



ZTF-FCT
Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología

BIOLOGIAKO GRADUA

GRADU AMAIERAKO LANA

INGURUMEN EPIGENETIKA:

**Ingurumen faktoreek gure epigenoman
eta gure ondorengoenetan duten eragina**

MAITANE DUARTE GARCIA-ESCUDERO

Leioa, 2014ko iraila

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

AURKIBIDEA

LABURPENA/ABSTRACT

SARRERA

- Epigenetika hitza eta kontzeptuaren sorrera
- Mekanismo epigenetikoak
 - DNAREN metilazioa
 - Histonen eraldaketa
 - RNA ez kodetzailea
- Ingurumen epigenetika
- Ingurunea, garapenean eta herentzia epigenetikoan
- Elementu transposagarriak
- Jaioaurretiko eragina

HELBURUA

MATERIALA ETA METODOAK

EMAITZAK

- Eragileak
- Metilazio neurketa teknikak
- Taulak

EZTABAIDA

- Aztertutako gene taldeak eta haien funtzioa
- Geneen eta elementu mugikorren abantaila eta desabantailak
- Etorkizunari begira

BIBLIOGRAFIA

LABURPENA

Epigenetika DNA sekuentzian aldaketarik gertatu gabe, geneen adierazpenean sortzen diren aldaketa heredagarrien multzoa da. Lan honetan ingurune faktore ezberdinak aztertzen dira, gudan duten eragin epigenetikoak ezagutzeko helburuarekin. Nahiz eta guztiz ulertzen ez diren, hiru mekanismo nagusi bereizten dira; DNA metilazioa, histonen eraldaketa eta RNA ez-kodetzailea. Inguruneak gure DNA eta kromosomen egoera baldintzatzen du eta, gainera, ondorengo belaunaldietan hereda daitezken sortutako aldaketak, gametogenesisian epigenomaren berrantolaketa globala gertatu arren. Lan hau burutzeko "National Center for Biotechnology Information" web-guneko PubMed datu-basetik hainbat artikulu jaso ditut. Ondoren, artikuluetan oinarrituta lau multzotan sailkatutako eragileek (dieta, eguneko aktibitatea, tabako eta alkohola, metalak eta beste konposatu kimikoak) gene eta sekuentzia errepikakor desberdinetan duten eragina aztertu dut. Bildutako informazioa, hiru tauletan jaso ditut. Ikerlari desberdinek gene eta sekuentzia errepikakorren metilazio-maila neurtzeko erabiltzen dituzten metodo desberdinak ere bildu ditut. Amaitzeko, gene eta sekuentzia errepikakorrak erkatzen dira, eta etorkizunean, ikerketetan biomarkatzeile modura erabilia eskaini ditzeketen zenbait aukera aipatzen dira. Horrela, ingurune faktoreek sortutako gaixotasun eta ondorioak hobeto kontrolatu ahal izango dira.

ABSTRACT

Epigenetic is defined as a group of inherited changes in gene expression that happen without changing the DNA sequence. This work examines various environmental factors in order to understand the effects they can cause on us. Even if there are not fully understood, there are three main epigenetics mechanisms: DNA methylation, histone modifications and non-coding RNA. The environment determines the state of our DNA and chromosome stability. Moreover, changes can be inherited by subsequent generations, even if in the gametogenesis the global epigenome is reorganized. In this work, several articles have been picked up from the "National Center for Biotechnology Information" (NCBI) webpage. With the obtained information many agents and factors were classified into four groups (diet, daily activity, tobacco and alcohol, metals and other chemical compounds) to analyze their influence in different gene and repetitive sequences. Most of the information was collected in 3 tables. Different methods used by researchers to measure the level of methylation of repetitive sequences and genes have been also analyzed. Finally, genes and repetitive sequences are compared. In the future, they could be used as biomarkers and thereby there will be many options to research. Thus, diseases caused by environmental factors could be controled.

HELBURUA

Lan honetan epigenetikaren kontzeptua definitzeaz gain, bere garapena nolakoa den ezagutzera ematen da, era horretara, gaur egun duen garrantzia ulertarazteko asmoz. Garrantzitsua da epigenetika genetikatik ezberdintzen dituen ezaugarriak ulertzea batetik, eta bestetik, aldaketa horiek hainbat mekanismoren bidez ematen direla zehaztea.

Edozelan ere, ingurumen epigenetikaren kontzeptua landuko da gehien bat, helburu nagusia inguruneak gudan duen efektua ezagutzera ematea baita. Aurrena, ingurune faktore ezberdinak aztertuko dira, eta jarraian, horietako bakoitzak zer nolako aldaketa epigenetiko eragin ditzakeen azalduko da. Izan ere, era horretara, gene jakin batzuek eta sekuentzia errepikakorretan eragile desberdinek sortarazten dituzten aldaketak aztertu nahi baitira, aldaketa horiek ekarriko lituzteketen ondorioekin batera.

SARRERA

Epigenetika hitzaren sorrera

Gorputzeko zelula guztiek informazio genetiko berdina izan arren, zelula guztiek ez dute itxura bera eta ez dute era berean jokatzeko. Hau da, genetikoki berdina izanda ere, fenotipikoki ezberdinak dira maiz, bikiakin gertatzen den moduan. Nola liteke zelula bakoitzak berezko ezaugarri izatea gene berdinetatik abiatuta? Epigenetika da erantzuleetako bat (Williams, 2013).

Epigenetikaren lehengo pausuak aurreko mendean hasi ziren. XX. mendearen hasieran, Garapenaren Biologia eta Genetika arlo ezberdinak ziren. Conrad Waddingtonek, bietan aditua, esparru biak batzeko **Epigenetika** hitza sortu zuen. Grekeratik *Epigenesis* hitza hartu zuen, enbrioi goiztiarra desberdindu ez dela adierazten duena. Garapenean zehar genotipoa fenotipoa nola mugatzen duen definitu zuen (Bird, 2007). Edinburgoko Unibertsitateko genetika irakaslea izanik, Waddingtonek, epigenetikako ikerketarako unitatea sortu zuen. Hala ere, ideia hau oraindik enbriologiaren esparrutik oso hurbil zegoen (Holliday, 2006). Gaur egun, beste definizio bat hobesten da, izan ere, autoreen arabera definizio ezberdinak aurki ditzakegu.

Waddingtonek kontzeptua sortu ondoren, zenbait zientzialarik, Nanney-k eta Haig-ek adibidez, epigenetikak gai desberdinetan duen zereginaren inguruan eztabaidatu zuten. Gai horien artean zitoplasmaren herentzian, ugaztunen zelulen fenotipoa edota minbizi zelulak daude. Horietan herentziak eragina duen arren, genetikaren oinarritzko legeen bitartez soilik ezin dira prozedurak asaldatu. Ildo horretan, baliteke epigenetikak aipatutako prozedurak azaltzen laguntzea (Holliday, 2006).

Gaur egun, autoreen arabera definizio ezberdinak aurki ditzakegu Epigenetika azaltzeko. definizio onartuena ondoko hau da; DNA sekuentzian aldaketarik gertatu gabe, geneen funtzioan edo adierazpenean sortzen diren aldaketa heredagarri mitotiko zein meiotikoen multzoa da epigenetika (Feil eta Fraga, 2012; Bollati eta Baccarelli, 2010).

Izan ere, epigenetikan, genetikaren ez bezala, ez da jatorrizko sekuentzia nukleotidikoa aldatzen. Bai genetikaren zein epigenetikaren, ingurumenak aldaketak sor ditzake geneen adierazpenean. Gainera, aldaketa hauek hurrengo belaunaldietara pasa daitezke, baina era ezberdinetan. Genetikaren denbora luzeak behar dira mutazioak sortzeko eta finkatzeko. Epigenetikan, berriz, norbanako berarengan ematen dira geneen adierazpenaren aldaketak. Hortaz, argi dago populazio eta komunitateen garapen genetikoak eta mikroevoluzioa aztertzeko, genetikak eta epigenetikak, biak beharrezkoak direla (Bosssdorf et al, 2007).

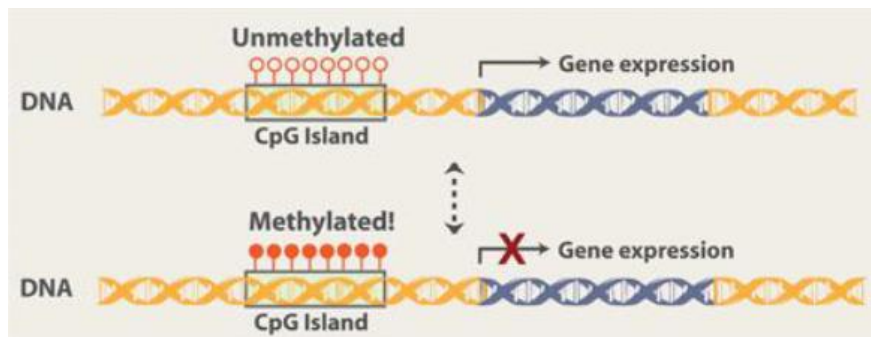
Mekanismo epigenetikoak

Aldaketa epigenetikoak nola gertatzen diren azaltzeko, hainbat mekanismo identifikatu dira. 1969. urtean DNA metilazioak garunaren epe luzerako memoria erlazionatuta daudela proposatu zuten Griffith-ek eta Mahler-ek lehen aldiz. Ondoren 1975ean beste bi artikulu argitaratu ziren eta zitosinaren metilazio entzimatikoa DNAREN eraldaketa gisa har zitekeela proposatu zuten. Hori dela eta, DNA metilazioak geneen adierazpenean efektu gogorak izan ditzakeela ondorioztatu zuten, geneen aktibazioa ala isilpena eraginez (Holliday, 2006).

Hiru dira aldaketa epigenetikoak sortzeko mekanismo nagusiak: DNAREN metilazioa, histonen eraldaketa eta RNA ez kodetzaileak.

a) DNAREN metilazioa aurkitutako lehengo mekanismoa izan zen. Organismo eukarioto gehienetan, ikusi da DNA metiltransferasa entzima (DNMTs) bidez zitosina nukleotidoaren 5. posizioan metil talde bat gehitu daitekeela, normalean erreplikazioaren ondoren. DNA metilazio hau eraldaketa kobalentea da eta heredagarria (Klug et al, 2013).

Ugaztun eta intsektuetan, bakarrik ur behera guanina bat duten zitosinak metilatzen dira, eta egoera horri CpG dinukleotido esaten zaio. Metilo taldea 5. posizioan kokatu da zitosinan, eta ondoren guanina dagoenez, metilazioa 5-meCpG moduan adierazten ohi da. DNAREN helize bikoitzeko egitura dela eta, gehienetan kanpoko aldean (major groove) kokatuta dauden zitosinak metilatzen dira (Strachan & Read, 2011; Feil eta Fraga, 2012). Antza denez, metilazio maila altuko sekuentziak inaktibo mantentzen dira, eta aktibo dauden geneetan metilazio maila baxuagoa da (1. irudia)(Klug et al, 2013).



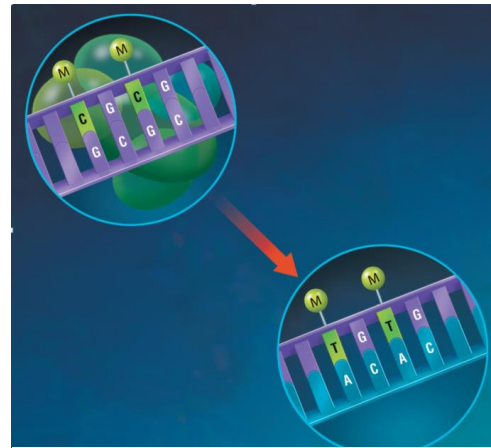
- 1. Irudia:** Genearen promotorean CpG irlak **hipermetilatzean** RNA polimerasa ezin da itsatsi eta ondorioz genearen adierazpena eteten da, genea isilduz. Promotorea **hipometilatua** dagoenean genearen espresioa emenda daiteke (Bacon, 2013).

Nukleotido bat metilatzean seinalea sortarazten da, meCpG proteina lotesleko. Proteina honek kromatinaren egoera eta geneen adierazpena kontrolatzen du, eta memoria epigenetikoan du eragina (Strachan eta Read, 2011).

Normalean metilazioa intronetan, exonetan eta gene arteko guneeetan gertatzen da. Ugaztunen kasuan CpG sekuentzien % 70 metilatuta daude eta batez ere, errepikatzen diren sekuentzietan. Giza genomak, berriz, CpG dinukleotidoa frekuentzia txikikoa da. Hori gertatzen da 5-metilzitosina oso mutagenikoa delako, izan ere zisteinaren metilazioa eman ondoren, nukleotidoan desaminazioa gertatzen bada, timina bihurtzen delako (2.irudia). Erreplikazioen ondorioz kate antiparaleloan, azkenean, adenina agertuko da. Hori dela eta, zitosina eta

guanina nukleotidoak urriagoak izango dira genoman zehar. Hala ere, salbuespenak daude. Geneen promotoreetan, CpG uharteak sortzen dira, hau da, CpG ugariak dituzten guneak. Sekuentziak oso kontserbatuak aurki daitezke, DNA metilaziotik babestuta daudelako, ezinbestekoak baitira promotoreen jardura mantendu ahal izateko.

Hainbat ikerketetan, erlazionatu da promotorearen hipermetilazioa genearen adierazpena mailaren jaitsierarekin (Baccarelli eta Bollati, 2009). Uharte hauek metilatzen badira, genearen transkripzioa eten egin daiteke (Strachan eta Read, 2011) eta hipometilatzen badira proteinaren gehiegizko sintesia gerta daiteke. CpGren uharteetako metiloek gune handia betetzen dute eta transkripzio faktoreen lotura eragozten dute. Hala ere, genomako 5-metilzitosin guztietatik % 90 ez da geneen adierazpenarekin lotzen, CpG dinukleotido gehienak elementu transposagarrietan kokatuta baitaude (Klug eta al, 2013).



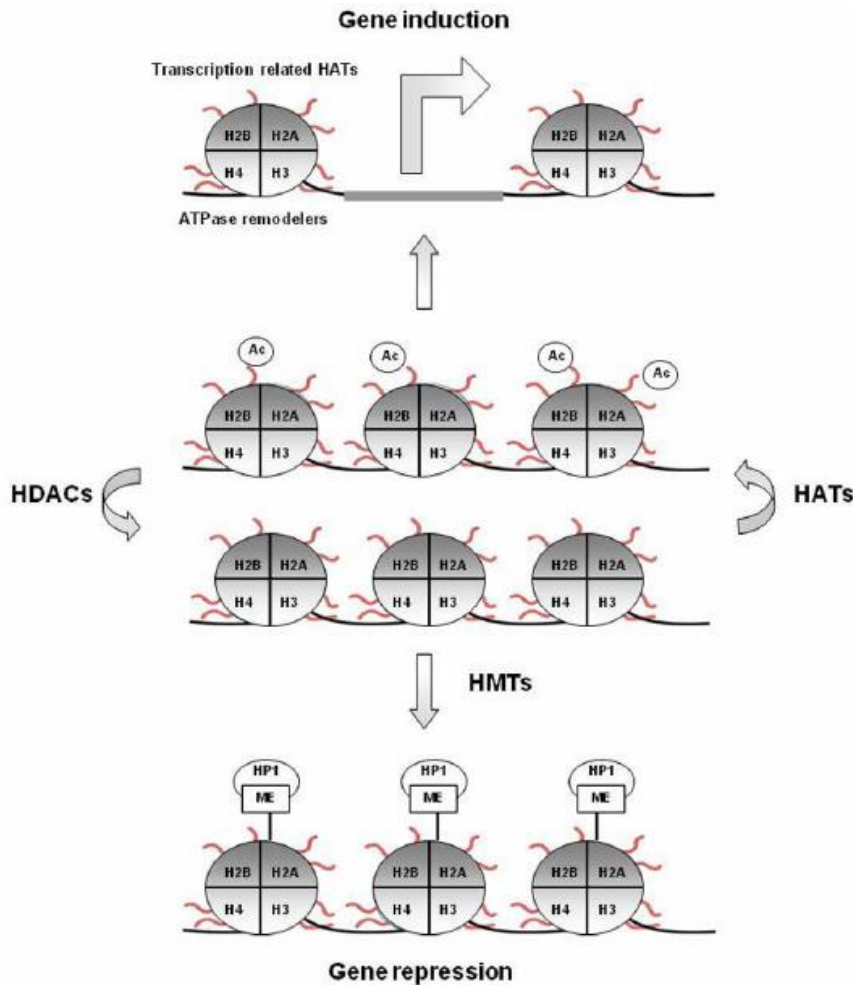
2. Irudia: Metilatutako zitosinetan desaminazioa gertatu ondoren timinak bilakatzen dira (Morris, 2012).

DNA metilazioa hainbat prozesu zelular erregulatzen ditu, esate baterako, kromatinaren egitura, X kromosomaren inaktibazioa, inpronta genomikoa, kromosomen egonkortasuna eta geneen transkripzioa (Baccarelli eta Bollati, 2009). DNA metiltransferasa entzima (DNMTs) oso ikertua izan da DNAREN metilazio patroia ezartzen eta mantentzen duelako. Aitzitik, beste hainbat funtzio ditu: birusen sekuentzien aurrean babesten du, elementu transposagarriak isilarazten ditu, eta gene batzuen transkripzioa eteten du. Zenbait ikerlariren arabera, DNMT entzimaren prozeduran ingurunekeo seinaleek eragina izan ditzakete (Feil eta Fraga, 2012; Eger et al, 2004).

b) Histonen eraldaketa bigarren mekanismo epigenetikoa da. Heterokromatina mota ezberdinak identifikatu daitezke histonen eraldaketaren arabera. Aldaketa ezberdinen uztarketaren bidez, kromatinaren egoera definituko da eta horrek eragin zuzena izango du DNAn transkribatzen diren geneetan (Strachan eta Read, 2011).

Histonen N muturra eraldatua izan daiteke azetilazio, metilazio edo fosforilazio bidez. Eraldaketa kimiko hauek nukleosomatik kanpo agerian gelditzen dira eta kromatinaren egitura aldarazten dute. Ondorioz, geneak transkripziorako prest egotea edo ez egotea eragiten du.

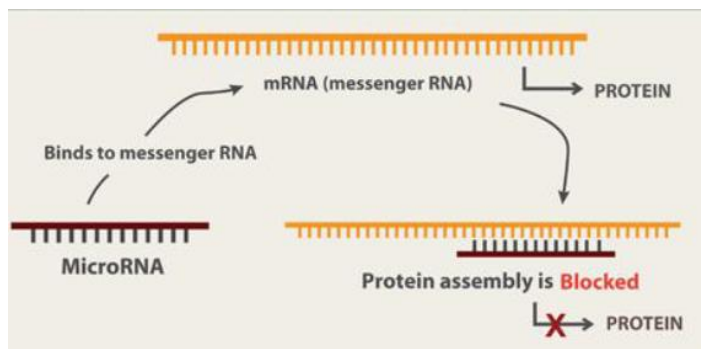
Histonaren azetilazioa bultzatzen duen entzima histona azetiltransferasa (HAT) da eta kromatinaren egitura irekitzen du geneen transkripziorako (3. irudia). Histona deazetilasa entzima (HDAC), berriz, azetil taldea kendu dezake kromatina itxita egotera aldatuz, eta geneak transkripzio gunera sartzea ezinezkoa bilakatuz (Klug et al, 2013). Gehienetan histonen azetilazioa transkripziorako prest dauden gunean aktiboko markatzen ditu, hipoazetilutako histonak berriz, inaktibo dauden gune heterokromatiko eta eukromatikotan aurkitzen dira (Egger et al, 2004).



3. Irudia: Gene erregulazioaren mekanismoa histonen eraldaketaren bidez irudikatzen da. Histona metilasa (HMTs), histona azetiltransferasa (HATs) eta histona deazetilasa (HDACs) eraldaketaren bidez geneen adierazpena kontrolatzen da. Eragin hori histonaren subunitatearen kokapen espezifikoaren arabera da (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Histonen metilazioa, berriz, gune aktibo zein inaktiboen markatzaile izan daiteke. N muturreko 9. lisinaren metilazioa H3-K9 histonean isildutako DNA zatiaren adierazlea da eta gune heterokromatikoetatik zabaltzen da. Kontrakoa gertatzen da H3-K4 histonaren 4. lisinaren metilazioa gertatzen denean. Kasu horretan, aktibitatea eragiten du eta gehien bat gene aktiboen promotoreetan aurkitzen da. Lisinen metilazioa monomerikoa, dimerikoa edo trimerikoa izan daiteke, eta ondoren beste eraldaketa batzuk pairatu ditzake, fosforilazioa adibidez. Beraz, histonen hainbat eraldaketetarako aukera anitz daude eta histona kodea osatu daiteke, zelulen faktoreen arabera interpretatu genezakeena (Egger et al, 2004).

c) RNA ez-kodetzaileak ere eragina du epigenetikaren bidezko erregulazio genikoan. Transkripzioaren ondoren siRNA (interferentzia RNA txikia) proteina konplexuekin elkartzen dira RNA bidez induzitutako isilpen konplexuak sortzeko (RISC, RNA-Induced Silencing Complexes). RISC konplexuak osagarria den mRNArekin elkartzean hau degradatuko du eta ondorioz genearen isilpena gertatzen da

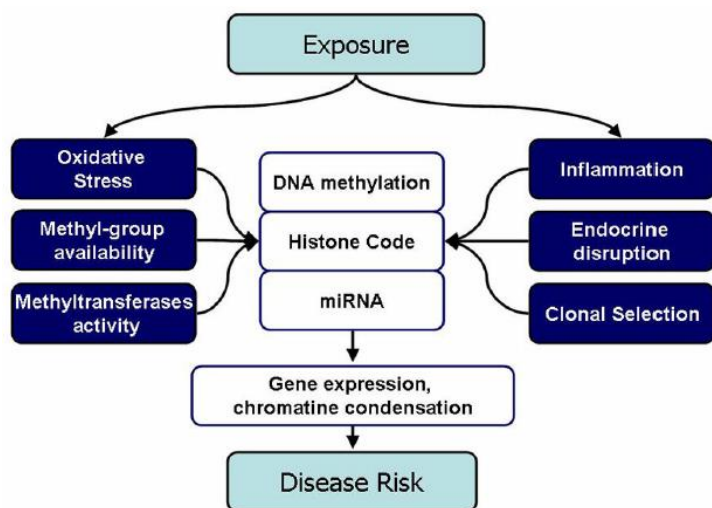


4. Irudia: Mikro RNA mRNAra lotzean, honen transkribapena eteten da (Bacon, 2013).

(4.irudia) (Klug et al, 2013).

SiRNAak ere elkar daitezke konplexu proteikoekin, RNA bidez induzitutako transkribapen isilpen konplexuak (RITS, RNA-Induced Transcriptional Silencing) osatzeko. RITS konplexuak heterokromatina fakultatiboaren eraketa eragiten du. Gune honen barnean dauden geneak isilduta geldituko dira. Egoera hau itzulgarria da, beraz, eukromatina bilakatu daiteke. Halaber, proteina berezi hauen azetilazio, lisinen metilazio edo serinen fosforilazioen bidez, bere egoera alda daiteke. Hauek DNAREN paketamendua eragiten dutenez, eraldatuak daudenean jatorrizko egoera sor dezakete eta geneak adieraztea edo isiltzea eragin dezake (Klug et al, 2013).

Baina nukleotido sekuentzien bidez DNA eraldatzen da adierazpen genikoa erregulatzeko. Beraz, genoma gorputzeko zelula bakoitzean berdina den bitartean, epigenoma zelula bakoitzean espezifikoa da eta heredagarria (Klug et al, 2013).



5.Irudia: Ingurumen faktoreek mekanismo ezberdinak aktibatzen dituzte, eta hauek geneen adierazpenean edo kromatinaren egoera aldaketa eragin ditzakete. Horren ondorioz gaixotasunak pairatzeko posibilitatea emendatzen da (Baccarelli eta Bollati, 2009).

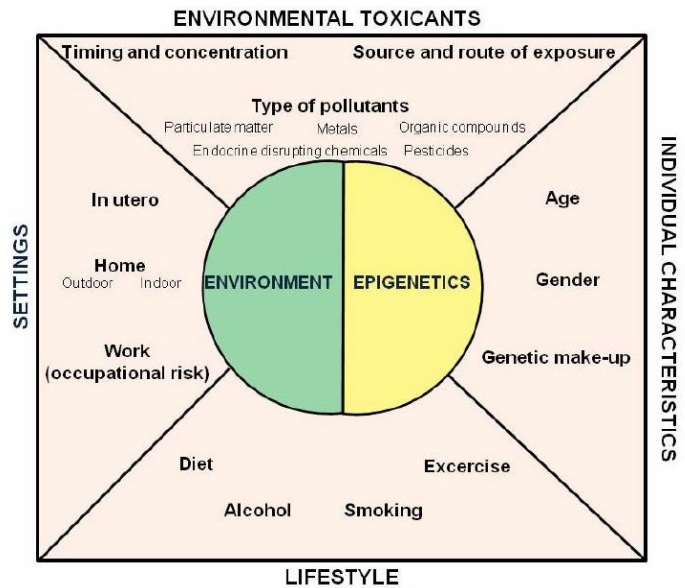
Ingurumen Epigenetika:

Inguruneak DNAREN erregulazio epigenetikoan eragina du, nahiz eta zuzenean geneetan edo beste DNA sekuentzietan aldaketarik ez sortu. Badirudi, ingurune faktoreen arabera eraldaketa epigenetikoak sorrera eta mantentzea gerta daitekeela egiaztatu da eta bai fenotipoa eta gene adieraztea moldatzea ere. Kutsatzaile kimikoak, konposatu organikoak, dietako osagaiak, mikrobioma, tabako kea, malnutrizioa, metalak, tenperatura aldaketa eta denboran zehar mantentzen diren beste faktore batzuk, nolabait estresa sorrarazten dutenek, eragina izan dezakete bizidunen garapenean, metabolismoan eta osasunean, baita hurrengo belaunaldietan (5.irudia) (Feil eta Fraga, 2012), batez ere aldaketa garapenaren funtsezko faseetan gertatzen bada (Cortessis et al, 2012).

Behin egiaztatuta inguruneak sortutako fenomenoak DNAREN metilazio eta kromotinan eragin zuzena bazeukala, ingurumen epigenetika kontzeptua jaio zen (6.Irudia). Oraindik ez dago argi zein den ugaztunetan aldaketa epigenetikoak eta inguruneak fenotipo konkretuak piztearen arteko erlazioa (Feil eta Fraga, 2012).

Ingurumen epigenetikak, ingurumen faktoreak DNA sekuentzia aldaketarik jaso gabe, geneen adierazpenean duten eragina aztertzen du batetik, eta bestetik, aldaketa horiek belaunalditan zehar nola hereda daitezkeen.

Ingurumen faktore batek denbora luzez mantenduz gero, efektu fenotipikoak izan ditzake norbanako batengan batengan, genomak aldaketarik sortu gabe. Naturan adibide ugari aurkitu ditzakegu garapen eta ugalketa fasean zehar. Euren azterketari esker, ingurumenaren mekanismoak ikertu daitezke (espezie desberdinetan, hala nola; artropodoak, landareak, ugaztunak) (Feil eta Fraga, 2012).



6.Irudia: Epigenetika eta ingurumenaren arteko erlazioa azaltzen da. Bizimodua eta ingurumen kutsatzaileen eragina norbanakoaren ezaugarri propioen eta bizitza aroaren arabera da (Alegria-Torres et al, 2011).

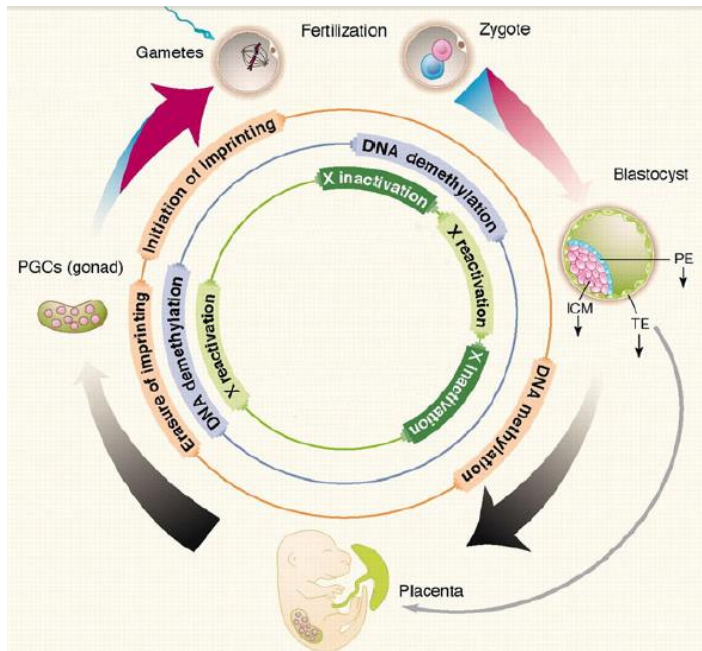
Ingurumena garapenean eta herentzia epigenetikoan

Esan bezala, ingurumenak gure DNA eta kromosomen egoera baldintzatzen du. Aldaketak, ordea, ez dira ezerezetik sortzen. Ildo horretan, gurasoengandik marka epigenetikoak hereda daitezkeela egiaztatu da. Ugaztunetan gametogenesisian zehar epigenoma globalki berrantolatzen da, baina egoera horretan aldaketak pairatzeko aukera gehiago daude.

Lehenago belaunaldiko (F1) norbanakoaren garapen enbrionarioan zehar bigarren belaunaldiko (F2) sortuak dira dagoeneko zelula germinalak, inguruneke egoeraren eraginpean egon daitezkeenak. Hori dela eta, hirugarren belaunaldira (F3) transmititutako aldaketa epigenetikoak bakarrik hartzen dira benetako herentzia epigenetiko giza. Eragin epigenetikoak gutxienez hiru belaunalditan zehar hereda daitezkeela egiaztatu da (Anway et al, 2005)

Dena den, enbrionaren garapenean zehar, bere zelula germinal primarioen genomak globalean, DNA desmetilatzen da eta kromatina berrantolatzen da, eta horri esker, herentzia epigenetikoak gertatzea saihesten da. Hala ere, genomaren hainbat sekuentzia bereziki aldagaitzak dira ugaztunen DNA metilazio berrantolaketaren aurrean (Feil eta Fraga, 2012).

Gertz et al-en(2011) lanean belaunaldi desberdinetako familiakideen arteko epigenoma alderatu nahi izan zuten. Ikerketa horien ondorioak ezin argiagoak izan ziren: antzekotasun handienak familiakide hurbilagoen artean ematen dira, eta familia zenbat eta urrunagoa izan kointzidentzia gutxiago aurkitzen dira. Halaber, antzekotasun horiek alelo espezifikoen DNA metilazioan oinarritzen direla ondorioztatu zuten (Cortessis et al, 2012).



7. Irudia: Zigotoan, enbrioi fase hasieran eta zelula germinal primarioetan ematen den DNAREN berrantolaketa behatzen da irudian. Kanpoko geziak lodiera metilazio maila adierazten duen koloreak esanahi zehatz bat duen arrosak amaren genomak irudikatzen du, urdinak, berriz, aitarena eta beltzak genomak diploidea (Cortessis et al, 2012)

berrieduna sortuz, eta halaber, trofoektodermoko zelulak hipometilatzen dira, izan ere, blastomeroaren kanpo geruzako zelulen hipometilazio horren ondorioz, geroago plazenta garatuko baita (7. irudia) (Cortessis et al, 2012).

Ondoren leinuaren espezifikazio prozesua abiarazten da, eta bigarren metilazio txandari hasiera ematen zaio. Era horretara leinuko parentaleko marka epigenetikoak desagertzen dira. Aldi berean sexu dimorfismoa hedatzen da; metilazio marka berriak DNAn zehar zabaltzean norbanakoaren sexua finkatzen da, eta azkenik, sexu espezifikoak den marka epigenetikoak ezartzen da. Emeen kasuan X kromosomaren inaktibazioa DNA metilazioaren ondorioz gertatzen da. Haurdunaldian zehar zelula espezializatu askoren diferentziazioa marka epigenetikoaren bitartez gertatzen da, eta ondorioz, organismoko egitura bereziak eratzen dira. Aldaketa horiek, ordea, kromatinaren egoeraren arabera dira (Cortessis et al, 2012).

Inguruneak duen efektu epigenetikoak ezberdina izan daiteke segun eta zein den garapen fasea, hau da, jaio aurretiko fasea edo jaio ondokoa (Feil et al, 2012).

Urteekin, metilazio patroia orokorrak norbanako bakoitzarengan emendatzen doaz, eta berdin gertatzen da biki monozigotikoekin, izan ere, haien epigenoma gero eta ezberdintasun gehiago lortzen ditu urteak joan ahala. Orokorrean genetikoki berdin-berdinak diren biki monozigotikoen epigenoman ezberdintasun txiki batzuk daude jaiotzean. Honek diskordantziak sortarazten ditu gene adierazpenean eta aldaketa horiek gero eta nabariagoak dira batez ere gizakien bizitzaren lehengo hamar urtetan. Hainbat ikerketaren arabera, aipatutako ezberdintasun horiek, gehienbat bi arrazoiengatik sortu daitezke: norbanakoaren bizimodua eta konposatu kimikoen eraginpean egotea (Cortessis et al, 2012).

Izaki zelulanitzetan zelula bakarreko zigotetik milaka zeluletako organismo berria garatzen da eta zelula horiek elkarrekin bereizten dira. Bata besterikiko fenotipo ezberdina dute, nahiz eta guztiek genomak bera izan. Desberdintzapen zelularra oso lotua dago epigenoma eta leinuaren marka epigenetiko zehatzarekin. Hau da, aipatutako berrantolaketa epigenetikoarekin.

Berrantolaketa prozesu honen barruan, ematen ematen, DNAREN metilazio maila emendatzen da leinuko parentalean. Aldi berean, zigotoaren metilazio marka galera gertatzen da enbrioiaren zatiketa zelularrean. Blastozito fasean, barneko zelulak ezberdintzen dira, ondorioz DNA konbinazio

Beste ikerketa esparru bat marka epigenetikoaren herentzia da. Esparru horretan ondoko hau aztertzen da: eragile baten ondorioak –eragile hori konposatu kimikoa dela edo beste motatakoa dela-, belaunaldi bakarrean eta bai hurrengo bietan ere pairatu daiteke, hau da, zuzenean bere eraginpean egondako belaunaldia zein hurrengo bietan (Williams, 2013). Epigenoman sortutako aldaketak bizitzan zehar desager daitezke. Garapenean zehar aldaketa ordenatuak ematen dira leinu eta ehun espezifikoaren gene espresioan, batez ere ugaztunetan. Aldaketa epigenetikoak berrezartzen dira, hurrengo belaunaldian zelula germinalen garapena eman ahal izateko. Haien artean aldaketa estokastiko asko daude eta gehienetan ez dirudi zentzu biologikorik dutenik. Izan ere, aldaketa horiek somatzen ditugunerako, aldaketak sorrarazi zituen ingurunea aldatu da. Baina jito epigenetikoan ingurumen faktoreaz gain faktore intrintsekoak ere eragina dute (Feil eta Fraga, 2012).

Jaio aurretiko eragina

Sorkuntza unetik beretik eta enbriogenesi hasieratik ematen diren aldakuntza epigenetikoak garapenean zehar anplifikatuak izaten dira eta organismoaren zati handi batean eragina dute. Aldaketa epigenetikoak helduaroan gertatzen direnean berriz, aldaketak izan dituzten zeluletara edo ehunetara mugatzen dira. Izan ere, gene eta “loci” batzuetan bizitzaren hasieran eraldatutako DNA metilazio patroiak bizitzan zehar mantentzen dira. Ordea, beste gene eta sekuentzia errepikakorretan bizitzan zehar metilazio egoera aldatzen da ingurune faktoreen arabera.

Ugaztunen epigenoman eragin handiena haurdunaldian gertatzen da, eta horrek ondorio itzelak dakartza helduaroan. Ikerketa askok aditzera ematen dute, garai hori sentikorrena dela eta ingurumenak efektu ezberdinak izan ditzakeela enbrioian eta plazentan. Hipotesi batek dio umekian ematen diren elikadura eskas edo kaltegarriaren ondoriozko erregulazio metabolikoak direla medio, hazkuntza moteldu egiten dela eta garapena kaltetu, eta horrek ezberdintasun gabe, bizitzan gaixotasun kronikoak sorrarazi ditzake.

Bigarren gerrate mundialaren amaieran egindako azterketek adierazi dute, Holandako gosetearen ondorioz, egoera metaboliko eta mental kaltegarriak gertatu zirela hurrengo belaunaldian, Holandarrek jasandako sorkuntza aurreko aldiko elikadura eskasaren erruz jakina (Feil eta Fraga, 2012). Tobi et al-ek (2009) egindako ikerketan DNAREN metilazioa patroialdaketa egonkorak identifikatu zituzten gene konkritu batzuetan: adibidez jarraian aipatzen diren hauetan: INS (Intsulina), GNAS (GNAS complex locus) eta MEG3 (maternally expressed 3).

Elementu mugikorrek epigenetikarako lanabesak:

Elementu mugikorrek edo transposonak genomaren barnean mugitu daitezke euren kokapena aldatuz. Elementu horiek sartzen diren gunearen arabera, eragina desberdina izan daiteke. Gene osoaren transkripzioa eten dezakete, genea zatikatu proteina erdia bakarrik ekoiziz edo irakurketa fasea eraldatu alelo edo proteina berri bat sortuz (Klug et al, 2013). Sekuentzia hauek kopiaketa edo itsaspen mekanismoaren bitartez sortzen dira, eta hori gertatzeko moduaren arabera, mota ezberdineko transposonak sortzen dira: bakunak kontserbakorrak eta eretrotransposonak. Lehenengo kasuan, leku bateko sekuentzia kopiatzen da beste leku batean itsasteko, eta jatorrizkoa galtzen da; eta bigarrenaren kasuan,

jatorrizko sekuentzia mantentzen da. Erretrotransposonak, berriz, erretrotransposizio bidez mugitzen dira alderantzizko transkriptasa eta RNA erabiliz (Brooker, 2012).

DNA sekuentzia gehigarriek osagarritasunean eragiten dute eta inbertsioak, translokazioak eta kate bikoitzaren apurketa eragin ditzakete. Horrek eragin zuzena du kromosomen egonkortasunean. Epigenetikak, bere aldetik, heterokromatinaren metilazioaren bidez egonkortasuna emendatu dezake eta horrek translokazio moduko gertaerak ekiditen ditu (Klung et al, 2013).

Giza genomaren % 50 elementu mugikorrez osatua dago, oso ugariak baitira genoma handia duten animalia edo bizidunetan. Oraindik ez dago erabat argi zein den sekuentzia hauen funtzio zehatza, hala ere, egiaztatu egin da, sekuentzia hauetatik abiatuta hainbat gene eboluzionatu zirela. Beraz, nola edo hala, genoma moldatzen eta berreraikitzen laguntzen dute (Klung et al, 2013). Giza genomaren elementu ugariak LINE eta SINEak dira, batera genomaren % 30a betetzen dutenak. Transposon metilatuenak, berriz, Alu eta LINE-1 izenekoak dira. Hauek askotan genoma osoaren metilazioa neurtzeko erabiliak izan dira. Azkenean, genomaren hipermetilazioa zein hipometilazioa kromosomaren egonkortasunaren galerarekin erlazionatu dira (Baccarelli eta Bollati, 2009).

LAN HONETAN ERABILITAKO MATERIALA ETA METODOAK

Lan bibliografikoa den heinean, 2014ko uztailean arte argitaratutako hainbat artikulutan jasotako informazioa bildu da. Horretarako bi bilatzaile erabili dira. Batetik, artikuluko zientifiko gehienak aurkitu eta eskuratu ahal izateko, "National Center for Biotechnology Information" webguneko (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) Pubmed-eko datu basea erabili izan da. Beste, artikuluko zientifikoak eta bestelako interneteko iturriak bilatzeko Google Akademikoa kontsultatu da. Gainera kontzeptu orokorrak definitzeko UPV/EHU unibertsitateko Leioako liburutegitik hartutako hainbat liburu ere baliatu da.

Informazioa argiro ikusarazteko hiru taula prestatu dira. Bertan, eragile ezberdinek gene edo sekuentzia konkretuetan duten eragina erakusten da, beti ere, zenbait ikerketaren emaitzei erreparatuta. Horretarako, lehen esan bezala, artikuluko zientifikoak ezezik, geneen inguruko informazioa gehitzeko, "National Center for Biotechnology Information" webguneko (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>) Gene datu basea eta HGNC (HUGO gene nomenclature Committee) (<http://www.genenames.org/>) webgunea ere kontsultatu dira.

EMAITZAK

Eragileak eta eragindako aldaketa epigenetikoak

Munduko gaixotasunen % 24 ingurunearen eraginaren ondorioz sortuak dira. Ildo horretan, gizakiaren osasuna mehatxatu egiten duten ingurumen faktoreen artean, ezin konta ahala kutsatzaile daude. Ingurumen zientziak ezinbestekoak dira inguruneak giza-osasunean duen eragina ezagutzeko. Urtero, gizakiok milaka konposatu kimiko artifizial berri sortzen ditugu, eta horietatik oso gutxi aztertzen dira. Orain arte, DNA sekuentzian duten eragina baino ez da aztertu; gaur egun, berriz, jakin badakigu euren eragina askoz zabalagoa dela.

Konposatuen eraginpean DNAn mutazioak sortzeko arriskua, balorazioa eta prebentzioa garrantzitsuak dira. Orain arte, agente kimikoek DNaren sekuentziaren aldaketan betetzen duten zeregina aztertu da; aldaketak, ordea, ez dira DNA sekuentzian soilik gertatzen. Epigenetikaren bitartez egiaztatzen ari da eragina uste baino handiagoa dela, ez baita beharrezkoa nukleotido sekuentzia aldatzea geneen adierazpena moldatu ahal izateko (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Ingurumen faktore batzuen ezohiko aldaketak bide epigenetikoekin erlazionatu dira, konposatuen toxikotasunaren arabera. Epigenetikaren ezaugarriak direla-eta, ez da batere erraza ingurumena, epigenetika eta gaixotasunen arteko arramena definitzea. Gertatzen diren ezohikoa aldaketa txikiak dira, metatu egiten dira eta denboran zehar luzatu egiten dira (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Jarraian, eragin epigenetikoak duten hainbat eragile aipatuko dira, lan honetan, bost talde nagusitan sailkatuta; dieta, egunerako jarduera, alkohola eta tabakoa, metalak eta azkenengoz zenbait ingurune kutsatzaile. Sailkapen honek Alegría-Torres eta laguntzaileek, (2011) egindako lana hartzen du oinarri.

1. Dieta

Faktore kutsatzaileak ez dira bizidunengan eragin epigenetikoak izan ditzaketen bakarrak, ildo horretan, ez dago zalantzarik **elikadurak** sekulako garrantzia daukala. IGF2 genearen aldaketa epigenetikoak dokumentatuak izan dira bigarren gerrate mundialean gosetea pairatu zuten pertsonengan. Hortaz, egiaztatu da, kaloria falta zela-eta, CpG irlen metilazioa nabaria zela eta kolon-ondohesteko minbizia pairatzeko probabilitateak nabarmenki igo zirela. Ondorio horiek batez ere nerabezaroan edo gaztaroan gertatu ziren eta eragin handiena jaio aurretiko fasean eta haurdunaldian (8.irudia)(Cortessis et al, 2012).

Aitzitik, gantz poliasegabeetan aberatsa den dieta batek erradikal aske mutagenikoak sor ditzake, hau da, estres oxidatiboa, jakina, aldaketa epigenetikoekin estu lotuta dagoen faktore bat. Fruitu eta barazki ugariz osaturiko dieta duten pertsonengan antioxidatzaile natural gehiago lortzen dira, eta ondorioz minbiziaren aurreko babesa handiagoa da (Alegría-Torres et al, 2011).

MikroRNAk RNA ez kodetzaile zati oso txikiak dira, eta proteinen kodetzaileak diren geneak erregulatu ditzakete, horretarako bi prozesu abiarazita: itzulpenaren etetea edo mRNA desorekatzea. Azken ikerketen arabera, elikagaien bitartez kontsumitutako miRNA exogenoren bitartez, proteinak epigenetikoki erregulatuak dira. Gizakiarengan eta beste ugaztunengan landareen miRNA aurkitu izan da. Zhang eta laguntzaileek (2012) landare baten MIR168a miRNA erabilia ugaztunetan in vivo egindako azterketa batek egiaztatu du, miRNA horrek LDLRAP1 genearen adierazpen maila jaitsiarazi dezakeela. Ikerketa lerro horrek, ikustarazten du, kontrolpeko dieta baten bidez giza gaixotasunak pairatzeko probabilitatea jaitsi genezakeela etorkizunean (Cortessis et al, 2012).

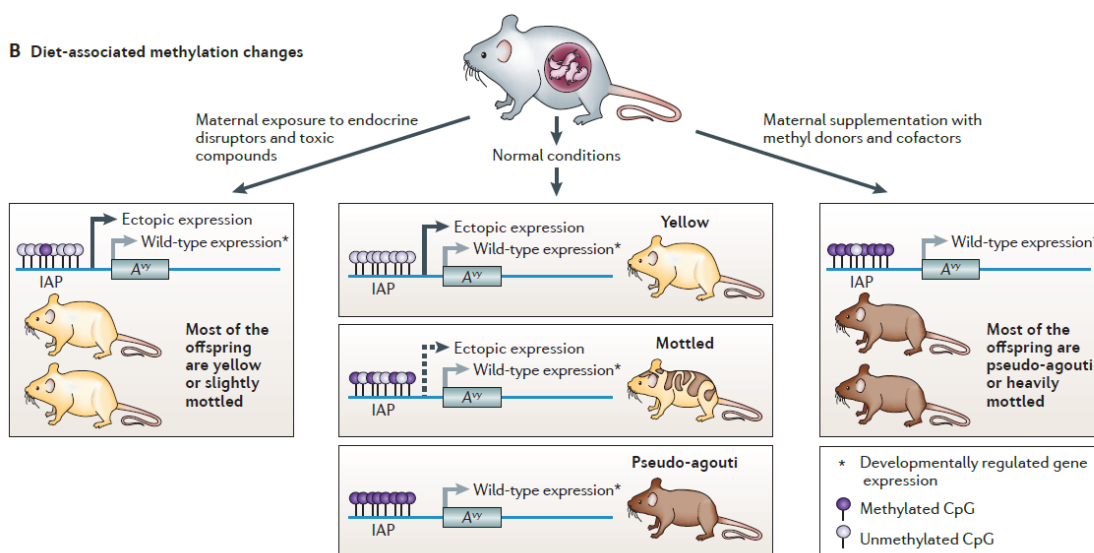
Elikagaien artean batik bat garrantzitsuak dira honako hauek, Epigenoman duten eraginarengatik: polifenolak selenioa azido folikoa (B9 bitamina izenez ezaguna) eta B12 bitamina.

Polifenolak konposatu naturalen familia zabala da, eta zehazki, lamdare jatorri duten elikagaietan aurkitzen da. Minbizi zeluletan in vitro egindako ikerketeta baten arabera, polifenolak geneen jardueran edo adierazpenean aldaketak sortzen ditu eta ondorioz, metilazio aberranteak desagerazten ditu. Halaber, badirudi polifenolak, DNA metiltransferasen jarduera alda dezakeela, eta bai histona azetilasena (HATs) eta histonen deazetilazena ere (HDACs) (Link et al, 2010).

Selenioak DNA eta histonak epigenetikoki eralda ditzake, geneak isiltzeko. Gero argiago dago, selenioak eragin antikartzinogenoa izan dezakeela. DNMT entzimaren adierazpena inhihi dezake, eta ondorioz, DNAREN metilazioa ekidin. Antzaenez, selenio urriko dieta duten animaliek DNA hipermetilazio indize altuagoa dute. Keshan gaixotasun arraroa kardiomiopatia bat da, eta emakume gazteei eta haurrei eragiten die. Selenio faltaren ondorioz sortzen den ICAM-1 genearen hipometilazioak eragiten du aipatutako gaixotasuna (Alegria-Torres et al, 2011; Yang et al 2014).

Folato eta bitaminen kontsumoa. Azido folikoa eta B12 bitamina beharrezkoak dira metionina eta SAM entzimaren sintesia burutzeko eta zeregin garrantzitsua daukate DNAREN metabolismoan. MiRNAREN erregulazio okerra kartzinogenesi hepatozelularrekin lotzen da. Hortaz, badirudi folatoa erregulazio oker hori zuzentzeko gai dela, eta horretarako metilo talde kantitatea emendatzen duelarik(Alegria-Torres et al, 2011).

Proteinen kontsumoa, eta bai azido folikoarena, oso garrantzitsua da haurdunaldian eta jaioberriengan. Proteinen faltak gene batzuen promotoreen hipometilazioa sorrarazi dezake eta bai genearen gain-adierazpena ere. Lan honetako 3. Taulan, proteinak PPAR eta GR1 geneetan duten eragina aztertzen da (Burge et al, 2007).



8.Irudia: Dietaren arabera arratoietan ematen den metilazio patroia aldaketak irudikatzen da (Feil eta Fraga, 2012).

Homozisteina sufredun aminoazido bat da eta funtzio garrantzitsua betetzen du metilo taldeen transferentzian. Entzimen inibitzailea den eina DNAREN metilazioa katalizatzen du. Beraz, metilazio prozesua eragozten du. Hortaz, zenbait eta homozisteina gehiago izan odolean, gero eta baxuagoa izango da DNAREN metilazio maila (Stefanska et al, 2012).

Betaina landareetan agertzen den konposatu organikoa da eta, karbono bakarreko metabolismoan parte hartzen du. Arratoien dietan betaina emendatzean hainbat generen promotoreen metilazio egoera aldatzen da. Izan ere, kasu batzuetan promotorea hipermetilatu egiten eta besteetan hipometilatu (Anderson et al, 2013).

Gantz azidoak oso garrantzitsuak dira jaiotze aurretiko garaian, hala garapenerako nola burmuinaren funtzioak bete ahal izateko ere. Amak kontsumitzen dituen mikroelikagaien ondorioz, gantz azidoen metabolismoa alda daiteke. Hala ere, mikroelikagai horien eskasiaren aurrean, omega 3 gantz azidoen kontsumoa emendatzen bada, geneen metilazio patroia aldaketa indargabetu daiteke (Sable et al, 2013).

2. Eguneroko jarduera

Eguneroko bizimoduak eta ohiturek eragina izan dezakete gure epigenoman. Hortaz bigarren talde honetan azaltzen diren eragileak lau dira: gizentasuna, jarduera fisikoa, estres psikologikoa eta txandakako lana (Alegria-Torres et al, 2011).

Gizentasuna zenbait faktoreen elkarreraginez sortzen den arren, gero eta argiago dago genetikak berak edo bizitza sendentarioak ezezik, mekanismo epigenetikoek ere gizentasuna eragiten dutela. Elekagai batzuek DNAREN metilazioa eragin dezakete gene jakinetan eta horiek, beren aldetik, gizentasuna garatzen lagun dezakete. Horietako batzuk dira FGF2 eta PTEN geneak (Campión et al, 2009).

Jarduera fisikoa LINE sekuentzia erreplikakorretan gertatzen den odol periferikoaren linfozitoen metilazio maila altuagoarekin lotu da. Metilazio maila txikiagoa denean, hantura eta kromosomen desegonkortasuna pairatzeko arrisku handiago dago (Alegria - Torres et al, 2011).

Estres psikologiko pean bizi diren pertsonak, batez ere garapen hasieran eta bizitzaren amaieran, sentikorra goak dira ingurumeneko kutsatzaileen aurrean (Alegria-Torres et al, 2011).

Txandakako lanaren arabera, erritmo zirkadianoaren aldaketa gertatzen da eta eragin negatiboak ditu norbanakoaren epigenoman. CLOCK geneak erritmo zirkadianoa kontrolatzen du, eta barne-erritmoa ingurunearekin sinkronizatzen du argitasun edo iluntasun zikloaren arabera. Ikerketa batek erakutsi du gaur egiten duten pertsonen artean, Alu elementu aldaketa eta gene zehatzen metilazioa gertatzen dela (Alegria-Torres et al, 2011).

3. Alkohola eta tabakoa:

Bi eragile hauek gure osasunean izan ditzaketen ondorioak arras ezagunak diren arren, gaur egun, gure ondorengoetan izan dezaketen eragin epigenetikoak ere aztertzen hasi da.

Tabakoaren kasuan, bere kalteak zeintzuk diren ezagutzen badira ere, epigenoman ere aldaketak sorrazten dituela dakigu gaur egun. Haurdunaldian zehar, tabako kearen eraginpean dagoen umekiarengan bi ondorio atzeman dira: sekuentzia erreplikakorren metilazio tasa baxuare eta gene jakin batzuen (AXL, PTPRO) gainmetilazioa. Biriki minbizia

pairatzen duten helduen kasuan, p16, MGMT eta DAPK geneen DNAREN metilazio maila emendatzen da, erretzaile izandako denbora arabera eta kontsumitutako kantitatearen arabera. Erretzaileengan, F2RL3 genea hipometilatua egotearen ondorioz, gaixotasun kardiobaskularrengatiko heriotza tasa igotzen da (Cortessis et al, 2012).

Alkoholaren kontsumoa. Alkoholak, berez konposatu mutagenikoa ez den arren, kokartzinogeno moduan lan egiten du. Dieta eta minbizia lotzen dituen ikerketa batek ondorioztatu du, folato eta alkohol kontsumoak metilazio aldaketak sorrarazten dituela dituela gene tumore supresoreen promotoreetan eta DNA zuzenketa geneetan ere (Alegria-Torres et al, 2011).

4. Metalak:

Ikerketa desberdinetan, DNAREN metilazioa eta ingurunekeo metalen metaketaren arteko erlazioa egiaztatu da. Metal horietako batzuk nikela, kadmioa eta batez ere artsenikoa dira. Metalek estres oxidatzailea igotzen dute zeluletan eta DNA oxidatzailean kalteak egotea eragin dezake metiltransferasak DNAREkin modu egokian ez elkarreragin (Baccarelli eta Bollati, 2009). Horrez gain, jaio aurretik metal horien eraginpean egon diren norbanakoen kasuan hipometilazio nabaria behatu da zilborresteko zeluletan, LINE1 eta Alu elementuetan zehazki.

Kadmioa konposatu kartzinogenoa da eta gaixotasun kardiobaskularrak eragin ditzake. Mutagenesi maila nahiko txikia da. Mekanismo abiarazteko, ROS eta DNAREN metilazio patroia aldaketa gertatu behar da. Kadmioak halaber, DNA metilazioa inhibititu dezake protoonkogenetan. Era horretara, onkogeneen adierazpena areagotu egiten da, eta zelulen proliferazioa bultzatu (Baccarelli eta Bollati, 2009; Takiguchi et al, 2003).

Artsenikoa kartzinogeno bat da. Detoxifikazioa gertatzeko artseniko inorganikoa SAM entzima baliatuz metilatzen da. DNA metiltransferasek ere SAM erabiltzen dute metil taldea lortzeko. Horrek adierazten digu, DNAREN metilazioa artsenikoaren efektu kartzinogenoetako bat dela. Badirudi, konposatu hau gene espezifikoaren hipermetilazioarekin zein DNA osoaren hipometilazioarekin zerikusia baduela (Baccarelli eta Bollati, 2009). Indian egindako ikerketa baten arabera, baliteke bertako populazioak edaten zuen uraren artseniko kontzentrazioak nolabaiteko lotura izatea bertako populazioaren p53 eta p16 geneen promotoreak hipermetilatuak egotearekin. In vitro egindako ikerketa batek argitara eman du artsenikoak DNAtik metiltaldea askatzea lortzen duela, hipometilazioa eraginez (Alegria-Torres et al, 2011).

Nikela konposatu kartzinogenoa izateaz gain, gaixotasun kardiorespiratorioak eragin ditzake. Nikela DNA interakzioetan magnesioa ordezkatu dezakeela uste da gaur egun. Ikerketa ezberdinek adierazten dute Nikelak histonetan aldaketak sorrarazi ditzakeela. Horretarako dioxigenasa edo histona azetilasaren (HATs) inaktibazioa gertatzen da aurrena, jarraian, gene genomikoaren kondentzazioa, eta azkenik, metilazioa. Gertaera hauei esker heterokromatinaren eraketa abiarazten da. NiCl₂ konposatuak histonen azetilazioa maila jeltziazten du, H3K9ren metilazioa eta H2A zein H2B ubikitinazioa emendatzen du (Baccarelli eta Bollati, 2009). Nikelak odol

periferikoaren zelula mononuklearren 2756 geneen adierazpenean eragina, eta gene horietako askok kartzinogenesi eta immune-sistemaren kontrolaren bidezidorretan parte hartzen dute (Brocato eta Costa, 2014).

Kromoa biriki minbiziarekin lotzen da; bide epigenetikoak, berriz, ez da ezagutzen. Antza denez, kromoaren eraginpean egoteak, p16 genearen hipermetilazioa eragin dezakeela biriki ehunen zeluletan. Halaber, egiaztatu da, kromoak in vitro H3ren fosforilazioa eta trimetilazio jeitziarazten duela eta H3 eta H4ren azetilazio markak ere gutxitzen dituela (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Metilmerkurioa ingurunekeo kutsatzaile eta eragile neurotoxikoa da. Itsasoko elikagaietan maila altuetan aurki daiteke. Ikerketa baten arabera, luzaroan metilmerkurioaren eraginpean egondako saguen kasuan, aldaketak gertatzen dira haien ikaste prozesuan zein portaeran (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Beruna. Umeki garaian berunaren eraginpean egoteak lotura du garapen fisiko eta kognitibo desegokiarekin. Aipatutako garai horretan sortzen den DNA metilazioaren erruz, areagotu egiten da bizitza osoan zehar hainbat gaixotasun pairatzeko aukera. Norbanakoak bizitza osoan zehar hainbat gaixotasun pairatzeko erraztasun handiagoa hainbat gaixotasun aurrean sentikortasunaren emendapena ematen dela ikusi da (Pilsner et al, 2009).

5. Ingurune kutsatzaileak:

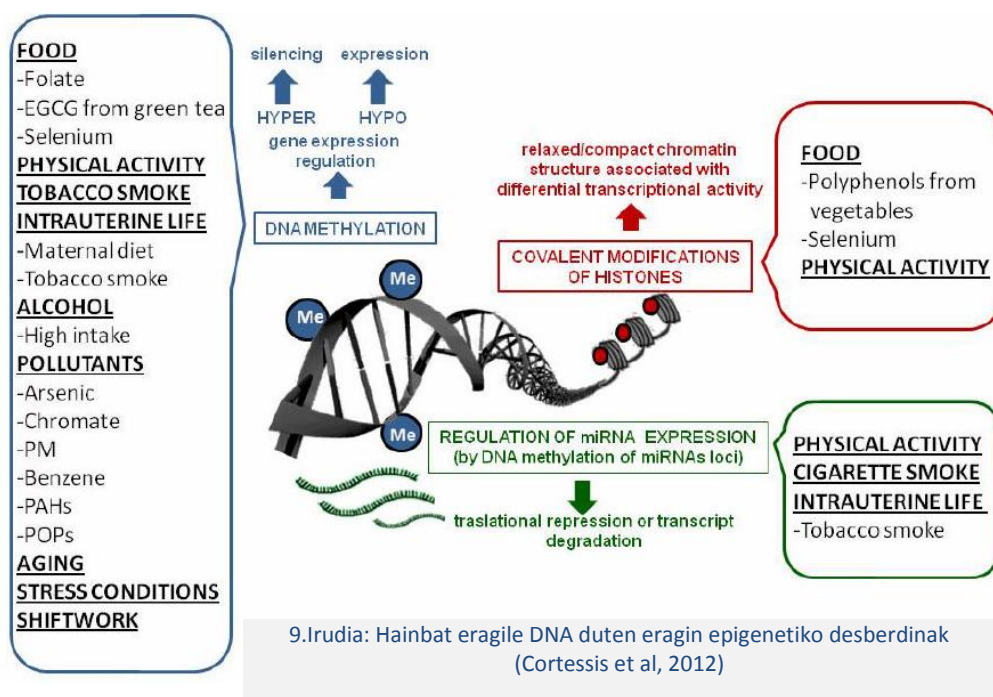
Aireko kutsadura. Materiadun partikulei (PM, particulate matter) eraginpean egoteak lotura zuzena dugaixotasun kardiorespiratorioekin eta biriki minbiziarekin (Baccarelli eta Bollati, 2009). Aireko hainbat produktuk eta baita miRNAREN erregulazioak DNAREN metilazioa martxan jartzen dute. Aho zeluletako PM maila leukozitoetako Alu eta LINE1 elementuen hipometilazioarekin lotu da. Nitrogeno oxidoaren ekoizpenean parte hartzen duen NOS2 izeneko genean ere, metilazioa eragin dezakete PMek. Zenbait ikerketaren emaitzen argitara, hirietan bizi diren pertsonengan FOXP3 generen metilazio maila handiagoa da eurengan metatzen den PM eta ozono maila direla-eta. Froga gutxi batzuek erakusten dute, aireko kutsadurak miRNAREN adierazpen aldaketekin zerikusia baduela. Horrek, ondorioak ditu hainbat miRNAREN prozesaketa egiten duten geneen aleloetan (Cortessis et al, 2012; Alegria-Torres et al, 2011)

Bentzenoa. Hainbat ikerketaren arabera, luzaroan kutsatzaile honen eraginpean egotea erlazonaturik egon liteke leuzemia mieloidea pairatzeko arriskuarekin. Prozesu hori bestalde, DNA hipometilazio orokorra eta gene espezifikoen hipermetilazio bidez gerta liteke (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Bisfenol A (BPA, Bisphenol A). Kutsatzaile hau egunero erabiltzen ditugun hainbat produktutan dagoen konposatu organikoa da. Esate baterako zenbait elikagaitan, botiletan edo hortzetako pastan aurki daiteke, askotan plastiko moduan. Propietate estrogenikoak ditu eta sistema endokrinoaren desoreka eragiten du. Arratoietan egindako hainbat probaren arabera, badirudi amak elikagaien bitartez bereganatutako azido folikoa, metil taldeen emalea dena, desagertu litekeela produktu honek haurdunaldian zehar izandako eragin kaltegarrien ondorioz (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Trikloroetileno(TCE), azido diklorazetikoa(DCA) eta azido trikloroazetikoa (TCA) . Ingurunekeo kutsatzaileak dira eta peroxisomen ugalketa zein sagu gibelesko kartzinogenesisia sorrarazi ditzakete. C-jun eta c-myc geneen promotoreko sekuentzian metilazioa maila txikitzen dute eta, ondorioz, konposatu hauen eraginpean egonez gero, mRNA eta proteina kopuru handiak agertu daitezke (Baccarelli eta Bollati, 2009).

Kutsadura organiko iraunkorra (POP, Persistent organic pollutants). Honen barruan, mekanismo epigenetikoak oztopatzen dituzten hainbat konposatu izaten dira. Hortaz, munduko POP maila altuenetako bat duen Inuit-en populazioa ikertu ondoren, DNA metilazioarekin alderantzizko korrelazioa dagoela ikusi da (Alegria-Torres et al, 2011; Rusiecki et al, 2008).



Aipatutako kutsatzaileek DNAREN metilazioan duten eragina luze aztertu bada ere, konposatu horiek histonetan edo RNA ez kodetzailean duten eragina, berriz, ez da neurri berean ikertu (Bollati eta Baccarelli, 2010).

Gainera, egindako era horretako proba gehienak arratoietan eta beste ugaztun batzuetan egin dira, hau da, gutxi batzuk dira gizakiengan egindakoak (Baccarelli eta Bollati, 2009). Beraz, ikusteko dago oraindik, animalien kasuan izandako emaitza epigenetiko horiek gizakiengan ere baliagarriak diren ala ez (Bollati eta Baccarelli, 2010).

Eragileek sorrarazitako aldaketa epigenetikoak neurtzeko metodo batzuk

Ingurunekeo eragileek gure gorputzean sortzen dituzten aldaketak bi modutan aztertu ditzakegu. Batetik, funtzio jakin bat betetzen duen genean eragile batek sorrarazten duen metilazioarekin erlazionatuz, edo, bestetik, DNA globalean eragiten dituen aldaketak aztertuz. Bigarren aukera aldaketak neurtzeko sekuentzia errepikakorretan oinarritzen da. Lan honetan laburtutako hiru taula aurkezten dira. Eranskinetan, taulok osorik daude ikusgai geneen funtzioa agertzen delarik (eranskinetan, taulok osorik daude ikusgai). Lehenengoan eragile

desberdinek gene zehatzetan duten eragina erakusten da, eta horretarako, hainbat ikerketetako emaitzak jaso dira. Bigarrenean, berriz, eragileek sekuentzia errepikakorretan edo DNA globalean duten eragina laburtzen da. Azkenengoz, hirugarren taulan, jaioaurretiko garaiko faktore eragileek gene eta sekuentzia errepikakorretan duten eragina erakusten da.

Geneak aztertzea askoz errazagoa izaten da, euren funtzio konkretua zein den jadanik ezagutzen delako. Horri esker, eragin epigenetikoak dituen ondorio zuzenak ezagutu ditzakegu. Sekuentzia errepikakorrekin, berriz, zailagoa izan daiteke, informazio hori ez daukagulako. Hala ere, markatzaile modura erabilita, DNAREN metilazio egoera orokorra ezagutzea baimentzen digute.

HPLC: “High performance liquid chromatography” teknika garatu izan da, urrezko metodo estandarra izenarekin ezagutzen dena. Orain arte ez da asko garatu, hori dela-eta, tresneria lortzea garestia da. Gainera, DNA kantitate handiak behar dira, eta burutu beharreko protokoloa oso zehatza da. Hala ere, oso erraz errepika daitekeen metodoa da, eta beraren bitartez, kuantifikazio zehatza lor daiteke.

DNA-ren liseriketa osoa burutu ondoren, nukleotidoak tamainaren arabera banatzen dira kromatografia bidez. Horrela, zitosina eta metil-zitosina kopuruak ezagutu daitezke.

Pirosekuentziak: LINE-1 edo Alu sekuentziak aztertzeko eta metilatutako zitosinak kuantifikatzeko erabiltzen da. Sekuentziak bisfosfatorekin tratatzen dira, zitosinak urazilo bilakatzeko, eta ondoren, PCR bidez, kate osagarriak lortzen ditugu. Uraziloa zegoen lekuan timina kokatzen da. Amaieran zitosina/timina ratioa neurtzen da. Azkenik, metilatutako zitosinak baino ez dira geldituko. Beraz, intereseko sekuentzian, LINE edo Alu-en metilazio maila kuantifikatzen da, eta ondoren, DNA globalarena estimatzen da.

LUMA: Teknika honetan, CCGG sekuentzia ezagutzen duten bi errestrizio-entzima erabiltzen dira: Msp I eta Hpa II. Mozketa sekuentziaren metilazio egoeraren arabera izango da, eta ondorioz, tamaina desberdinetako sekuentzia lortzen da. Amaieran, Hpa II/ Msp I ratioa pirosekuentziak bidez kuantifikatzen da. Datu hori metilazio egoeraren alderantzizko proportzionala izango da.

Azkeneko bi teknika hauetan PCRA baliatzen da, aztertu nahi diren sekuentziak amplifikatzeko. HPLCekin alderatua, bi metodo horiek merkeagoak dira, eta euren garatu ahal izateko, material gutxiago behar da. Dena den, aintzat hartu behar da, bi metodo horien bitartez sekuentzia guztiak osorik aztertu beharrean, zati batzuk baino ez direla aztertzen, izan ere lortutako emaitzen estrapolazioa egiten baita, nolabaiteko estimazioa lortzeko. DNA globala aztertu nahi badugu, berriz, bide hori ez da horren fidagarria izango, baina aldi berean, zuzeneko teknikaren bidez lortu ez direnak lortzeko aukera gehiago eskeintzen dizkigu. Akordio emaitzak lortu ahal izateko, HPLC da probarik egokiena (Lisanti et al, 2013).

1. **Taula:** Eragile desberdinek gene konkretuetan duten eragin epigenetikoaz aztertzen duen taula laburtua ikerlari desberdinek egindako ikerketetatik abiatuta.

Eragilea	Gene kandidatoa	Eragilearen ondorioa	Erreferentzia bibliografikoa
Dieta			
Polifenola	HAT, DNMT eta HDAC	Entzimaren inhibizioa eragiten du histonen hiperazetilazioa ekidinez.	Link et al, 2010
Selenioa	DNMT	DNA metiltransferasaren adierazpena txikitzen du. Adierazpena eta aktibitatea guztiz eten daiteke.	Yang et al, 2014
Folato eta bitamina B12	CDKN2A	Kontsumoa gehiegizkoa denean, gene tumore supresoreen hipermetilazioa eragiten du.	Campión et al, 2009
Eguneko aktibitatea			
Gizentasuna	FGF2 eta PTEN	Promotorearen hipermetilazioa gertatzen da CpG irlen kantitate handia dela-eta. Genearen errepresioa gertatzen da.	Campión et al, 2009
Tabakoa eta alkohola			
Tabakoa	p16, MGMT eta DAPK	DNAREN hipermetilazioaren ondorioz, geneen isilpena gertatzen da. Biriki minbiziarekin erlazionatua.	Liu et al, 2010
Alkohola	APC, CDKN2A, MLH1 eta RASSF1A	Metilazio patroia aldatzea eta DNA zuzenketa sisteman akatsak sortzen dira.	Alegri-Torres et al, 2012; Van Engeland et al, 2003
Metalak			
Kadmioa	DNMT eta p53	Epe laburrean DNA hipometilazioa eragiten du. Epe luzeko eraginpean egon ondoren DNAREN hipermetilazioa eta DNMTren aktibitatea emendatzen da.	Takiguchi et al, 2003
Arsenikoa	p53 eta p16	Gene tumore supresorearen hipermetilazioa eta DNA osoaren hipometilazioa gertatzen da.	Alegri-Torres et al, 2012; Baccarelli eta Bollati, 2009
	VCAM-1 eta ICAM-1	Genearen metilazioak atxikidura molekulen sintesia ekidin eta zelulen apoptosia bultzatu dezake.	Baccarelli eta Ghosh, 2012
Nikel	GPT eta MGMT	Hipermetilazioa gertatzen da eta genearen inaktibazioa eragiten du	Martinez-Zamudio eta Ha, 2011; Sun et al, 2013
Kromoa	H3	Histonaren fosforilazio, trimetilazioa eta azetilazio markak eragiten ditu. RNA polimerasa II inhibitzen du eta hainbat geneen transkripzio egoera aldatzen du.	Schnekenburger et al, 2007
Metilmerkurioa	BDNF	Epe luzerako kromatinaren errepresioa eragiten du BDNF genearen promotore gunean, DNA hipermetilazioa eta H3K27 trimetilazioa bidez.	Onishchenko et al, 2008
Ingurune kutsatzaileak			
Airearen Kutsadura (PM)	TF3	Promotorearen hipometilazioa genearen gainadierazpena eta odoleko koagulazioa eragiten du.	Baccarelli eta Ghosh, 2012
Bentzeno	CDKN2B eta MAGE-1	Hipermetilazioa gene supresorearen isilpena sortzen du.	Bollati et al, 2007
TCE, DCA, TCA	c-jun eta c-myc	Promotoreen metilazioa txikitu eta mRNAen maila emendatzen dute.	Tao et al, 1999
PAH	p53, HIC1 eta IL-6	Gene promotoreen metilazio patroia aldatzea eta ziklo zelularrean eragina du	Pavanello et al, 2009
Bisfenol A	PDE4D	Gene promotorearen hipometilazioaren ondorioz, pubertaroan ez da AMPz-koaren degradazioa ematen.	Takiguchi et al, 2004

2. **Taula:** Eragile desberdinek **jaio ondoren eta bizitzan zehar**, DNA globalaren metilazio egoeran duten eragina ikusteko taula laburtua.

Eragilea	Elementu genikoa	Eragilearen ondorioa	Erreferentzia bibliografikoa
Dieta			
Selenioa	DNA	DNA osoaren hipometilazioa eragiten du.	Alegria-Torres et al, 2011
Polifenolak (EGCG)	DNA	CpG irlen metilazio aberrantea ekiditen du.	Qin et al, 2009
Folatoa	miRNA	Kartzinogenesi hepatozelularra eragiten duen miRNA ez-ohiko adierazpena erregulatzen du.	Ross et al, 2008
Bitaminak	LINE-1	Erlazio zuzena aurkitu da odoleko plasman A bitaminaren kontzentrazio altuaren eta LINE-1 sekuentziaren metilazio baxuen artean.	Peng et al, 2013
Eguneko aktibitatea			
Gizentasuna	Alu/SAT-2	Gizentasuna eta gaixotasun kardiobaskularrak sortzen laguntzen dituzte. Odol periferikoaren zelulen DNAREN hipermetilazioarekin positiboki erlazionatzen da	Kim et al, 2010
Ariketa fisikoa	LINE-1	Odol linfzitoen LINE-1-en hipermetilazio ematen da eta bizi esperantza luzeagoarekin erlazionatzen da. Sekuentzia hauen hipometilazioa kromosomen desorekarekin erlazionatzen da.	Zhang et al, 2011
Gaueko lan txanda	Alu	Odol zelulen DNAREN hipermetilazioa sortaraz dezake.	Bollati et al, 2010
Tabako eta Alkohola			
Alkohola	LINE-1	LINE-1en hipometilazioa eragiten du, eta urdaileko minbizia faboratzen du.	Hou eta al, 2010
Tabakoa	LINE-1	Odol zelulen DNAREN LINE sekuentzien hipermetilazioa gertatzen da.	Cordero et al, 2013
Metalak			
Artsenikoa	DNA osoa aztertu	Odol zeluletako DNAREN hipermetilazioa eraginten du.	Majumdar et al, 2010
Nikel	DNA osoa aztertu	DNAREN metilazioa kodetzen du <i>de novo</i> , gehienetan hipermetilazioa ematen da	Baccarelli eta Bollati, 2009
Beruna	LINE1	DNA metilazio globala txikitzen da belauneko hezurreen berunaren esposizioaren ondorioz	Wright et al, 2009
Ingurune kutsatzaileak			
Airearen Kutsadura (BC**)	Elementu errepikakorrak	Odoleko leukozitoen DNAn, sekuentzia errepikakorren hipometilazioaren ondorioz urdail minbizia izateko erraztasuna garatzen da.	Hou eta al, 2010
	LINE-1	Denbora luzeko esposizioa LINE-1 metilazio patroia aldatzen eragiten du.	Tarantini eta al, 2009
Bentzenoa	LINE-1/ Alu	Odol periferikoaren zelulen DNAREN hipometilazioa globala ematen da. Sekuentzi hauen desmetilazioa mieloma multiplea izateko arriskuarekin erlazionatzen da.	Baccarelli eta Ghosh, 2012
PAH	LINE-1/Alu	Metilazio patroien aldatzea eragiten du.	Pavanello et al, 2009
POP	Alu	Metilazio patroia aldatzea Alu sekuentzia errepikakorretan.	Rusiecki et al, 2008

3. Taula: Eragile desberdinek jaio aurretik duten eragina aztertzen da geneak zein elementu genikoak begiratzuz egindako taularen laburpena.

Eragilea	Gene kandidatoa/ Elementu genikoa	Eragilearen ondorioa	Erreferentzia bibliografikoa
Dieta			
Selenio defizientzia	TLR2 eta ICAM-1	Keshan gaixotasunarekin erlazionatzen da selenio eskasia. Hipometilazioa ematen da genean promotorearen CpG irletan, ondorioz genearen adierazpena emendatzen da	Yang et al, 2014
Folato eta Bitamina B12	DNA genomikoa	Gehiegizko folato kontsumoa eta bitamina B12-ren urritasun-aurrean plazentako zelulen DNA metilazio globala baxuagoa da. Egoera berdinean omega 3 gantz azidoak dietan gehitzen badira DNA globalaren metilazio egoera kontroleko maila berreskuratzen du.	Kulkarni et al, 2011
Homozisteina	LINE1	Haurdunaldian dauden emakumeen odoleko zelulen DNA globala eta homozisteina kontzentrazioa alderantziz lotuta daude.	Cortesis et al, 2013
Omega 3 gantz azidoak	BDNF eta CREB	Mikroelikagaien kontsumoa desorekatua denean metilazio patroia aldaketa ekiditen du. Omega 3 gantz azidoaren kantitatea dietan emendatzean umekiaren burmuinaren garapenean eragiten duten hainbat geneen adierazpena hobetzen du.	Sable et al, 2013
Proteinen kontsumoa	PPAR eta GR1	Haurdunaldian, proteinen kontsumo urritasuna genearen promotorearen hipometilazioa eragiten du eta ondorioz genearen gain adierazpena.	Burdge et al, 2007
Betaina	LINE1	Umea sortu aurretiko betaina kontsumoa eta zilbor-hesteko DNA metilazio globala alderantziz erlazionatuta daude. Zenbat eta betaina gehiago kontsumitu DNA globalaren hipermetilazioa gertatzen da.	Cortesis et al, 2013
Tabako eta Alkohola			
Tabakoa	AXL eta PTPRO	Tiroxina kinasaren hartzailearen genearen hipermetilazioaren ondorioz proteina ez da behar bezainbeste adierazten.	Breton et al, 2009
Alkohola	NLGN3, ELAVL2, SOX21 eta SIM1	Metilazio patroia aldaketa geneen adierazpen aldaketa dakar.	Liu et al, 2009
Metalak			
Arsenikoa	LINE eta Alu	Zilborresteko zelulen DNAn metilazio globala ematen da .	Pilsner et al, 2014
Metilmerkurioa	BDNF	Epe luzerako kromatinaren errepresioa eragiten du BDNF genearen promotore gunean, DNA hipermetilazioa eta H3K27 trimetilazioa bidez.	Onishchenko et al, 2008
Beruna	LINE1 eta Alu	Adierazpena zenbat eta handiagoa izan, gero eta metilatuagoa agertzen dira zilborresteko zelulen DNA globala, LINE eta Alu sekuentzien bidez kuantifikatzen dena.	Pilsner et al, 2009

EZTABAIDA

Errebisatutako lanetan aztertutako gene taldea eta euren funtzioa

Ingurune faktoreek guregan eragina dute, gene jakin batzuen jarduera eraldatuz. Hemen bildutako lanetan aztertutako geneak 3 talde desberdinetan sailkatu daitezke euren funtzioaren arabera.

Lehengo taldean zuzenean DNAREN metilazioan eragiten duten geneak daude, haien artean, DNMT (DNA (zitosina-5) metiltransferasa 1), MGMT (O6-metilguanina DNA metiltransferasa) edo MTHFR (metilentetrahidrofolato erreduktasa) (Alegri-Torres et al, 2012; Yang et al, 2014).

Epigenetikaren bigarren mekanismoa histonen eraldaketa denez, funtzio hau betetzen duten proteinen geneak ere eraldatuak izaten dira ingurune eragileen ondorioz. Eraldatuak diren gene horietako batzuk dira HDAC3 (histona deasetilasa 3) eta HAT (histona azetiltransferasa), azetilo taldeak gehitzeaz edo kentzeaz arduratzen direnak. Halaber, histonak zuzenean metila daitezke eragileen eraginpean egotearen ondorioz (Liu et al, 2010).

Aztertutako geneen artean, beste hainbat, gene tumore supresoreak dira ala ziklo zelularrean eragina dute. Hauek zuzenean erlazionatzen dira minbizi eta bestelako gaixotasunekin. Esaterako, APC (Adenomatous polyposis coli), p16 (Ziklina menpeko kinasa A2 inhibitzailea) edo p53 (Tumore proteina p53) tumore supresoreak. Halaber, MLH1 (Giza MutL Homologoa 1) edo BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) geneak dira haietako bi, hurrenez hurren zatiketa zelularra eta hazkuntza kontrolatzen dutenak (Van Engeland et al, 2003).

Geneen eta elementu mugikorren abantailak eta desabantailak azterketa epigenetikoan

Geneen funtzioa ezagutzen dugularik, askoz errazagoa da euren egoera ikertzea eta ezagutzea. Hortaz, geneen metilazio egoerak euren funtzioan duen eragina zein den badakigu. Horrek esan nahi du, gene jakin batzuei erreparatuta inguruneak guregan izandako eragina eta bere ondorioak ezagutu ditzakegula.

Sekuentzia errepikakorrekin, berriz, ez da gauza bera gertatzen. Elementu errepikakor metilatuek dituzten ondorioak sumatu ditzakegu, baina zailagoa da ondorio horiek nola eman diren aztertzea. Batez ere, sekuentzia horiek betetzen dituzten funtzioak ezagutzen ez baditugu. (Lisanti et al, 2013)

Halaber, hainbat arrazoi daude, elementu mugikorrek ingurumen epigenetikaren esparruan aztertzeko. Batetik, geneekin gertatzen ez den bezala, sekuentzia errepikakorren kasuan, posiblea da eurek alderatzea. Oso interesgarria izan daiteke kasu batzuetan ehun ezberdinetako egoera ikustea, faktore ezberdinen eragina identifikatzeko. Batzuetan, desmetilazioak gune zehatzetan ematen dira. Ildo horretan, metilazioa eman den ala ez jakiteko, beharrezkoa da alde zehatzetan kuantifikatzea, eta era horretara, eragina zein izan den ikusi ahal izango da. Zenbait sekuentzia aztertuta, emaitzen aldakortasuna kalkulatu daiteke (Lisanti et al, 2013).

Bestetik, elementu mugikorrek interesgarriak dira, zahartze prozesuekin erlazionatu direlako. Aintzat hartu behar da, elementuok oso ugariak direla heterokromatinan -bertan ez baitago ia sekuentzia kodetzailerik-, eta halaber, heterokromatinaren aldaketak adinari lotuta daudela. Driver eta McKechnie-k (1992) sortutako hipotesi baten arabera, heterokromatinaren elementu mugikorren egonkortasuna eta mugikortasuna kontrolatzeko ezgaitasunaren ondorioa zahartzea da hain zuzen ere (Wood eta Helfand, 2013).

Gainera, DNA metilazioa, momentu honetan mekanismo epigenetiko garrantzitsuena izanik,

geneen adierazpena kontrolatu arren, ugaztunen kasuan, ugariagoa da elementu mugikorretan. Metilatutako elementuek hainbat generen adierazpenean eragina izan dezakete. Laburbilduz, genoma osoaren egoera baldintzatzen dute, eta haien hipometilazioak ondorioak izan ditzake genomaren egonkortasunean, geneen adierazpenean eta mutagenesian (Lisanti et al, 2013).

Azkenengoz, metilazio maila neurtzeko teknika desberdinak garatu dira. Horri esker, gero eta errazagoa eta merkeagoa da sekuentzia errepikakorren metilazioa neurtzea. Honenbestez, gehiago egitea posiblea da aldakortasuna murrizteko helburuaz (Bollati et al, 2007)

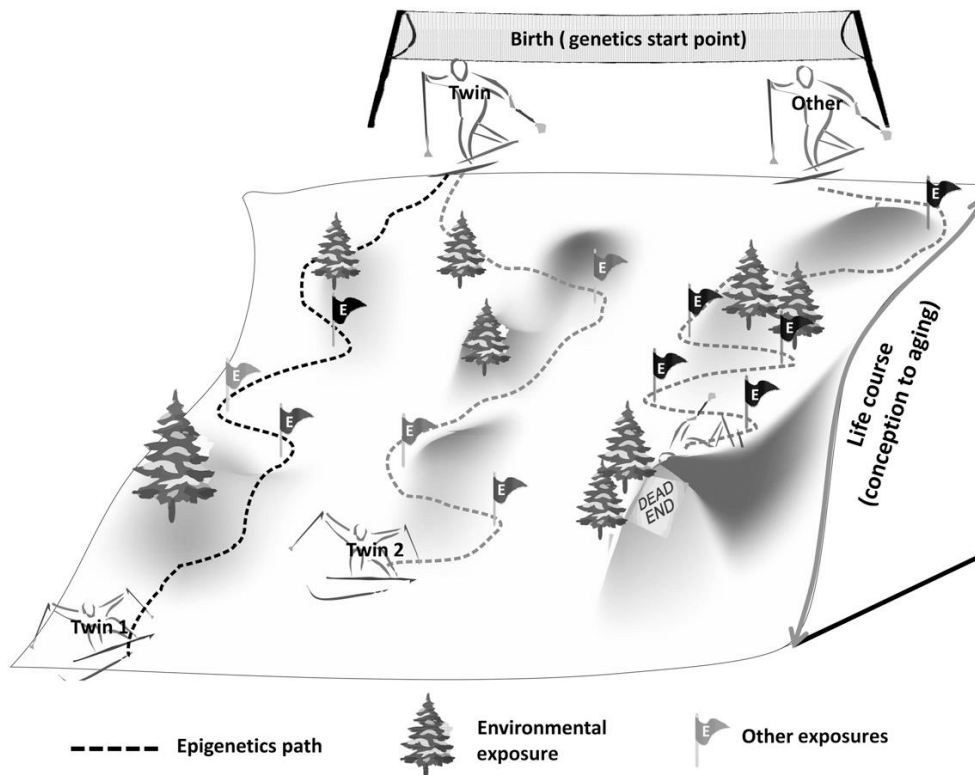
Barne edota kanpo eraginak neurtzea zaila da, horregatik hainbat ikerlari biomarkatzaileak garatzen hasi dira. Horiek, arriskuak identifikatzeko eta iragartzeko garrantzizko tresnak bilakatu daitezke (Ho et al, 2012).

Pixkanaka zenbait markatzaile epigenetiko garatzen ari dira, LINE-1-en metilazio egoera edo SAM/SAH ratioa odol periferiko zeluletan adibidez. Baliteke, etorkizunean, markatzaile horien bitartez aldaketa epigenetikoaren aurreko esposizioa neurtu ahal izatea. Era horretara, polimorfismoa gaixotasunekin zuzenean erlazionatuta, pertsona bakoitzak gaixotasuna pairatzeko arriskua neur genezake (Baccarelli eta Ghosh, 2012).

Etorkizunari begira

Ikusitako moduan, nahiz eta gure marka epigenetikoa aldatu, denborarekin jatorrizko patroia epigenetikoa berrezartzen da. Arazoa da giza genomaren "loci" guztietan ez dela gertatzen. Hori dela eta, hurrengo belaunaldietan aldaketa mantentzen da. Gure bizimoduak geneen adierazpenean duen eragina epigenetikaren bidez azaltzea espero da etorkizunean (10.irudia). Halaber, epigenetikaren bitartez, ingurumen arrisku faktoreek denboran zehar duten eragina ezagutu nahi da, hau da, nola irauten duen eraginak epigenoman, behin esposizio denbora igarota (Alegria-Torres et al, 2011).

Oraindik ez dago argi ingurumenak nola pizten dituen mekanismoak aldaketa epigenetikoak sortzeko. Prozesu molekularraz gain, garrantzitsua izan daiteke prozesu horrek ingurunean eragileen esposizio denbora edo toxikotasun mailarekin zerikusirik duen ala ez jakitea. Orain arte erantzunik ez duen beste galdera bat honako hau da: zergatik eragile batzuek loci konkretu batzuetan eragina dute, eta beste batzuetan ez? Galdera horri erantzun ahal izateko, aldezturik, loci bakoitzaren kromatinaren konformazio aldaketa eragiten duten faktoreen identifikazio eta deskripzioa egin beharko litzateke (Feil eta Fraga, 2012).



10. Irudia: Norbanako bakoitzak patroi epigenetiko jakin batekin jaio egiten da. Bizitza aurrera joan ahala eurengan eragina duen ingurumen faktoreak (zuhaitzak) eta beste faktoreak (ikurriñak) patroi horren aldaketa bultzatzen dute (Ho et al, 2012)

Hainbat gaixotasun ondo ulertzeko beharrezkoa dugun tresna da epigenetika. Horien artean, gaixotasun kardiobaskularrak, mota desberdinetako minbizia, autismoa eta bestelako gaixotasunak. Ikerketa epidemiologikoa epigenetika moduko teknologia berriei hurbiltzen ari zaio, gaixotasun horiek hobeto ulertzeko itxaropenarekin (Baccarelli eta Ghosh, 2012).

Halaber, toxikologia klasikoan eragileek banan-banan guregan duten ondorioak aztertu dira, nahiz eta badakigun ez dutela bakarka eragiten. Faktore epigenetikoaren eraginpean gauden neurrian, aldaketa epigenetikoak erabat ulertu ahal izateko, guztiak kontuan hartu behar dira (Ho et al, 2012). Gaur egungo ikerketek eragile eta eragin epigenetikoaren inguruan efektuak zeintzuk diren jakitea dute helburu; hala ere, denborarekin, ikerketa horiek eragin edo aldaketa osoaren bide metabolikoa deskribatzeko helburuarekin egingo dira (Cortesis et al, 2012). Ildo horretan, arlo berria sortzen ari da, ingeleraz *“Exposome”* izendatu dena. Kontzeptu horrek ingurumen faktore guztien eraginpeko aldaketa biologikoen multzoa genomaren eraginpean aztertzen du. Aldi berean, norbanakoaren bizitza osoan esperientzia pertsonal eta inguruko eragin guztiak batzen ditu, hau da, sorkuntza momentutik zahartzarora artekoak (Ho et al, 2012).

Dena den, mutazio genetikoa ez bezala, patroi epigenetikoak aldakorrak dira, beraz, geroaldian gaixotasun epigenetikoei aurre egiteko bi bide egon daitezke. Alde batetik eraginkortasun handiko prebentzioko tratamenduak garatzea posible ahal izango da, eta bestetik, esposizioaren ondorioz sortutako aldaketak ezeztatzea aukera egon daiteke (Cortesis et al, 2012).

Horretarako, alde aurretik beharrezkoa da eragiten duten mekanismo epigenetikoaren funtzionamendua guztiz ulertzea, bai bizitzako garai sentikorrenetakoak (jaio aurretik eta jaio berriengan, haurtzaroen eta pubertaroen) eta bai bizitza osoan zeharrekoak, urteak bete ahala eragiten duten mekanismoak izanik. Horrek bizitzako aro ezberdinetan ze gaixotasunaren edo eragile moten aurrean

sentikorragoak garen jakitea ahalbidetuko luke. Horrela, ikerketa epidemiologikoa norabide zuzenago batera bideratu genezake (Cortesis et al, 2012).

ESKERRONAK

Lan hau aurrera eramaten lagundu didaten pertsona guztiei eskerrak eman nahi diet. Batetik, familiari, azkeneko lau urte hauetan, nirekin izandako pazientzia eta emandako sostengua eskertzen diet. Nire izeba Madari batez ere, lan honetan hitz egokiak aukeratzen lagundu izanagatik. Bereziki Bego Jugori eskerrak eman nahi diot bide egokitik gidatzeagatik eta lan honi eskaini dion denboragatik.

BIBLIOGRAFIA

- Alegria-Torres J.A, Baccarelli A. eta Bollati V. (2011) *Epigenetics and lifestyle*. National Institute of Health. 3(3): 267-277
- Anderson O. S, Sant K.E. eta Dolinoy D.C. (2013) *Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation*. National Institut of Health; J Nutr Biochem. 23(8): 853–859.
- Anway M.D, Cupp A.S, Uzunmcu M. eta Skinner M.K. (2005) *Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility*. Science. 308(5727):1466-9
- Baccarelli A. eta Bollati V.(2009) *Epigenetics and Enviromental Chemicals*. National Institut of Health; 21(2):243-251
- Baccarelli A, eta Ghosh S. (2012) *Environmental Exposures, Epigenetics and Cardiovascular Disease*. National Institutes of Healt. 15(4): 323-329
- Bacon E. (2013) *Your Brain on Epigenetics*. Knowing Neurons. <http://knowingneurons.com/2013/06/13/your-brain-on-epigenetics/> 2014ko uztailaren 16an sartua
- Bermingham E.N, Bassett S.A, Young W, Roy N.C, McNabb W. C, Cooney J. M, Brewster D.T, Laing W.A. eta Barnett M.P.G. (2013). *Post-weaning selenium and folate supplementation affects gene and protein expression and global DNA methylation in mice fed high-fat diet*. BMC Medical Genomics. 6(7)
- Bird A. (2007) *Perceptions of Epigenetics*. Nature. 447:336-338
- Bollati V, Baccarelli A, Hou L, Bonzini M, Fustinoni S, Cavallo D, Byun H-M, Jiang J, Marinelli B, Pesatori A.C, Bertazzi P.A. eta Yang A.S. (2007) *Changes in DNA methylation Patterns in subjects exposed to low-dose benzene*. Cancer Reserch. 67:876-880
- Bollati V, Baccarelli A, Sartori S, Tarantini L, Motta V, Rota F. eta Costa G. (2010) Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation. Chronobiol Int. 27(5): 1093–1104.
- Bollati V. eta Baccarelli A. (2010) Enviromental Epigenetics. Nature. Heredity 105, 105-112.
- Bossdorf O, Richards C.L. eta Pigliucci M. (2007) Epigenetics for ecologists. Ecology Letters. 11: 106-115
- Breton C.V, Byun H.M, Wenten M, Pan F, Yang A. eta Gilliland F.D.(2009) Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. Am J Respir Crit Care Med. 180(5):462–467.
- Brocato J. eta Costa M. (2014). Nickel and arsenic compounds alter the epigenome of peripheral blood mononuclear cells. Elsevier. Nelson Institute of Environmental Medicine, New York University School of Medicine. JTEMB-25521. 5
- Burdge G. C, Lillcrop K.A, Jackson A. A, Gluckman P.D. eta Hanson M.A. (2007) The nature of the growth pattern and of the metabolic response to fasting in the rat are dependent upon the dietary protein and folic acid intakes of their pregnant dams and post weaning fat consumption. Br J Nutr. 99 (3): 540-549.
- Campión J, Milagro F.I. eta Martínez J.A. (2009) Individuality and epigenetics in obesity. Obesity reviews. 10; 383-392.
- Chanda S, Dasgupta U.B, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, Das S, Ghosh N. eta Chatterjee D.(2005) DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. Toxicol Sci; 89:431.
- Cordero P, Campion J, Milagro F.I. eta Martinez J.A. (2013) Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: Effect of dietary methyl donor supplementation. Molecular Genetics and Metabolism. 110: 388-395
- Cortesis V. K, Thomas D.C, Levine A. J, Breton C. V, Mack T. M, Siegmund K. D, Haile R. W. eta Laird P. W. (2012) Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationship. Hum Genet 131:1565-1589
- Davis C.D. eta Uthus E.O. (2002) Dietary selenite and azadeoxycytidine treatments affect di-methylhydrazineinduced aberrant crypt formation in rat colon and DNA methylation in HT-29 cells. J Nutr. 132(2):292–297.
- Driver C. J. eta McKechnie S. W. (1992). Transposable elements as a factor in the aging of *Drosophila melanogaster*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 673: 83–91
- Egger G, Gangning L, Aparicio A. eta Jones P.A.(2004) Epigenetic in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature. 429:457-463.
- Fang M, Chen D. eta Yang C.S. (2007) Dietary Polyphenols May Affect DNA Methylation. The Journal of Nutrition. International Research Conference on Food. 223-228S

- Feil R, eta Fraga M.F. (2012) Epigenetics and the environment: emergin patterns and implication. *Nature Genetics*. Vol 13. 97-109.
- Gertz J, Varley K.E, Reddy T.E, Bowling K.M, Pauli F, Parker S.L, Kucera K.S, Willard H.F. eta Myers R.M.(2011) Analysis of DNA methylation in a three-generation family reveals widespread genetic influence on epigenetic regulation. *Plos Genet*. 7
- Holliday R. (2006). *Epigenetics: A Historical Overview*. Landes Bioescience. *Epigenetics* 1:2, 76-80
- Hou L, Wang H, Sartori S, Gawron A, Lissowska J, Bollati V, Tarantini L, Zhang F.F, Zatonski W, Chow W.H, eta Baccarelli A.(2010) Blood leukocyte DNA hypomethylation and gastric cancer risk ina high-risk Polish population. *Int J Cancer*. 127(8):1866–1874.
- HUGO gene nomenclature Committee (2014) <http://www.genenames.org/> 2014ko Abuztuaren 27an sartua.
- Kim M, Long T.I, Arakawa K, Wang R, Yu M.C. eta Laird P.W. (2010) DNA Methylation as a Biomarker for Cardiovascular Disease Risk. *PLoS ONE* 5:3
- Kondo K, Takahashi Y, Hirose Y, Nagao T, Tsuyuguchi M, Hashimoto M, Ochiai A, Monden Y. eta Tangoku A. (2006) The reduced expression and aberrant methylation of p16INK4a in chromate workers with lung cancer. *Elsevier*. 53:295-302
- Klug W.S, Cummings M.R, Spencer C.A. eta Palladino M.A. (2013) *Conceptos de genética*. 10. edizioa. Pearson (103, 203)
- Kulkarni A, Dangat K, Kale A, Sable P, Chavan-Gautam P. eta Joshi S. (2011) Effects of Altered Maternal Folic Acid, Vitamin B12 and Docosahexaenoic Acid on Placental Global DNA Methylation Patters in Wistar Rats. *PLoS ONE*. 6:3
- Lai J.C, Cheng Y.W, Chiou H.L, Wu M.F, Chen C.Y. eta Lee H. (2005) Gender difference in estrogen receptor alpha promoter hypermethylation and its prognostic value in non-small cell lung cancer. *nstitute of Medical and Molecular Toxicology*. 117: 974-980
- Lee Y.W, Klein C.B, Kargacin B, Salnikow K, Kitahara J, Dowjat K, Zhitkovich A, Christie N.T. eta Costa M. (1995) Carcinogenic Nickel Silences Gene Expression By Chromatin Condensation and DNA Methylation: a New Model for Epigenetic Carcinogens. *Molecular and Cellular Boilogy*. 15(5): 2547-2557
- Link A, Balaguer F. eta Goel A. (2010) Cancer Chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. *Elsevier*. *Biochemical Pharmacology* 80; 1771-1792.
- Lisanti S, Omar W. A. W, Tomaszewski B. De Pins S, Jacobs G, Koppen G, Mathers C. J. eta Langie S. A. S. (2013) Comparison of Methods for Quantification of Global DNA Methylation in Human Cells and Tissues. *Plos one*. 8(11).
- Liu Y, Balaraman Y, Wang G, Nephew .KP. Eta Zhou F.C. (2009) Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation. *Epigenetics*. 4(7):500–511.
- Majid S, Kikuno N, Nelles J, Noonan E, Tanaka Y, Kawamoto K, Hirata H, Li L. C, Zhao H, Okino S. T, Place R. F, Pookot D. eta Dahiya R. (2008) Genistein Induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a Tumor Suppressor Genes in Prostate Cancer Cells by Epigenetic Mechanisms Involving Active Chromatin Modification. *Cancer Research*. 68:2736-2744
- Martinez-Zamudio R. eta Ha H.C. (2011) Environmental epigenetics in mental exposure. *Landes Biociencia*. *Epigenetics* 6(7): 820-827
- Marsit C.J, Eddy K. eta Kelsey K.T. (2006) MicroRNA responses to cellular stress. *Cancer Res*. 66:10843–10848.
- Marsit C.J, Karagas M.R, Danaee H, Liu M, Andrew A, Schned A, Nelson H.H. eta Kelsey K.T. (2006) Carcinogen exposure and gene promoter hypermethylation in bladder cancer. *Carcinogenesis* 27:112–116
- McGee S. L, Fairlie E, Garnham A.P. eta Hargreaves M. (2009) Exercise-induced histone modifcstions in human skeletal muscle. *J Physiol* 587(24):5951-5958
- McKay JA, Groom A, Potter C, Coneyworth LJ, Ford D et al (2012) Genetic and non-genetic influences during pregnancy on infant global and site specific DNA methylation: role for folate gene variants and vitamin B12. *PLoS One* 7:e33290
- Morris K.V. (2012) Lamarck and the Missing Lnc. *The Scientist Magazine*. <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/32637/title/Lamarck-and-the-Missing-Lnc/> 2014ko Urriaren 28an sartua
- National Center for Biotechnology Information. (2014)National Institutes of Health. US National Library of Medicine. Pubmed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> 2014ko 27an sartua
- National Center for Biotechnology Information (2014). *Gene*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/> 2014ko Abuztuaren 27an sartua.
- Onishchenko N, Karpova N, Sabri F, Castren E. eta Ceccatelli S. (2008). Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by perinatal exposure to methylmercury. *J Neurochem*. 106:1378–1387.
- Pavanello S, Bollati V, Pesatori A.C, Kapka L, Bolognesi C, Bertazzi P.A. eta Baccarelli A (2009).Global and gene-specific promoter methylation changesare related to anti-B[a]PDE-DNA adduct levels and influence micronuclei levels in polycyclicaromatic hydrocarbon-exposed individuals. *Int J Cancer*. 125(7):1692–1697.
- Perng W, Rozek L.S, Mora-Plazas M, Duchin O, Marin C, Forero Y, Baylin A. eta Villamor E.(2012) Micronutrient status and global DNA methylation in school-age children. *Landes Biociencia*. *Epigenetics*. 7(10):1133-1141
- Pilsner J.R, Liu X, Ahsan H, Ilievski V, Slavkovich V, Levy D, Factor-Litvak P, Graziano J.H. eta Gamble M.V.(2007) Genomic methylation of peripheral blood leukocyte DNA:influences of arsenic and folate in Bangladeshi adults. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86(4):1179–1186.

- Pilsner J.R, Hu H, Ettinger A, Sanchez B.N, Wright R.O, Cantonwine D, Lazarus A, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, Tellez-Rojo M.M. eta Hernandez-Avila M. (2009) Influence of Prenatal Lead Exposure on Genomic Methylation of Cord Blood DNA. *Children's Health*. 117(9):1466-1471
- Pilsner J.R, Hall M.N, Liu X, Ilievski V, Slavkovich V, Levy D, Factor-Litvak P, Yunus M, Rahman M, Graziano J.H. eta Gamble M.V. (2012) Influence of Prenatal Arsenic Exposure and Newborn Sex on Global Methylation of Cord Blood DNA. *PLoS ONE*. 7(5)
- Qin W, Zhu W, Shi H, Hewett J.E, Ruhlen R.L, MacDonald R.S, Rottinghaus G.E, Chen Y.C. eta Sauter E.R. (2009) Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women. *Nutr Cancer*. 61(2):238–244.
- Ross S.A, Dwyer J, Umar A, Kagan J, Verma M, Van Bommel D.M. eta Dunn B.K. (2008) Introduction: diet, epigenetic events and cancer prevention. *Nutr Rev*. 66(1)
- Rusiecki J.A, Baccarelli A, Bollati V, Tarantini L, Moore L.E. eta Bonefeld-Jorgensen E.C. (2008) Global DNA Hypomethylation Is Associated with High Serum-Persistent Organic Pollutants in Greenlandic Inuit. *Environ Health Perspect*. 116:1547–1552.
- Sable P.S, Kale A.A. eta Joshi S.R. (2013) Prenatal omega 3 fatty acid supplementation to a micronutrient imbalanced diet protects brain neurotrophins in both the cortex and hippocampus in the adult rat offspring. *Elsevier. Metabolism clinical and experimental* 62:1607-1622.
- Schnekenburger M, Talaska G. eta Puga A. (2007) *Molecular and Cellular Biology*. 27(20): 7089-7101
- Strachan T. eta Read A. (2011) *Human Molecular Genetics*. 4th edition. 279-285
- Stefanska B, Karlic H, Varga F, Fabianowska-Majewska K. eta Haslberger A.G. (2012) Epigenetic mechanisms in anti-cancer actions of bioactive food components – the implications in cancer prevention. *British Journal of Pharmacology* 167:279–297.
- Sun H, Shamy M. eta Costa M. (2013) Nickel and Epigenetic Gene Silencing. *Genes* 4:583-595
- Suter M, Ma J, Harris A.S, Patterson L, Brown K.A, Shope C, Showalter L, Abramovici A. eta Aagaard-Tillery K.M. (2011) Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. *Epigenetics* 6:1284-1294.
- Tao L, Ge R, Xie M, Kramer P.M. eta Pereira M.A. (1999) Effect of trichloroethylene on DNA methylation and expression of early-intermediate protooncogenes in the liver of B6C3F1 mice. *J Biochem Mol Toxicol*. 13:231–237.
- Takiguchi M, Achanzar W. E, Qu W, Li G. Waalkes M. P. (2003) Effects of cadmium on DNA-(Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation. *Elsevier. Experimental Cell Research*. 286(2):355-365.
- Tarantini L, Bonzini M, Apostoli P, Pegoraro V, Bollati V, Marinelli B, Cantone L, Rizzo G, Hou L, Schwartz J, Bertazzi P.A. eta Baccarelli A. (2009) Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation. *Environ Health Perspect*. 117(2):217–222.
- Tobi E.W, Lumey L.H, Talens R.P, Kremer D, Putter H, Stein A.D, Slagboom P.E. eta Heijmans B.T. (2009) DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing and sex-specific. *Hum. Mol. Genet*. 18: 4046-4053
- Yang G, Yanhe Z, Dong X, Duan Z, Niu X. eta Wei J. (2014) TLR2-ICAM1 -Gadd45 α Axis Mediates the Epigenetic Effect of Selenium on DNA Methylation and Gene Expression in Keshan Disease. *Biological Trace Element Research* 159:69-80
- Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Sakai H, Nakajima T, Ohkura Y, Takizawa T, Koike M, Tani M, Iwai T, Sagihara K, Imai K. eta Nakachi K. (2009) Relationship between CDX2 gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients. *Carcinogenesis*. 26(1):193-200.
- Williams S.C.P. (2013) *Epigenetics*. PNAS. 110(9):3209.
- Wood J.G. eta Helfand S.L. (2013) Chromatin structure and transposable elements in organismal aging. *Frontiers in genetics*. 4:274
- Wright R.O, Schwartz J, Wright R.J, Bollati V, Tarantini L, Park S.K, Hu H, Sparrow D, Vokonas P. eta Baccarelli A. (2010) Biomarkers of Lead Exposure and DNA methylation within retrotransposons. *Environmental Health Perspectives*. 118(6):790-795
- Xiang N, Zhao R, Song G. eta Zhong W. (2008) Selenite reactivates silenced genes by modifying DNA methylation and histones in prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 29(11):2175-2181.
- Zhang L, Hou D, Chen X, Li D, Zhu L, Zhang Y, Li J, Bian Z, Liang X, Cai X, Yin Y, Wang C, Zhang T, Zhu D, Zhang D, Xu J, Chen Q, Ba Y, Liu J, Wang Q, Chen J, Wang J, Wang M, Zhang Q, Zhang J, Zen K, Zhang CY (2012) Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of crosskingdom regulation by microRNA. *Cell Res* 22:107–126.
- Zhang F.F, Cardarelli R, Carroll J, Zhang S, Fulda K.G, Gonzalez K, Vishwanatha J.K, Morabia A. eta Santella R.M. (2011) Physical activity and global genomic DNA methylation in a cancer-free population. *Epigenetics*. 6(3)
- Zhou Z.H, Lei Y.X. eta Wang C.X. (2011) Analysis of aberrant methylation in DNA repair genes during malignant transformation of human bronchial epithelial cells induced by cadmium. *Toxicol Sci* 125:412–417

ERANSKINAK

1. **Taula:** Eragile desberdinek gene jakinetan, jaiotzetik eta bizitzan zehar duten eragin epigenetikoak aztertzen dira taula osotuan, ikerlari desberdinek egindako ikerketetatik abiatuta.

Eragilea	Gene kandidatoa	Funtzioa	Eragilearen eragina	Erreferentzia bibliografikoa
Dieta				
Polifenola	HAT	Histonei azetilo taldeak gehitzeaz arduratzen den entzima kodetzen du.	Entzimaren inhibizioa ematen da polifenol zehatz batek (kurkumina) molekularekin lotzean. Horrela hainbat gene espresioa erregulatzen da. Inhibizio potenteena EGCG eragiten du.	Link et al, 2010
	HDAC (Histone deacetylase)	Histona edo lisinatik azetilo taldeak kentzen ditu ondorioz, kromosomen egitura eta genen transkripzio egoeran eragina du.	Entzimaren inhibizioa eragiten du histonen hiperazetilazioa ekidinez.	Link et al, 2010
	DNMT (DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1)	Zitozina metilatuen patroia mantentzen du DNAn. Metil taldeak gehitzeaz arduratzen da.	EGCG polifenola metil taldea jasotzen du eta hainbat erreakzio ondoren SAH sortzen da DNMTren inhibitzaila zuzena dena. Horrela sortzen diren DNA kate berriak metilatzea ekiditzen da.	Link et al, 2010 Fang et al, 2007
	p16, RAR*, MGMT, eta MLH1	Tumore supresoreak	Aurretiko hipermetilazioa kendu eta jatorrizko metilazio egoerara bueltatzen dira geneak.	Link et al, 2010 Fang et al, 2007
	CDX2 (Caudal type homeobox 2)	Transkripzio faktorea. Zelulen hazkuntza eta desberdintzapenean eragiten duen proteina.	Promotorearen hipermetilazio handiagoa ematen da polifenolen kontsumo murriztua duten pertsonetan.	Yuasa et al, 2009
	BMP-2 (Bone morphogenetic protein 2)	TGFB superfamiliako hazkuntza faktorea da. Kodetzen duen proteina hezur eta kartilagoaren formazioa indutzen du.	Hipermetilazioa ematen da polifenolen kontsumo murriztuaren ondorioz, batez ere landare kruzifero eta te berdearen	Link et al, 2010; Yuasa et al, 2009
Selenioa	DNMT (DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1)	Metilatutako zitozina metilatuen patroia mantentzen du DNAn. Metil taldeak gehitzeaz arduratzen da.	DNA metiltransferasaren espresioa txikitzen du eta espresioa eta aktibitatea gutzitzen duen dezake.	Yang et al, 2014
	HDAC (Histone deacetylase)	Histona edo lisinatik azetilo taldeak kentzen ditu ondorioz, kromosomen estruktura eta genen transkripzio egoeran eragina du.	Histona edo lisinatik azetilo taldeak kentzen ditu geneak baina selenioa bere aktibitatea inhibitzen du	Alegri-Torres et al, 2012
	ICAM -1 (Intercellular adhesion molecule-1)	Endotelioan edo sistema immuneko zeluletan adierazten diren glikoproteinak zelulen arteko lotura ahalbidetzen dutenak.	Selenio defizientzia genearen hipometilazioa sortzen du, ondorioz proteinaren kontzentrazioa handiago izaten da.	Yang et al, 2014
	GSTP1 (Glutathione S-transferase pi 1)	Funtzio antikartzinogenoa du eta zenobioteko moduan jokatzen du metabolismoan. Zelulak oxidazioaren kaltearen aurrean babesten du.	DNMTre inaktibazioa ematen denez hipermetilatutako genearen promotorea jatorrizko metilazio egoerara bueltatzen da espresio normala berreskuratuz.	Xiang et al, 2008
	APC (Adenomatous polyposis coli)	Proteina tumore supresorea kodetzen du, transkripzioan aktibazioan, apoptosian, zelulen migrazioan eta adesioko parte hartzen duena.	DNMTre inaktibazioa ematen denez hipermetilatutako genearen promotorea jatorrizko metilazio egoerara bueltatzen da espresio normala berreskuratuz.	Xiang et al, 2008
	CSR1	Funtzio antioxidatzailea eta tumore supresorea	DNMTren inaktibazioa ematen denez hipermetilatutako genearen promotorea jatorrizko metilazio egoerara bueltatzen da.	Xiang et al, 2008

Folato eta B bitaminak	MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase)	Kodetzen duen proteina 5,10-metilenetetraidrofolato molekula 5-metiltetrahidrofolato bilakatzen du. Molekula hau homozisteinaren bermetilaziorako ko-substratua da.	PM bihotzaren taupaden tasan duen eragin negatiboa ezabatzen dute	Baccarelli eta Ghosh, 2012
	P16 edo CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Gene honek hainbat transkripzio patroia desberdinak ditu, hori dela eta proteina ezberdinak sortzen ditu horien artean, kasu honetan eragina dutenak, p16 eta p14 daukagu.	Kontsumoa behar baino txikiagoa denean gene tumore supresoreen hipermetilazioa eragiten du	Campión et al, 2009
Eguneko aktibitatea				
Gizentasuna	FGF2 (fibroblast growth factor 2)	Orbaintze prozesuan epitelio zelulak berreskuratzen ditu, odol hodian sintesian parte hartzen du eta odol zelulen diferentziazioan eragiten du.	Hazkuntza faktorearen promotorearen hipermetilazioa gertatzen da CpG irlen kantitate handia dela eta eta genearen errepresioa gertatzen da .	Campión et al, 2009
	PTEN (phosphatase and tensin homolog)	Tumore supresorea den proteina kodetzen du eta hau fosfatasa moduan lan egiten du PIP bidean eraginez.	Koloneko minbizia izateko probabilitateak emendatzen ditu bere genearen promotorearen hipermetilazioa.	Campión et al, 2009
	CDKN1A (p21) (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A)	Ziklina menpeko kinasa inibitzailea da eta ziklo zelularren S fasea erregulatzen du. P21 proteinaren sintesia p53 gene tumore supresoreak kontrolatzen du.	Promotorearen metilazio aberrantea gertatzen da eta genearen erreprezioaren ondorioz ziklo zelularren aldaketa ematen da.	Majid et al, 2008
	ESR1 (estrogen receptor 1)	Kodetzen duen preteinaren funtzioa garapen sexualean eta ugalketan betetzen dute baina hezuraren moduko beste ehunen sorkuntzan ere parte hartzen du.	Estrogenoaren hartzailearen hipermetilazioa eragiten du.	Lai et al, 2005
Ariketa fisikoa	CACNA2D3 (calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 3)	Kaltzio kanaletan aurkitzen den proteina bat kodetzen du. Kaltzio kanalak mintz zelularren polarizazioa kontrolatzen du kaltzio ioien garraioaren bidez.	Aktibitate fisikoa egiten duten pertsonetan genearen metilazioa txikiagoa da eta ondorioz minbizi tasa txikiagoa.	Yuasa et al, 2009
	APC (Adenomatous polyposis coli)	Proteina tumore supresorea kodetzen du, transkripzioan aktibazioan, apoptosian, zelulen migrazioan eta adesiokoan parte hartzen duena.	Aktibitate fisikoa eta genearen promotorearen hipermetilazioa alderantz erlazionatuta daude. Beraz aktibitate fisikoa minbizitik babesten du.	Yuasa et al, 2009
	HDA3 (histone deacetylase 3)	Histonaren azetilazio egoera kromosomaren egiturara aragina du. Transkripzioa eta proteinen funtzioa erregulatzen du.	Giza eskeletoko muskuluetan aktibitate fisiko ondoren H3K36 ren azetilazio maila nabarmenki hazten da	Mcgee et al, 2009
Tabakoa eta alkohola				
Tabakoa erretzea	H4K16	Histona	Azetilazioa eragiten du eta bere kontzentrazio nuklearra jaisten da. Minbiziarekin erlazionatua	Marwick et al, 2004
	H4K20	Histona	Trimetilazioa eragiten du eta bere kontzentrazio nuklearra jaisten da. Minbiziarekin erlazionatua.	Marwick et al, 2004

Tabakoa erretzea	H19 (imprinted maternally expressed transcript)	RNA ez-kodetzailea adierazten duen genea da eta tumore supresore funtzioak betetzen ditu zelulan.	Metilo taldea galdu eta p16, MGMT, DAPK eta cdh13 geneen DNAREN hipermetilaizoa dago.	Liu et al, 2010
	IGF2 (Insulin-like growth factor 2)	Insulina polipeptido hazkuntza faktore familiako proteina kodetzen du garapenean eta hazkuntzan eragina dutenak.	Metilo taldea galdu eta p16, MGMT, DAPK eta cdh13 geneen DNAREN hipermetilaizoa dago.	Liu et al, 2010
	p16 edo CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Proteina tumore supresorea kodetzen duen genea da. CDK4 kinasaren inhibitzailea da eta p53 proteinaren egonkortzailea da.	DNAREN hipermetilazioaren ondorioez geneen isilpena. Biriki minbiziarekin erlazionatua dago.	Liu et al, 2010
	MGMT (O ₆ -methylguanine DNA methyltransferase)	DNAn akatsez metilatutako guaninari metil taldea kentzen dio bere zitosina bati pasatuz. Mutazioak ekiditen ditu.	DNAREN hipermetilazioaren ondorioez geneen isilpena. Biriki minbiziarekin erlazionatua dago.	Liu et al, 2010
	DAPK (Death-associated protein kinase 1)	Gene tumore supresorea da eta ziklo zelularrean eragina du. Zelularen heriotza programatua eragiten du.	DNAREN hipermetilazioaren ondorioez geneen isilpena. Biriki minbiziarekin erlazionatua dago.	Liu et al, 2010
	CDH13 (Cadherin 13)	Mintz zelularrean kokatzen den domeinu zitoplasmatikorik gabeko kaderina kodetzen du. Axiaren hazkuntza bitarteko diferentziazio neuronalaren erregulazio negatiboa burutzen du eta zelula endotelialak estres oxidatiboaz eta apoptosiaz babesten ditu.	DNAREN hipermetilazioaren ondorioez geneen isilpena. Biriki minbiziarekin erlazionatua	Liu et al, 2010
	p53 (Tumoreproteina p53)	Gene tumore supresorea itu geneak erregulatu ditu.	Hipometilazioa DNAREN harizpi bikoitzen apurketa eta kromosomen ezegonkortasuna eragiten du.	Woodson et al, 2001
Alkohola	APC (Adenomatous polyposis coli)	Proteina tumore supresorea kodetzen du, transkripzioean aktibazioan, apoptosian, zelulen migrazioan eta adiesioan parte hartzen duena.	Metilazio patroia aldaketa eta DNA zuzenketa sisteman akatsak sortzen dira.	Alegri-Torres et al, 2012; Van Engeland et al, 2003
	CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Gene honek hainbat transkripzio patroia desberdinak ditu, hori dela eta proteina ezberdinak sortzen ditu horien artean, kasu honetan eragina duena, p14ARF .	Metilazio patroia aldaketa eta DNA zuzenketa sisteman akatsak sortzen dira.	Alegri-Torres et al, 2012; Van Engeland et al, 2003
	CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Gene honek hainbat transkripzio patroia desberdinak ditu, hori dela eta proteina ezberdinak sortzen ditu horien artean, kasu honetan eragina duena, p16NK4A .	Metilazio patroia aldaketa eta DNA zuzenketa sisteman akatsak sortzen dira.	Alegri-Torres et al, 2012; Van Engeland et al, 2003
	MLH1 (Human MutL Homolog 1)	Kodetzen duen proteina zatiketa zelularrean gertatzen den DNAREN bikizpenean zehar gertatzen diren akatsak konpontzen ditu.	Metilazio patroia aldaketa eta DNA zuzenketa sisteman akatsak sortzen dira.	Alegri-Torres et al, 2012; Van Engeland et al, 2003
	MGMT (O ₆ -methylguanine DNA methyltransferase)	DNAn akatsez metilatutako guaninari metil taldea kentzen dio bere zitozina bati pasatuz. Mutazioak ekiditen ditu.	Metilazio patroia aldaketa eta DNA zuzenketa sisteman akatsak sortzen dira.	Alegri-Torres et al, 2012; Van Engeland et al, 2003
	RASSF1A (Ras association)	RAS proteina efektorearen antzeko proteina kodetzen du .	Metilazio patroia aldaketa eta DNA zuzenketa sisteman akatsak sortzen dira.	Alegri-Torres et al, 2012; Van Engeland et al, 2003

	(RalGDS/AF-6) domain family member 1)			
Alkoholaren tartekako espozizioa	NR2B (Ionotropic glutamate receptor subunit)	Gene honek kodetutako proteina, glutamato hartzaile ionotropiko mota bat osatzen du beste bi proteinekin batera.	Hipemetilazioa hazkuntza faktoreak inhinibitzen ditu.	Marutha Ravindran eta Ticku, 2004
Metalak				
Kadmioa	DNMT (DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1)	Metilatutako zitozina metilatuen patroia mantentzen du DNAn. Metil taldeak gehitzeaz arduratzen da.	Epe laburrean DNA hipometilazioaregiten du. Epe luzeko espozizioa DNAREN hipermetilazioa eta DNMTren aktibitatea emendatzen da.	Takiguchi et al, 2003
	ERCC1 (DNA excision repair protein)	DNAREN kalte nukleotidikoak konpontzen ditu.	Gizakiaren bronkioetako zelula epitelialetan gene hauen hipermetilazio eta isilpena eragiten du kadmioa.	Zhou et al, 2011
	p53 (Tumoreproteina p53)	Gene tumore supresorea itu geneak erregulatzen ditu.	Hipermetilazioa gene supresorearen isilpena sortzen du.	Takiguchi et al, 2003
Artsenikoa	p53 (Tumore proteina p53)	Gene tumore supresorea itu geneak erregulatzen ditu.	Gene tumore supresoreare hipermetilazioa eta DNA osoaren hipometilazioa.	Alegrai-Torres et al, 2012; Baccarelli eta Bollati, 2009
	P16 edo CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Gene honek hainbat transkripzio patroia desberdinak ditu, hori dela eta proteina ezberdinak sortzen ditu horien artean, kasu honetan eragina dutenak, p16 eta p14 daukagu.	Gene tumore supresoreare hipermetilazioa eta DNA osoaren hipometilazioa.	Chanda et al, 2005; Pilsner et al, 2007
	VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1)	Monozito eta linfositoen adesion parte hartzen duen glikoproteina kodetzen du.	Genearen metilazioak adhesio molekulen sintesia ekidin eta zelulen apoptosia bultzatu dezake	Baccarelli eta Ghosh, 2012
	ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)	Endotelioan edo sistema immuneko zeluletan adierazten diren glikoproteinak zelulen arteko lotura ahalbidetzen dutenak.	Genearen metilazioak adhesio molekulen sintesia ekidin eta zelulen apoptosia bultzatu dezake	Baccarelli eta Ghosh, 2012
	HDA3 (histone deacetylase 3)	Histonaren azetilazio egoera kromosomaren egituraren eragina du. Transkripzioa eta proteinen funtzioa erregulatzen du.	Histonen metilazioa emendatu egiten da eta azetilazioa txikitu ondorioz hainbat geneen isilpena ematen da. H3K4entzimaren hipometilazioa eta H3K9 entzimaren hipermetilazioa eragiten du.	Brocato eta Costa, 2014
	PRSS3 (Proteasa Serina 3)	Gene honek tripsinanogena kodetzen du. Garuna eta arean espresatzen dira eta bere familiako tripsinen artean tripsina inhibitzailearen aurrean erresistentea den bakarra da.	DNA hipometilazioaren ondorioz genea isiltzen da.	Marsit et al, 2006
	GPT (Xanthine-guanine phosphoribosyl transferase)	Kodetzen duen entzima guaninari purina transferitzendio.	Hipermetilazioa gertatzen da eta genearen inaktibazioa eragiten du	Martinez-Zamudio eta Ha, 2011; Lee et al, 1995
Nikela	MGMT (O ⁶ -methylguanine DNA methyltransferase)	DNAn akatsez metilatutako guaninari metil taldea kentzen dio bere zitozina bati pasatuz. Mutazioak ekiditzen ditu.	Bronkioetako zelula epitelialetan MGMT generaren promotorearen hipermetilazioa ematen da eta genearen isilpena eragiten du.	Sun et al, 2013

Nikela	HDA3 (histone deacetylase 3)	Histonaren azetilazio egoera kromosomaren egituran aragina du. Transkripzioa eta proteinen funtzioa erregulatzen du.	Histonaren metilazioaz arduratzen diren entzimak inibitzen ditu. H3K9 entzimren hipometilazioa eta H3K4ren hipermetilazioa eragiten du.	Brocato eta Costa, 2014;
Kromoa	P16 edo CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)	Proteina tumore supresorea kodetzen duen genea da. CDK4 kinasaren inhibitzailea da eta p53 proteinaren egonkortzailea da.	Gene tumore supresorearen promotorearen hipermetilazioa birikietako minbiziarekin erlazionatzen da.	Kondo et al, 2006; Martinez-Zamudio eta Ha, 2011
	MLH1 (Human MutL Homolog 1)	Kodetzen duen proteina zatiketa zelularrean gertatzen den DNAREN bikizpenean zehar gertatzen diren akatsak konpontzen ditu.	Bere promotorearen hipermetilazioa eta H3K9me2-ren emendioa gertatzen da ondorioz genearen isilpena eragiten da .	Martinez-Zamudio eta Ha, 2011
	H3 (Histone family)	DNAREN egoera kromatikoan parte hartzen dute eta ondorioz geneen erregulazio eta espresioan eragiten dute. Baita ziklo zelularrean, apoptosian, kromatinaren kondentzazioan eta kromosomen segregazioan.	Histonaren fosforilazio, trimetilazioa eta azetilazio markak eragiten ditu. RNA polimera II inibitzen dute hainbat geneen transkripzio egoera aldatzen du.	Schnekenburger et al, 2007
Metilmerkurioa	BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)	Neurotropinen familiako hazkuntza faktorea da. Nerbio sistema periferikoan eta zentrolean neuranetan eragiten du haien biziiraupena bermatzen du.	Epe luzerako kromatinaren errepresioa eragiten du BDNF genearen promotore gunean, DNA hipermetilazioa eta H3K27 trimetilazioa bidez.	Onishchenko et al, 2008
Konposatu kimikoen esposizioa				
Airearen Kutsadura (PM)	TF3 edo CD142 (Ehun Faktorea 3)	Fibroblasto eta beste zelulen mintzean agertzen den glikoproteina kodetzen du. Mintzeko hartzailea da.	Hipometilazioa genearen gain adierazpena eragin eta odoleko koagulazioa eraginez.	Baccarelli eta Ghosh, 2012
Bentzeno	CDKN2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B)	Ziklina menpeko kinasa inibitzailea den proteina kodetzen du CDKN2AREN ondoan kokatuta dagoelarik. CDK4 edo CDK6rekin konplexu bat osatzen du eta CDK kinasen aktibazioak ekiditen ditu.	Hipermetilazioa gene supresorearen isilpena sortzen du.	Bollati et al, 2007
	MAGE-1 (Melanoma antigen 1)	Tumore errefusa tumorala, gene diana moduan erabiltzen da. MAGEA gene familiakoa da eta herentzia arazoekin lotu da.	Promotorearen hipermetilazioa eta genearen isilpena gertatzen da.	Bollati et al, 2007
TCE, DCA, TCA	c-jun (jun proto-oncogene)	c-fos proteinarekin elkartzean AP-1 transkripzio faktorea sortzen da. Bere funtzioa fosforilazio egoeraren menpekoea da	Promotoreen metilazioa txikitu eta mRNAen maila emendatzen dute.	Tao et al, 1999
	c- myc (v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog)	Protoonkogene bat da. DNARA lotzen diren nukleoko proteinak kodetzen ditu, transkripzioa errastuz.	Promotoreen metilazioa txikitu eta mRNAen maila emendatzen dute.	Tao et al, 1999
PAH	p53 (Tumoreproteina p53)	Gene tumore supresorea itu geneak erregulatzen ditu.	Gene promotoreen metilazio patroia aldatzea eta ziklo zelularrean eragina du.	Pavanello et al, 2009
	HIC1 (hypermethylated in cancer 1)	Hazkuntzaren erregulazioaz eta tumore errepresore moduan jokatzen du.	Gene promotoreen metilazio patroia aldatzea eta ziklo zelularrean eragina du.	Pavanello et al, 2009

	IL-6 (Interleukin 6)	Hanturan eragiten duen zitokinina kodetzen du, baita B zelulen heldzean.	Gene promotoreen metilazio patroia aldaketa eta ziklo zelularrean eragina du	Pavanello et al, 2009
Bisfenol A	PDE4D (phosphodiesterase 4D)	Gene honek kodetzen duen proteina 3',5'-cyclic-AMP fosfodiesterasa aktibitatea dauka eta AMP ziklikoa degradatzen du.	Genearen promotorea hipometilazioaren ondorioz pubertaroan ez da AMPz koaren degradazioa ematen	Takiguchi et al, 2004

2.Taula : Eragile desberdinek, jaio ondoren eta bizitzan zehar, DNA globalaren metilazio egoeran duten eragina ikusteko ikerketa desberdinetan aztertu diren sekuentzia edo elementu genikoak adierazten dira taula osotuetan.

Eragilea	Elementu genikoa	Metodoa	Eragilearen ondorioa	Erreferentzia bibliografikoa
Metalak				
Artsenikoa	DNA osoa aztertu	Methyl acceptance capacity metodoa	Odol zeluletako DNAREN hipermetilazioa eragin	Pilsner et al, 2007
	miRNA	Mikroarray eta RT-PCR	Karbono bakarreko zikloan eragina duten miRNA zehatzean adierazpen aldaketa sortzen du artsenikoa.	Marsit et al, 2006
Nikel	DNA osoa aztertu	Pirosekuentziak	DNAREN metilazioa kodetzen du <i>de novo</i> , gehienetan hipermetilazioa ematen da	Baccarelli eta Bollati, 2009
Beruna	LINE1	Pirosekuentziak	DNA metilazio globala txikitzen da belauneko hezurrean berunaren esposizioaren ondorioz	Wright et al, 2009
Dieta				
Selenioa	DNA	Methyl acceptance capacity metodoa	DNA osoaren hipometilazioa eragiten du	David eta Uthus, 2002
Polifenolak (EGCG)	DNA	qMS-PCR	CpG irlen metilazio aberrantea ekiditen du	Qin et al, 2009
	DNA	Bisulfito-PCRa	Linfositoen DNA osoaren hipometilazioa ematen da folatoa agortzean menopausia pasatu duten emakumeetan.	Alegria-Torres et al, 2011
Folato	miRNA	Mikroarray eta RT-PCR	Kartzinogenesi hepatozelularra eragiten duen miRNA ez-ohiko espresioa erregulatzen du.	Ross et al, 2008
Bitaminak	LINE-1	Pirosekuentziak	Erlazio zuzena aurkitu da odoleko plasman A bitaminaren kontzentrazio altuaren eta LINE-1 sekuentziaren metilazio baxuaren artean.	Perng et al, 2013
Eguneko aktibitatea				
Gizentasuna	DNA genomikoa	dCTP extension metodoa	DNA globalaren hipermetilazioa obesitatea eta berarekin datozen gaixotasun metabolikoak pizten ditu. Hipermetilazioa ehun espezifikotatik gertatzen da.	Cordero et al, 2013
	Alu/SAT-2	Sodio sulfato konbentzio ratioa	Obesitatea eta gaixotasun kardiobaskularrak faboratzen dituzte beste eragileek odol periferikoaren zelulen DNAREN hipermetilazioarekin positiboki erlazionatzen da	Kim et al, 2010
Ariketa fisikoa	LINE-1	Pirosekuentziak	Odol linfositoen LINE-1-en hipermetilazioa ematen da eta bizi esperantza luzeagoarekin erlazionatzen da. Sekuentzia hauen hipometilazioa kromosomen desorekarekin erlazionatzen da	Zhang et al, 2011
Gaueko lan txanda	Alu	Pirosekuentziak	Odol zelulen DNAREN hipermetilazioa	Bollati et al, 2010
Tabako eta Alkohola				
Alkohola	LINE-1	Pirosekuentziak	LINE-1en hipometilazioa eragiten du eta urdaileko minbizia faboratzen du	Hou eta al, 2010
	Elementu errepikakorak	Pirosekuentziak	Odoleko leukozitoen DNAn sekuentzia errepikakorren hipometilazioaren ondorioz urdail minbizia faboratzen du.	Hou eta al, 2010

Tabakoa	LINE-1	dCTP extension metodoa	Odol zelulen DNAREN LINE sekuentzien hipermetilazioa	Cordero et al, 2013
	DNA globala	Pirosekuentziak	Erretzearen ondorioz DNA globalaren hipometilazioa eta hainbat minbizi mota lotu dira	Ho et al, 2012
Metalak				
Artsenikoa	DNA osoa aztertu	Methyl acceptance capacity metodoa	Odol zeluletako DNAREN hipermetilazioa eragin	Pilsner et al, 2007
	miRNA	Mikroarray eta RT-PCR	Karbono bakarreko zikloan eragina duten miRNA espezifikoaren adierazpen aldaketa sortzen du artsenikoa	Marsit et al, 2006
Nikel	DNA osoa aztertu	Pirosekuentziak	DNAREN metilazioa kodetzen du <i>de novo</i> , eta gehienetan hipermetilazioa ematen da.	Baccarelli eta Bollati, 2009
Beruna	LINE1	Pirosekuentziak	DNA metilazio globala txikitzen da belauneko hezurrean berunaren esposizioaren ondorioz.	Wright et al, 2009
Ingurune kutsatzaileak				
Airearen Kutsadura (PM*)	Alu	Pirosekuentziak	Alu sekuentziaren metilazio patroia aldaketa gertatzen da.	Tarantini et al, 2009
	LINE-1	Pirosekuentziak	Denbora luzeko esposizioa LINE-1 metilazio patroia aldaketa eragiten du.	Tarantini et al, 2009
Airearen Kutsadura (BC**)	LINE-1	Pirosekuentziak	Denbora luzeko esposizioa LINE-1 hipometilazioa eragiten du. Aldaketa epigenetikoak aire kutsadura gizakiarentzat kaltegarria izatea eragin.	Baccarelli eta Bollati, 2009; Tarantini et al, 2009
Bentzenoa	LINE-1/ Alu	Pirosekuentziak	Odol periferikoaren zelulen DNAREN hipometilazioa globala ematen da. Sekuentzia hauen desmetilazioa mieloma multiplea izateko arriskuarekin erlazionatzen da.	Baccarelli eta Ghosh, 2012 Bollati et al, 2007
PAH	LINE-1/Alu	Pirosekuentziak	Metilazio patroien aldaketa eragiten du.	Pavanello et al, 2009
POP	Alu	Pirosekuentziak	Metilazio patroia aldaketa Alu sekuentzia errepikakorretan ematen da.	Rusiecki et al, 2008

3. Taula: Eragile desberdinek jaio aurretik duten eragina aztertzen da taula osotu hauetan, gene zein elementu genikoak begiratu.

Eragilea	Gene kandidatoa/ Elementu genikoa	Genearen funtzioa/elementu genomikoa aztertze metodoa	Eragilearen ondorioa	Erreferentzia bibliografikoa
Metalak				
Arsenikoa	LINE eta Alu	Pirosekuentziazioa eta LUMA	Zilborresteko zelulen DNAn metilazio globala ematen da.	Pilsner et al, 2014
Metilmerkurioa	BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)	Neurotropinen familiako hazkuntza faktorea da. Nerbio sistema periferikoan eta zentrolean neuranetan eragiten du haien biziiraupena bermatzen du.	Epe luzerako kromatinaren errepresioa eragiten du BDNF genearen promotore gunean, DNA hipermetilazioa eta H3K27 trimetilazioa bidez.	Onishchenko et al, 2008
Beruna	LINE1 eta Alu	Pirosekuentziazioa	Esposizio zenbat eta handiagoa gero eta metulatuagoa agertzen dira zilborresteko zelulen DNA globala.	Pilsner et al, 2009
Dieta				
Selenio defizientzia	TLR2 (toll-like receptor 2)	TRL gene familiako protein guztiak patogenoen ezagutzan parte hartzen dute eta inmunitate sistemaren aktibazioan.	Keshan gaixotsunarekin erlazionatzen da selenio defizientzia. Hipometilazioa ematen da genean promotorearen CpG irletan, ondorioz genearen adierazpena emendatzen da	Yang et al, 2014
	ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)	Endotelioan edo sistema immuneko zeluletan adierazten diren glikoproteinak zelulen arteko lotura ahalbidetzen dutenak.	Keshan gaixotsunarekin erlazionatzen da selenio defizientzia. Hipometilazioa ematen da genean promotorearen CpG irletan, ondorioz genearen adierazpena emendatzen da	Yang et al, 2014
Selenio eta Folato	DNA genomikoa	[3H] dCTP extension metodoa	Garai perinatalean selenio eta folato kontsumoa emendatzean arratoietan Hepatozitoen DNA genomikoaren hipometilazioa eragiten du.	Cordero et al, 2013
	Slc2a4 (solute carrier family 2 member 4)	Kodetzen duen proteina glukosa garraiatzen du. Funtzio hau intsulina molekula kontrolatzen du eta adiposito muskulu eskeletiko eta miokardio zeluletan aurkitzen da.	Arratoietan garai perinatalean folato eta selenio falta izan ondoren, edoskitze aroa amaituta eta folato eta selenio kontsumoa egokia izanik genearen mRNA kantitatea gibelesko zeluletan gero eta urriagoa dela ikusi da.	Birmingham et al, 2013
Folato	LINE1	Pirosekuentziazioa eta bissulfato PCR	Folatoeren kontsumoa hauerdulandian zehar zuzenean eragiten de DNA globalaren metilazioan.	Cordero et al, 2013
	DNa genomikoa	Zitozine neurketa bidezko metodoa	Folato kontsumo baxua jaioarretiko hipometilazio globala sortarazten du. Minbizia pairatzeko arriskua handitzen da heldutasunarekiko.	McKay et al, 2011
Folato eta Bitamina B12	DNA genomikoa	Methylamp TM CpG irlak neurtu	Gehiegizko fotato kontsumoa eta bitamina B12-ren urritasun-aurrean plazentako zelulen DNA metilazio globala baxuagoa da. Egoera berdinean omega 3 gantz azidoak dietan gehitzen badira DNA globalaren metilazio egoera kontroleko maila berreskuratzen du.	Kulkarni et al, 2011

Bitamina B12	DNA genomikoa	LUMA	Amak Bitamina B12 gutxiago kontsumitzean jaioberrietan DNA globalaren metilazio maila baxuago da.	McKay et al, 2012
Homozisteina	LINE1	Pirosekuentziazioa eta bissulfato PCR	Haurdunaldian dauden emakumeen odoleko zelulen DNA globala eta homozisteina kontzentrazioa alderantzis erlazionatuta dadue.	Cordero et al, 2013
Omega 3 gantz azidoak	BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)	Neurotropinen familiako hazkuntza faktorea da. Nerbio sistema periferikoan eta zentrolean neuronetan eragiten du haien biziiraupena bermatzen du.	Mikroelikagaien kontsumoa desorekatua denean metilazio patroia aldaketa ekiditen du. Omega 3 gantz azidoaren kantitatea dietan emendatzean fetuaren burmuinaren garapenean eragiten duten hainbat geneen espresioa hobetzen du.	Sable et al, 2013
	CREB	Gene hau transkripzio faktore bat kodetzen du. DNARA lotzen da	Dieta desorekatuaren aurrean genea metilatzeaz babesten du. Omega 3 gantz azidoaren kantitatea dietan emendatzean fetuaren burmuinaren garapenean eragiten duten hainbat geneen espresioa hobetzen du.	Sable et al, 2013
Gantz azidoen kontsumoa	HRAS (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog)	Ras onkogene familiako genea da. Kodetzen duen proteina GTPasa aktibitatea du.	Gantz azidoen kontsumo baxua haurdunaldian zehar fetuaren Hras genearen metilazioa emendatzen du, ondorioz espresioa murrizten da.	Campión et al, 2009
Proteinen kontsumoa	PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)	Zelulan dauden peroxisomen kantitate eta taiman eragina du baita zelulen diferentziazioan, proliferazioan eta sistema inmunearen aktibazioan.	Haurdunaldian proteinen kontsumo urritasuna genearen promotorearen hipometilazioa eragiten du eta ondorioz genearen gain adierazpena.	Burdge et al, 2007
Betaina	LINE1	Pirosekuentziazioa eta bissulfato PCR	Umea sortu aurretiko betaina kontsumoa eta zilbor-hesteko DNA metilazio globala alderantzi erlazionatuta daude. Zenbat eta betaina gehiago kontsumitu DNA globaaren hipermetilazioa gertatzen da.	Cordero et al, 2013
Tabakoa eta Alkohola				
Tabakoa	AXL (AXL receptor tyrosine kinase)	Kodetzen duen proteina domeinu extrazelularra sortzen du eta beste proteina batekin lotuz matrixe estrazelularretik zitosolerako seinalea transduzitzen du.	Tiroxina kinasa hartzaiaren genearen hipermetilazioaren ondorioz proteina ez da behar bezain beste adierazten.	Breton et al, 2009
	PTPRO (protein tyrosine phosphatase)	Gene honen proteina hainbat isoforma ditu eta hainbat funtzio. Osteoklastoen hazkuntzaren erregulazioaz, zelulen proliferazioaren inaktibazioaz edo apoptosia aktibatzeaz arduratzen da.	Tiroxina fosfatasa proteinaren hartzaiaren genearen hipermetilazioaren ondorioz genearen adierazpen maila txikitzen da eta tumoreak sor daitezke.	Breton et al, 2009
	DNA genomikoa	Bisulfite-PCR	Plazentaren DNAREN metilazioaren berrantolaketa zehar amak erretzean, prozusuaren motelketa gertatzen da eta umekiaren gene adierazpenean aldaketak daude.	Suter et al, 2011
Alkohola	NLGN3 (neuroigin 3)	Zelula neuralean gainazaleko proteina kodetzen du eta nerbio sistema zentralaren sinapsien sorrera eta bideratzean parte hartzen du.	Metilazio patroia aldaketa genen espresio aldaketa eragiten du.	Liu eta al, 2009

Alkohola	ELAVL2 (ELAV like neuron-specific RNA binding protein 2)	Kodetzen duen proteina GAAA sekuentzia ezagutzen du RNAn.	Metilazio patroia aldaketa genen espresio aldaketa eragiten du.	Liu et al, 2009
	SOX21 (SRY-box 21)	DNAra lotzen diren protein familia kodetzen du. Nerbio sistema zentralaren garapenarekin erlazionatuta dago.	Metilazio patroia aldaketa genen espresio aldaketa eragiten du.	Liu et al, 2009
	SIM1 (single-minded family bHLH transcription factor 1)	Aurpegiko dismorfiaren parte hartzen duela proposatu da, baita garunaren garapen ezegokia eta Down sindromearen moduko atzerapen mentalarekin.	Metilazio patroia aldaketa genen espresio aldaketa eragiten du.	Liu et al, 2009
Metalak				
Artsenikoa	LINE eta Alu	Pirosekuentziak eta LUMA	Zilborresteko zelulen DNAn metilazio globala ematen da	Pilsner et al, 2014
Metilmerkurioa	BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)	Neurotropinen familiako hazkuntza faktorea da. Nerbio sistema periferikoan eta zentrolean neuranetan eragiten du haien biziiraupena bermatzen du.	Epe luzerako kromatinaren errepresioa eragiten du BDNF genearen promotore gunean, DNA hipermetilazioa eta H3K27 trimetilazioa bidez.	Onishchenko et al, 2008
Beruna	LINE1 eta Alu	Pirosekuentziak	Esposizio zenbat eta handiagoa gero eta metilatuagoa agertzen dira zilborresteko zelulen DNA globala. LINE eta Alu sekuentzien bidez kuantifikatzen dira	Pilsner et al, 2009