



# **EPIGENETIKA I BOLESTI BUBREGA**

## *Epigenetics and kidney diseases*

**Vlastimir Vlatković**



MEDICINSKI FAKULTET  
BANJA LUKA

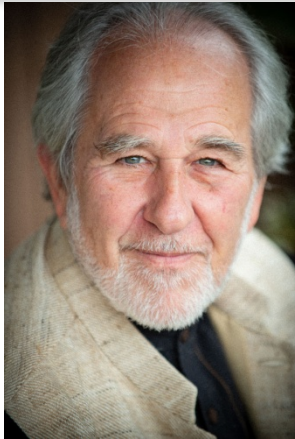


**Univerzitetski klinički  
centar Republike Srpske**  
UNIVERSITY CLINICAL CENTRE OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

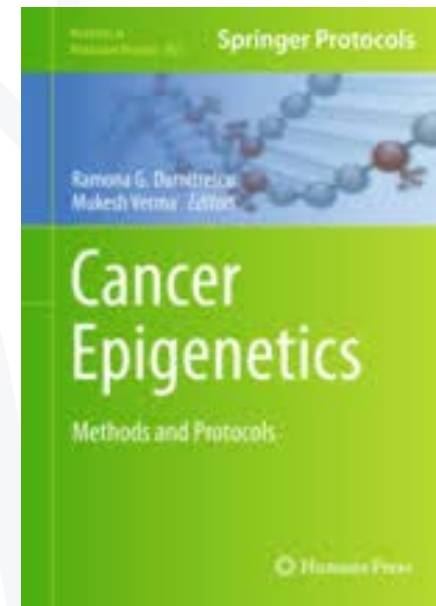
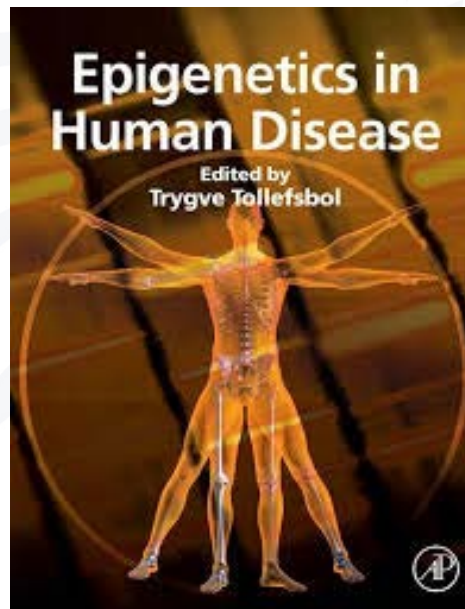
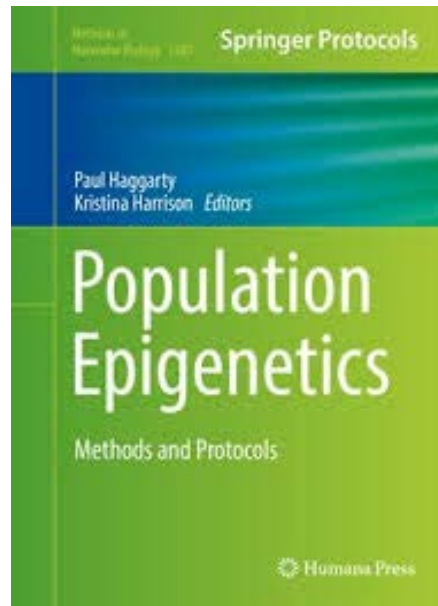
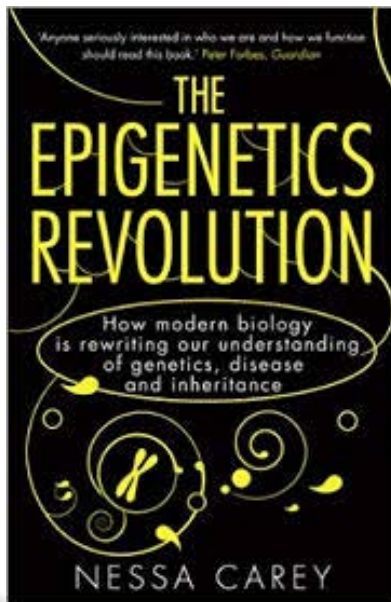
# AGENDA

- **Šta je epigenetika**
- **Epigenetska modifikacija**
- **Epigenetski mehanizmi**
- **Uloga DNA metilacije u bolestima bubrega**
- **Primjeri epigenetskih uticaja**
- **Epigenetika bolesti bubrega**
  - **Epigenetika i starenje bubrega**
  - **Epigenetika i HBB**
  - **Epigenetika i transplantacija**
  - **Epigenetika i dijaliza**

# Dr Bruce Lipton



*„Geni nisu sudbina.  
Samo mali postotak našeg života  
određen je genskim kodom“.*



# EPIGENETIKA – definicija i mehanizmi

**Epigenesis – (iz)nad gena**

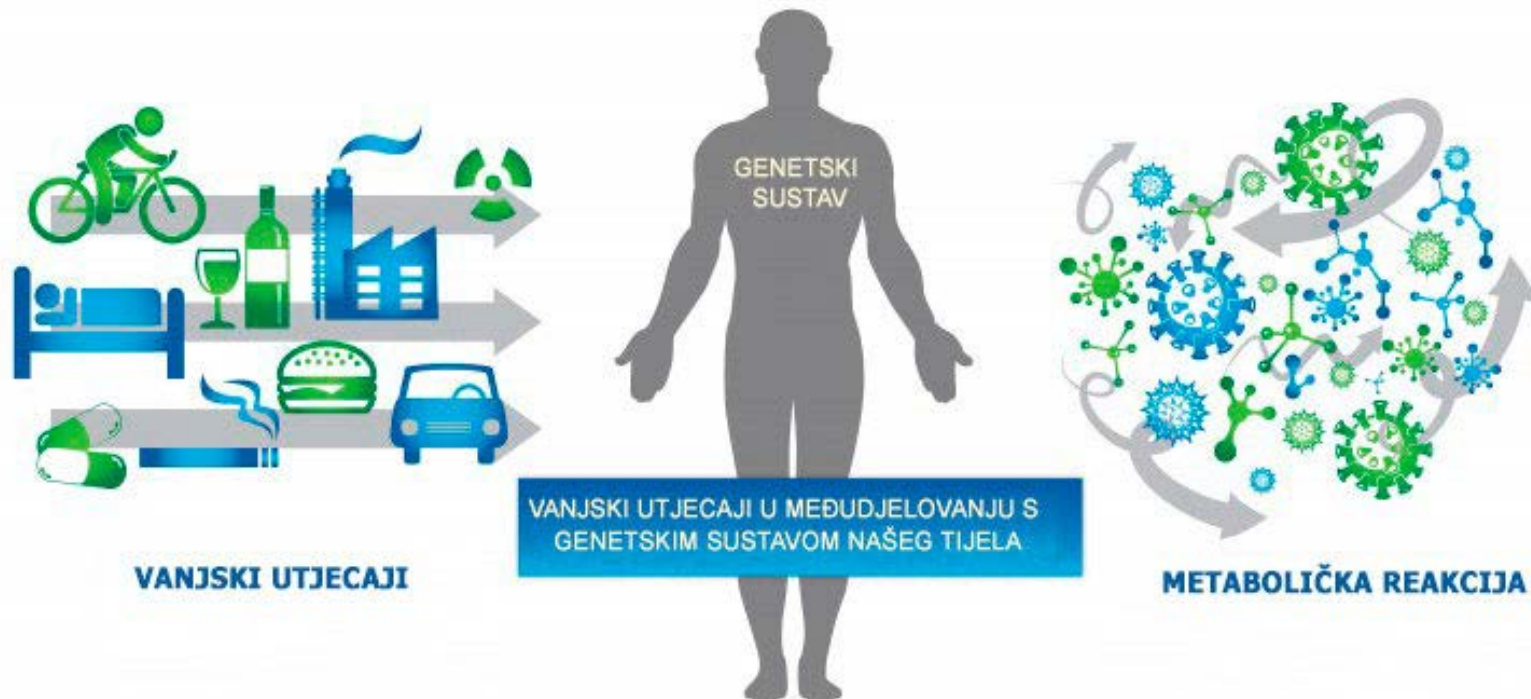
**Επί** - iznad, izvan, okolo

**1942. – Conrad Hal Waddington**



- **Ljudski genom** ima oko **25 000 gena** koji sadrže i prenose informacije o tome što naše tijelo treba uraditi
- **Nisu svi geni uvijek aktivni**
- **Epigenetika:**
  - izučava **potencijalno stabilne nasljedne promjene u ekspresiji gena**
  - epigenetika opisuje promjene koje se zbivaju izvan DNK
  - utiče na to **kako ćelije „čitaju“ gene i kako proizvode proteine.**

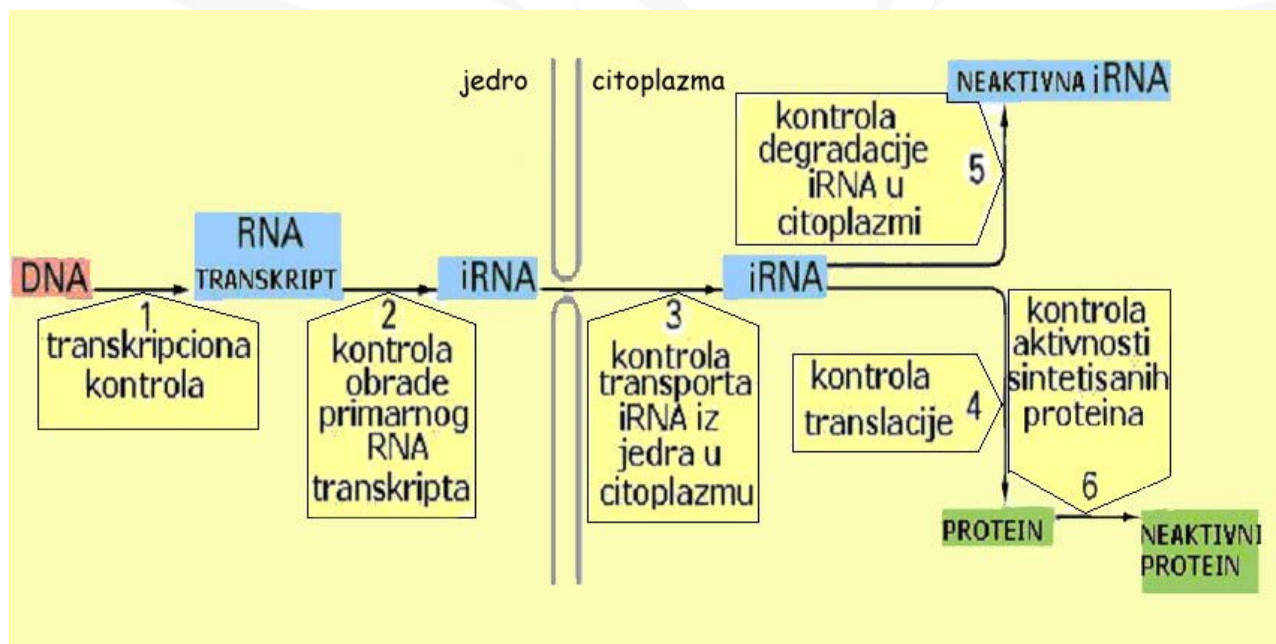
# Geni i spoljni uticaji



- Promjene u genima stečene u toku života postaju informacije koje se prenose s roditelja na potomstvo.
- Geni koje naše ćelije “čitaju”, važni za nas sada, biće važni i kod naših potomaka.
- Navike koje stvaramo prenose se putem gena i na naše potomke.

# EPIGENETSKI MEHANIZMI

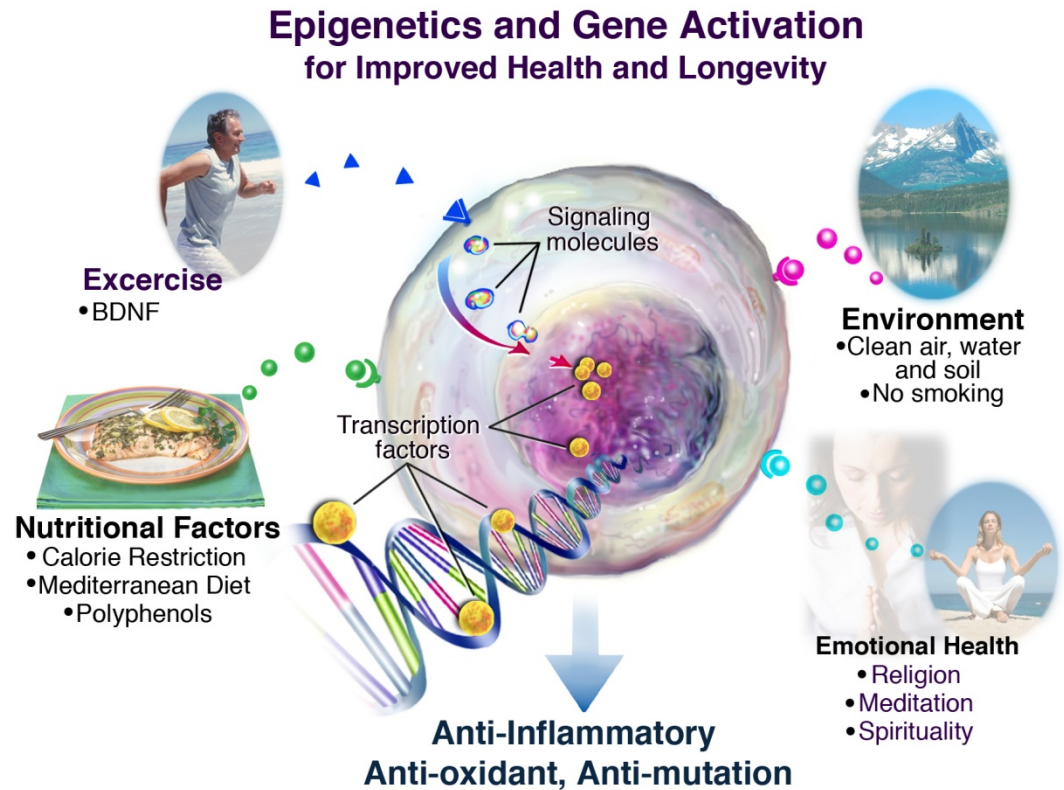
- **Metilacija DNK**
- **Hemijska modifikacija histona**
- **Remodelacija hromatina**
- **RNA interferencija**



**Nivoi kontrole ekspresije gena**

# Na epigenetske mehanizme utiču

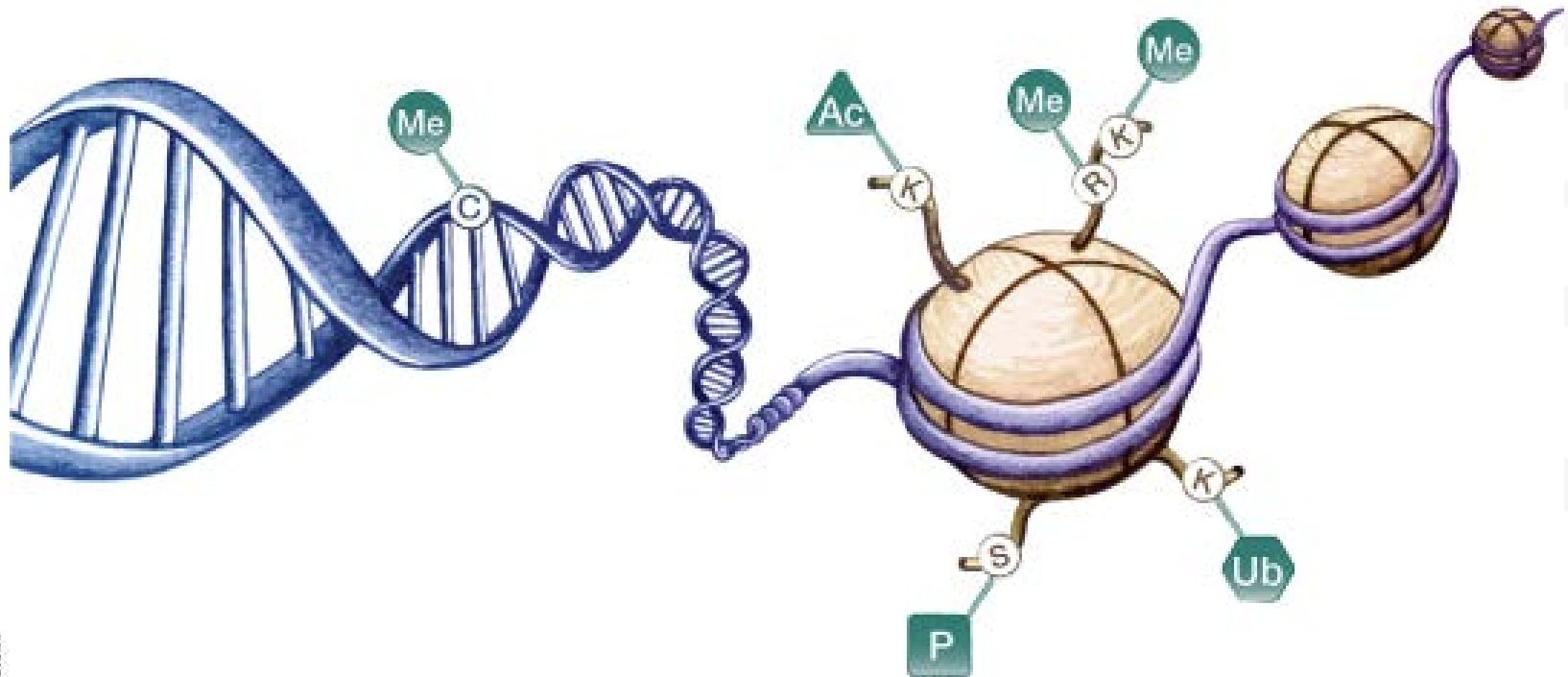
- Intrauterini razvoj
- Razvoj u djetinjstvu
- Hemikalije u okruženju
- Lijekovi
- Ishrana
- Starenje
- Psihosocijalni faktor



# Epigenetska modifikacija - metilacija DNK

**Epigenetski faktor - metilne grupe** nalaze se u nekim prehrambenim proizvodima

**Metilirana DNK** može aktivirati ili potisnuti gene

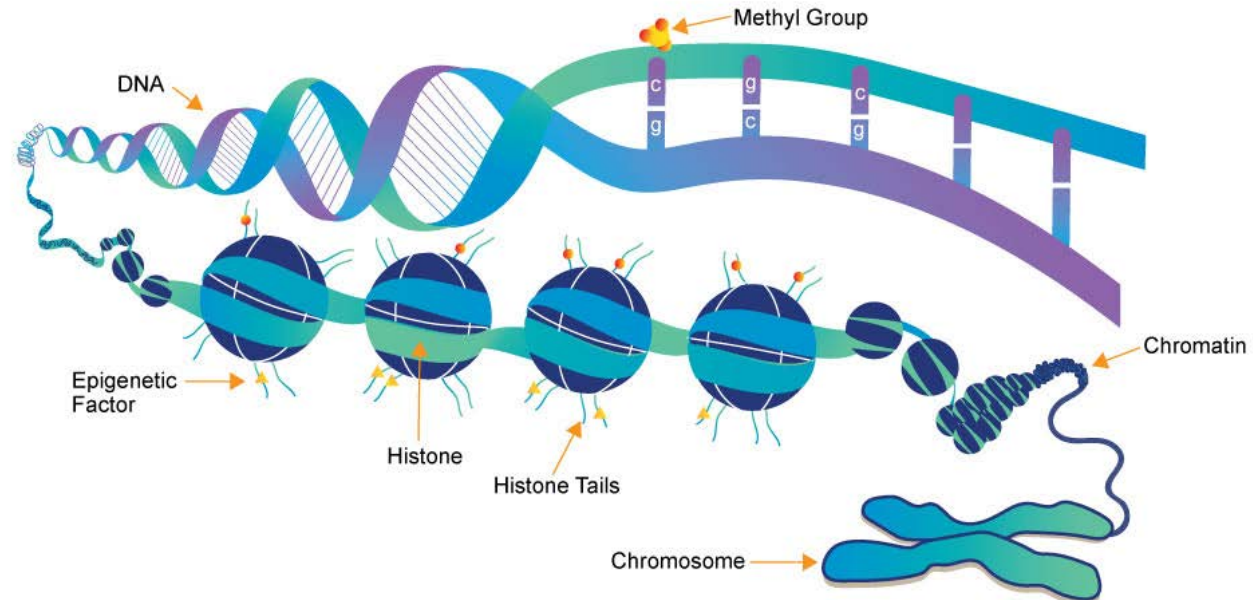




# Epigenetska modifikacija - metilacija DNK

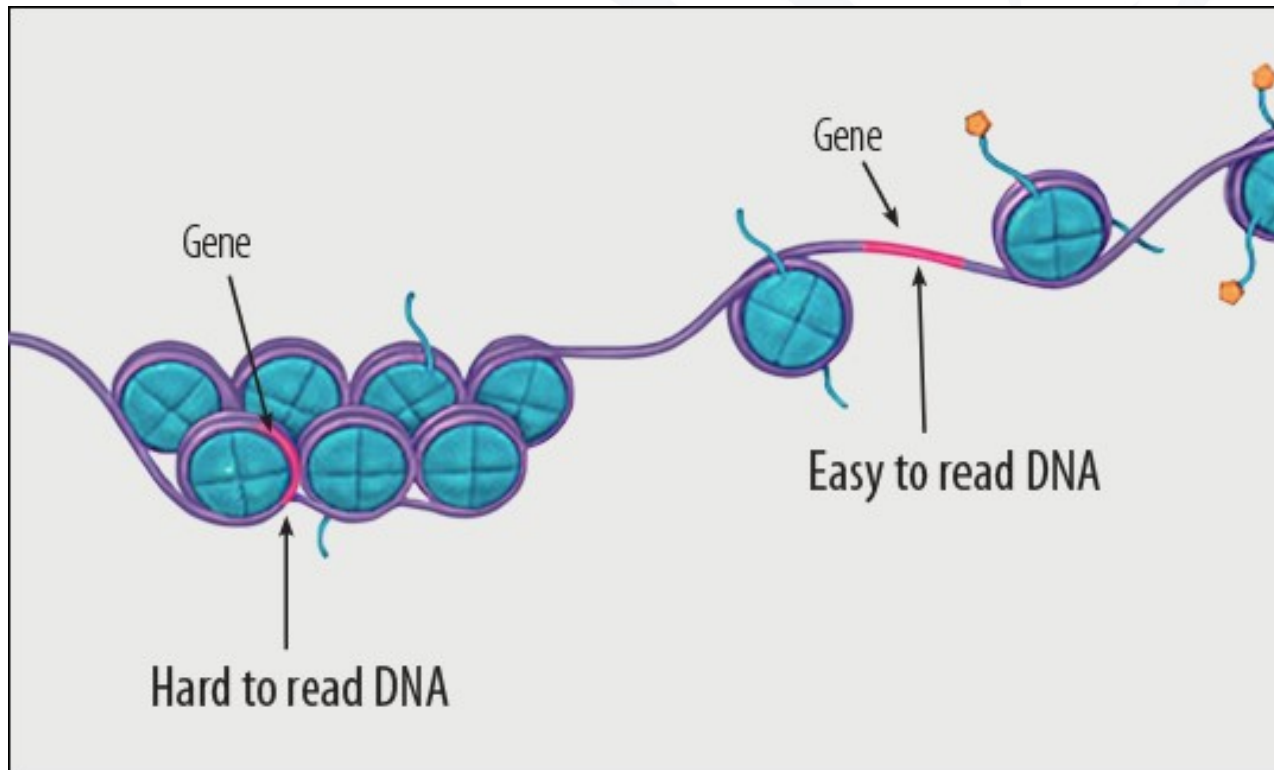
Ovo se dešava preko **HISTONA** - proteina oko kojih se DNK navija radi sabijanja i regulacije gena

Promjena histona događa se kada **vezanje epigenetskih faktora** na histonske „repove“ mijenja stepen u kojem se DNA omota oko histona i dostupnog gena u DNK koji se aktivira.



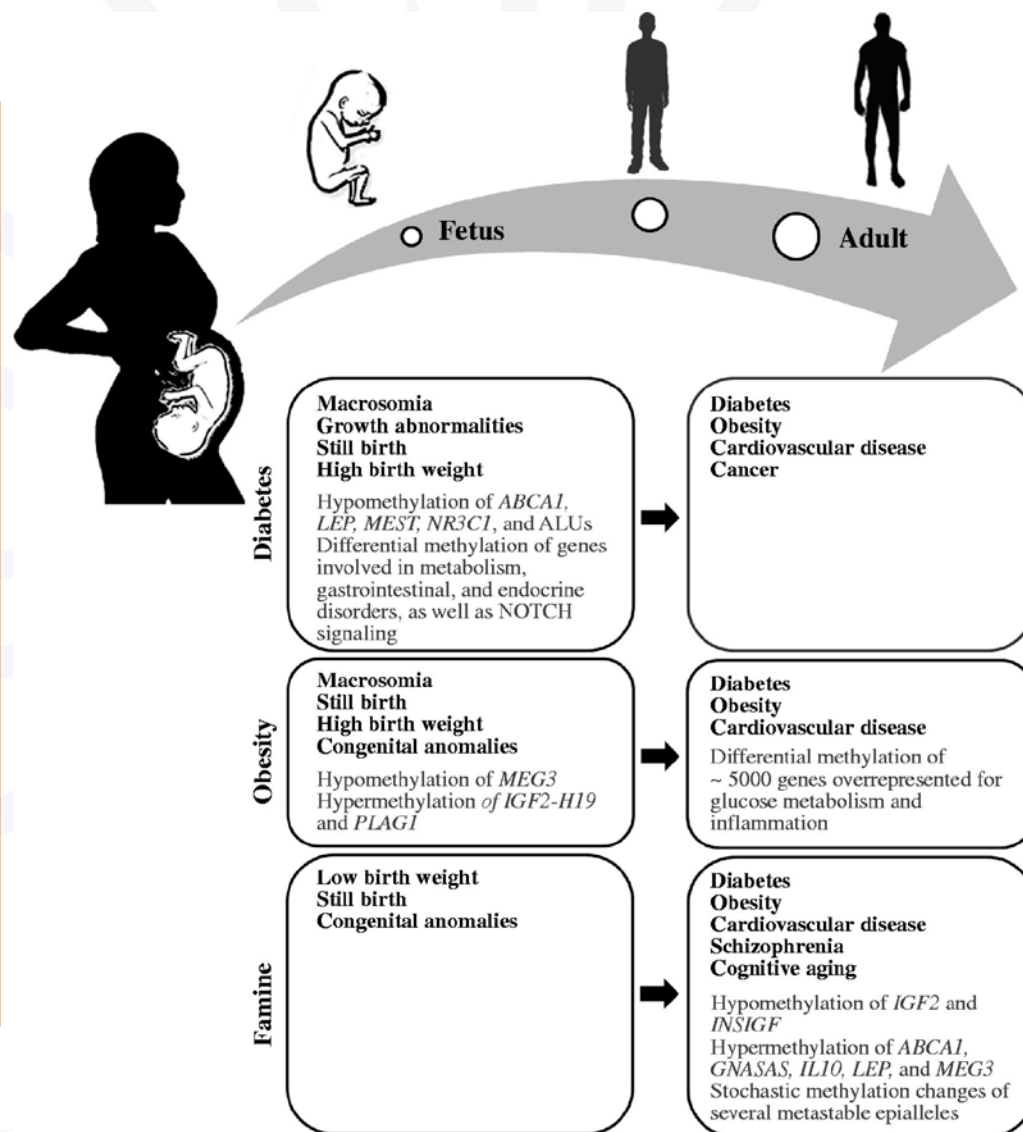
# Epigenetska modifikacija - metilacija DNK

**Metilirana DNK** utiče na to **kako ćelije „čitaju“ gene i kako proizvode proteine**



# Uticaj epigenetske modifikacije DNK

Svi ovi faktori mogu imati uticaja na zdravlje ljudi i nastanak malignih i autoimunih bolesti, mentalnih poremećaja, gojaznosti, dijabetesa, bolesti bubrega i drugih bolesti.



# Primjeri epigenetskih uticaja

## Rani prenatalni i postnatalni faktori utiču na povećani rizik od hroničnih bolesti i poremećaja u ponašanju u odraslom dobu

- **Holandija 1944-1945. razdoblje velike gladi:** djeca rođena u ovom periodu su kao odrasli imala veću stopu koronarne bolesti i gojaznosti, u usporedbi sa djecom majki koje nisu bile izložene gladovanju u trudnoći
  - Prenatalna izloženost gladovanju može značajno povećati i učestalost shizofrenije
  - Izloženost majki aerozagađenju u toku trudnoće može uticati na povećanu stopu astme kod djece
  - Mentalna kondicija djeteta može biti epigenetski kodirana ishranom oca
- Metilacija DNK gena odgovornog za produkciju insulinu sličnog faktora rasta II (IGF2), je primjer dobro opisanog epigenetskog lokusa (DM, gojaznost)

# Primjeri epigenetskih uticaja

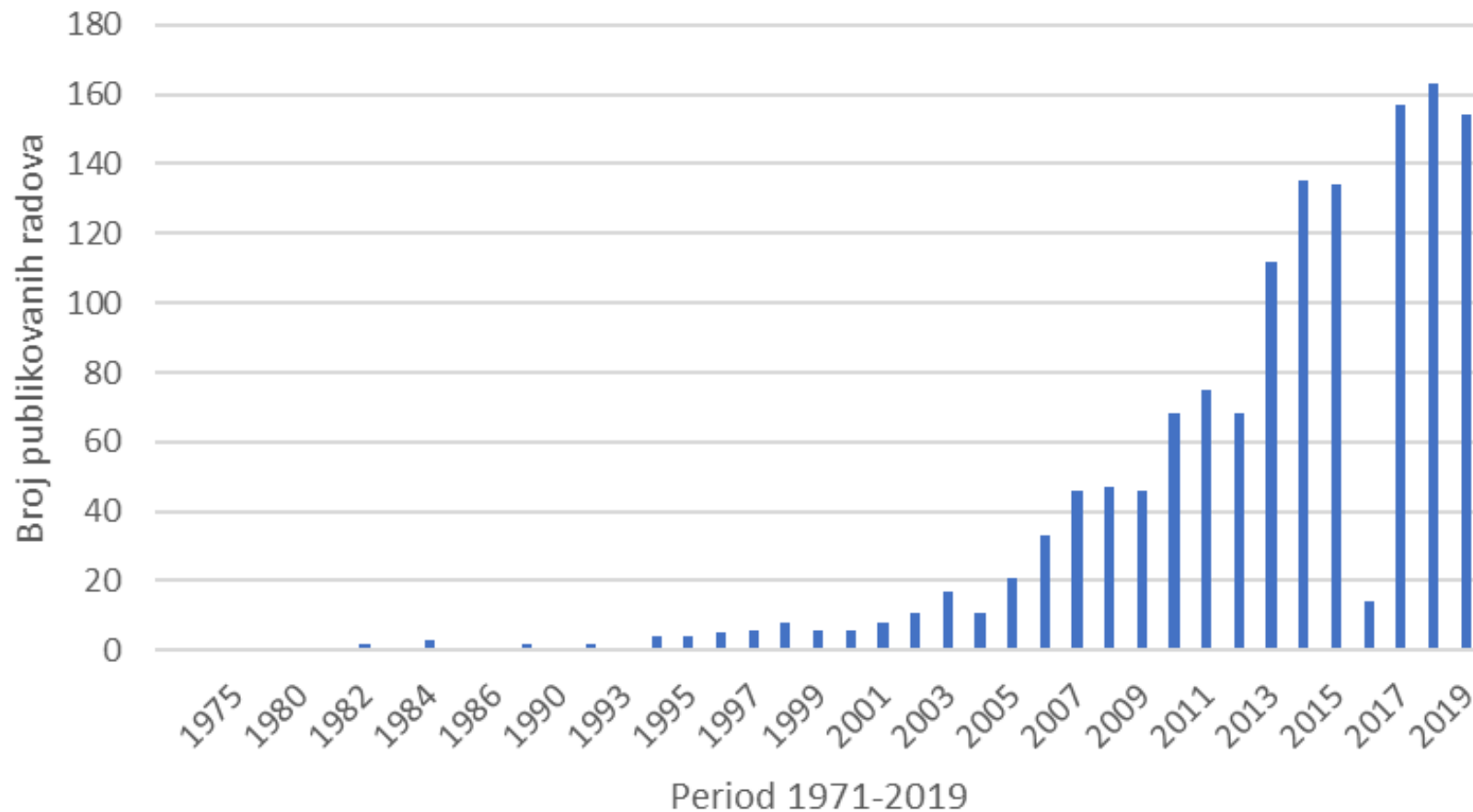
## **Nutriepigenomika** istražuje kako hrana i epigenetika djeluju zajedno

- Keto-dijeta sa visokim udjelom masti i proteina i niskim sadržajem ugljikohidrata može otvoriti hromatin i poboljšati mentalne sposobnosti uticajem na enzim inhibitora histonske deacetilaze (HDAC)
- Određeni spojevi unutar hrane koju konzumiramo mogu djelovati protektivno protiv nastanka malignih bolesti, prilagođavanjem metilnih lokusa na onkogenima ili genima supresora tumora
- **Sirće u ishrani inhibira stvaranje CaOx kamenaca regulišući izlučivanje kalcija i citrata urinom putem epigenetskih mehanizama**

# VREMENSKA ODREDNICA

Ukupno je publikovano 1504 istraživanja

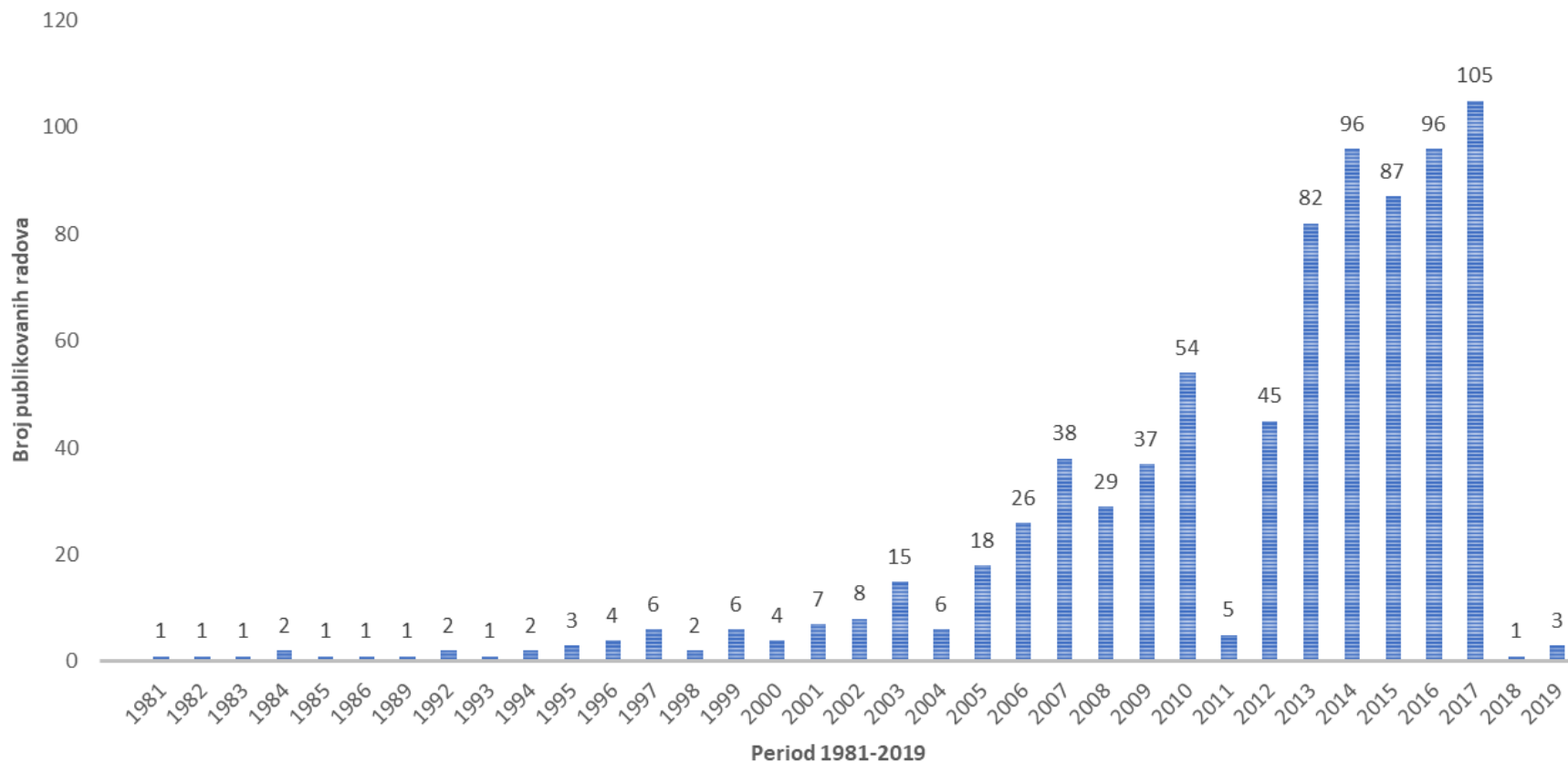
PubMed: epigenetic and kidney



# VREMENSKA ODREDNICA

Ukupno je publikovano **967** istraživanja

PubMed: epigenetic + kidney + **humans**



# **The role of epigenetics in renal ageing**

Epigenetics in Kidney Development and Renal Disease

## **The Epigenetics of Kidney Transplantation**

Scientists Design a Genomic Atlas for Studying Epigenetic Variation in Disease



# Epigenetika i starenje bubrega

Potrebno je razdvojiti prirodni proces starenja od procesa specifičnih za morbiditete.

Epigenetski faktori koji regulišu starenje tokom života, povezani su sa padom bubrežne funkcije sa starenjem.

Epigenetika starenja bubrega posredovana je

- dinamičkim promjenama metiloma i hromatinske strukture
- koordiniranom regulacijom spektra molekularnih procesa
- nekodiranjem RNA kao odgovora na promjene životne sredine

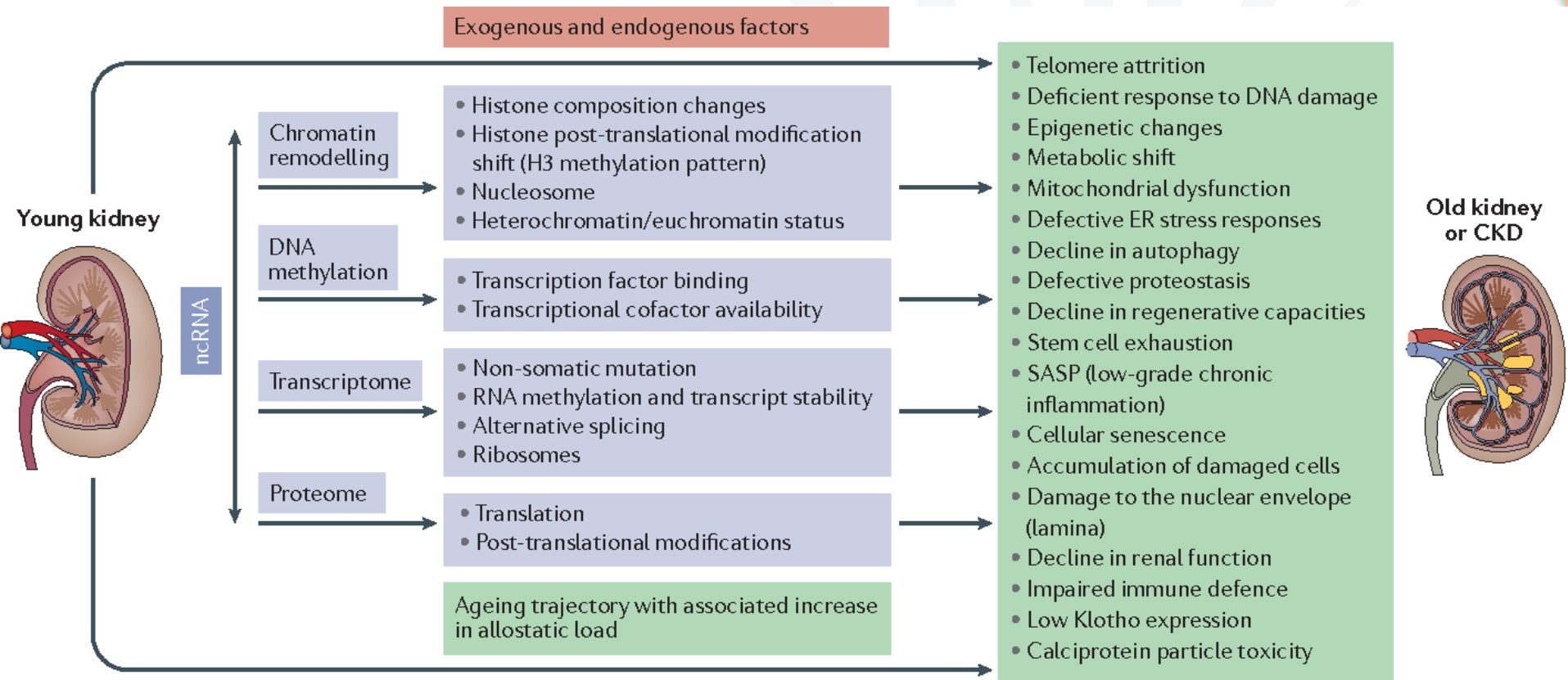


Figure 3 | **Ageing and epigenomic changes in the kidney.** Aged individuals and patients with chronic kidney disease (CKD)

# Epigenetika hronične bolesti bubrega

*Wing et. al* navode tri razloga zbog kojih je HBB podložana epigenetskoj analizi:

- (1) nasljednost koja se ne može u potpunosti objasniti strogim obrascima genetskog nasljeđivanja\*
- (2) dokaz o uticaju izloženosti okolini (spoljnim faktorima)\*
- (3) porast prevalencije sa starenjem.

Oštećenje tkiva dovodi do zapaljenske reakcije koja, ako se ponavlja s vremenom, dovodi do fibroze.

*\*Balkanska endemska nefropatija*

# Epigenetika u transplantaciji bubrega

## Odbacivanje alografta djelomično je posredovano epigenetskim mehanizmima

- Ovim mehanizmima se mogu objasniti neki imunološki i neimunološke razlozi za odbacivanje.
  - *Reperfuzija grafta nanosi oksidativna oštećenja na DNK, proteinima, lipidima i plazma membranama – može se promijeniti njegov epigenom*
    - *Izlaganje grafta novoj sredini domaćina*
- U ovom trenutku individualizirano liječenje je ograničeno
  - objektivnim mjerama kvaliteta organa i postoperativnim funkcijama organa i nedovoljnim poznavanje mehanizama modulacije molekularnog „dijaloga“ između grafta i domaćina
  - otkrivanje novih biomarkera za utvrđivanje epigenetike u procesu transplantacije (*tiopurin metiltransferaza genotiping za utvrđivanje mijelosupresije kod primjene azatioprina*)

# Epigenetika u transplantaciji bubrega

## Virusne infekcije

- **Epstein-Barr** virus epigenetskom modifikacijom doprinosi pojavi limfoproliferativnih poremećaja nakon transplantacije.
- **Citomegalovirusi** izazivaju značajan broj potencijalno fatalnih komplikacija nakon transplantacije. Ekspresija gena može biti „ušutkana“ (*silent gene*\*) u CMV zaraženim ćelijama.
- Aktivacija T-ćelija dešava se putem produkcije interleukina-2, koja je regulisan metilacijom DNK i preoblikovanjem hromatina.

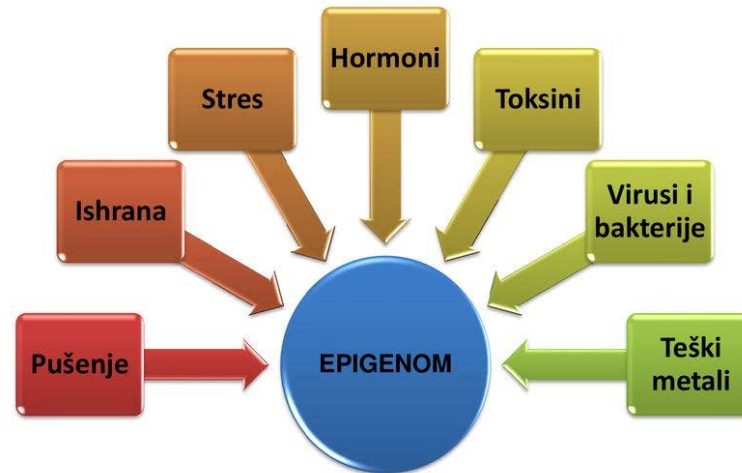
\* *“A silenced gene is not transcribed, translated or expressed”*

# Epigenetika i dijaliza

- **Hemodijaliza**
  - promjene u kodiranju RNA uzrokovane promjenom metaboličkog miljea u uremiji i inflamatornim odgovorom na dijalizne membrane
- **Peritoneumska dijaliza**
  - epigenetski uticaj dijalizata u nastanku skleroze peritoneuma

# Trenutne terapijske mogućnosti

## Spoljni faktori i epigenom



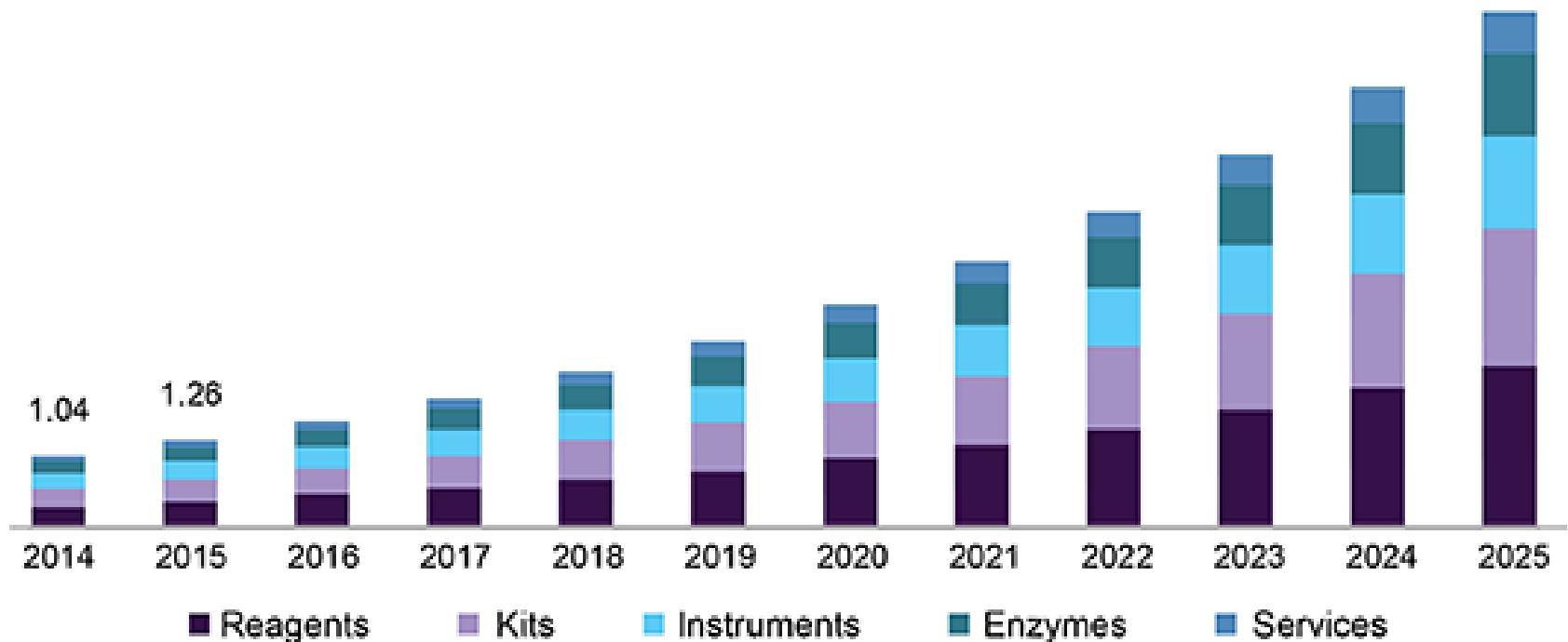
- Reverzibilne promene

Ishrana, mikrobiota crijeva, inflamacija i faktori životne sredine predstavljaju potencijalne veze između epigenetskog pejzaža starenja i bubrežne disfunkcije.

Modifikovanje bubrežnog epigenoma intervencijama u ishrani, čime se cilja na proces metilacije izgleda izvedivo, uz oprez zbog potencijalnog među i transgeneracijskog efekta.

# EPIGENETIKA – tržište i troškovi

U.S. epigenetics market size, by type, 2014 - 2025 (USD Billion)





# Hvala na pažnji



*Welcome to Banja Luka*

