, 2009). Η μη φυσιολογική μεθυλίωση που προκαλείται από τα επίπεδα φυλλικού οξέος έχει προταθεί ως ένας παράγοντας στη νόσο Alzheimer. Επίσης, ορισμένες προκαταρκτικές αποδείξεις υποστηρίζουν ένα μοντέλο που ενσωματώνει τόσο γενετική όσο και επιγενετική συμβολή στα αίτια του αυτισμού. Ο αυτισμός έχει συνδεθεί με την περιοχή στο χρωμόσωμα 15 που είναι υπεύθυνο για το σύνδρομο Prader-Willi και το σύνδρομο Angelman. Τα ευρήματα κατά τη νεκροψία του εγκεφαλικού ιστού από ασθενείς με αυτισμό αποκάλυψαν έλλειψη έκφρασης MECP2 που φαίνεται να αντιπροσωπεύει μειωμένη έκφραση αρκετών σχετικών γονιδίων (Mbadiwe & Millis, 2014, Loke, Hannan & Craig, 2015).

Εκτός από τις επιγενετικές αλλοιώσεις, έχουν εντοπιστεί ειδικές μεταλλάξεις που επηρεάζουν συστατικά των επιγενετικών οδών που είναι υπεύθυνες για διάφορα σύνδρομα, όπως για παράδειγμα το DNMT3B στο ICF σύνδρομο (ανοσοανεπάρκεια, κεντρομερική αστάθεια και ανωμαλίες του προσώπου), το MECP2 στο σύνδρομο Rett, ATRX στο σύνδρομο ATR-X σύνδρομο (σύνδρομο α-θαλασσαιμίας / διανοητικής καθυστέρησης, συνδεδεμένο με X), και επαναλήψεις DNA στην Fuchs ενδοθηλιακή δυστροφία κερατοειδούς (Cutfield, Hofman, Mitchell & Morison, 2007). Στο σύνδρομο Rett, για παράδειγμα, το MECP2 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που δεσμεύεται με το μεθυλιωμένο DNA. Οι μεταλλάξεις αυτής της πρωτεΐνης προκαλούν μη φυσιολογικά πρότυπα γονιδιακής έκφρασης εντός του πρώτου έτους ζωής. Τα κορίτσια με σύνδρομο Rett εμφανίζουν μειωμένη ανάπτυξη εγκεφάλου, απώλεια αναπτυξιακών ορόσημων και βαθιές διανοητικές αναπηρίες (Ravn et al., 2011). Παρομοίως, το σύνδρομο ATR-X περιλαμβάνει επίσης σοβαρές ελλείψεις ανάπτυξης λόγω απώλειας ATRX, μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη διατήρηση της συμπυκνωμένης, αδρανούς κατάστασης του DNA (Schenkel et al., 2017). Το σύνολο αυτών των κλινικών παιδιατρικών

συνδρόμων συνδέεται με μεταβολές τόσο στα γονίδια όσο και σε χρωμοσωμικές περιοχές που απαιτούνται για την κατάλληλη νευρολογική και φυσική ανάπτυξη (Cutfield, Hofman, Mitchell & Morison, 2007).

1.4.3. Αυτοανοσία και επιγενετικές διαταραχές

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η απώλεια του επιγενετικού ελέγχου σε σύνθετες ανοσολογικές διαδικασίες συμβάλλει στην ανάπτυξη μιας πληθώρας αυτοάνοσων νοσημάτων. Μη φυσιολογική μεθυλίωση του DNA έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ερυθρηματώδη λύκο των οποίων τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα εμφανίζουν μειωμένη δραστηριότητα μεθυλτρανσφεράσης DNA και υπομεθυλιωμένο DNA. Η διαταραχή αυτής της οδού οδηγεί σε υπερέκφραση ευαίσθητων σε μεθυλίωση γονιδίων όπως ο παράγοντας που σχετίζεται με τη λευκοκυτταρική λειτουργία (LFA1), ο οποίος προκαλεί αυτοάνοσα νοσήματα τύπου λύκου (Richardson, 2012). Είναι ενδιαφέρον ότι η έκφραση του LFA1 απαιτείται επίσης για την ανάπτυξη της αρθρίτιδας (Klein & Gay, 2015), γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα ότι αλλοιωμένα πρότυπα μεθυλίωσης DNA μπορεί να συνεισφέρουν σε άλλες ασθένειες που εμφανίζουν ιδιοπαθή αυτοανοσία (Jeffries & Sawalha, 2015). Η επιγενετική έρευνα έχει επίσης δείξει ότι υπάρχουν κοινές ειδικότητες μεθυλίωσης DNA και μεταγραφικών υπογραφών στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, που θα μπορούσαν να εξηγήσουν γιατί κάποιες στοχευμένες θεραπείες για αρθρίτιδα θα μπορούσαν να ανακουφίσουν τον πόνο στα γόνατα αλλά όχι τους γοφούς (Klein & Gay, 2015).

Η αυξημένη γνώση της επιγενετικής, σε συνδυασμό με την άνοδο τεχνολογιών και τις μεθόδους ανάλυσης και καταγραφής τα τελευταία χρόνια, προσφέρουν τη δυνατότητα καλύτερης κατανόησης των μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ επιγενετικής αλλαγής, γονιδιακής ρύθμισης και ανθρώπινων ασθενειών οδηγώντας στην ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων στη μοριακή διάγνωση και των στοχευμένων θεραπειών σε όλο το κλινικό φάσμα.

Κεφάλαιο 2: Επιγενετικοί μηχανισμοί και περιβάλλον.

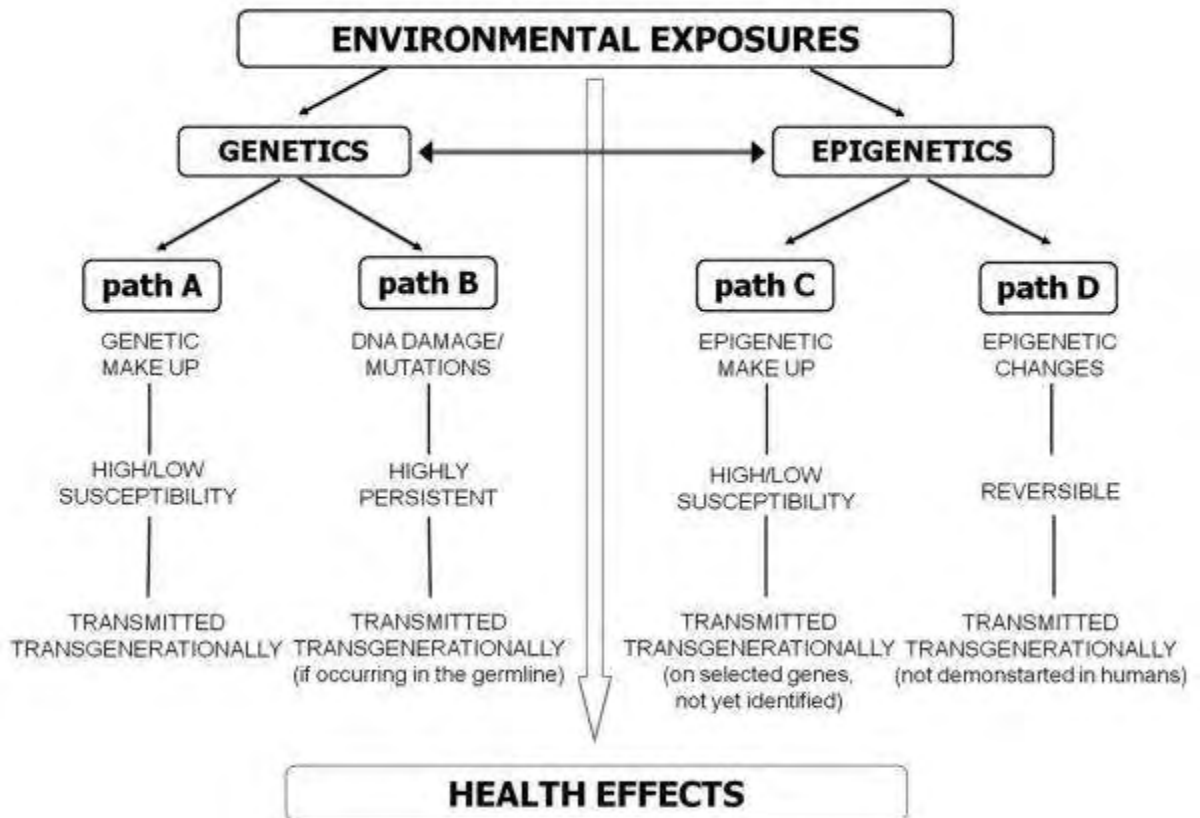
Έχει υπάρξει ραγδαία αυξανόμενο ενδιαφέρον για το κατά πόσον οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαμορφώνουν την καθιέρωση επιγενετικών μεταβολών, επηρεάζοντας έτσι τη γονιδιακή έκφραση και το φαινότυπο. Οι χημικοί ρύποι, τα διατροφικά συστατικά, οι αλλαγές θερμοκρασίας και άλλοι εξωγενείς στρεσογόνοι παράγοντες μπορούν πράγματι να έχουν μακροχρόνιες επιδράσεις στην ανάπτυξη, το μεταβολισμό και την υγεία, ίσως ακόμη και στις επόμενες γενιές. Παρόλο που οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, ιδιαίτερα στους ανθρώπους, αποκαλύπτονται μηχανικά πρότυπα από πειραματικά μοντέλα, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση της εμφάνισης και της ανάπτυξης κάποιων νοσημάτων (Vaiserman, 2015).

Μια πληθώρα ερευνών, στοχεύει στο συνδυασμό της πειραματικής και της επιδημιολογικής έρευνας με σκοπό τη μελέτη και διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων – περιβάλλοντος - επιγονιδιακών μεταβολών. Συγκεκριμένα, οι περισσότερες έρευνες εστιάζουν στην διερεύνηση της αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και των ασθενειών με έμφαση στις περιβαλλοντικές εκθέσεις και στους επιγενετικούς μηχανισμούς (Hou, Zhang, Wang & Baccarelli, 2011). Οι έρευνες αφορούν τις επιπτώσεις των περιβαλλοντικών εκθέσεων όπως οι χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές, τα επιβραδυντικά φλόγας, τα φυτοφάρμακα, τα βαρέα μέταλλα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, καθώς και τα ναρκωτικά, οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και οι εθνικές ανισότητες. Οι συνεχιζόμενες προσπάθειες περιλαμβάνουν τη διερεύνηση επιγενετικής κληρονομιάς πολλών γενεών (Λάμπρου, 2016).

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η προγεννητική έκθεση σε ποικίλες περιβαλλοντικές χημικές ουσίες καταστρέφει τα εμβρυϊκά επιγονίδια, με πιθανές συνέπειες για επακόλουθες αναπτυξιακές διαταραχές και ασθένειες που εμφανίζονται στην παιδική ηλικία, κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής ή ακόμα και μέσω διαγενεαλογικής μετάδοσης. Τα αρχέγονα ή βλαστικά

γεννητικά κύτταρα, το ζυγωτό και το έμβρυο είναι εξαιρετικά ευαίσθητα στις επιγενετικές μεταβολές που προκαλείται από περιβαλλοντικές χημικές ουσίες, γεγονός που μπορεί να έχει πολλαπλές δυσμενείς επιπτώσεις (Perera & Herbstman, 2011). Τα δεδομένα που εξετάζονται στην τρέχουσα έρευνα σχετικά με τους περιβαλλοντικούς μολυσματικούς παράγοντες μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στην εκτίμηση κινδύνου, αν και τα περισσότερα από αυτά τα δεδομένα απαιτούνται για την αξιολόγηση της ευαισθησίας του κάθε ατόμου σε επιγενετικές αλλαγές, πριν αυτές οι πληροφορίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επίσημες εκτιμήσεις κινδύνου. Τα έως σήμερα ερευνητικά ευρήματα που εξετάζονται δείχνουν ότι η ταυτοποίηση περιβαλλοντικών χημικών ουσιών που καταστρέφουν το προγεννητικό επιγονιδίωμα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα στην έρευνα στον τομέα της υγείας και στη πρόληψη των ασθενειών (Perera & Herbstman, 2011).

Ο κατάλογος των περιβαλλοντικών απειλών για την ανθρώπινη υγεία περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό περιβαλλοντικών ρύπων. Για παράδειγμα, στην τέταρτη εθνική αναφορά για την έκθεση του ανθρώπου στις περιβαλλοντικές χημικές ουσίες από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών, περισσότερα από 150 διαφορετικά περιβαλλοντικά χημικά που ανιχνεύονται στο αίμα και τα ούρα βρέθηκαν σε δείγμα του πληθυσμού των ΗΠΑ, ενώ καθημερινά η λίστα αυτών των περιβαλλοντικών ρύπων εξακολουθεί να αυξάνεται καθώς η έρευνα συνεχίζεται (Disease Control and Prevention, 2015). Ο κατάλογος των ρυπογόνων ουσιών που έχουν αξιολογηθεί μέχρι σήμερα περιλαμβάνει μέταλλα, φυτοοιστρογόνα, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, χημικές ουσίες παρόμοιες με τις διοξίνες, πολυχλωριωμένα διφαινύλια, φθαλικές ενώσεις και διάφορες κατηγορίες φυτοφαρμάκων. Οι Bollati & Baccarelli (2010) πρότειναν μια κατηγοριοποίηση του τρόπου με τον οποίο οι περιβαλλοντικές εκθέσεις, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για περιβαλλοντικά τοξικά χημικά, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με γενετικούς και επιγενετικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα, τόνισαν την αντιπαραβολή των γενετικών και επιγενετικών μηχανισμών στις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με τις περιβαλλοντικές εκθέσεις (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Μοντέλο πιθανών γενετικών και επιγενετικών μονοπατιών που συνδέουν τις περιβαλλοντικές εκθέσεις με τις επιπτώσεις στην υγεία (Bollati & Baccarelli, 2010)

2.1. Αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του περιβάλλοντος και του ανθρώπινου γονιδιώματος παρουσιάζεται παραδοσιακά στο πλαίσιο των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος (Bollati & Baccarelli, 2010, Ahmad, Varga & Franks, 2013, Zhu, Zhao & Ma, 2014, Traboulsi, Guerrina, Iu, Maysinger, Ariya & Baglolle, 2017). Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, οι ασθένειες προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ατομικής γενετικής και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι γενετιστές εξ αρχής υποστήριζαν ότι η έκφραση ενός γενετικού χαρακτηριστικού στο φαινότυπο είναι πολύ μεταβλητή, σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο υποβάλλεται ο άνθρωπος που φέρει το χαρακτηριστικό γνώρισμα. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία (PKU), η οποία προκαλείται

από μεταλλάξεις σε γονίδιο που κωδικοποιεί το ηπατικό ένζυμο υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης (PAH), το αμινοξύ φαινυλαλανίνη δεν μετατρέπεται σε τυροσίνη και φτάνει σε υψηλά επίπεδα στο αίμα και σε άλλους ιστούς. Τα αυξημένα επίπεδα φαινυλαλανίνης επηρεάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου που οδηγεί σε νοητική καθυστέρηση. Ωστόσο, μια διαίτα χαμηλή σε φαινυλαλανίνη μπορεί να διατηρήσει χαμηλά τα επίπεδα στο αίμα και να αποφύγει τις σοβαρές επιδράσεις της φαινυλκετονουρίας (Scriver, 2007).

Ανάλογη προσέγγιση μπορεί να συσχετίσει το περιβάλλον με την υγεία του ανθρώπου υπό το πρίσμα ότι ορισμένα άτομα έχουν χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης ασθένειας ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικής έκθεσης, ενώ άλλα είναι πολύ πιο ευαίσθητα. Για παράδειγμα, άτομα που φέρουν γενετικούς πολυμορφισμούς που καθιστούν τα κύτταρα τους λιγότερο ικανά να ανταποκριθούν σε οξειδωτικό στρες, έχουν βρεθεί σε αρκετές έρευνες ότι είναι πιο ευαίσθητα στις καρδιαγγειακές και αναπνευστικές επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, η οποία προκαλεί επιπτώσεις στην υγεία των ανθρώπων (Eom et al., 2015, Kim, Kim, Jung & Hong, 2016, Schwartz, Bind & Koutrakis, 2017).

Μια δεύτερη εκδοχή αλληλεπίδρασης περιλαμβάνει τις άμεσες επιδράσεις των περιβαλλοντικών εκθέσεων στο γονιδίωμα, π.χ., βλάβη του DNA και / ή μεταλλάξεις που προκαλούνται από περιβαλλοντικές εκθέσεις. Στην περιβαλλοντική υγεία, η αναγνώριση ότι η περιβαλλοντική έκθεση μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις στο ανθρώπινο DNA, αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό ορόσημο για την εκτίμηση και την πρόληψη των κινδύνων. Συνεπώς, οι γενοτοξικοί παράγοντες έχουν ταξινομηθεί ανάλογα με την ικανότητά τους να μεταβάλλουν την αλληλουχία του DNA και έτσι να αυξάνουν τον κίνδυνο ασθένειας (Falzone, Marconi, Loreto, Franco, Spandidos & Libra, 2016).

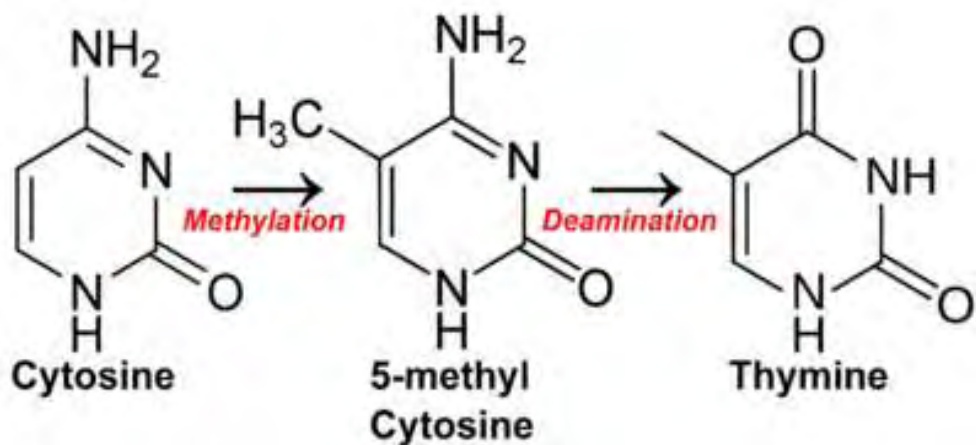
Τα τελευταία χρόνια, αρκετές έρευνες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ έκθεσης σε περιβαλλοντικά χημικά και τις προκαλούμενες επιγενετικές μεταβολές. Οι έρευνες αυτές εντόπισαν διάφορα τοξικά που τροποποιούν που προκαλούν αυτές τις μεταβολές. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ερευνών που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα έχουν επικεντρωθεί στη μεθυλίωση του DNA, ενώ

μόνο μερικές πρόσφατες έρευνες έχουν μελετήσει τις επιπτώσεις των περιβαλλοντικών χημικών ουσιών στις τροποποιήσεις των ιστονών (Karlsson & Baccarelli, 2016, Dai et al., 2017). Σε ζωικά μοντέλα, οι περιβαλλοντικές επιπτώσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν επιγενετικούς μηχανισμούς έχουν αποδειχθεί ότι μεταδίδονται διαγενετικά. Το εάν οι μεταγενέστερες επιγενετικές επιδράσεις των περιβαλλοντικών εκθέσεων υπάρχουν στους ανθρώπους ή αν υπάρχει επιγενετική κληρονομικότητα σε ανθρώπους, παραμένει να διασαφηνιστεί (Bollati & Baccarelli, 2010).

2.2. Μηχανισμοί που διαμορφώνουν το επιγονιδίωμα

Τα καλύτερα μελετημένα επιγενετικά γεγονότα που διαμορφώνουν το επιγονιδίωμα ενός κυττάρου είναι η μεθυλίωση του DNA, οι τροποποιήσεις των ιστονών και το κύκλωμα ανατροφοδότησης και προώθησης των microRNA. Συνολικά, αυτές οι διαδικασίες επηρεάζουν τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης και σταθερότητας μεταγραφής, επηρεάζουν την προσβασιμότητα του DNA και τη συμπύκνωση της χρωματίνης, ρυθμίζουν την ακεραιότητα και τη λειτουργία του γονιδιώματος και διατηρούν την υψηλή πυρηνική οργάνωση με τρόπο που καθορίζει την πιθανότητα ανάπτυξης παθολογίας στα κύτταρα (Zhang & Pradhan, 2014, Dabin, Fortuny & Polo, 2016).

Η μεθυλίωση των κυτοσίνων αναφέρεται στη διαδικασία προσθήκης μιας μεθυλομάδας στη θέση 5' του δακτυλίου της κυτοσίνης (εικόνα 2) και πρωταρχικά στοχεύει τα δινουκλεοτίδια της κυτοσίνης-γουανίνης (CpGsl) (Ooi, O'Donnell & Bestor, 2009). Η υπερμεθυλίωση των CpG νησίδων σε έναν υποκινητή συσχετίζεται συνήθως με την καταστολή της γονιδιακής έκφρασης (Lan, Hua, He & Zhang, 2010). Η περιοχή μεθυλιωμένου υποκινητή έχει μειωμένη ικανότητα σύνδεσης μεταγραφικών παραγόντων και αυξημένη ικανότητα σύνδεσης μεθυλιωμένων πρωτεϊνών δέσμευσης DNA (Bogdanovic & Veenstra, 2009), ακετυλοτρανσφεράσες και μεθυλοτρανσφεράσες ιστονών και συν- καταστολείς (Tiwari et al., 2008).

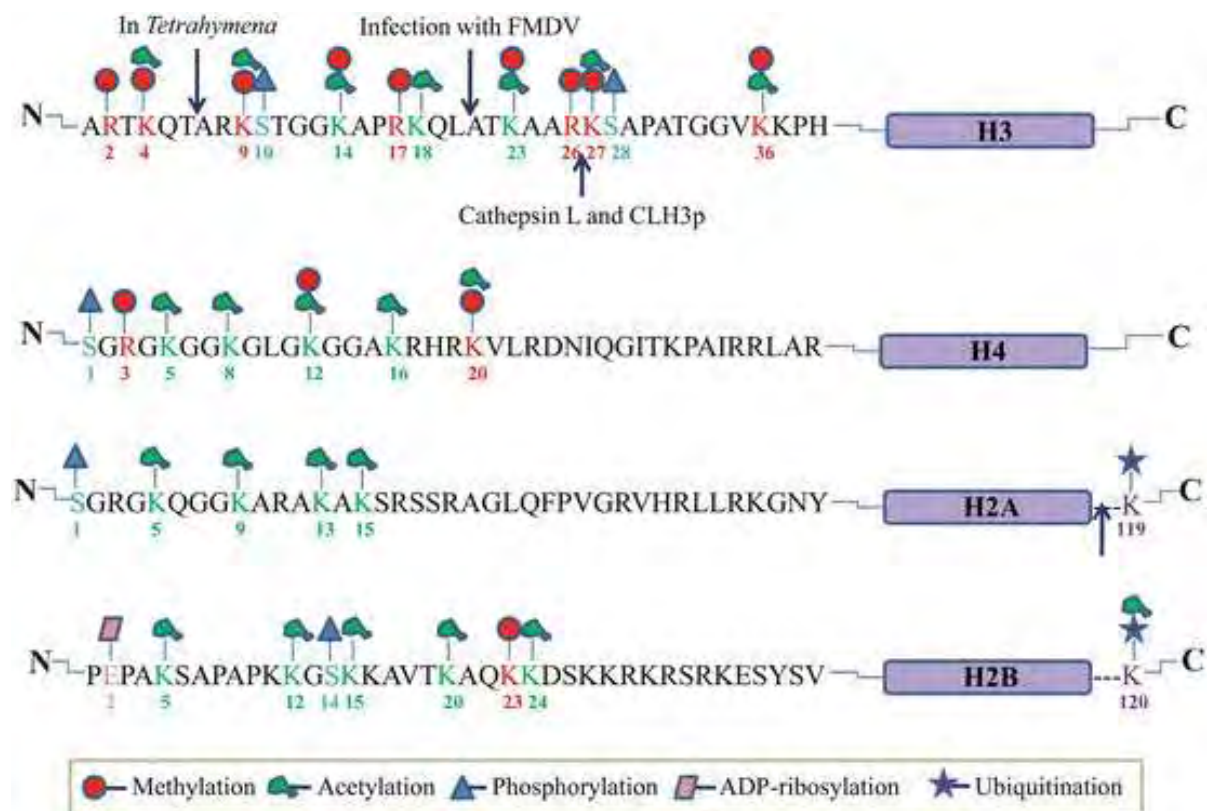


Εικόνα 2: Μεθυλίωση των κυτοσινών

Η κατάσταση μεθυλίωσης συντηρείται ενεργά από τις δραστηριότητες των DNA μεθυλοτρανσφερασών (DNMTs), συμπεριλαμβανομένης της DNMT1, η οποία διευκολύνει την αντιγραφή του προτύπου μεθυλίωσης DNA μεταξύ γενεών κυττάρων, και DNMT3a και DNMT3b, οι οποίες μεσολαβούν στη de-novo μεθυλίωση (Cheng & Blumenthal, 2008, Chen, Wang & Shen, 2012). Ο μηχανισμός που ευθύνεται για την απομεθυλίωση της κυτοσίνης παραμένει ασαφής και μπορεί εν μέρει να είναι αποτέλεσμα μειωμένης πρόσδεσης μεθυλιωμένων πρωτεϊνών δέσμευσης DNA στις ευπαθείς CpGs ή CpG νησίδες (πυκνό σύμπλεγμα CpGs). Έχει προταθεί ότι η απομεθυλίωση της κυτοσίνης συμπεριλαμβάνει τη σύνδεση της MBD2 ή της MBD4 με 5-μεθυλοκυτοσίνη (mC1) (Devailly et al., 2015, Ho, Johnson, Tarapore, Janakiram, Zhang & Leung, 2012).

Οι ιστόνες είναι οι βασικότερες πρωτεΐνες που διευκολύνουν τη συσπείρωση του DNA σε νουκλεοσώματα, τα οποία αποτελούν τις βασικές μονάδες οργάνωσης της χρωματίνης. Συγκεκριμένα αμινοξέα στα αμινικά άκρα των ιστονών υποβάλλονται σε μοναδικές μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως ακετυλίωση, μεθυλίωση, φωσφορυλίωση, σουμοϋλίωση και ουβικουιλίνωση (εικόνα 3) (Chatterjee & Muir, 2010) υπό την δράση ειδικών ενζύμων, όπως οι ακετυλοτρανσφεράσες των ιστονών (HATs1), οι δεακετυλάσες (HDAC), οι μεθυλοτρανσφεράσες και απομεθυλάσες (Ng, Yue, Orpermann & Klöse, 2009). Αυτές οι τροποποιήσεις καθορίζουν αν το DNA

τυλιγμένο γύρω από τις ιστόνες είναι διαθέσιμο για μεταγραφή και πόσο γρήγορα η μεταγραφή λαμβάνει χώρα. Εκτός από τη ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίου, η τροποποίηση της ιστόνης επηρεάζει άλλα συμβάντα αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης που ελέγχουν την αντιγραφή καθώς και τον ανασυνδυασμό και την υψηλότερου επιπέδου οργάνωση των χρωμοσωμάτων (Fransz & Jong, 2011).

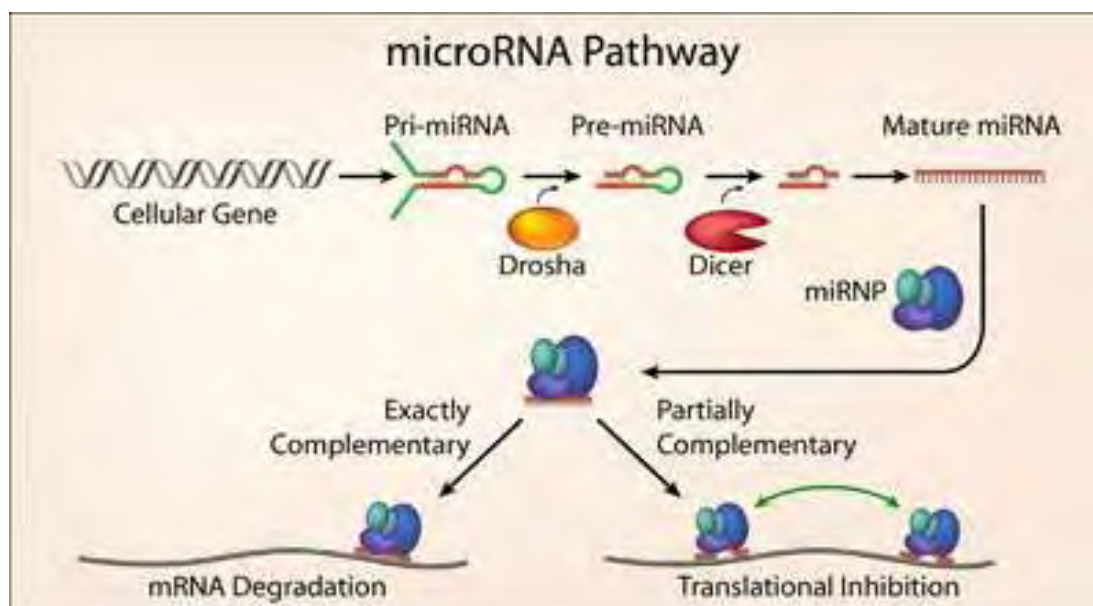


Εικόνα 3: Ακετυλίωση, μεθυλίωση, φωσφορυλίωση, σουμouλίωση και ουβικουιitίνωση ιστόνων

Σε κυτταρικό επίπεδο, οι τροποποιήσεις ιστονών χρησιμεύουν για τη μετάδοση εξωκυτταρικών σημάτων σε γενωμικά συμβάντα μέσω αλλοιώσεων της δομής της χρωματίνης (Ho, Johnson, Tarapore, Janakiram, Zhang & Leung, 2012, Wang & Willard, 2012). Συνολικά, η τροποποίηση της ιστόνης συμβαδίζει με τη μεθυλίωση του DNA για να ρυθμίζει τις οξειές και επίμονες

μεταβολές των μεταγραφικών προγραμμάτων μέσω της αναδιοργάνωσης της δομής της χρωματίνης (Kondo, 2009).

Τα microRNAs (miRNA) είναι μια κλάση μικρών, μη κωδικοποιημένων RNA που μεταγράφονται από τα αντίστοιχα γονίδια τους ή προέρχονται από εσώνια ή εξώνια άλλων γονιδίων (Pritchard, Cheng & Tewari, 2012, Gao, Qiao, Han, Zhang & Ma, 2012). Μέσω είτε πλήρων είτε μερικών συμπληρωματικότητας, δεσμεύονται στο 3' άκρο των μεταγραφόμενων τμημάτων των γονιδίων και προκαλούν αποικοδόμηση του αγγελιοφόρου RNA (mRNA) ή καταστολή της πρωτεϊνικής μετάφρασης (εικόνα 4) (Sacco & Masotti, 2012). Ένα miRNA μπορεί διαδοχικά να δεσμεύσει εκατοντάδες μεταγραφόμενα τμήματα γονιδίων και η μεταγραφή ενός συγκεκριμένου γονιδίου μπορεί να ρυθμιστεί με πολλαπλά miRNAs.



Εικόνα 4: αποικοδόμηση του mRNA από miRNA

Αυτές οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των miRNAs και των mRNAs δημιουργούν περίπλοκες ανατροφοδοτήσεις και μεταδραστικούς μηχανισμούς εντός του κυττάρου (Sato, Tsuchiya, Meltzer & Shimizu, 2011). Οι συνολικές λειτουργικές εξελίξεις των δραστηριοτήτων του miRNA είναι η τελειοποίηση του επιπέδου της μεταγραφής και της μετάφρασης, η δημιουργία

ελέγχων και ισορροπιών εντός και μεταξύ των γονιδιακών δικτύων, λειτουργώντας ως ρυθμιστικοί κόμβοι για την φαινοτυπική έκφραση (Tsang, Ebert, & van Oudenaarden, 2010). Εκτός από τη ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής, τα miRNAs παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση άλλων επιγενετικών ρυθμιστών, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων DNA μεθυλοτρανσφερασών και ενζύμων τροποποίησης ιστόνης (Sato et al., 2011).

2.3. Συσχέτιση επιγενετικών αλλαγών από τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης

Οι επιγενετικές αλλαγές είναι ευαίσθητες αναγνώσεις των επιπτώσεων της οξείας και χρόνιας έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ωστόσο, οι αντιδράσεις είναι συχνά μη γραμμικές και εξαρτώνται από τα στάδια της ζωής. Μια οξεία, χαμηλή δόση έκθεσης σε περιβαλλοντικό παράγοντα, εάν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της ευαίσθητης περιόδου ανάπτυξης του εμβρύου, θα μπορούσε να έχει πολύ μεγαλύτερες επιπτώσεις από την έκθεση σε υψηλές δόσεις στον ενήλικα. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε παγκόσμια υπερμεθυλίωση DNA σε δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου καθώς αυξήθηκαν τα επίπεδα πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAH) , υποδηλώνοντας ότι το εμβρυϊκό επιγονίδιο μπορεί να μεταβληθεί με έκθεση σε PAH. Πιο σημαντικά, η εκτιμώμενη δόση της έκθεσης σε PAH στο έμβρυο ήταν τουλάχιστον 10 φορές χαμηλότερη από αυτή της μητέρας, γεγονός που υποδηλώνει υψηλότερη ευαισθησία στο έμβρυο απ 'ότι στους ενήλικες (Perera et al., 2011).

Ταυτόχρονα, οι χρόνιες εκθέσεις σε χαμηλές δόσεις μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να δώσουν αποτελέσματα ισοδύναμα ή και αντίθετα με εκείνα που παρατηρήθηκαν για οξείες υψηλές δόσεις έκθεσης. Πρόσφατες μελέτες που διερευνούν τις επιδράσεις της έκθεσης σε κάδμιο (Cd) σε πρότυπα μεθυλίωσης DNA υποδηλώνουν ότι το Cd επάγει υπερμεθυλίωση ή υπομεθυλίωση του DNA ανάλογα με τη διάρκεια της έκθεσης. Η οξεία θεραπεία χαμηλής ή υψηλής δόσης Cd αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δραστηριότητα των DNMT, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεθυλίωσης του DNA

στα ηπατικά κύτταρα του αρουραίου. Εντούτοις, η χρόνια, παρατεταμένη, χαμηλή δόση έκθεσης σε Cd έχει το αντίθετο αποτέλεσμα, οδηγώντας σε αυξημένη δραστικότητα της DNA μεθυλοτρανσφεράσης, υπερμεθυλίωση DNA, αυξημένο πολλαπλασιασμό κυττάρων και κυτταρικό μετασχηματισμό (Benbrahim-Tallaa, Waterland, Dill, Webber & Waalkes, 2007, Nica, Popescu, Draghici, Andrica, Privistirescu, Gergen & Stöger, 2017).

Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη αναφορικά με το σύνολο του οργανισμού, είναι η διαφορά στην ευαισθησία μεταξύ των διαφόρων οργάνων. Ορισμένοι ιστοί, όπως η μήτρα των θηλαστικών, δεν ανταποκρίνεται σε ενδοκρινικούς διαταράκτες (EDCs¹) ακόμα και σε υψηλές δόσεις (20 mg ανά kg σωματικού βάρους) σε σχέση με τις επιγενετικές μεταβολές (Varayoud, Ramos, Bosquiazzo, Muñoz-De-Toro & Luque, 2008). Αντίθετα άλλοι ιστοί, όπως ο προστάτης του εμβρύου, παρουσιάζουν επιπτώσεις σε χαμηλότερες δόσεις (Prins, Ye, Birch, Ho & Kannan, 2011, Taylor, Richter, Ruhlen & vom Saal, 2011).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι ενδοκρινικοί διαταράκτες, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, τα μολυσματικά παθογόνα, οι εξωτερικοί ρύποι, τα οικιακά αλλεργιογόνα και τα βαρέα μέταλλα έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν επιγενετικές αλλαγές με τρόπο που σχετίζεται με την έκθεση και τη νόσο. Αυτές οι σχέσεις παρατηρούνται σε πολλές πολύπλοκες ασθένειες, όπως ο καρκίνος, η καρδιαγγειακή νόσο, οι πνευμονικές ασθένειες, το άσθμα, η παχυσαρκία, το εγκεφαλικό επεισόδιο και οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Alegría-Torres, Baccarelli & Bollati, 2011, Ho, Johnson, Tarapore, Janakiram, Zhang & Leung, 2012, Lorenzen, Martino & Thum, 2012, Stel & Legler, 2015, Zhong, Agha & Baccarelli, 2016).

Επιπλέον, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η σοβαρότητα και η πορεία της εξέλιξης αυτών των ασθενειών εξαρτώνται από τον επιγενετικό επαναπρογραμματισμό κατά την διάρκεια των πρώτων χρόνων της ζωής καθώς και από επιπρόσθετες επιγενετικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής πριν ή μετά την εμφάνιση της νόσου ή της διαταραχής. Συνεπώς, μερικά από τα επιγενετικά σημάδια μπορούν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες έκθεσης ή προγνωστικοί δείκτες κινδύνου και εξέλιξης της νόσου,

ενώ άλλοι μπορεί να παρέχουν νέα εικόνα του τρόπου δράσης του περιβαλλοντικού παράγοντα. Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που αποτελούν τη βάση αυτών των επιγενετικών αλλαγών μπορεί να ρίξει φως στα αίτια των περιβαλλοντικών νόσων και να διευκολύνει τη μελλοντική ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών ασθενειών (Alegria-Torres, Baccarelli & Bollati, 2011, Ho, Johnson, Tarapore, Janakiram, Zhang & Leung, 2012, Lorenzen, Martino & Thum, 2012, Stel & Legler, 2015, Zhong, Agha & Baccarelli, 2016). Για την εκπλήρωση του ερευνητικού σκοπού και την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων της παρούσας μελέτης θα εξετασθούν οι επιγενετικές μεταβολές που προκύπτουν από προγεννητική έκθεση στον καπνό και σε βαρέα μέταλλα στο επόμενο κεφάλαιο .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

3.1. Η υπόθεση της «αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της νόσου»

Τις τελευταίες δεκαετίες, το βάρος των χρόνιων ασθενειών αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως. Οι παράγοντες που προέρχονται από τον τρόπο ζωής των ενηλίκων είναι οι κύριοι συντελεστές κινδύνου. Είναι ωστόσο ολοένα και πιο σαφές ότι τα δυσμενή γεγονότα κατά την πρώιμη ανάπτυξη μπορεί επίσης να διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην εμφάνιση χρόνιων παθολογικών καταστάσεων (Vaiserman & Koliada, 2017). Η υπόθεση της «αναπτυξιακής προέλευσης της υγείας και της νόσου» υποδηλώνει ότι η έκθεση σε αρνητικούς παράγοντες σε πρώιμο στάδιο της ζωής μπορεί να <<αναπρογραμματίσει>> ένα άτομο για να προσαρμοστεί άμεσα στις προγεννητικές ή νεογνικές περιβαλλοντικές διαταραχές, αυξάνοντας τον κίνδυνο μεταγενέστερων παθολογιών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, του διαβήτη τύπου 2, της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Vaiserman & Koliada, 2017).

Ένα αυξανόμενο σύνολο στοιχείων υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης και εξέλιξης μιας ποικιλίας χρόνιων παθήσεων του ανθρώπου εξαρτάται από επιγενετικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από περιβαλλοντικά κωλύματα κατά τα πρώτα στάδια ευαισθησίας στη ζωή (Vaiserman, 2015). Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως οι δυσμενείς διατροφικές, ψυχολογικές και κοινωνικές συνθήκες, καθώς και οι ρύποι και η κατάχρηση ουσιών στην πρώιμη ζωή έχουν αποδειχθεί σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες επιγενετικού προγραμματισμού χρόνιων παθολογικών καταστάσεων στον ανθρώπινο πληθυσμό. Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει ολοένα και πιο σαφές, λόγω των επιδημιολογικών μελετών ότι τα πρώιμα αρνητικά περιβαλλοντικά συμβάντα μπορεί να προκαλέσουν εκτεταμένες και επίμονες μεταβολές στο μεταγραφικό προφίλ. Αρκετά υποψήφια γονίδια έχουν εντοπιστεί ότι εμπλέκονται σε αυτές τις διεργασίες (Vaiserman, 2015).

Τα επιγενετικά σημάδια αλλάζουν κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, της ζωής των ενηλίκων και της γήρανσης. Ορισμένες αλλαγές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καθιέρωση και τη ρύθμιση των γονιδιακών προγραμμάτων, ενώ άλλες εμφανίζονται χωρίς εμφανή ρόλο (Toraño, García, Fernández-Morera, Niño-García & Fernández, 2016).

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στον αναπτυξιακό προγραμματισμό των χρόνιων διαταραχών είναι ελλιπώς κατανοητοί, αλλά πιθανώς εμπλέκονται και επιγενετικοί μηχανισμοί. Στα θηλαστικά, το επιγονιδίωμα υφίσταται σημαντικές επιγενετικές τροποποιήσεις σε όλη την διαδικασία της γαμετογένεσης και στην πρώιμη εμβρυογένεση (Hochberg et al., 2011). Στο έμβρυο λαμβάνει χώρα μια δραματική μείωση της μεθυλίωσης. Τα επίπεδα μεθυλίωσης φθάνουν στο κατώτερο στο στάδιο της βλαστοκύστης (32-64 κύτταρα). Αυτή η διαδικασία επιγενετικού επαναπρογραμματισμού κατά τη διάρκεια της πρώιμης εμβρυογένεσης διαγράφει και εξαλείφει συγκεκριμένα πρότυπα μεθυλίωσης που έχουν κληρονομηθεί από τους γονείς και είναι καθοριστικής σημασίας (Messerschmidt, Knowles & Solter, 2014).

Ένας άλλος κύκλος απομεθυλίωσης - επαναμεθυλίωσης επιγενετικού επαναπρογραμματισμού λαμβάνει χώρα στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα που είναι οι εμβρυϊκοί προγονικοί παράγοντες των ωοκυττάρων και του σπέρματος. Ωστόσο, αυτές οι διαδικασίες διαφέρουν στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και στα έμβρυα. Σε αρχέγονα βλαστικά κύτταρα, η απομεθυλίωση είναι σχεδόν απόλυτη (με εξαίρεση μερικών ανθεκτικών ρετροστοιχείων), ενώ στα πρώιμα έμβρυα, διατηρείται η μεθυλίωση των αποτυπωμένων γονιδιακών περιοχών, επιτρέποντας την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων γονικής προέλευσης (parent - of - origin - specific gene expression) σε μεταγενέστερους ιστούς (Messerschmidt, Knowles & Solter, 2014).

Η έγκαιρη εμβρυϊκή συντήρηση είναι ιδιαίτερα σημαντική στο πλαίσιο του αναπτυξιακού προγραμματισμού, επειδή αυτή η διαδικασία είναι ευαίσθητη στις περιβαλλοντικές ενδείξεις (Hochberg et al., 2011). Οι επιγενετικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια αυτών των ευαίσθητων περιόδων μπορούν να παραμείνουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής, οδηγώντας έτσι σε παθολογικές

καταστάσεις στην ενηλικίωση. Ο ρόλος των επιγενετικών ρυθμιστών στη σύνδεση των ανεπιθύμητων πρώιμων συμβάντων με τα μεταγενέστερα αποτελέσματα είναι εμφανής τόσο από μελέτες συσχέτισης σε επιγονιδίωμα όσο και από μελέτες συγκεκριμένων γονιδίων (Vaiserman, 2015).

3.2. Επιγενετικές επιπτώσεις της προγεννητικής έκθεσης στα βαρέα μέταλλα.

Τα βαρέα μέταλλα συμπεριλαμβανομένων του καδμίου, του υδραργύρου, του μολύβδου και του αρσενικού, είναι μια σημαντική κατηγορία ρύπων στο σύγχρονο περιβάλλον (Maekawa et al., 2017). Η προγεννητική έκθεση σε βαρέα μέταλλα είναι ιδιαίτερα επιζήμια. Πολλές πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές των επιγενετικών μηχανισμών θα μπορούσαν να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις ασθένειες που σχετίζονται με την έκθεση σε μέταλλα. Έχει βρεθεί ότι είναι ένας παράγοντας κινδύνου για νευρολογικές διαταραχές και διάφορες μορφές καρκίνου. Αυτές οι αρνητικές επιπτώσεις πιστεύεται ότι προκαλούνται από επιγενετικές αλλαγές που επιμένουν την πάροδο του χρόνου και επηρεάζουν μακροπρόθεσμα συνθήκες υγείας (Cardenas et al., 2015).

3.2.1. Κάδμιο

Το κάδμιο (Cd) είναι ένα χημικό στοιχείο που είναι ευρέως διαδεδομένο στο περιβάλλον, σε υποπροϊόντα βιομηχανικών διεργασιών, στο μολυσμένο νερό ή στο έδαφος και έχει επίσης πολλές κοινές βιομηχανικές χρήσεις, ως χημικό στοιχείο στην παραγωγή μπαταριών, στην εκτύπωση φωτογραφιών, στην κατασκευή χρωμάτων και λιπασμάτων. Επιπλέον, η έκθεση στο κάδμιο οφείλεται κυρίως στη διατροφή, κυρίως σε φυτικής προέλευσης τρόφιμα όπως τα δημητριακά και λαχανικά, σε συγκεκριμένα θαλασσινά και εντόσθια καθώς και στο κάπνισμα. Προκαλεί πολλά προβλήματα υγείας, όπως ο καρκίνος, βλάβες στα οστά και στα νεφρά και πιθανώς η καθυστέρηση της ανάπτυξης στα παιδιά στην πρώιμη φάση της ζωής τους (Kippler et al., 2012, Chamannejadian, Sayyad, Moezzi & Jahangiri, 2013).

Επιγενετικές αλλοιώσεις θα μπορούσαν να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα της τοξικότητας του καδμίου κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης και κατά τη διάρκεια ζωής του ατόμου (Vilahur N, Vahter M, Broberg K , 2015). Για παράδειγμα, ένα σύνολο γονιδίων που σχετίζονται με τον έλεγχο της μεταγραφικής ρύθμισης και την απόπτωση έδειξαν μεταβολές μεθυλίωσης του DNA που σχετίζονται με τις συγκεντρώσεις μητρικού καδμίου (Sanders et al., 2014). Σε ενήλικες, οι συγκεντρώσεις καδμίου στα ούρα σχετίστηκαν αντιστρόφως με μεθυλίωση των επαναλαμβανόμενων στοιχείων LINE-1(long interspersed nuclear elements) και με την έκφραση των DNMT3B (Hossain, Vahter, Concha & Broberg, 2012).

Σύμφωνα με τον Kirppler και τους συνεργάτες του (2013) έχουν εντοπισθεί γενετικές μεταβολές λόγω μεθυλίωσης του DNA που προκαλούνται από την προγεννητική έκθεση στο κάδμιο. Στα κορίτσια έχει εντοπισθεί υπερμεθυλίωση στα γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη οργάνων και την μορφολογία των οστών, ενώ στα αγόρια έχουν εντοπισθεί αλλοιώσεις στα γονίδια που συνδέονται με την κυτταρική απόπτωση και τον προγραμματισμένο θάνατο των κυττάρων. Μεταγενέστερη μελέτη των Sanders et al., (2014) υπέδειξε ότι η έκθεση προγεννητικά σε κάδμιο οδήγησε σε μεταβλητά πρότυπα μεθυλίωσης DNA στα λευκοκύτταρα, με εμπλουτισμό γονιδίων που εμπλέκονται σε απόπτωση και μεταγραφική ρύθμιση. Η έκθεση σε κάδμιο κατά τη διάρκεια της περιόδου από τη σύλληψη έως τα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης έχει επίσης συσχετιστεί με την υπομεθυλίωση του LINE-1, το οποίο είναι εξαιρετικά μεθυλιωμένο στους φυσιολογικούς ιστούς, ενώ η υπομεθυλίωση του είναι γνωστό ότι προκαλεί αυξημένη γονιδιωματική αστάθεια (Hossain, Vahter, Concha & Broberg, 2012).

3.2.2. Αρσενικό

Το αρσενικό (As) θεωρείται το πιο διαδεδομένο μέταλλο στο περιβάλλον. Παρουσιάζεται μεταξύ άλλων σε πετρώματα, χώμα, νερό, εντομοκτόνα και αερομεταφερόμενα σωματίδια (Cardenas et al., 2015b). Η χρόνια έκθεση σε αρσενικό σχετίζεται με πολλά προβλήματα υγείας, όπως αλλοιώσεις του δέρματος, νευροπάθειες, κατάθλιψη, καρδιαγγειακές παθήσεις και διάφορα είδη καρκίνων (Lu et al.,2014, Wade et al., 2015, Toraño, García,

Fernández-Morera, Niño-García & Fernández, 2016). Σε πειραματικές αναλύσεις έχουν βρεθεί μεταβολές μεθυλίωσης του DNA μετά από έκθεση σε αρσενικό, τόσο στο ολικό γονιδίωμα όσο και σε συγκεκριμένα γονίδια (Recio-Vega, González-Cortes, Olivás-Calderón, Lantz, Gandolfi & Michel-Ramirez, 2016, Sage, et al., 2017).

Σε μερικές μελέτες, τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA από δείγμα αίματος ομφάλιου λώρου νεογνών έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την προγεννητική έκθεση σε αρσενικό (Pilsner et al., 2012, Broberg et al., 2014, Kile et al., 2014) [18-23]. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων μεθυλίωσης των επαναλαμβανόμενων στοιχείων όπως το LINE-1, τα οποία είναι ικανά να μεταλλάξουν άλλα γονίδια μέσω της κινητικότητάς τους, και των επιπέδων προγεννητικής έκθεσης σε αρσενικό ήταν θετικά μεταξύ των αρρένων βρεφών, αλλά αρνητικά μεταξύ των θηλυκών βρεφών (Pilsner et al., 2012). Οι Broberg et al. (2014) έδειξαν ότι τα επίπεδα αρσενικού στα ούρα της μητέρας, κυρίως κατά τα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης, έχουν συσχετιστεί με τη μεθυλίωση του DNA του ομφάλιου λώρου στα νεογνά. Έχει επίσης βρεθεί η παρουσία προσβεβλημένων γονιδίων που σχετίζονται με καρκίνο στα αγόρια σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι στα κορίτσια ενώ πολύ μικρές συσχετίσεις έχουν καταδειχθεί με την έκθεση σε αρσενικό στα προχωρημένα στάδια εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τα αποτελέσματα των αρχικών σταδίων της κύησης (Vaiserman, 2015).

Σύμφωνα με την έρευνα των Koestler, Avissar-Whiting, Houseman, Karagas & Marsit (2013) υπάρχει θετικός συσχετισμός μεταξύ των επιπέδων μεθυλίωσης συγκεκριμένων τόπων CpG (CpG islands) σε δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου βρεφών και σε επίπεδα αρσενικού στα ούρα των μητέρων τους. Τα γονίδια που κατέδειξαν σημαντικές διαφορές στη μεθυλίωση του DNA μετά την προγεννητική έκθεση στον αρσενικό έχουν εμπλουτιστεί σε μεγάλο βαθμό για τις θέσεις πρόσδεσης των παραγόντων μεταγραφής, όπως αυξητικών παραγόντων (EGFR) και παραγόντων δέσμησης CCCTC-binding factors (Rojas et al., 2015). Η έκθεση προγεννητικά σε αρσενικό συσχετίστηκε επίσης με μεταβολές στην έκφραση της διαλυτής ομοιάζουσας με το fms κινάσης της τυροσίνης-1 (sFlt-1) που παίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή της αγγειογένεσης του πλακούντα και στην καθυστέρηση της

ανάπτυξης στα κύτταρα του ομφαλικού αίματος (Remy et al., 2014). Τα επίπεδα αρσενικού σε μητρικούς ιστούς έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται αντιστρόφως με τα επίπεδα μεθυλίωσης των επαναλαμβανόμενων στοιχείων Alu και LINE-1 στα λευκοκύτταρα του ομφαλίου λώρου των απογόνων τους (Pilsner et al., 2012). Τέλος έχει επισημανθεί ότι η έκθεση της μητέρας σε αρσενικό κατά τη διάρκεια της κύησης έχει ενεργοποιήσει μηχανισμούς στα νεογνά που σχετίζονται με το στρες, τη φλεγμονή και την απόπτωση (Fry et al., 2007).

3.2.3. Υδράργυρος

Ο υδράργυρος (Hg) είναι ένα αντιδραστικό μέταλλο του οποίου η φυσιολογική δραστηριότητα είναι άγνωστη. Τα προϊόντα που περιέχουν υδράργυρο περιλαμβάνουν μπαταρίες, λαμπτήρες φθορισμού, ιατρικά προϊόντα, οδοντιατρικά αμαλώματα, θερμομέτρα και θερμοστάτες. Ωστόσο, οι άνθρωποι εκτίθενται κυρίως στον υδράργυρο μέσω ψαριών και οστρακοειδών, τα οποία τείνουν να συγκεντρώνουν τον υδράργυρο στο σώμα τους, λόγω της βιοσυσσώρευσης των βαρέων μετάλλων στους ιστούς των καταναλωτών. Ορισμένα προβλήματα υγείας που σχετίζονται με τον υδράργυρο είναι ανοσοτοξικότητα, καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος και νεφροπάθεια (Hong, Kim & Lee, 2012, Karagas et al., 2012, Park & Zheng, 2012).

Μελέτες *in vivo* σε πειραματόζωα έχουν αποκαλύψει ότι η προγεννητική έκθεση στον υδράργυρο προκαλεί μείωση στον πολλαπλασιασμό των νευρικών κυττάρων, ο οποίος σχετίζεται με την υπομεθυλίωση του DNA (Bose, Onishchenko, Edoff, Lang & Ceccatelli, 2012). Στους ανθρώπους, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η έκθεση σε υδράργυρο, ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα, προκάλεσε αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA (Cardenas et al., 2015). Επιπλέον, μελέτες έχουν υποθέσει ότι η προγεννητική έκθεση στον υδράργυρο μπορεί να αλλάξει την αναλογία των ανοσοκυττάρων στο αίμα ομφαλίου λώρου μέσω αλλαγών μεθυλίωσης του DNA (Bose, Onishchenko, Edoff, Lang & Ceccatelli, 2012, Cardenas et al., 2015). Σε ενήλικες γυναίκες, παρατηρείται αύξηση της μεθυλίωσης του DNA της περιοχής προαγωγού του γονιδίου καταστολής

όγκων GSTM1 μετά από υψηλά επίπεδα έκθεσης στον υδράργυρο (Hanna et al., 2012). Μια άλλη μελέτη σε άντρες επαγγελματίες οδοντιάτρους έδειξε μια συσχέτιση μεταξύ της υπομεθυλίωσης DNA του SEPP1 και των επιπέδων υδραργύρου στα μαλλιά τους (Goodrich, Basu, Franzblau & Dolinoy, 2013).

Σε μια πρόσφατη μελέτη, αποκαλύφθηκε η συσχέτιση μεταξύ της μεθυλίωσης DNA στο αίμα ομφάλιου λώρου νεογέννητων και των συγκεντρώσεων προγεννητικής έκθεσης σε υδράργυρο, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έκθεση στον υδράργυρο μπορεί να οδηγήσει σε επιγενετικές τροποποιήσεις που εμπλέκονται σε αλλοιωμένα ανοσοπροφίλ (Cardenas et al., 2015). Στην μελέτη των Maccani et al. (2015) η προγεννητική έκθεση σε υδράργυρο έχει συσχετιστεί με μεταβολές μεθυλίωσης DNA του πλακούντα και δυσμενείς νευροσυμπεριφορές του βρέφους.

3.2.4. Μαγγάνιο

Το μαγγάνιο βρίσκεται φυσιολογικά στο νερό, στον αέρα, στο χώμα και στα περισσότερα τρόφιμα. Αν και μικρές ποσότητες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του οργανισμού, η υπερβολική έκθεση σε αυτό μπορεί να τη αναστείλει. Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι το μαγγάνιο διαπερνά και συσσωρεύεται στον πλακούντα και έτσι προκαλεί επιγενετικές μεταβολές οι οποίες συμβάλουν στην ανάπτυξη ασθενειών στην ενήλικη ζωή.

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η έκφραση του μαγγανίου στο έμβryo είχε σαν αποτέλεσμα διαφοροποιημένη μεθυλίωση αρκετών χρωμοσωμικών θέσεων στον πλακούντα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που βρίσκονται σε εμβρυϊκά γονίδια ανάπτυξης, νευροαναπτυξιακά γονίδια και γονίδια σχετιζόμενα με τον καρκίνο (Maccani, Koestler, Houseman, Armstrong, Marsit & Kelsey, 2015).

3.2.5. Μόλυβδος

Ο μόλυβδος (Pb) είναι ένα δηλητηριώδες βαρύ μέταλλο που μεταξύ άλλων χρησιμοποιείται στις οικοδομικές κατασκευές, τις μπαταρίες και τα καταναλωτικά προϊόντα. Η έκθεση στο μόλυβδο αποτελεί μεγάλο κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία, επηρεάζοντας μια ποικιλία βασικών μοριακών διεργασιών (Council On Environmental Health, 2016). Για παράδειγμα, η

έκθεση της μητέρας είχε ως αποτέλεσμα νευροαναπτυξιακό έλλειμμα και τη μειωμένη νοημοσύνη του παιδιού και η *in vitro* έκθεση σε μόλυβδο των εμβρυικών βλαστικών κυττάρων (hESCs) επάγει αλλαγές στην μεθυλίωση των γονιδίων που εμπλέκονται σε νευρογενετικά μονοπάτια σηματοδότησης (Toraño, García, Fernández-Morera, Niño-García & Fernández, 2016).

Στους ανθρώπους, η υπομεθυλίωση του DNA των LINE-1 και Alu συσχετίστηκαν με τα επίπεδα συγκέντρωσης μολύβδου στο αίμα του ομφάλιου λώρου (Wright et al., 2010, Tran & Miyake, 2017) και αποδείχθηκε ότι η έκθεση σε μόλυβδο κατά τα πρώτα χρόνια ζωής προκάλεσε ειδικές μεταβολές της μεθυλίωσης του DNA ακόμα και σε ξηρές κηλίδες αίματος. Σε ενήλικες, τα επίπεδα μολύβδου σε άνδρες σχετίζονταν με την υπομεθυλίωση του DNA των LINE-1. Μια άλλη μελέτη, στις γυναίκες, έδειξε υπομεθυλίωση του DNA του υποκινητή COL1A2 με υψηλή έκθεση στον μόλυβδο (Toraño, García, Fernández-Morera, Niño-García & Fernández, 2016).

3.2.6. Νικέλιο

Το νικέλιο (Ni) είναι ένα μέταλλο που εμφανίζεται ευρέως σήμερα. Χρησιμοποιείται, μεταξύ άλλων, σε κοσμήματα, νομίσματα, μπαταρίες και ιατρικές συσκευές. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) διαπίστωσε ότι ορισμένες ενώσεις του νικελίου είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο (συνδέονται κυρίως με καρκίνους του αναπνευστικού συστήματος), αλλά η γνώση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται είναι ανεπαρκής και απαιτείται περαιτέρω έρευνα (Cameron, Buchner & Tchounpou, 2011). Τα *in vitro* πειράματα έδειξαν ότι αυτή η ένωση είναι ικανή να αυξήσει τα επίπεδα των H3k4me3, H3K9me1 και H3K9me2 μέσω της αναστολής της απομεθυλάσης. Στους ενήλικες, οι συγκεντρώσεις νικελίου στα νύχια έχει σχετιστεί θετικά με τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA LINE-1 (Chervona, Arita & Costa, 2012, Yao & Costa, 2014, Ma et al., 2015).

3.3. ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΠΝΟ.

Το μητρικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας είναι ένας από τους σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν τη διαδικασία του αναπτυξιακού προγραμματισμού. Έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι προκαλεί μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία όπως γνωστικές και συμπεριφορικές διαταραχές, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις, πνευμονολογικές παθήσεις και διάφορους τύπους καρκίνου στην μεταγενέστερη ζωή των απογόνων. (Maritz & Harding, 2011, Khorik, Maccani, Francazio & McGear, 2012, Zacharasiewicz, 2016). Το μητρικό κάπνισμα ή η έκθεση της μητέρας στον καπνό είναι γνωστό ότι παράγει επιγενετικές μεταβολές που μπορεί να επηρεάσει το βάρος γέννησης και τον εμβρυϊκό προγραμματισμό (Suter, Anders & Aagaard, 2013) και συγκεκριμένα τη μεθυλίωση του DNA που εμφανίζεται είτε ως ολική μεθυλίωση του DNA είτε ως αύξηση της μεθυλίωσης, ειδικά για τις DNA αλληλουχίες χειριστών ογκογονιδίων σε παιδιά που εκτίθενται σε προγεννητικό κάπνισμα σε σύγκριση με παιδιά που δεν είχαν εκτεθεί σε καπνό κατά την περίοδο της κύησης (Breton, Byun, Wenten, Pan, Yang & Gilliland, 2009). Σε αρκετές μελέτες, οι επιγενετικές αλλοιώσεις, όπως η μεταλλαγμένη μεθυλίωση του DNA και η μη ρυθμισμένη έκφραση του miRNA, έχουν αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση του συνδέσμου μεταξύ του μητρικού καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και των αποτελεσμάτων της υγείας καθ' όλη τη διάρκεια ζωής (Pirini, Guida, Lawson, Mancinelli & Guerrero-Preston, 2015).

Σε ενήλικες η χρήση καπνού έχει συσχετισθεί με την αύξηση της μεθυλίωσης των αλληλουχιών DNA των χειριστών προδιαθεσικών γονιδίων, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με αυξημένη προδιάθεση σε ασθένειες όπως ο καρκίνος στα νεογνά και παιδιά καπνιστών. Δεν υπάρχει μεγάλη διαφορά στην ποσόστωση κληρονομικότητας αυτών των γονιδίων αναφορικά με το φύλο του καπνιστή γονέα (Allione et al., 2015, Langevin, Kratzke & Kelsey, 2015, Toraño, García, Fernández-Morera, Niño-García & Fernández, 2016, Geng et al., 2017). Εκτός από τη μεθυλίωση του DNA, το κάπνισμα

επηρεάζει επίσης τη σωστή ρύθμιση της ιστόνης στο πολυκουστικό κατασταλακτικό σύμπλεγμα, συμπίπτοντας με μειωμένη H4k16ac και αυξημένη H3k27me3 (Kiehl et al., 2017).

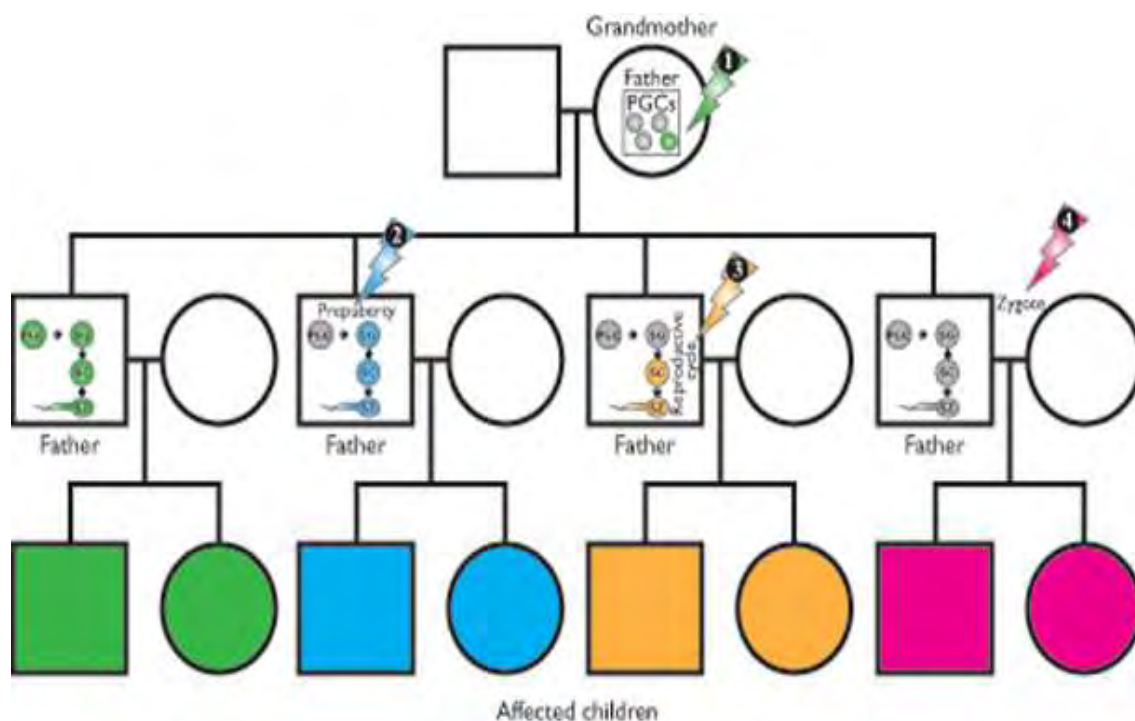
Το μητρικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με διαφορεική μεθυλίωση του DNA στα νεογνά, ιδιαίτερα στον γονιδιακό αυξητικό παράγοντα GF11 που εμπλέκεται σε διάφορες αναπτυξιακές διεργασίες και τα γονίδια AHRR και το κυτόχρωμα P450 1A1 (CYP1A1) που μεσολαβούν στην αποτοξίνωση των συστατικών του καπνού τσιγάρου (Joubert et al., 2012). Σε μια άλλη μελέτη για το μητρικό κάπνισμα, διάφορα CpGs στα γονίδια MYO1G και CNTNAP2 (μέλος διαμεμβρανικής πρωτεΐνης της υπεροικογένειας νευροξίνης), που σχετίζονται με την ελαστικότητα των κυττάρων και την ανάπτυξη του εγκεφάλου, αντίστοιχα, μεθυλιώνονται διαφορεικά μεταξύ των εφήβων που είχαν προγεννητικά εκτεθεί ή δεν είχαν εκτεθεί στο μητρικό κάπνισμα (Lee et al., 2015). Πολλές ουσίες που περιέχονται στον καπνό μπορούν επίσης να επηρεάσουν miRNAs. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου, η μείωση της έκφρασης των miRNAs, όπως miR-16, miR-21 και miR-146a, σχετίζεται με την έκθεση του σε νικοτίνη και βενζαπυρένιο σε μητέρες που κάπνιζαν (Maccani, Padbury & Marsit, 2011).

3.4. Πατρική έκθεση και επιγενετική επιρροή

Η διαθέσιμη επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με την μητρική έκθεση σε μεταλλαξιόγόνους παράγοντες και ο κίνδυνος επιγενετικών αλλαγών ή ασθενειών στους απογόνους είναι πλούσια και διαρκώς αυξάνεται. Οι πατρικές συνεισφορές συχνά όμως δεν λαμβάνονται υπόψη. Ωστόσο, ορισμένες ζωικές και επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με διάφορες μολυσματικές ουσίες, τη διατροφή και τις συνθήκες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής υποδεικνύουν πατρική επίδραση στη μελλοντική υγεία του απογόνου (Soubry, Hoyo, Jirtle & Murphy, 2014).

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης γαμετών, η μεθυλίωση του DNA ρυθμίζεται μοναδικά. Τα αρχέγονα γενετικά κύτταρα υφίστανται μια σχεδόν

πλήρη επιγενετική διαγραφή, ακολουθούμενη από επαναπρογραμματισμό των μοτίβων μεθυλίωσης του DNA με ειδικό τρόπο για κάθε φύλο, όπως στα αποτυπωμένα (imprinted) γονίδια (Cui, Jing, Wu, Yan, Li, Shen & Wang, 2016, Dere, Wilson, Anderson & Boekelheide, 2016, Patiño-Parrado, Gómez-Jiménez, López-Sánchez & Frade, 2017). Τα αποτυπωμένα γονίδια χαρακτηρίζονται από μονοεπίπεδη έκφραση που εξαρτάται από την αρχή της προέλευσης (μητρική ή πατρική) και η λειτουργική τους απλοειδή κατάσταση ελέγχεται από διαφορικά μεθυλωμένες περιοχές (DMRs) (Kalish, Jiang & Bartolomei, 2014, Perez et al., 2015). Η δημιουργία κληρονομούμενων σημείων μεθυλίωσης αποτύπωσης σε αυτές τις θέσεις DMR κατά τη διάρκεια της γαμετογένεσης είναι απαραίτητη και η ανώμαλη μεθυλίωση τους συνδέεται με τη στειρότητα και μερικές χρόνιες διαταραχές (Jenkins & Carrell, 2011, Jenkins & Carrell, 2012, Pacchierotti & Spanò, 2015). Ως εκ τούτου, οι πατρικές επιδράσεις στο σχηματισμό επιγενετικών σημάτων κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης και η επίδρασή τους στην υγεία των απογόνων είναι σημαντικά βιολογικά τελικά σημεία για διερεύνηση. (Soubry et al., 2013, Jenkins, Aston, Pflueger, Cairns & Carrell, 2014).



Εικόνα 5: Παράθυρα ευαισθησίας για περιβαλλοντικά επαγόμενες επιγενετικές μεταβολές μέσω της πατρικής βλαστικής γραμμής. Υποθετικό γενεαλογικό διάγραμμα παιδιών με τροποποιημένα επιγενετικά προφίλ που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για ασθένεια (Soubry, Hoyo, Jirtle & Murphy, 2014).

Οι μεταβολές στα επιγενετικά προφίλ μπορεί να έχουν διαφορετικές αιτίες που ποικίλλουν ανάλογα με το χρόνο και τον τύπο της έκθεσης, συμπεριλαμβανομένων - αλλά όχι περιοριστικά - περιβαλλοντικών τοξινών, ρύπων, ενδοκρινικών διαταρακτών, ιοντίζουσας ακτινοβολίας, καπνίσματος, διατροφής κλπ (Soubry, Hoyo, Jirtle & Murphy, 2014). Τα παράθυρα των κληρονομικών επιγενετικών βλαβών περιλαμβάνουν (εικόνα 5):

1. κατά τη διάρκεια της μετανάστευσης αρχέγονων γεννητικών κυττάρων (PGCs) στην κορυφογραμμή των γεννητικών οργάνων (πριν από την εβδομάδα 6 της ανάπτυξης του μελλοντικού πατέρα κατά την περίοδο κύησης του), όταν εμφανίζεται επιγενετική διαγραφή γενωμικού τύπου ·

2. πριν από την εφηβεία, από PGC (ή γονοκύτταρα) έως την διαμόρφωση των σπερματογόνιων, κατά τη διάρκεια της οποίας καθιερώνονται ευρέως τα προφίλ μεθυλίωσης (Soubry, Hoyo, Jirtle & Murphy, 2014).

3. κατά τη διάρκεια κάθε αναπαραγωγικού κύκλου, από το σπερματογόνο (SG) στο σπερματοκύτταρο (SC) και τέλος στο σπερματοζώριο (SZ), όταν η μεθυλίωση του DNA πρέπει να καθοριστεί πλήρως. και

4. στο ζυγωτό, όταν τα αποκτηθέντα σήματα μεθυλίωσης πρέπει να αντέχουν στον μετα-ζυγωτικό επιγενετικό επαναπρογραμματισμό σε συγκεκριμένες περιοχές (π.χ. αποτυπωμένα γονίδια) (Soubry, Hoyo, Jirtle & Murphy, 2014).

Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα

Κάθε χρόνο περισσότεροι από 13 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως οφείλονται σε περιβαλλοντικούς ρύπους και περίπου το 24% των ασθενειών προκαλούνται από περιβαλλοντικές εκθέσεις που μπορεί να αποφευχθούν με προληπτικά μέτρα (Hou, Zhang, Wang & Baccarelli, 2011). Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι πολλές ανθρώπινες χρόνιες διαταραχές προέρχονται από τα αρχικά στάδια της ζωής του ατόμου και οι επιγενετικοί μηχανισμοί διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διαμεσολάβηση αυτών των επιπτώσεων.

Αρκετά γονίδια έχουν αναγνωριστεί ως βασικά υποψήφια γονίδια που υποκρύπτουν τον αναπτυξιακό προγραμματισμό συγκεκριμένων ασθενειών. Η ενσωμάτωση αυτών των καινοφανών ιδεών στους μηχανισμούς του προγραμματισμού επιγενετικής ανάπτυξης στο κύριο ρεύμα των σημερινών πεποιθήσεων σχετικά με την πρόκληση παθολογικών διεργασιών σίγουρα θα μετατοπίσει το επίκεντρο των προσπαθειών που στοχεύουν στην πρόληψη χρόνιων ασθενειών από τα τελευταία στάδια μέχρι τα πολύ πρώιμα στάδια της ανθρώπινης ζωής από την σύλληψη έως τον απογαλακτισμό. Ο λειτουργικός χαρακτηρισμός των γενετικών οδών που είναι επιγενετικώς ασταθείς σε απόκριση συγκεκριμένων περιβαλλοντικών παραγόντων υπογραμμίζει περαιτέρω τους επιγενετικούς μηχανισμούς που μεσολαβούν στην ανάπτυξη και εξέλιξη των παθολογιών της ενήλικης ζωής. Πολλές από τις επιγενετικές αλλαγές που παρατηρήθηκαν σε απόκριση στις περιβαλλοντικές εκθέσεις σχετίζονται μηχανιστικά με την ευαισθησία σε ασθένειες. Περαιτέρω μελέτες επιγενετικών μηχανισμών στην παθογένεση της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου των επιγενετικών μεταβολών στην αναπτυξιακή προέλευση της υγείας και της νόσου, οι σχέσεις τους με τις περιβαλλοντικές εκθέσεις και οι οδοί που σχετίζονται με τον φαινότυπο της ασθένειας μπορεί να βοηθήσουν στην ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών στρατηγικών.

Δεδομένου ότι τα επιγενετικά σημάδια είναι δυνητικά αντιστρεπτά, μια βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται σε μακροπρόθεσμες επιδράσεις των δυσμενών εμπειριών κατά την πρώιμη ζωή, πιθανότατα θα οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών που στοχεύουν στην απομάκρυνση των ακατάλληλων επιγενετικών σημάτων. Οι τρέχουσες επιγενετικές φαρμακολογικές θεραπείες παρέχουν κλινικά οφέλη μέσω της αναστολής των DNA μεθυλοτρανσφερασών (DNMT) ή των δεακετυλασών των ιστονών, (HDACs) καθώς και του αναπτυσσόμενου πεδίου των θεραπευτικών μέσων RNAi. Έχουν σχεδιαστεί και αναπτυχθεί φάρμακα που παράγουν λειτουργικά αποτελέσματα, όπως η ακετυλίωση ιστόνης και η υπομεθυλίωση του DNA που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση του φυσιολογικού επιπέδου μεταγραφής των γονιδίων. Άλλοι υποσχόμενοι παράγοντες περιλαμβάνουν μη-κωδικοποιητικά RNAs όπως miRNAs, που επίσης είναι γνωστό ότι είναι σημαντικοί τροποποιητές του επιγονιδιώματος. Παρότι προκύπτουν ορισμένες ανησυχίες επειδή αυτοί οι υποψήφιοι φαρμακευτικοί παράγοντες δεν είναι ειδικοί και, ως εκ τούτου, μπορούν να οδηγήσουν σε επιδημιολογική απορρύθμιση μεγάλης κλίμακας, υπάρχει ελπίδα ότι στο μέλλον θα αναπτυχθούν αποτελεσματικότερες θεραπείες που θα στοχεύουν μόνο συγκεκριμένα επιγενετικά στοιχεία.

Οι μελλοντικές μελέτες επιδημιολογίας έχουν μια μοναδική ευκαιρία να εκτιμηθεί εάν οι επιπτώσεις των περιβαλλοντικών εκθέσεων στο επιγονιδίωμα μετριάζονται από θετικές αλλαγές στον τρόπο ζωής ή επιδεινώνονται από την αλληλεπίδραση με άλλους παράγοντες κινδύνου. Η μελλοντική επιγενετική έρευνα μπορεί να παράσχει πληροφορίες για την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της έκθεσης, καθώς και για φαρμακολογικές, διαιτητικές ή διατροφικές παρεμβάσεις.

Μια ακόμα σημαντική ιδιότητα των επιγενετικών υπογραφών είναι ότι, επειδή μπορούν να διαδοθούν μέσω της κυτταρικής διαίρεσης ακόμη και σε κύτταρα με υψηλό κύκλο εργασιών, μπορούν να παραμείνουν ακόμη και μετά την αφαίρεση της έκθεσης. Επιπλέον, όπως συμπεραίνεται από την παρούσα έρευνα, το επιγονιδίωμα ενός ατόμου μπορεί επίσης να αντικατοπτρίζει την εμπειρία προγεννητικής έκθεσής του στο περιβάλλον. Επομένως, η επιγενετική κατατομή των ατόμων που εκτίθεται σε περιβαλλοντικούς ρύπους

μπορεί να παρέχει βιοαισθητήρες ή μοριακά αρχεία των παρελθουσών ή ακόμη και προγεννητικών περιβαλλοντικών εκθέσεων. Με τη χρήση επιγενετικών αναλύσεων, η εκτίμηση της έκθεσης μπορεί να πραγματοποιηθεί σε κλινικές έρευνες και σε προληπτικά περιβάλλοντα όπου επαναλαμβανόμενες συλλογές δεδομένων έκθεσης ενδέχεται να είναι ανέφικτες ή εξαιρετικά δαπανηρές. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να διαπιστωθεί η ταχύτητα των αλλαγών που προκαλούνται από τους περιβαλλοντικούς ρύπους καθώς και το εάν αυτές συσσωρεύονται ως απάντηση σε επαναλαμβανόμενη ή συνεχή έκθεση και για πόσο διάστημα παραμένουν μετά την αφαίρεση της έκθεσης.

Πρόσφατες έρευνες προτείνουν την ύπαρξη επιγενετικών παραθύρων ευαισθησίας σε περιβαλλοντικές προσβολές κατά την ανάπτυξη σπέρματος. Οι μεταβολές στη μεθυλίωση του DNA, στην τροποποίηση της ιστόνης και στα μη κωδικοποιήσιμα RNAs είναι βιώσιμοι μηχανιστικοί υποψήφιοι για μια μη γενετική μεταφορά πατρικής περιβαλλοντικής πληροφορίας, από την ωρίμανση των γεννητικών κυττάρων στο ζυγωτό. Είναι δύσκολο να διεξαχθούν ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες που καλύπτουν δύο ή περισσότερες γενεές και λίγες μόνο έδωσαν στοιχεία για την κληρονομιά επιγενετικών πληροφοριών μέσω της αρσενικής γενετικής οδού. Η ενσωμάτωση των πατρικών παραγόντων σε μελλοντικές έρευνες θα βελτιώσει τελικά την κατανόηση της επιγενετικής πλαστικότητας και των επιδράσεων που σχετίζονται με την υγεία στο μέλλον.

Τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τον αναπτυξιακό επιγενετικό προγραμματισμό διαφόρων παθολογιών έχουν ληφθεί από ζωικά μοντέλα. Τα ανθρώπινα ευρήματα που επιβεβαιώνουν τη σημασία των επιγενετικών μηχανισμών σε αυτά τα αποτελέσματα προγραμματισμού εξακολουθούν να είναι σχετικά περιορισμένα λόγω περιορισμένης πρόσβασης σε σχετικά βιολογικά υλικά, αλλά δείχνουν προφανώς ότι παρόμοιοι μηχανισμοί μπορεί επίσης να λειτουργούν στον άνθρωπο. Μια σημαντική μελλοντική πρόκληση στον τομέα της επιγενετικής θα είναι να περιγράψει πώς το περιβάλλον επηρεάζει και τους δύο γνωστούς τύπους επιγενετικής αλλαγής και να μάθει εάν η αλληλεπίδραση μεταξύ τους μπορεί να καθορίσει τους υγιείς και τους φαινοτύπους της νόσου κατά τη διάρκεια της ζωής.

Βιβλιογραφία

Βιβλία

Francis, R. C. (2012). *Epigenetics: how environment shapes our genes*. New York: W.W. Norton

Tollefsbol, T. O. (2012). *Epigenetics in human disease*. Amsterdam: Elsevier/Academic.

Άρθρα

Ahmad, S., Varga, T. V., & Franks, P. W. (2013, September 27). Gene × Environment Interactions in Obesity: The State of the Evidence. Retrieved January 05, 2018, from <https://doi.org/10.1159/000351070>

Alegría-Torres, J. A., Baccarelli, A., & Bollati, V. (2011). Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*, 3(3), 267–277. <http://doi.org/10.2217/epi.11.22>

Alelú-Paz, R., Carmona, F. J., Sanchez-Mut, J. V., Cariaga-Martínez, A., González-Corpas, A., Ashour, N., ... Ropero, S. (2016). Epigenetics in Schizophrenia: A Pilot Study of Global DNA Methylation in Different Brain Regions Associated with Higher Cognitive Functions. *Frontiers in Psychology*, 7, 1496. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01496>

Allione, A., Marcon, F., Fiorito, G., Guarrera, S., Siniscalchi, E., Zijno, A., ... Matullo, G. (2015). Novel Epigenetic Changes Unveiled by Monozygotic Twins Discordant for Smoking Habits. *PLoS ONE*, 10(6), e0128265. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0128265>

Archer, T., Oscar-Berman, M., Blum, K., & Gold, M. (2012). Neurogenetics and Epigenetics in Impulsive Behaviour: Impact on Reward Circuitry. *Journal of Genetic Syndrome & Gene Therapy*, 3(3), 1000115. <http://doi.org/10.4172/2157-7412.1000115>

Benbrahim-Tallaa, L., Waterland, R. A., Dill, A. L., Webber, M. M., & Waalkes, M. P. (2007). Tumor Suppressor Gene Inactivation during

Cadmium-Induced Malignant Transformation of Human Prostate Cells Correlates with Overexpression of *de Novo* DNA Methyltransferase. *Environmental Health Perspectives*, 115(10), 1454–1459. <http://doi.org/10.1289/ehp.10207>

Bogdanović, O., & Veenstra, G. J. C. (2009). DNA methylation and methyl-CpG binding proteins: developmental requirements and function. *Chromosoma*, 118(5), 549–565. <http://doi.org/10.1007/s00412-009-0221-9>

Bose, R., Onishchenko, N., Edoff, K., Lang, A. M., & Ceccatelli, S. (2012). Inherited Effects of Low-Dose Exposure to Methylmercury in Neural Stem Cells. *Toxicological Sciences*, 130(2), 383-390. doi:10.1093/toxsci/kfs257

Bollati, V., & Baccarelli, A. (2010). Environmental Epigenetics. *Heredity*, 105(1), 105–112. <http://doi.org/10.1038/hdy.2010.2>

Breton, C. V., Byun, H.-M., Wenten, M., Pan, F., Yang, A., & Gilliland, F. D. (2009). Prenatal Tobacco Smoke Exposure Affects Global and Gene-specific DNA Methylation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(5), 462–467. <http://doi.org/10.1164/rccm.200901-0135OC>

Broberg, K., Ahmed, S., Engström, K., Hossain, M. B., Jurkovic Mlakar, S., Bottai, M., ... Vahter, M. (2014). Arsenic exposure in early pregnancy alters genome-wide DNA methylation in cord blood, particularly in boys. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 5(4), 288–298. <http://doi.org/10.1017/S2040174414000221>

Burris, H. H., & Baccarelli, A. A. (2014). Environmental Epigenetics: From Novelty to Scientific Discipline. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 34(2), 10.1002/jat.2904. <http://doi.org/10.1002/jat.2904>

Cameron, K. S., Buchner, V., & Tchounwou, P. B. (2011). Exploring the Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Genotoxicity and Carcinogenicity: A Literature Review. *Reviews on Environmental Health*, 26(2), 81–92.

Cardenas, A., Koestler, D. C., Houseman, E. A., Jackson, B. P., Kile, M. L., Karagas, M. R., & Marsit, C. J. (2015). Differential DNA methylation in umbilical cord blood of infants exposed to mercury and arsenic *in utero*. *Epigenetics*, *10*(6), 508–515. <http://doi.org/10.1080/15592294.2015.1046026>

Cardenas, A., Houseman, E. A., Baccarelli, A. A., Quamruzzaman, Q., Rahman, M., Mostofa, G., ... Kile, M. L. (2015b). In utero arsenic exposure and epigenome-wide associations in placenta, umbilical artery, and human umbilical vein endothelial cells. *Epigenetics*, *10*(11), 1054–1063. <http://doi.org/10.1080/15592294.2015.1105424>

Centers for Disease Control and Prevention (2015) Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Department of Health and Human Services. Mail Stop F-20. 4770 Buford Highway, NE. Atlanta, GA 30341-3724

Chamannejadian, A., Sayyad, G., Moezzi, A., & Jahangiri, A. (2013). Evaluation of estimated daily intake (EDI) of cadmium and lead for rice (*Oryza sativa* L.) in calcareous soils. *Iranian Journal of Environmental Health Science & Engineering*, *10*(1), 28. <http://doi.org/10.1186/1735-2746-10-28>

Chatterjee, C., & Muir, T. W. (2010). Chemical Approaches for Studying Histone Modifications. *The Journal of Biological Chemistry*, *285*(15), 11045–11050. <http://doi.org/10.1074/jbc.R109.080291>

Cheng, X., & Blumenthal, R. M. (2008). Mammalian DNA Methyltransferases: A Structural Perspective. *Structure (London, England : 1993)*, *16*(3), 341–350. <http://doi.org/10.1016/j.str.2008.01.004>

Chen, C.-C., Wang, K.-Y., & Shen, C.-K. J. (2012). The Mammalian *de Novo* DNA Methyltransferases DNMT3A and DNMT3B Are Also DNA 5-Hydroxymethylcytosine Dehydroxymethylases. *The Journal of Biological Chemistry*, *287*(40), 33116–33121. <http://doi.org/10.1074/jbc.C112.406975>

Chervona, Y., Arita, A., & Costa, M. (2012). Carcinogenic Metals and the Epigenome: Understanding the effect of Nickel, Arsenic, and

Chromium. *Metallomics : Integrated Biometal Science*, 4(7), 619–627.
<http://doi.org/10.1039/c2mt20033c>

Council On Environmental Health. (2016). Prevention of Childhood Lead Toxicity. *Pediatrics*, 138(1). doi:10.1542/peds.2016-1493

Cui, X., Jing, X., Wu, X., Yan, M., Li, Q., Shen, Y., & Wang, Z. (2016). DNA methylation in spermatogenesis and male infertility. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(4), 1973–1979.
<http://doi.org/10.3892/etm.2016.3569>

Cutfield, W. S., Hofman, P. L., Mitchell, M., & Morison, I. M. (2007). Could Epigenetics Play a Role in the Developmental Origins of Health and Disease? *Pediatric Research*, 61(5 Part 2). doi:10.1203/pdr.0b013e318045764c

Dabin, J., Fortuny, A., & Polo, S. E. (2016). Epigenome maintenance in response to DNA damage. *Molecular Cell*, 62(5), 712–727.
<http://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.04.006>

Dai, L., Mehta, A., Mordukhovich, I., Just, A. C., Shen, J., Hou, L., ... Schwartz, J. D. (2017). Differential DNA methylation and PM_{2.5} species in a 450K epigenome-wide association study. *Epigenetics*, 12(2), 139–148.
<http://doi.org/10.1080/15592294.2016.1271853>

Dere, E., Wilson, S. K., Anderson, L. M., & Boekelheide, K. (2016). From the Cover: Sperm Molecular Biomarkers Are Sensitive Indicators of Testicular Injury following Subchronic Model Toxicant Exposure. *Toxicological Sciences*, 153(2), 327–340. <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfw137>

Devailly, G., Grandin, M., Perriaud, L., Mathot, P., Delcros, J.-G., Bidet, Y., ... Dante, R. (2015). Dynamics of MBD2 deposition across methylated DNA regions during malignant transformation of human mammary epithelial cells. *Nucleic Acids Research*, 43(12), 5838–5854.
<http://doi.org/10.1093/nar/gkv508>

Eom, S.-Y., Yim, D.-H., Lee, C.-H., Choe, K.-H., An, J. Y., Lee, K. Y., ... Kim, H. (2015). Interactions between *Paraoxonase 1* Genetic

Polymorphisms and Smoking and Their Effects on Oxidative Stress and Lung Cancer Risk in a Korean Population. *PLoS ONE*, 10(3), e0119100. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0119100>

Esteller, M. (2011). Epigenetic changes in cancer. *F1000 Biology Reports*, 3, 9. <http://doi.org/10.3410/B3-9>

Falzone, L., Marconi, A., Loreto, C., Franco, S., Spandidos, D. A., & Libra, M. (2016). Occupational exposure to carcinogens: Benzene, pesticides and fibers. *Molecular Medicine Reports*, 14(5), 4467-4474. doi:10.3892/mmr.2016.5791

Fransz, P., & Jong, H. D. (2011). From nucleosome to chromosome: a dynamic organization of genetic information. *The Plant Journal*, 66(1), 4-17. doi:10.1111/j.1365-313x.2011.04526.x

Fry RC, Navasumrit P, Valiathan C, Svensson JP, Hogan BJ, Luo M, et al. Activation of inflammation/NF-kappaB signaling in infants born to arsenic exposed mothers. . *PLoS Genetics* 2007; 3e207

Gao, X., Qiao, Y., Han, D., Zhang, Y., & Ma, N. (2012). Enemy or partner: Relationship between intronic micrnas and their host genes. *IUBMB Life*, 64(10), 835-840. doi:10.1002/iub.1079

Geng, X., Pu, W., Tan, Y., Lu, Z., Wang, A., Tan, L., ... Chen, X. (2017). Quantitative assessment of the diagnostic role of FHIT promoter methylation in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 8(4), 6845–6856. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.14256>

Goodrich, J. M., Basu, N., Franzblau, A., & Dolinoy, D. C. (2013). Mercury Biomarkers and DNA Methylation among Michigan Dental Professionals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 54(3), 195–203. <http://doi.org/10.1002/em.21763>

Hanna, C. W., Bloom, M. S., Robinson, W. P., Kim, D., Parsons, P. J., vom Saal, F. S., ... Fujimoto, V. Y. (2012). DNA methylation changes in whole blood is associated with exposure to the environmental contaminants, mercury, lead, cadmium and bisphenol A, in women undergoing ovarian

stimulation for IVF. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 27(5), 1401–1410. <http://doi.org/10.1093/humrep/des038>

Halusková J. (2010) Epigenetic studies in human diseases. *Folia Biol (Praha)*. 2010;56(3):83-96.

Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., ... Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(44), 17046–17049. <http://doi.org/10.1073/pnas.0806560105>

Ho, S.-M., Johnson, A., Tarapore, P., Janakiram, V., Zhang, X., & Leung, Y.-K. (2012). Environmental Epigenetics and Its Implication on Disease Risk and Health Outcomes. *ILAR Journal*, 53(3-4), 289–305. <http://doi.org/10.1093/ilar.53.3-4.289>

Hong, Y.-S., Kim, Y.-M., & Lee, K.-E. (2012). Methylmercury Exposure and Health Effects. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(6), 353–363. <http://doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.6.353>

Hossain, M. B., Vahter, M., Concha, G., & Broberg, K. (2012). Low-Level Environmental Cadmium Exposure Is Associated with DNA Hypomethylation in Argentinean Women. *Environmental Health Perspectives*, 120(6), 879–884. <http://doi.org/10.1289/ehp.1104600>

Hou, L., Zhang, X., Wang, D., & Baccarelli, A. (2011). Environmental chemical exposures and human epigenetics. *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 79-105. doi:10.1093/ije/dyr154

Hullar, M. A. J., & Fu, B. C. (2014). Diet, the Gut Microbiome, and Epigenetics. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 20(3), 170–175. <http://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000053>

Humeau, Y., Gambino, F., Chelly, J., & Vitale, N. (2009). X-linked mental retardation: focus on synaptic function and plasticity. *Journal of Neurochemistry*, 109(1), 1-14. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.05881.x

Iwamoto, K., & Kato, T. (2009). Epigenetic Profiling in Schizophrenia and Major Mental Disorders. *Neuropsychobiology*, *60*(1), 5-11. doi:10.1159/000234811

Jablonka, E., & Lamm, E. (2011). Commentary: The epigenotype—a dynamic network view of development. *International Journal of Epidemiology*, *41*(1), 16-20. doi:10.1093/ije/dyr185

Jeffries, M. A., & Sawalha, A. H. (2015). Autoimmune disease in the epigenetic era: how has epigenetics changed our understanding of disease and how can we expect the field to evolve? *Expert Review of Clinical Immunology*, *11*(1), 45–58. <http://doi.org/10.1586/1744666X.2015.994507>

Jenkins, T. G., Aston, K. I., Pflueger, C., Cairns, B. R., & Carrell, D. T. (2014). Age-Associated Sperm DNA Methylation Alterations: Possible Implications in Offspring Disease Susceptibility. *PLoS Genetics*, *10*(7), e1004458. <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004458>

Jenkins, T. G., & Carrell, D. T. (2011). The paternal epigenome and embryogenesis: poisoning mechanisms for development. *Asian Journal of Andrology*, *13*(1), 76–80. <http://doi.org/10.1038/aja.2010.61>

Jenkins, T. G., & Carrell, D. T. (2012). The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo. *Reproduction*, *143*(6), 727-734. doi:10.1530/rep-11-0450

Joubert, B. R., Håberg, S. E., Nilsen, R. M., Wang, X., Vollset, S. E., Murphy, S. K., ... London, S. J. (2012). 450K Epigenome-Wide Scan Identifies Differential DNA Methylation in Newborns Related to Maternal Smoking during Pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, *120*(10), 1425–1431. <http://doi.org/10.1289/ehp.1205412>

Kalish, J. M., Jiang, C., & Bartolomei, M. S. (2014). Epigenetics and imprinting in human disease. *The International Journal of Developmental Biology*, *58*(2-3-4), 291-298. doi:10.1387/ijdb.140077mb

Karagas, M. R., Choi, A. L., Oken, E., Horvat, M., Schoeny, R., Kamai, E., ... Korricks, S. (2012). Evidence on the Human Health Effects of Low-Level

Methylmercury Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 120(6), 799–806. <http://doi.org/10.1289/ehp.1104494>

Karlsson, O., & Baccarelli, A. A. (2016). Environmental Health and Long Non-coding RNAs. *Current Environmental Health Reports*, 3(3), 178–187. <http://doi.org/10.1007/s40572-016-0092-1>

Kelly, J. R., Minuto, C., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2017). Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 490. <http://doi.org/10.3389/fnins.2017.00490>

Kiehl, S., Zimmermann, T., Savai, R., Pullamsetti, S. S., Seeger, W., Bartkuhn, M., & Dammann, R. H. (2017). Epigenetic silencing of downstream genes mediated by tandem orientation in lung cancer. *Scientific Reports*, 7, 3896. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-04248-w>

Kile, M. L., Houseman, E. A., Baccarelli, A. A., Quamruzzaman, Q., Rahman, M., Mostofa, G., ... Christiani, D. C. (2014). Effect of prenatal arsenic exposure on DNA methylation and leukocyte subpopulations in cord blood. *Epigenetics*, 9(5), 774–782. <http://doi.org/10.4161/epi.28153>

Kim, S., & Kaang, B.-K. (2017). Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Experimental & Molecular Medicine*, 49(1), e281–. <http://doi.org/10.1038/emm.2016.140>

Kim, K.-N., Kim, J. H., Jung, K., & Hong, Y.-C. (2016). Associations of air pollution exposure with blood pressure and heart rate variability are modified by oxidative stress genes: A repeated-measures panel among elderly urban residents. *Environmental Health*, 15, 47. <http://doi.org/10.1186/s12940-016-0130-3>

Kippler, M., Tofail, F., Gardner, R., Rahman, A., Hamadani, J. D., Bottai, M., & Vahter, M. (2012). Maternal Cadmium Exposure during Pregnancy and Size at Birth: A Prospective Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 120(2), 284–289. <http://doi.org/10.1289/ehp.1103711>

Kippler, M., Engström, K., Mlakar, S. J., Bottai, M., Ahmed, S., Hossain, M. B., ... Broberg, K. (2013). Sex-specific effects of early life

cadmium exposure on DNA methylation and implications for birth weight. *Epigenetics*, 8(5), 494–503. <http://doi.org/10.4161/epi.24401>

Klein, K., & Gay, S. (2015). Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 27(1), 76-82. doi:10.1097/bor.000000000000128

Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S., & McGeary, J. E. (2012). The Epigenetics of Maternal Cigarette Smoking During Pregnancy and Effects on Child Development. *Development and Psychopathology*, 24(4), 1377–1390. <http://doi.org/10.1017/S0954579412000776>

Kondo, Y. (2009). Epigenetic Cross-Talk between DNA Methylation and Histone Modifications in Human Cancers. *Yonsei Medical Journal*, 50(4), 455–463. <http://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.4.455>

Koestler, D. C., Avissar-Whiting, M., Houseman, E. A., Karagas, M. R., & Marsit, C. J. (2013). Differential DNA Methylation in Umbilical Cord Blood of Infants Exposed to Low Levels of Arsenic *in Utero*. *Environmental Health Perspectives*, 121(8), 971–977. <http://doi.org/10.1289/ehp.1205925>

Ladd-Acosta, C., & Fallin, M. D. (2016). The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics*, 8(2), 271-283. doi:10.2217/epi.15.102

Lan, J., Hua, S., He, X., & Zhang, Y. (2010). DNA methyltransferases and methyl-binding proteins of mammals. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 42(4), 243-252. doi:10.1093/abbs/gmq015

Langevin, S. M., Kratzke, R. A., & Kelsey, K. T. (2015). Epigenetics of Lung Cancer. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 165(1), 74–90. <http://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.03.001>

Lee, K. W. K., Richmond, R., Hu, P., French, L., Shin, J., Bourdon, C., ... Pausova, Z. (2015). Prenatal Exposure to Maternal Cigarette Smoking and DNA Methylation: Epigenome-Wide Association in a Discovery Sample of Adolescents and Replication in an Independent Cohort at Birth through 17 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*, 123(2), 193–199. <http://doi.org/10.1289/ehp.1408614>

Lobanenkov, V., Loukinov, D., & Pugacheva, E. (2011). Conference Scene: Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Epigenomics*, 3(3), 261-266. doi:10.2217/epi.11.25

Loke, Y. J., Hannan, A. J., & Craig, J. M. (2015). The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Neurology*, 6, 107. <http://doi.org/10.3389/fneur.2015.00107>

Lorenzen, J. M., Martino, F., & Thum, T. (2012). Epigenetic modifications in cardiovascular disease. *Basic Research in Cardiology*, 107(2), 245. <http://doi.org/10.1007/s00395-012-0245-9>

Lu, G., Xu, H., Chang, D., Wu, Z., Yao, X., Zhang, S., ... Zhang, W. (2014). Arsenic exposure is associated with DNA hypermethylation of the tumor suppressor gene p16. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*, 9, 42. <http://doi.org/10.1186/s12995-014-0042-5>

Ma, L., Bai, Y., Pu, H., Gou, F., Dai, M., Wang, H., ... Cheng, N. (2015). Histone Methylation in Nickel-Smelting Industrial Workers. *PLoS ONE*, 10(10), e0140339. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0140339>

Maccani, M. A., Padbury, J. F., & Marsit, C. J. (2011). *miR-16* and *miR-21* Expression in the Placenta Is Associated with Fetal Growth. *PLoS ONE*, 6(6), e21210. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0021210>

Maccani, J. Z. J., Koestler, D. C., Lester, B., Houseman, E. A., Armstrong, D. A., Kelsey, K. T., & Marsit, C. J. (2015). Placental DNA Methylation Related to Both Infant Toenail Mercury and Adverse Neurobehavioral Outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 723–729. <http://doi.org/10.1289/ehp.1408561>

Maccani, J. Z. J., Koestler, D. C., Houseman, E. A., Armstrong, D. A., Marsit, C. J., & Kelsey, K. T. (2015). DNA Methylation Changes in the Placenta Are Associated With Fetal Manganese Exposure. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 57, 43–49. <http://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.05.002>

Maritz, G. S., & Harding, R. (2011). Life-long Programming Implications of Exposure to Tobacco Smoking and Nicotine Before and Soon After Birth: Evidence for Altered Lung Development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(3), 875–898. <http://doi.org/10.3390/ijerph8030875>

Marsit, C. J. (2015). Influence of environmental exposure on human epigenetic regulation. *Journal of Experimental Biology*, 218(1), 71-79. doi:10.1242/jeb.106971

Maschietto, M., Bastos, L. C., Tahira, A. C., Bastos, E. P., Euclides, V. L. V., Brentani, A., ... Brentani, H. (2017). Sex differences in DNA methylation of the cord blood are related to sex-bias psychiatric diseases. *Scientific Reports*, 7, 44547. <http://doi.org/10.1038/srep44547>

Mbadiwe, T., & Millis, R. M. (2014). Epigenetic Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Epigenetics and Epigenomics*. doi:10.5772/57195

Missirlis, Y. F. (2016). Mechanoepigenetics. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 4, 113. <http://doi.org/10.3389/fcell.2016.00113>

Moosavi, A., & Ardekani, A. M. (2016). Role of Epigenetics in Biology and Human Diseases. *Iranian Biomedical Journal*, 20(5), 246–258. <http://doi.org/10.22045/ibj.2016.01>

Negrón-Oyarzo, I., Lara-Vásquez, A., Palacios-García, I., Fuentealba, P., & Aboitiz, F. (2016). Schizophrenia and reelin: a model based on prenatal stress to study epigenetics, brain development and behavior. *Biological Research*, 49, 16. <http://doi.org/10.1186/s40659-016-0076-5>

Ng, S. S., Yue, W. W., Oppermann, U., & Klose, R. J. (2009). Dynamic protein methylation in chromatin biology. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(3), 407–422. <http://doi.org/10.1007/s00018-008-8303-z>

Nica, D. V., Popescu, C., Draghici, G. A., Andrica, F.-M., Privistirescu, I. A., Gergen, I. I., & Stöger, R. (2017). High-level dietary cadmium exposure is associated with global DNA hypermethylation in the gastropod

hepatopancreas. *PLoS ONE*, 12(9), e0184221.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0184221>

Ogino, S., Lochhead, P., Chan, A. T., Nishihara, R., Cho, E., Wolpin, B. M., ... Giovannucci, E. (2013). Molecular Pathological Epidemiology of Epigenetics: Emerging Integrative Science to Analyze Environment, Host, and Disease. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 26(4), 465–484.
<http://doi.org/10.1038/modpathol.2012.214>

Ooi, S. K. T., O'Donnell, A. H., & Bestor, T. H. (2009). Mammalian cytosine methylation at a glance. *Journal of Cell Science*, 122(16), 2787–2791. <http://doi.org/10.1242/jcs.015123>

Pacchierotti, F., & Spanò, M. (2015). Environmental Impact on DNA Methylation in the Germline: State of the Art and Gaps of Knowledge. *BioMed Research International*, 2015, 123484. <http://doi.org/10.1155/2015/123484>

Park, J.-D., & Zheng, W. (2012). Human Exposure and Health Effects of Inorganic and Elemental Mercury. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 45(6), 344–352. <http://doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.6.344>

Patiño-Parrado, I., Gómez-Jiménez, Á., López-Sánchez, N., & Frade, J. M. (2017). Strand-specific CpG hemimethylation, a novel epigenetic modification functional for genomic imprinting. *Nucleic Acids Research*, 45(15), 8822–8834. <http://doi.org/10.1093/nar/gkx518>

Perera, F., & Herbstman, J. (2011). Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 31(3), 363–373. <http://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.12.055>

Perera, F. P., Wang, S., Vishnevetsky, J., Zhang, B., Cole, K. J., Tang, D., ... Phillips, D. H. (2011). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons–Aromatic DNA Adducts in Cord Blood and Behavior Scores in New York City Children. *Environmental Health Perspectives*, 119(8), 1176–1181.
<http://doi.org/10.1289/ehp.1002705>

Perez, J. D., Rubinstein, N. D., Fernandez, D. E., Santoro, S. W., Needleman, L. A., Ho-Shing, O., ... Dulac, C. (2015). Quantitative and functional interrogation of parent-of-origin allelic expression biases in the brain. *eLife*, 4, e07860. <http://doi.org/10.7554/eLife.07860>

Pilsner, J. R., Hall, M. N., Liu, X., Ilievski, V., Slavkovich, V., Levy, D., ... Gamble, M. V. (2012). Influence of Prenatal Arsenic Exposure and Newborn Sex on Global Methylation of Cord Blood DNA. *PLoS ONE*, 7(5), e37147. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0037147>

Pirini, F., Guida, E., Lawson, F., Mancinelli, A., & Guerrero-Preston, R. (2015). Nuclear and Mitochondrial DNA Alterations in Newborns with Prenatal Exposure to Cigarette Smoke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(2), 1135–1155. <http://doi.org/10.3390/ijerph120201135>

Prins, G. S., Ye, S.-H., Birch, L., Ho, S., & Kannan, K. (2011). Serum Bisphenol A Pharmacokinetics and Prostate Neoplastic Responses following Oral and Subcutaneous Exposures in Neonatal Sprague-Dawley Rats. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 31(1), 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.09.009>

Pritchard, C. C., Cheng, H. H., & Tewari, M. (2012). MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nature Reviews. Genetics*, 13(5), 358–369. <http://doi.org/10.1038/nrg3198>

Prentice, S. (2017). They Are What You Eat: Can Nutritional Factors during Gestation and Early Infancy Modulate the Neonatal Immune Response? *Frontiers in Immunology*, 8, 1641. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01641>

Powledge, T. M. (2011). Behavioral Epigenetics: How Nurture Shapes Nature. *BioScience*, 61(8), 588-592. doi:10.1525/bio.2011.61.8.4

Recio-Vega, R., González-Cortes, T., Olivas-Calderón, E., Lantz, R. C., Gandolfi, A. J., & Michel-Ramirez, G. (2016). Association between polymorphisms in arsenic metabolism genes and urinary arsenic methylation

profiles in girls and boys chronically exposed to arsenic. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 57(7), 516–525. <http://doi.org/10.1002/em.22026>

Remy, S., Govarts, E., Bruckers, L., Paulussen, M., Wens, B., Hond, E. D., . . . Schoeters, G. (2014). Expression of the sFLT1 Gene in Cord Blood Cells Is Associated to Maternal Arsenic Exposure and Decreased Birth Weight. *PLoS ONE*, 9(3). doi:10.1371/journal.pone.0092677

Ravn, K., Roende, G., Duno, M., Fuglsang, K., Eiklid, K. L., Tümer, Z., . . . Skjeldal, O. H. (2011). Two new Rett syndrome families and review of the literature: expanding the knowledge of *MECP2* frameshift mutations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 58. <http://doi.org/10.1186/1750-1172-6-58>

Richardson, B. (2012). Epigenetics and lupus. *Arthritis Research & Therapy*, 14(Suppl 3), A1. . <http://doi.org/10.1186/ar3935>

Rojas, D., Rager, J. E., Smeester, L., Bailey, K. A., Drobná, Z., Rubio-Andrade, M., . . . Fry, R. C. (2015). Prenatal Arsenic Exposure and the Epigenome: Identifying Sites of 5-methylcytosine Alterations that Predict Functional Changes in Gene Expression in Newborn Cord Blood and Subsequent Birth Outcomes. *Toxicological Sciences*, 143(1), 97–106. <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfu210>

Roth, T. L., Lubin, F. D., Sodhi, M., & Kleinman, J. E. (2009). Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790(9), 869–877. <http://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.06.009>

Ryan, D. P., Henzel, K. S., Pearson, B. L., Siwek, M. E., Papazoglou, A., Guo, L., . . . Ehninger, D. (2017). A paternal methyl donor-rich diet altered cognitive and neural functions in offspring mice. *Molecular Psychiatry*. doi:10.1038/mp.2017.53

Sacco, L., & Masotti, A. (2012). Recent Insights and Novel Bioinformatics Tools to Understand the Role of MicroRNAs Binding to 5 Untranslated Region. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(1), 480–495. doi:10.3390/ijms14010480

Sage, A. P., Minatel, B. C., Ng, K. W., Stewart, G. L., Dummer, T. J. B., Lam, W. L., & Martinez, V. D. (2017). Oncogenomic disruptions in arsenic-induced carcinogenesis. *Oncotarget*, 8(15), 25736–25755. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.15106>

Sanders, A. P., Smeester, L., Rojas, D., DeBussycher, T., Wu, M. C., Wright, F. A., ... Fry, R. C. (2014). Cadmium exposure and the epigenome: Exposure-associated patterns of DNA methylation in leukocytes from mother-baby pairs. *Epigenetics*, 9(2), 212–221. <http://doi.org/10.4161/epi.26798>

Sato, F., Tsuchiya, S., Meltzer, S. J., & Shimizu, K. (2011). MicroRNAs and epigenetics. *FEBS Journal*, 278(10), 1598-1609. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08089.x

Schenkel, L. C., Kernohan, K. D., McBride, A., Reina, D., Hodge, A., Ainsworth, P. J., ... Sadikovic, B. (2017). Identification of epigenetic signature associated with alpha thalassemia/mental retardation X-linked syndrome. *Epigenetics & Chromatin*, 10, 10. <http://doi.org/10.1186/s13072-017-0118-4>

Schuebel, K., Gitik, M., Domschke, K., & Goldman, D. (2016). Making Sense of Epigenetics. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(11), pyw058. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyw058>

Schwartz, J., Bind, M.-A., & Koutrakis, P. (2017). Estimating Causal Effects of Local Air Pollution on Daily Deaths: Effect of Low Levels. *Environmental Health Perspectives*, 125(1), 23–29. <http://doi.org/10.1289/EHP232>

Scriver CR (2007) The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat.* 2007 Sep;28(9):831-45.

Shnorhavorian, M., Schwartz, S. M., Stansfeld, B., Sadler-Riggleman, I., Beck, D., & Skinner, M. K. (2017). Differential DNA Methylation Regions in Adult Human Sperm following Adolescent Chemotherapy: Potential for

Epigenetic Inheritance. *PLoS ONE*, 12(2), e0170085.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0170085>

Skinner Michael K. (2011) Environmental epigenomics and disease susceptibility. *EMBO reports* VOL 12/ NO 7/ 2011. European Molecular Biology Organizatio

Smith, E. Y., Futtner, C. R., Chamberlain, S. J., Johnstone, K. A., & Resnick, J. L. (2011). Transcription Is Required to Establish Maternal Imprinting at the Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome Locus. *PLoS Genetics*, 7(12), e1002422.
<http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002422>

Soubry, A., Schildkraut, J. M., Murtha, A., Wang, F., Huang, Z., Bernal, A., ... Hoyo, C. (2013). Paternal obesity is associated with *IGF2* hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Medicine*, 11, 29. <http://doi.org/10.1186/1741-7015-11-29>

Soubry, A., Hoyo, C., Jirtle, R. L., & Murphy, S. K. (2014). A paternal environmental legacy: Evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *BioEssays*, 36(4), 359-371. doi:10.1002/bies.201300113

Stel, J., & Legler, J. (2015). The Role of Epigenetics in the Latent Effects of Early Life Exposure to Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrinology*, 156(10), 3466–3472.
<http://doi.org/10.1210/en.2015-1434>

Suter, M. A., Anders, A. M., & Aagaard, K. M. (2013). Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. *Molecular Human Reproduction*, 19(1), 1–6. <http://doi.org/10.1093/molehr/gas050>

Taylor, J. A., Richter, C. A., Ruhlen, R. L., & vom Saal, F. S. (2011). Estrogenic Environmental Chemicals and Drugs: Mechanisms for Effects on the Developing Male Urogenital System. *The Journal of Steroid Biochemistry*

and *Molecular Biology*, 127(1-2), 83–95.
<http://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.07.005>

Tiwari, V. K., McGarvey, K. M., Licchesi, J. D. ., Ohm, J. E., Herman, J. G., Schübeler, D., & Baylin, S. B. (2008). PcG Proteins, DNA Methylation, and Gene Repression by Chromatin Looping. *PLoS Biology*, 6(12), e306.
<http://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060306>

Tompkins, J. D., Hall, C., Chen, V. C., Li, A. X., Wu, X., Hsu, D., . . . Riggs, A. D. (2012). Epigenetic stability, adaptability, and reversibility in human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(31), 12544-12549. doi:10.1073/pnas.1209620109

Toraño, E. G., García, M. G., Fernández-Morera, J. L., Niño-García, P., & Fernández, A. F. (2016). The Impact of External Factors on the Epigenome: *In Utero* and over Lifetime. *BioMed Research International*, 2016, 2568635. <http://doi.org/10.1155/2016/2568635>

Traboulsi, H., Guerrina, N., lu, M., Maysinger, D., Ariya, P., & Bagloli, C. J. (2017). Inhaled Pollutants: The Molecular Scene behind Respiratory and Systemic Diseases Associated with Ultrafine Particulate Matter. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 243.
<http://doi.org/10.3390/ijms18020243>

Tran, N. Q. V., & Miyake, K. (2017). Neurodevelopmental Disorders and Environmental Toxicants: Epigenetics as an Underlying Mechanism. *International Journal of Genomics*, 2017, 7526592.
<http://doi.org/10.1155/2017/7526592>

Tsang, J. S., Ebert, M. S., & van Oudenaarden, A. (2010). Genome-wide dissection of microRNA functions and co-targeting networks using gene-set signatures. *Molecular Cell*, 38(1), 140–153.
<http://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.03.007>

Vaiserman, A. (2015). Epidemiologic evidence for association between adverse environmental exposures in early life and epigenetic variation: a

potential link to disease susceptibility? *Clinical Epigenetics*,7(1). doi:10.1186/s13148-015-0130-0

Varayoud, J., Ramos, J. G., Bosquiazzo, V. L., Muñoz-De-Toro, M., & Luque, E. H. (2008). Developmental Exposure to Bisphenol A Impairs the Uterine Response to Ovarian Steroids in the Adult. *Endocrinology*,149(11), 5848-5860. doi:10.1210/en.2008-0651

Vilahur N, Vahter M, Broberg K. (2015). The Epigenetic Effects of Prenatal Cadmium Exposure. *Currert Environmental Health Report*. 2015 2(2):195-203. doi: 10.1007/s40572-015-0049-9

Wade, T. J., Xia, Y., Mumford, J., Wu, K., Le, X. C., Sams, E., & Sanders, W. E. (2015). Cardiovascular disease and arsenic exposure in Inner Mongolia, China: a case control study. *Environmental Health*, 14, 35. <http://doi.org/10.1186/s12940-015-0022-y>

Wang, Z., & Willard, H. F. (2012). Evidence for sequence biases associated with patterns of histone methylation. *BMC Genomics*, 13, 367. <http://doi.org/10.1186/1471-2164-13-367>

Wright, R. O., Schwartz, J., Wright, R. J., Bollati, V., Tarantini, L., Park, S. K., ... Baccarelli, A. (2010). Biomarkers of Lead Exposure and DNA Methylation within Retrotransposons. *Environmental Health Perspectives*, 118(6), 790–795. <http://doi.org/10.1289/ehp.0901429>

Yao, Y., & Costa, M. (2014). Toxicogenomic effect of nickel and beyond. *Archives of Toxicology*, 88(9), 1645–1650. <http://doi.org/10.1007/s00204-014-1313-8>

Zacharasiewicz, A. (2016). Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma. *ERJ Open Research*, 2(3), 00042–2016. <http://doi.org/10.1183/23120541.00042-2016>

Zahir, F. R., & Brown, C. J. (2011). Epigenetic Impacts on Neurodevelopment: Pathophysiological Mechanisms and Genetic Modes of Action. *Pediatric Research*,69(5 Part 2). doi:10.1203/pdr.0b013e318213565e

Zhang, G., & Pradhan, S. (2014). Mammalian epigenetic mechanisms. *IUBMB Life*, 66(4), 240-256. doi:10.1002/iub.1264.

Zheng, Y., Sanchez-Guerra, M., Zhang, Z., Joyce, B. T., Zhong, J., Kresovich, J. K., ... Hou, L. (2017). Traffic-derived particulate matter exposure and histone H3 modification: A repeated measures study. *Environmental Research*, 153, 112–119. <http://doi.org/10.1016/j.envres.2016.11.015>

Zhong, J., Agha, G., & Baccarelli, A. A. (2016). The Role of DNA Methylation in Cardiovascular Risk and Disease: Methodological Aspects, Study Design, and Data Analysis for Epidemiological Studies. *Circulation Research*, 118(1), 119–131. <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305206>

Zhu, R., Zhao, H., & Ma, S. (2014). Identifying gene-environment and gene-gene interactions using a progressive penalization approach. *Genetic Epidemiology*, 38(4), 353–368. <http://doi.org/10.1002/gepi.21807>

Ιστοσελίδες

Λάμπρου, Α. (2016). Επιγενετική και περιβαλλοντικές εκθέσεις. Ανακτήθηκε Δεκέμβριο 2017 από τον ιστότοπο <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=2860>