

# A genetikán is túl – Az epigenetika előretörése és orvosi vonatkozásai

Urbán S. Veronika dr.<sup>1,2</sup> ■ Benevolenskaya Elizabeta dr.<sup>3</sup> ■ Kiss Judit dr.<sup>1,2</sup>  
Sági Bernadett<sup>1</sup> ■ Hegyi Beáta<sup>1</sup> ■ Uher Ferenc dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Vérellátó Szolgálat, Óssejt-biológia, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Morfológiai és Fiziológiai Tanszék, Budapest

<sup>3</sup>University of Illinois at Chicago, Department of Biochemistry and Molecular Genetics, Chicago

Az utóbbi évtizedben világossá vált, hogy a génekben kódolt információ fajok közötti eltérése nem lehet egyedül meghatározó forrása az élőlények sokféleségének. Az egyedfejlődés során a sejtvonalak térben és időben egyedi módon bekövetkező fenotípus-változásainak hátterében álló dinamikus tényezőknek mindössze egy eleme a genetikai kód maga. A sejt és az egész szervezet jellemzőinek kialakításában és fenntartásában tehát nagyobb szerepe van a környezet által kialakított génaktivitás-változásoknak, mint azt korábban gondoltuk. Az epigenom a kromatinra kerülő molekuláris jelzéseken keresztül közvetít a genom és a környezet között. Ezeket a különböző jelzéseket kutatják az epigenetika gyorsan fejlődő területei. A jelzések sejtciklusról sejtciklusra átkerülhetnek az utódsejtekbe, de akár generációkat átívelő módon is öröklődhetnek. Az epimutációk – az epigenom rendellenes megváltozásai – döntő szerepet játszhatnak olyan komplex emberi betegségek kialakulásában is, mint a rák. Az epigenetika jelentheti a hiányzó láncszemet a genetikai, a környezet és a betegségek között, ezáltal jelentős hatással bírhat a jövő gyógyszerfejlesztésére és új terápiás/prevenációs megközelítéseket tehet lehetővé. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 214–221.

**Kulcsszavak:** epigenetika, citozinmetiláció, hisztonmodifikációk, epimutációk, epigenetikus gyógyszerek

## Beyond genetics – The emerging role of epigenetics and its clinical aspects

Analysis of genomic sequences has clearly shown that the genomic differences among species do not explain the diversity of life. The genetic code itself serves as only a part of the dynamic complexity that results in the temporal and spatial changes in cell phenotypes during development. It has been concluded that the phenotype of a cell and of the organism as a whole is more influenced by environmentally-induced changes in gene activity than had been previously thought. The emerging field of epigenetics focuses on molecular marks on chromatin; called the epigenome, which serve as transmitters between the genome and the environment. These changes not only persist through multiple cell division cycles, but may also endure for multiple generations. Irregular alterations of the epigenome; called epimutations, may have a decisive role in the etiology of human pathologies such as malignancies and other complex human diseases. Epigenetics can provide the missing link between genetics, disease and the environment. Therefore, this field may have an increasing impact on future drug design and serve as a basis for new therapeutic/preventative approaches. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 214–221.

**Keywords:** epigenetics, cytosine methylation, histone modifications, epimutations, epigenetic drugs

(Beérkezett: 2011. december 6.; elfogadva: 2011. december 22.)

### Rövidítések

CpG = citozin-guanin dinukleotid; DNMT = DNS-metiltranszferáz; EWAS = epigenome-wide association studies; GWAS = genom-wide association studies; HAT = hiszton-acetiltranszferáz; HDAC = hiszton-deacetiláz; HMT = hiszton-metiltranszferáz; nkRNS = nem kódoló RNS

A genomiális adatok elemzésével világossá vált, hogy a DNS-ben tárolt szekvenciák túlságosan hasonlóak ahhoz, hogy az élőlények fajok közötti – vagy akár fajon belüli – sokféleségét megmagyarázzák. A Humán Genom Projekt eredményei a közvetlen klinikai felhasználá-

lásban, a személyre szabott terápiában reménykedők számára csalódást okoztak, de ugyanakkor egy kevésbé ismert világra, az epigenetikára való nyitást eredményeztek [1]. Az epigenetika alapjait C. H. Waddington – a pontos molekuláris ismereteket még nélkülözve – rakta le a XX. század közepén. Waddington modellje – amelynek vizualizált változata az úgynevezett *epigenetikai tájkép* – a gének és a környezet kölcsönhatásáról, annak a fenotípus kialakításában betöltött szerepéről szól [2]. Miután közel 50 éve dokumentálják már e kölcsönhatás eredményeként kialakuló molekuláris változásokat [3], az eredeti megközelítés árnyaltabbá vált. A környezeti hatások, ideértve a szignálmolekulák hatását is, *epigenetikus mechanizmusokon* keresztül *epigenetikus jelzéseket* hozhatnak létre a kromatinban. Ennek során már ismert és még kevésbé ismert enzimműködések kémiai módon módosítják a DNS-t és a hozzá kapcsolódó fehérjéket, RNS-eket. A jelzések összessége az *epigenom*. Az epigenom dinamikus változásai, feltételezhetően javarészt a *kromatinszerveződés megváltoztatásán* keresztül, képesek beleszólni a génkifejeződésbe. A változások az őket kiváltó jel megszűnte után is fennmaradhatnak, öröklődhetnek. Így az egyedfejlődés során sejtciklusról sejtciklusra átadható módon őrzik a sejtvonal identitását, azaz az adott sejtípus génkifejeződési sajátosságait.

*A modern epigenetika tehát a környezetnek a génaktivitásra gyakorolt hatásait foglalkozik, amelyek – a kromatin kémiai és szerkezeti változásain keresztül – örökölhető fenotípus-változásokat eredményeznek. A változások nem érintik a DNS bázissorrendjét, de mégis továbbadódhatnak az utódsejtekbe, vagy akár generációkon át is öröklődhetnek* [4].

## Az epigenetikai változások molekuláris alapjai

Az epigenetikus mechanizmusok mindenhol elterjedtek és konzerváltak az élőlények körében. Feltehetően eredetileg a genom integritásának védelmében alakultak ki, és ebben máig legalább akkora szerepük van, mint a szabályozásában [5]. Az epigenom működésének felderítésével a genom szerveződésének és kifejeződésének olyan titkaira derülhet fény, amelyek szemléletváltáshoz vezethetnek a molekuláris sejtbiológia, valamint az orvostudomány területén is.

Az epigenetikus jelzések sohasem érintik a DNS-szekvenciát, ezért úgy tanácsos elképzelnünk őket, mint „címkéket” a genom adott területe mellett, amelyek jelzik a kromatint szervező és működtető fehérjék számára, hogy az érintett gén átírandó, tiltott vagy készenlétben tartandó. Ezekhez az úgynevezett *megengedő (permisszív), tiltó (represszív) és készenlét (bivalens)* állapotokhoz tartozó epigenetikus jelzések kémiai módon sokféleképpen lehetnek, ráadásul az adott locuson hatásuk összegződik. Az ismert jelzések és mechanizmusok köre még egyre bővül, főbb csoportjaik azonban már

körvonalazódtak. Ezek a DNS-metiláció, a hisztonvariánsok és -modifikációk, a nem kódoló RNS-ek és a kromatin háromdimenziós szerveződésében megmutatózó sajátosságok.

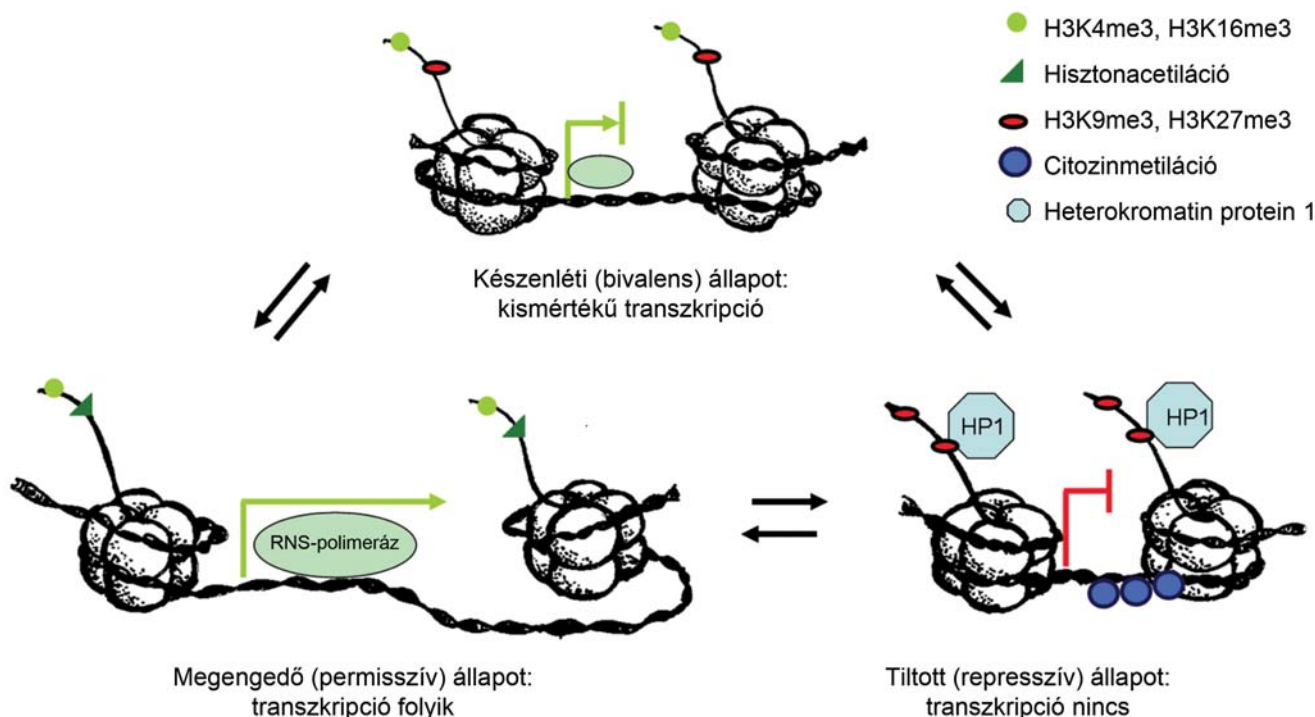
### DNS-metiláció

A genom „felcímkéződésének” első és a szekvenciákhoz fizikailag is legközelebb álló szintje a DNS-metiláció. A citozinbázis metilációja a pirimidinyűrű ötödik szénatomján a DNS gyakori posztreplikációs modifikációja. Ha a citozinmetilációk a promóter környéki, úgynevezett CpG-szigeteken (citozin-guanin-dinukleotidokban feldúsult szakaszok a DNS-molekulában) történnek, akkor általában az adott gén transzkripció aktivitásának gátlását eredményezik. Az emberi gének 60%-át tartják ezen a módon szabályozhatónak. A valamennyi szövettípusban átíró, úgynevezett háztartási génekhez tartozó CpG-szigetek sehol sem metiláltak. A szövetspecifikusan kifejeződő gének CpG-szigetei viszont csak abban a szövetben maradnak metilálatlanok, ahol a gén kifejeződik, a többi szövetben – a szöveti elköteleződés során – erősen metilálódnak [6].

### Hisztonvariánsok és -modifikációk

Az epigenetikus szabályozás következő szintje a nukleoszómához vezet. Ezeknek a hisztonoktamerekre tekeredett, kétfordulatnyi DNS-t tartalmazó kromatin-egységeknek az egymáshoz viszonyított helyzete is meghatározó szerepet játszik a gének átíródásának szabályozásában. Nem közömbös ebből a szempontból, hogy az oktamert a gyakoribb H2A, H2B, H3, H4 hisztonok, vagy pedig ezek nem kanonikus variánsai építik-e fel. A rákkutatással foglalkozó szerzők az utóbbiak közül a H2AZ variánst emelik ki, mint amely jelentős befolyással bír a DNS kondenzáltsági állapotára és a genom stabilitására [7].

Ezenfelül a hisztonfehérjék N-terminálisának közelében lévő lizinaminosavakon apró jelzéseket – posztranszlációs modifikációkat – találunk, amelyek tiltó, megengedő vagy készenlét jeleként értelmezhetők a transzkripciót végző enzimmrendszer számára. A több mint 100-féle hisztonmodifikáció közül csak néhánynak ismert a hatása. Így az acetiláció általában az aktív, átíró kromatinszakaszokat jellemzi, míg a metiláció hatása attól függ, hogy a polipeptid lánc melyik lizinjén helyezkedik el és hogy hányszoros. Tiltó metilációk például a H3 hisztonvariáns 9. és 27. pozícióban lévő lizinjének trimetilációja (H3K9me3 és a H3K27me3). Az aktív kromatint jellemző, megengedő trimetilációk pedig a 4. és a 36. lizint érintik (H3K4me3 és a H3K36me3). A tiltó és megengedő jelek együttes előfordulása vagy bizonyos dimetilációk (például H3K27me3 és H3K4me3 együtt vagy a H3K4me2) készenlét állapotként, csak csekély mértékű átíróást engedélyeznek [8] (1. ábra).



1. ábra Az epigenom plaszticitása. A megengedő (permisszív), tiltó (represszív) és készenléti (bivalens) állapotokhoz tartozó epigenetikai jelzések. Egyik állapot átmehet a másikba, de kérdés, hogy a jelzéseket eltávolító és újraíró enzimeket pontosan milyen folyamatok irányítják, hogyan indukálhatóak

Feltételezik, hogy a hisztonvariánsok és -modifikációk a DNS és a hisztonoktamer közötti elektrosztatikus kölcsönhatás megváltoztatásán keresztül hatnak a nukleoszómák helyzetére és a szekvencionális információ hozzáférhetőségére.

### Nem kódoló RNS-ek

A sejt génkifejeződési sajátosságainak kialakításában a különböző méretű, nem kódoló, szabályozó RNS-ek szerepe is vitathatatlan. Fizikailag kötődve a DNS-hez, képesek megváltoztatni az adott szakasz konformációját és kölcsönhatásait, de akár az egész kromoszóma heterokromatinizálódásának közreműködői is lehetnek, mint ahogy azt az X-kromoszóma inaktivációja során megfigyelhetjük [9]. Más képviselőik, a mikro-RNS-ek pedig a translációt megakadályozva, poszt-transzkripcionálisan csendesítik célgénjeiket. Mivel a nem kódoló RNS-készlet a citoplazmával átkerül az utódsejtekbe, egyes szerzők az előzőeket is irányító szerepet tulajdonítanak nekik az epigenetikai mechanizmusok során [10].

### Kromatinszerveződés

A kromatin háromdimenziós szerveződése az a szint, ahol valamennyi epigenetikai módosító tényező hatása összegződik, ezáltal a transzkripcionális állapot jellegzetességeiben megjelenik. A „zárt” szakaszok, a hete-

rokromatinizálódásért felelős fehérjék odavonzásával és közreműködésével kondenzáltabbá válnak, míg az átíró régiók fellazultak maradnak. A H3K9me3-modifikáció például hajlamos megkötni a HP1 fehérjét (heterokromatin protein 1) és kondenzálódni. Ez a folyamat figyelhető meg, amikor az embrionális őssejtek pluripotens állapotának megfelelő, általánosan laza, úgynevezett *nyitott kromatin* a differenciálódás során egyre kiterjedtebb heterokromatikus területekre tesz szert. Vagyis a szöveti elköteleződéssel párhuzamosan egyre több represszív kromatindomén, *zárt kromatin* figyelhető meg benne [11]. Eközben fokozatosan beszűkül a még olvasható információ, hogy végül az unipotens sejt már csak a szöveti szerepe betöltéséhez szükséges szakaszokhoz férjen hozzá [12].

### Az epigenom plaszticitása

Az epigenom dinamikus változásainak kivitelezése, vagyis az epigenetikai jelzések ráírása a kromatinra, illetve eltávolítása onnan részben már ismert enzimek, illetve enzimeket is tartalmazó fehérjekomplexek által történik [13]. A DNS metilációjának létrehozásáért és fenntartásáért a DNS-metiltranszferáz enzimes család tagjai (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B) felelősek. A DNMT3A és a DNMT3B *de novo* metilációk létrehozásával elnémítja a nem sejtvonalspecifikus géneket az egyedfejlődés során. Az úgynevezett fenntartó (maintenance) metiltranszferáz – a DNMT1 – a féloldalasan

metilált DNS-hez kötődik és képes a DNS replikációja után, a frissen szintetizálódott szálak CpG dinukleotidjainak citozinjait metilálni, a mellette lévő eredeti DNS-szál mintázata alapján. Ez a folyamat biztosítja, hogy ezek az epigenetikus jelzések az utódsejtek genomjában is ugyanott legyenek, mint a kiindulási sejtben voltak. A DNMT1 működése a differenciálódással kapcsolatos sejtmemória egyik meghatározó mechanizmusa. A differenciált sejtek genomjának sejtciklusokon át megtartott metilációs mintázata a genom élethosszig tartó stabilitásának záloga. Megváltozása gyakran tetten érhető a tumorok kialakulása során [14].

Az emlősök ivarsejtjeinek fejlődése és utódainak keletkezése során a szülői metilációs mintázat legnagyobb része letörlődik, hiszen az új élet indulásához széles differenciációs potenciállal bíró sejtekre van szükség. A demetiláció lehet aktív, enzimatikus folyamat, de történhet passzív módon is a DNMT1 működésének hiányában. A zigóta apai pronucleusának demetilációja például aktív folyamat, míg az anyaié passzív [15]. Az úgynevezett imprintált gének esetében azonban a szülőre jellemző CpG-metilációs állapot átkerül az utódokba, és így ugyanannak a génnek a kifejeződése a szülői eredet függvénye lesz. Egész géncsoportok kifejeződése válhat az utódban anyai vagy apai jellegűvé. Hibás gének esetében ez az epigenetikai jellemző olyan jellegzetes tünetegyüttesek kialakításában is szerepet játszik, mint amilyen a Prader-Willi- és az Angelman-szindróma [16].

A számos hisztonmódosító enzim közül az N-terminális vég lizinjeit módosító acetiltranszferázok (HAT) és deacetilázok (HDAC), valamint a metiltranszferázok (HMT) és demetilázok (HDMT) működését és annak következményeit ismerjük a legjobban [11]. Az első hiszton-lizin-demetilázt 2004-ben írták le [17] és azóta számos csoportjukat azonosították. A HDMT-k felfedezésével beigazolódott, hogy a hisztonmodifikációk reverzibilisek, és így az epigenom plaszticitása még nagyobb, mint korábban feltételezték. A fenti enzimek gyakran összetett komplexek részeként működnek. Az úgynevezett *polycomb* represszív fehérjecsoport enzimek eltávolítják a permisszív és felhelyezik a represszív jeleket a hisztonfehérjékre, míg a *trithorax*csoport tagjai ezzel ellentétesen működnek [18]. Noha ez a kettős működés bizonyos mértékig újraírhatóvá teszi a hisztonmodifikációkat, az ezekben tárolt sejtmemória is fontos tényezője a differenciálódásnak, és javarészt át is kerül az utódsejtbe. Sőt, a sejtek újraprogramozásával, illetve az indukált pluripotenciával kapcsolatos kutatások azt mutatják, hogy nem minden „emlék” törölhető. A differenciált sejtek magjában már kialakult represszív kromatindomének gyakran ellenállnak az újraprogramozási törekvéseknek, amelyek célja, hogy kutatási és terápiás célra az embrionális őssejtekéhez mérhető differenciációs potenciállal bíró sejteket állítsanak elő. A már megrajzolt epigenetikai tájképen nem mozdulhat el tel-

jesen szabadon egy sejt, még drasztikus génbevitel hatására sem [19].

## Az epigenetika orvosi vonatkozásai

### *Epimutációk a komplex betegségek hátterében?*

Az eddigiekből kitűnik, hogy a pontos epigenetikai szabályozás számos genomális funkció sikeres végrehajtásának sarokköve. Amennyiben a normális egyedfejlődéshez, a pontos differenciálódáshoz, majd a genom élethosszig tartó stabilitásának fenntartásához elengedhetetlen a szigorú epigenetikai szabályozottság, joggal kereshetjük ennek hibás működését az olyan összetett eredetű, nem mendeli módon öröklődő betegségek hátterében, mint például egyes idegrendszeri, szív-ér rendszeri és anyagcsere-betegségek, valamint a rák [5, 20, 21].

Az egypetéjű ikrek epigenomjának tanulmányozása kétséget kizáróan megmutatta, hogy az egyén epigenomja az idő előrehaladtával nagymértékben változik [22]. A komplex betegségek etiológiájának epigenetikai modellje szerint az epigenom relatív instabilitása révén könnyebben megmagyarázhatóak a környezet okozta [23], de akár a sztochasztikus eltérések is, mintha csak a genomban keresnénk a kockázatot jelentő szekvenciákat. Eszerint az epigenomot érintő rendellenes változások, az úgynevezett *epimutációk* kóros folyamatok kockázati tényezői vagy akár közvetlen kiváltói lehetnek [24]. Az epigenom szerepére utal az is, hogy az egypetéjű ikrek esetében elvárható jelentősebb konkordancia több komplex betegség kialakulásának tekintetében meglepően alacsony. Így például mindössze ~15% emlőtumor, ~25–30% sclerosis multiplex, ~25–45% diabetes és ~40–70% Alzheimer-kór esetén [25, 26].

### *Áthallások a következő generációba?*

Az epigenetikai változások sejtciklusról sejtciklusra történő örökölhetőségének szükségszerűsége könnyen belátható, hiszen például egy hámsejt osztódásakor két hámsejt keletkezik, az utódsejtek sohasem kezdik előlőről a differenciálódást. Ezért a téma egyes szakértői azt javasolják, hogy a szomatikus sejtek epigenetikai jellemzőinek átadása esetében inkább „szomatikus mitotikus stabilitásról” beszéljünk és ne „örökölhetőségről” [27]. Az viszont már neolamarckizmusnak tűnhet, hogy az egyedi élet során, környezeti hatásra bekövetkező génaktivitás-változások képesek lehetnek akár emberi generációkat átívelő módon is öröklődni. A megütkezés oka főleg az, hogy „örökölhető tulajdonságok” alatt általában csak a DNS-szekvenciákban kódoltakat értjük. Pedig az imprintált génekről szóló ismereteink is azt igazolják, hogy a következő generációba bizony „áthallatszódnak” az elődöket ért, a bázissorrendet nem érintő változások.

A hisztonmodifikációk és a nem kódoló RNS-készlet fenntartásának mikéntjéről nagyon keveset tudunk, ge-





2. ábra

A környezet okozta epigenetikus változások átöröklése.

A *szomatikus mitotikus stabilitás* egy sejtvonal jellemzőinek fenntartását jelenti sejtciklusról sejtciklusra. A *transzgenerációs epigenetikus öröklődés* feltételezi az epigenom változásainak csírvonalakat is átlépő fennmaradását

nerációról generációra történő örökölhetőségük pedig kérdéses, de nem kizárt. Néhány újabb tanulmányból úgy tűnik, hogy a környezet által létrehozott epigenetikus jelzések a csírvonalakat átlépve bizonyos predispozíciókat jelenthetnek, amelyek mint kockázati tényezők asszociációs tanulmányokban tetten érhetőek. Így például összefüggést mutattak ki a nagyszülők bizonyos életkorhoz kötött tápláltsági állapota és az unokák egyes anyagcsere-betegségekre való hajlama között [28]. Alaposabb bizonyítást igényel, hogy ez – a szerzett, majd örökített – epigenetikus változásoknak és nem csupán szociális faktoroknak tudható be. A még mindig divatos GWAS-ok (genom-wide association studies) mellett, egyre több EWAS (epigenome-wide association studies) tanulmány célozza az összefüggések felderítését az epigenom jellegzetességei és a leggyakoribb emberi betegségek között [29] (2. ábra).

### A ráksejtek epigenetikus változásai

Az epigenom diszfunkciója miatt zavart szenvedhetnek a genom integritását védő mechanizmusok, ami a sejtosztódás során rendellenes kromoszómaszegregációhoz és parazitikus elemek aktiválódásához vezethet [30]. Emiatt az epimutációkat legtöbbször a különböző tumorokban tanulmányozták. Bizonyos típusú epimutációk és a DNS-szekvenciákat is érintő mutációk gyakran vannak egyidejűleg jelen ráksejtekben, bár az oksági kapcsolat iránya nem mindig egyértelmű.

A legkülönbözőbb tumorsejt-típusokban igazolták a DNS-metiláció genomszintű megváltozását és a hisztonmodifikációk mintázatának kóros eltérését is. A ráksejtekben megfigyelhető globális DNS-hipometiláció elsősorban az ismétlődő (repetitív) szekvenciákat érinti, és valószínűleg a genom instabillá válásának fontos tényezője [14]. Bizonyított az is, hogy emellett vagy ezt követően promoterspecifikus *de novo* hipermetilációk hallgathatnak el olyan tumorszuppresszor géneket, amelyek a sejtciklus szabályozásért (például: CDKN2A) és a DNS hibajavító funkciókért (például: BRCA1, BMLH1) felelősek [31]. Kimutattak még számos promotermetiláció-változást többféle jelátvitellel, apoptózissal, érképződéssel, immunfelismeréssel kapcsolatos génekből, valamint a genomiális imprinting törődését és ezzel kapcsolatosan gének biallélikus kifejeződését is [32]. Az epigenom rendellenes működésére utal a különböző hisztonmódosító enzimek (HMT-k, HDM-ek) és célgénjeik kifejeződésének tumor-, illetve betegcsoport-specifikus eltérése a malignus és az egészséges szövetekben [33]. Ebből következik, hogy a hisztonjelek megváltozása is közös vonásokat mutat az eltérő szöveti eredetű tumorokban. Ráadásul a változás nem független a DNS-metiláció változásaitól, amennyiben bizonyos H4 hisztondeacetilációk és -trimetilációk szintén a repetitív szekvenciák közelében jellemzőek. Az ilyen összefüggések teszik az epigenetikus enzimeket a rákterápia vonzó gyógyszer-célpontjaivá [34]. A követke-

zókben áttekintjük az epigenomra (illetve arra is) ható anyagok főbb csoportjait.

### Hagyományos epigenetikus terápiák

Korántsem igazolt még minden kétséget kizáróan az, hogy az epigenom megváltozása megelőzi egy betegség kialakulását [29]. Akár oka, akár következménye azonban a kialakuló betegségnek az epigenom jól detektálható megváltozása, a változás befolyásolása, esetleg visszafordítása már számos esetben segített megküzdeni a betegséggel.

A rákterápiában használt immár hagyományosnak tekinthető epigenetikus gyógyszerek két nagy csoportra oszthatók: a DNS-metiláció-gátlókra (DNMT-inhibitorok) és a hiszton-deacetiláz-gátlókra (HDAC-inhibitorok). Gátló működésük megakadályozhatja a gének elhallgattatását, illetve képes a hibásan elhallgattatott gének újbóli megszólalását indukálni daganatsejtekben.

A DNMT-gátlóknak további két típusa ismert: a nukleozidanalógok és a nem nukleozidanalógok. A citozin-nukleozid-analógok (például 5-azacitidin) a sejtciklus S fázisában beépülnek a DNS-be és ott a DNMT-k szubsztrátjaként viselkednek. Amikor azonban az enzim metilálná őket, kovalensen magukhoz kötik azt, így ellehetetlenítve a további működését. A DNMT-aktivitás megszűnésének eredményeképpen az osztódó sejtek passzív módon, fokozatosan demetilálódnak [35]. A nem nukleozidanalógok nem épülnek be a DNS-száiba, és többféleképpen hathatnak. Megzavarhatják az enzim kötődését a citozinhoz, direkt módon gátolhatják aktív centrumának működését [36].

Számos vegyület képes gátolni a hiszton-deacetilázt, így a HDAC-inhibitorok szerteágazó gyógyszer-csoportot alkotnak. Közéjük tartoznak olyan vegyületek, mint a rövid szénláncú zsírsavak (például valpronsav, butirátsav), a hidroxám savak (például trichostatin A), a benzamidok és a ciklikus tetrapeptidek bizonyos képviselői. Többségük úgy fejt ki hatását, hogy az enzim  $Zn^{2+}$ -ion-tartalmú aktív centrumát blokkolja.

Néhány epigenetikus gyógyszer kis dózisban is hatásosnak bizonyult és viszonylag kevésbé toxikus, de a biztató eredmények [37] ellenére többségüket csak a hagyományos kemoterápiák kiegészítéseként használják [38]. Ennek oka nemcsak az, hogy hatásuk többnyire átmeneti, de használatuk legfőbb hátrólátója, felhasználásuk korlátozó tényezője a specifitás hiánya is. Ezek a szerek globális értelemben támogatják a génátíródást, amely mellékhatásokhoz vezethet. Így például, ha azért alkalmaznak egy DNS-metiláció-gátló terápiát, mert a tumor keletkezésében igazolt szerepe van bizonyos gének hipermetilálódásának, akkor a globális demetiláció könnyen vezethet onkogének aktiválásához [39]. Hasonlóképpen pleiotrop módon hatnak a HDAC-inhibitorok az enzim különböző izoformáira, sőt, más nonhisztonfehérjékre is [40].

### Új terápiás megközelítések

Az ismert gyógyszerek epigenomra kifejtett hatásainak tanulmányozása akár új alkalmazási területeket hozhat. Jó példa erre a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) terápiájának epigenetikus vonatkozása. Igazolták, hogy a szteroidterápia legalább részben az epigenomon keresztül hat. A COPD-ben szenvedő betegekben a gyulladásos válaszáért felelős gének promóterének közelében megemelkedett hisztonacetilációt találtak. Kortikoszteroid hatásra a HDAC2 enzim eltávolítja ezeket a permisszív epigenetikai jelzéseket, visszaszorítva a gyulladást. Sajnos, a betegek idővel rezisztenssé válnak a kezelésre. Egy másik, metilxantin alapanyagú, gyakran használt gyógyszerrel beigazolódott, hogy képes visszaállítani a HDAC2 enzim aktivitását foszfatidilinozitol-3-kináz-delta (PI3K-delta) gátlásán keresztül. Ezek szerint akár más PI3K-delta-inhibitorok is alkalmas segítséget jelenthetnek a kortikoszteroidrezisztens gyulladások esetében [41].

Érdekes, hogy bizonyos pszichoaktív szerek epigenetikus aktivitással is bírnak. Így például az imént HDAC-inhibitorokként bemutatott valpronsavat bipoláris betegek kezelésére régóta használják [42]. Egy másik, biciklikus antidepresszáns – amellet, hogy szelektív szerotonin visszavétel-gátló – indukálja az egyik HDAC enzim kifejeződését is és lecsökkenti a H3 hiszton mennyiségét az érintett agyterületeken [43]. A krónikus szociális stressz okozta tartós, epigenetikai változásokkal is kísért génkifejeződés-változásokat mutattak ki egér-egyben. Egy triciklikus antidepresszánsnak igazolták mindkettő visszafordításában betöltött szerepét [44].

*Christensen és mtsai* [45] összefoglalójukban meg-  
lelő összefüggésekre hívják fel a figyelmet a diabetes mellitus patogenezise és a betegek megváltozott epigenetikai jellemzői között, utalva arra is, hogy HDAC-inhibitorokkal esetleg terápiás eredményeket lehetne elérni. Más beszámolókból arról olvashatunk, hogy a már használatban lévő antidiabetikus szerek is éppen a HDAC gátlásán keresztül hatnak [46].

### A jövő kérdései

Hatalmas kutatási terület nyílt meg az epigenetika újbóli előtérbe kerülésével, és a nagy hatékonyságú, új generációs molekuláris módszerek elérhetővé válásával. A terület gyors fejlődésével egyre újabb kérdések is felmerülnek.

Alig néhány esetben ismert, hogy a jelátviteli folyamatok hogyan kapcsolódnak az epigenetikus mechanizmusokhoz [47], mint ahogy azt is részben még homály feddi, hogy hogyan adódik tovább vagy hogy hogyan is olvasódik le az epigenetikai információ [48]. A kromatinszerkezet megváltozása, amely a genom egyes területeinek fizikai elzáródásához vezet a transzkripció apparátus előtt, valószínűleg csak a jéghegy csúcsa, csak az egyik látható következménye egy finom

és bonyolult szabályozási folyamatnak. A *Strahl* és *Allis* [49] nevéhez fűződő *hisztonkód-hipotézis* lényege, hogy a hisztonmodifikációk egy olyan jelrendszert képviselnek, amely képes a megfelelő végrehajtó molekulákat irányítani. Hipotézisük már több mint 10 évvel ezelőtt is számos kérdést vetett fel, amelyek nagy része máig megválaszolásra vár.

A szöveti összegek plaszticitására, az embrionális őssejtek pontos és alapos differenciáltságára, az *in vitro* létrehozott vagy az *in vivo* keletkezett végdifferenciált sejtek genomjának stabilitására vonatkozó számos kérdésre adhatnak választ az epigenetikai kutatások.

A genom finom hangolását végző mechanizmusokon keresztül ható tényezők, akár a betegség kifejlődése előtt, meggátolhatják a sejtek kóros elcsúszását az epigenetikai tájképen. Az epigenom változtathatóságának és egyidejű örökölhetőségének pontosabb felderítése által lényegesen nagyobb hangsúlyt kaphat a környezet, az életmód, a táplálkozás, a nevelés és a csoport szerepe, mint azt előzőleg, a genomika egyeduralmának éveiben gondoltuk [50].

A kromatin epigenetikus állapotának plaszticitása tehát alapvető lehet a jövő preventív, regeneratív és kuratív terápiáinak szempontjából. Talán tényleg megvalósulhat egyszer a személyre szabott terápia, sőt, a személyre szabott prevenció is, amely azonban nemcsak a genomot, hanem annak működtetésének sajátosságait, az epigenomot is képes figyelembe venni.

## Irodalom

- [1] *Kosztolányi, Gy.*: First decade of post-genomic era. Hopes, disappointments, new answers. [Az első posztgenom évtized az orvostudományban. Remények, Csalódások, újszerű válaszok.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 2099–2104. [Hungarian]
- [2] *Holliday, R.*: Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*, 2006, 1, 76–80.
- [3] *Allfrey, V. G., Faulkner, R., Mirsky, A. E.*: Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1964, 51, 786–794.
- [4] *Riddihough, G., Zalun, L. M.*: Epigenetics. What is epigenetics? Introduction. *Science*, 2010, 330, 611.
- [5] *Wolffe, A. P., Matzke M. A.*: Epigenetics: regulation through repression. *Science*, 1999, 286, 481–486.
- [6] *Nagase, H., Ghosh, S.*: Epigenetics: differential DNA methylation in mammalian somatic tissues. *FEBS J.*, 2008, 275, 1617–1623.
- [7] *Kafer, G. R., Lehmert, S. A., Pantaleon, M., et al.*: Expression of genes coding for histone variants and histone-associated proteins in pluripotent stem cells and mouse preimplantation embryos. *Gene Expr. Patterns*, 2010, 10, 299–305.
- [8] *Zhou, V. W., Goren, A., Bernstein, B. E.*: Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nat. Rev. Genet.*, 2011, 12, 7–18.
- [9] *Ng, K., Pullirsch, D., Leeb, M., et al.*: Xist and the order of silencing. *EMBO Rep.*, 2007, 8, 34–39.
- [10] *Costa, F. F.*: Non-coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene*, 2008, 410, 9–17.
- [11] *Gaspar-Maia, A., Alajem, A., Meshorer, E., et al.*: Open chromatin in pluripotency and reprogramming. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2011, 12, 36–47.
- [12] *Hawkins, R. D., Hon, G. C., Lee, L. K., et al.*: Distinct epigenomic landscapes of pluripotent and lineage-committed human cells. *Stem Cell*, 2010, 6, 479–491.
- [13] *Kim, J. K., Samaranyake, M., Pradhan, S.*: Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2009, 66, 596–612.
- [14] *Eden, A., Gaudet, F., Waglbauer, A., et al.*: Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. *Science*, 2003, 300, 455.
- [15] *Reik, W., Dean, W., Walter, J.*: Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science*, 2001, 293, 1089–1093.
- [16] *Butler, M. G.*: Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2009, 26, 477–486.
- [17] *Pedersen, M. T., Helin, K.*: Histone demethylases in development and disease. *Trends Cell Biol.*, 2010, 20, 662–671.
- [18] *Cloos, P. A., Christensen, J., Agger, K., et al.*: Erasing the methyl mark: histone demethylases at the center of cellular differentiation and disease. *Genes Dev.*, 2008, 22, 1115–1140.
- [19] *Hanna, J. H., Saba, K., Jaenisch, R.*: Pluripotency and cellular reprogramming: facts, hypotheses, unresolved issues. *Cell*, 2010, 143, 508–525.
- [20] *Pogribny, I. P., Beland, F. A.*: DNA hypomethylation in the origin and pathogenesis of human diseases. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2009, 66, 2249–2261.
- [21] *Hamm, C. A., Costa, F. F.*: The impact of epigenomics on future drug design and new therapies. *Drug Discov. Today*, 2011, 16, 626–635.
- [22] *Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., et al.*: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2005, 102, 10604–10609.
- [23] *Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., et al.*: Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.*, 2004, 7, 847–854.
- [24] *Ptak, C., Arturas, P.*: Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2008, 48, 257–276.
- [25] *Petronis, A.*: Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends Genet.*, 2001, 17, 142–146.
- [26] *Baranzini, S. E., Mudge, J., van Velkinburgh, J. C., et al.*: Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. *Nature*, 2010, 464, 1351–1356.
- [27] *Skinner, M. K.*: Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics*, 2011, 6, 838–842.
- [28] *Kaati, G., Bygren, L. O., Pembrey, M., et al.*: Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007, 15, 784–790.
- [29] *Rakyan, V. K., Down, T. A., Balding, D. J., et al.*: Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nat. Rev. Genet.*, 2011, 12, 529–541.
- [30] *Jaenisch, R., Bird, A.*: Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat. Genet.*, 2003, 33 (Suppl.), 245–254.
- [31] *Esteller, M.*: Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat. Rev. Genet.*, 2007, 8, 286–298.
- [32] *Sigalotti, L., Fratta, E., Coral, S., et al.*: Epigenetic drugs as pleiotropic agents in cancer treatment: Biomolecular aspects and clinical applications. *J. Cell. Physiol.*, 2007, 212, 330–344.
- [33] *Islam, A. B., Richter, W. F., Jacobs, L. A., et al.*: Co-regulation of histone-modifying enzymes in cancer. *PLoS One*, 2011, 6, e24023.
- [34] *Fraga, M. F., Ballestar, E., Villar-Garea, A., et al.*: Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat. Genet.*, 2005, 37, 391–400.
- [35] *Momparler, R. L.*: Epigenetic therapy of cancer with 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine). *Semin. Oncol.*, 2005, 32, 443–451.

- [36] *Siedlecki, P., Garcia Boy, R., Musch, T., et al.*: Discovery of two novel, small-molecule inhibitors of DNA methylation. *J. Med. Chem.*, 2006, *49*, 678–683.
- [37] *Issa, J. P., Garcia-Manero, G., Giles, F. J., et al.*: Phase I study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. *Blood*, 2004, *103*, 1635–1640.
- [38] *Sebova, K., Fridrichova, I.*: Epigenetic tools in potential anticancer therapy. *Anticancer Drugs*, 2010, *21*, 565–577.
- [39] *Hamm, C. A., Xie, H., Costa, F. F., et al.*: Global demethylation of rat chondrosarcoma cells after treatment with 5-aza-2'-deoxycytidine results in increased tumorigenicity. *PLoS One*, 2009, *4*, e8340.
- [40] *Bolden, J. E., Peart, M. J., Johnstone, R. W.*: Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2006, *5*, 769–784.
- [41] *Barnes, P. J.*: Targeting the epigenome in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2009, *6*, 693–696.
- [42] *Bourin, M., Prica, C.*: The role of mood stabilisers in the treatment of the depressive facet of bipolar disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2007, *31*, 963–975.
- [43] *Cassel, S., Carouge, D., Gensburger, C., et al.*: Fluoxetine and cocaine induce the epigenetic factors MeCP2 and MBD1 in adult rat brain. *Mol. Pharmacol.*, 2006, *70*, 487–492.
- [44] *Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., et al.*: Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat. Neurosci.*, 2006, *9*, 519–525.
- [45] *Christensen, D. P., Dabllöf, M., Lundh, M., et al.*: Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus. *Mol. Med.*, 2011, *17*, 378–390.
- [46] *Pinney, S. E., Simmons, R. A.*: Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2010, *21*, 223–229.
- [47] *Mohammad, H. P., Baylin, S. B.*: Linking cell signaling and the epigenetic machinery. *Nat. Biotechnol.*, 2010, *28*, 1033–1038.
- [48] *Yun, M., Wu, J., Workman, J. L., et al.*: Readers of histone modifications. *Cell Res.*, 2011, *21*, 564–578.
- [49] *Strahl, B. D., Allis, C. D.*: The language of covalent histone modifications. *Nature*, 2000, *403*, 41–45.
- [50] *Falus, A., Marton, I., Borbényi, E., et al.*: The 2009 Nobel Prize in Medicine and its surprising message: lifestyle is associated with telomerase activity. [A 2009. évi orvosi Nobel-díj és egy meglepő üzenete: az életmód befolyásolja a telomerázaktivitást.] *Orv. Hetil.*, 2010, *151*, 965–970. [Hungarian]

(Uher Ferenc dr.,  
Budapest, Diószegi út 64., 1113  
e-mail: uher@kkk.org.hu)

## MENTÁLHIGIÉNÉS ÉS SZERVEZETFEJLESZTŐ SZAKIRÁNYÚ TOVÁBBKÉPZÉSI SZAK

A Semmelweis Egyetem Mentálhigiéné Intézete 2012 szeptemberétől

**akkreditált mentálhigiénés és szervezetfejlesztő szakirányú továbbképzést**

hirdet humán segítő foglalkozású szakemberek  
(pedagógusok, szociális területen dolgozók, lelkészek, orvosok, ápolók stb.) részére.

**A felvétel kritériumai:** főiskolai vagy egyetemi végzettség, személyes alkalmasság.

**A képzés időtartama:** 4 félév, 387 óra, havonta 2 nap (péntek, szombat).

**Jelentkezés:** a SE Mentálhigiéné Intézetében igényelhető jelentkezési lapon történik.

Postacím: SE Mentálhigiéné Intézet, 1450 Budapest, Pf. 91. – 1085 Budapest, Üllői út 26.

E-mail: mental@mental.usn.hu – Telefon: (06-1) 266-0878 (Calin Márta)

A jelentkezési lap letölthető a [www.mental.usn.hu](http://www.mental.usn.hu) honlapról.