

CONTROLLO DELLA TRASCRIZIONE

Tutti gli RNA prima di essere tradotti sono sottoposti ad un **controllo qualità**, e questo controllo viene effettuato da un complesso di giunzione degli esoni; questo complesso si lega all'RNA maturo e valuta se è pronto per essere esportato dal nucleo nel citoplasma. Se invece l'RNA non è funzionale verrà degradato. Una volta che l'RNA messaggero ha raggiunto il citoplasma può essere tradotto, oppure può rimanere in un stadio che viene definito silente.

Un esempio potrebbe essere la ferritina, proteina che lega il ferro; nel momento in cui i livelli di calcio sono bassi non vi è più bisogno della sintesi della ferritina e quindi gli RNA maturi rimarranno latenti finché non vi sarà un segnale che indurrà la sintesi proteica.

La traduzione di specifici RNA eucariotici può essere regolata da **proteine repressori della traduzione**. Queste proteine interagiscono con i fattori di inizio eucariotici (3' UTR) o con i ribosomi per impedire o rallentare la traduzione. Inoltre vi può essere un ulteriore livello di regolazione costituito dai microRNA.

La traduzione può essere controllando a livello globale regolando l'attività dei fattori di inizio eIF2 tramite fosforilazioni che inibiscono l'inizio della sintesi proteica. In varie condizioni di stress vengono attivati delle chinasi che vanno a fosforilare queste proteine (sia eIF2B che aiuta nello scambio), le quali diventano inattive, cioè non sono più capaci di formare il complesso ternario e quindi si blocca la sintesi proteica; anche se poi può essere favorita: se l'RNA messaggero contiene dei siti interni potrebbe avvenire una traduzione selettiva che rappresenta un meccanismo di adattamento della cellula di risposta allo stress.

Gli RNA messaggeri una volta tradotti nella proteina, devono essere distrutti, come gli RNA messaggeri anomali. Mentre gli RNA transfer e ribosomiali sono molto stabili nella cellula, tant'è che vengono riutilizzati per un nuovo ciclo. Invece gli RNA messaggero sono molto instabili, per le seguenti motivazioni:

- Per via della struttura, infatti essi non sono dotati di una struttura secondaria
- Perché non sono associati a proteine

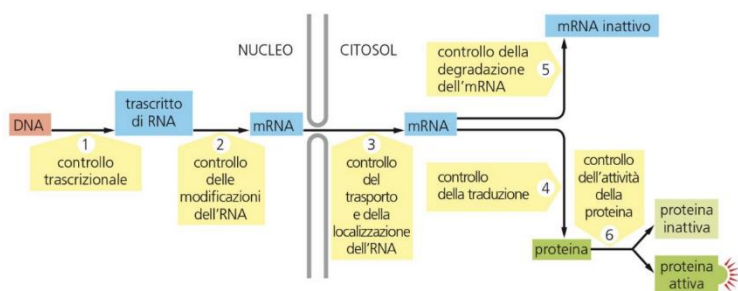
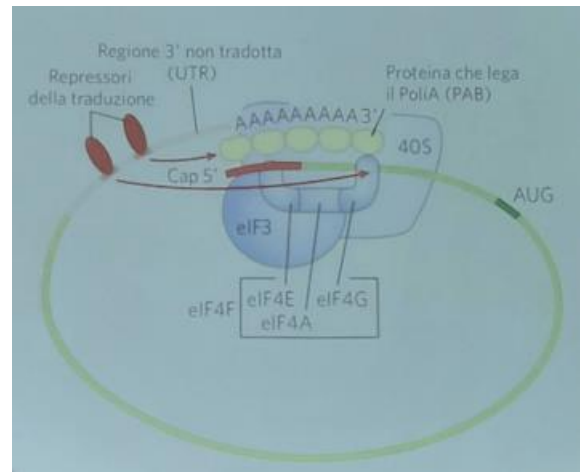
L'instabilità degli RNA messaggeri è molto importante perché questo ci permette di capire quali geni vengono codificanti in quel determinato momento. Infatti se un RNA messaggero fosse stabile si avrebbe la produzione continua di quella proteina.

- Nei **procarioti** la degradazione avviene ad opera di esonucleasi ed endonucleasi. -

- Invece negli **eucarioti** le differenze di

velocità di degradazione degli RNA sono determinate da elementi di sequenza (segnali di destabilizzazione, i quali innescano la deadenilazione, cioè viene tolta la coda di poliA) presenti negli RNA stessi.

Alla fine del processo di traduzione le catene polipeptidiche non sono funzionali, perché le proteine appena sintetizzate sono dotate di struttura primaria, però prima che una proteina sia funzionale deve assumere una struttura secondaria e terziaria. Le **proteine Chaperon** sono implicate nel ripiegamento delle proteine ed impediscono la formazione di aggregati. Queste molecole riconoscono le regioni idrofobiche dei loro

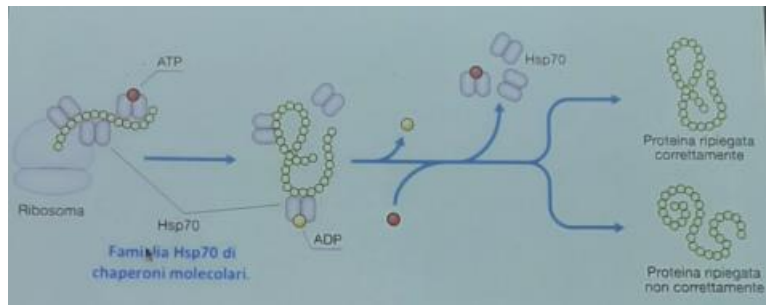


bersagli, si legano alla proteina bersaglio e facilitano e controllano il corretto ripiegamento consumando ATP. Le copie di proteine bersaglio non correttamente ripiegate sono avviate alla degradazione tramite il **proteosoma**.

Una volta che noi abbiamo la proteina ripiegata correttamente sarà funzionale.

Se non avviene la degradazione delle proteine mal ripiegate queste si accumulano nella cellula e possono favorire l'insorgenza di malattie umane. Infatti le proteine mal ripiegate hanno loro stesse un'attività tossica. infatti si pensa che siano gli aggregati i principali responsabili nella patologia dell'Alzheimer.

Le alterazioni conformazionali sono legate a patologie neurodegenerative ma anche al diabete di tipo II. Un esempio potrebbe essere la fibrosi cistica: infatti la mancanza della fenilalanina impedisce il riconoscimento della proteina alle proteine chaperon, e quindi viene degradata dal proteosoma.

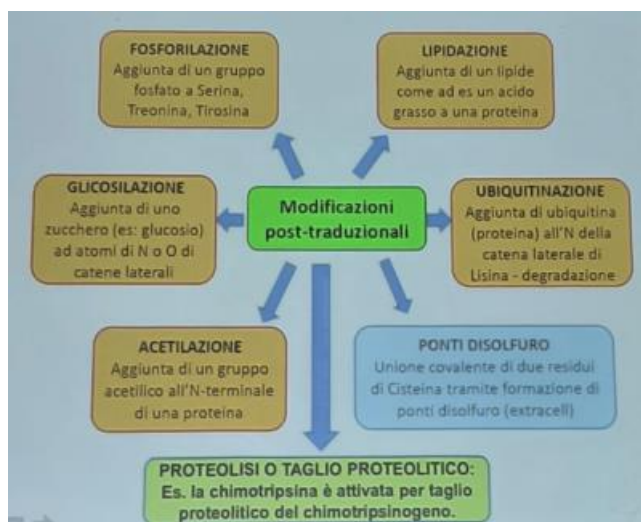


MALATTIA	PROTEINA	NATURA E SITO DELLE LESIONI
Malattia di Alzheimer	β -Amiloide	Placche extracellulari e ammassi nel citoplasma dei neuroni
Malattia di Parkinson	α -Sinucleina	Citoplasma dei neuroni
Malattia di Huntington	Expansione di poliglutamina nella huntingtina	Nucleo e citoplasma dei neuroni
Encefalopatie Spongiforme Trasmissibili	Proteina prionica (PrP ^{Sc})	Placche e oligomeri dentro e fuori i neuroni
Fibrosi cistica	CFTR, Canali del Cl ⁻	Cellule epiteliali
Diabete di tipo II	Polipeptide delle isole pancreatiche (amilina)	Aggregati nel pancreas

MODIFICHE POST-TRADUZIONALI

Nonostante sia avvenuto il ripiegamento alcune proteine per funzionare hanno bisogno di **modifiche post-traduzionali**. Le principali modifiche post-traduzionali:

- **Fosforilazione:** aggiunta di un gruppo fosfato a serina, treonina, tirosina
- **Lipidazione:** aggiunta di un lipide come ad es. un acido grasso a una proteina
- Aggiunta di gruppi prostetici ad es. l'emoglobina
- **Ubiquitazione:** aggiunta di ubiquitina all'N della catena laterale di lisina-degradazione
- **Ponti disolfuro:** unione covalente di due residui di cisteina tramite formazione di ponti disolfuro
- **Acetilazione:** aggiunta di un gruppo acetilico all'N terminale di una proteina
- **Glicosilazione:** aggiunta di uno zucchero ad atomi di N o O di catene laterali



La maggior parte di queste modifiche rappresentano un meccanismo di regolazione dell'intero metabolismo. La regolazione del metabolismo si basa o su una regolazione diretta (attraverso gli enzimi), i quali possono essere modulati in vari modi ad es. covalentemente attraverso la fosforilazione: cioè ci sono alcuni enzimi che allo stato fosforilato sono attivi e allo stato non fosforilato sono inattivi e viceversa. Poi abbiamo dei tempi molto lunghi riguardo la regolazione del metabolismo, che avviene a livello genico cioè a livello della sintesi di proteine e degradazione. In genere sono gli ormoni che regolano l'espressione di questi geni, grazie al legame con il recettore inducono la cascata all'interno della cellula che può indurre o reprimere la sintesi proteica.

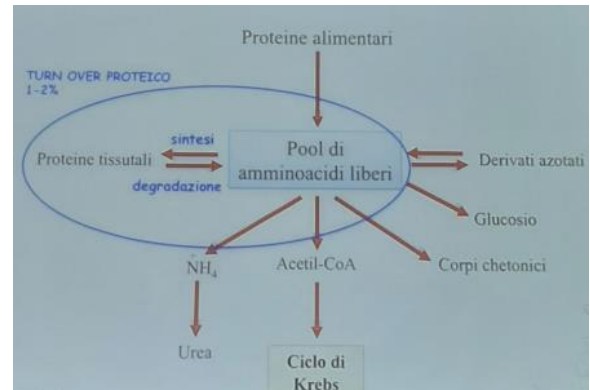
Una volta che le proteine hanno subito le modificazioni post-traduzionali vengono indirizzate verso le destinazioni finali.

La cellula eucariote è un insieme di numerose strutture, compartimenti ed organuli, ciascuno dei quali possiede specifiche funzioni che richiedono enzimi e proteine.

Una **sequenza segnale** (una breve sequenza amminoacidica localizzata sull'estremità NH₂-terminale) dirige la proteina verso la sua destinazione nella cellula, nel caso di molte proteine questa sequenza viene rimossa una volta raggiunta la destinazione.

Le cellule importano le proteine per endocitosi mediata dal recettore (e. endocitosi dipendente da *clatrina*).

I livelli di una proteina non dipendono soltanto dalla velocità attraverso cui essa viene sintetizzata ma anche dalla degradazione, quindi la proteina ha un'emivita. Ad esempio la vita dell'emoglobina dura tanto quanto la vita dell'eritrocita (circa 120 giorni). Alcune proteine hanno un'emivita di diversi giorni altre pochi minuti come l'insulina. Quindi le proteine giornalmente sono sottoposte ad un turn-over proteico.

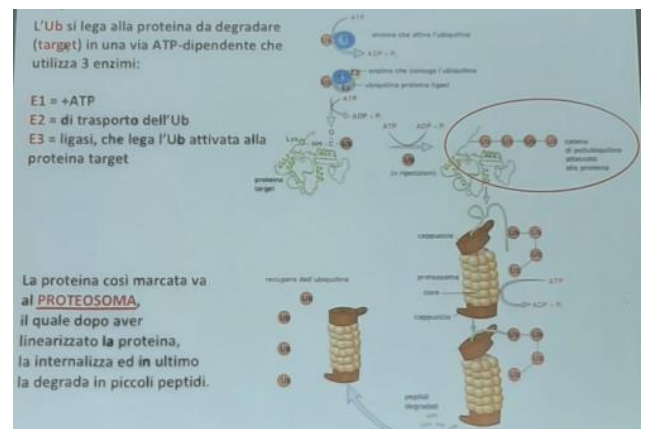


VIE DI DEGRADAZIONE DELLE PROTEINE

Quindi le proteine che hanno terminato il proprio compito, o proteine anomale con perdita di funzione devono essere degradate. Esistono varie vie di degradazione:

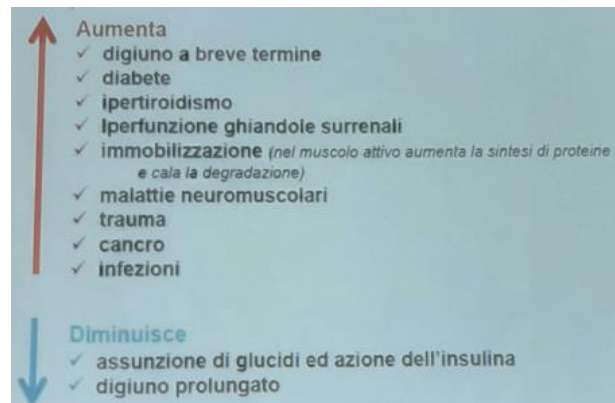
1. Via **lisosomiale** – ATP-dipendente
2. Via citosolica – ATP-dipendente. Sistema **UBIQUITINA-PROTEOSOMA**
3. Via citosolica – Ca-dipendente. Sistema **CALPAINA-CALPASTATINA**

1. La via lisosomiale è quella dipendente dai **lisosomi**. Le proteine entrano nei lisosomi per endocitosi e vengono degradati dagli enzimi lisosomiali. È aspecifica in quanto tutto ciò che entra all'interno dei lisosomi viene degradato.
2. Poi invece abbiamo una degradazione molto più selettiva e prende il nome di sistema **ubiquitina-proteosoma** perché le proteine vengono degradate da questo proteosoma dopo essere complessate con l'ubiquitina. L'ubiquitina sono delle proteine presenti in tutte le cellule, mentre il proteosoma è un complesso multi-enzimatico che degrada le proteine all'interno della cellula. L'ubiquitina si lega alla proteina (target) da degradare in una via ATP-dipendente che utilizza 3 enzimi: E1 enzima ATP-dipendente, E2 enzima di trasporto dell'ubiquitina, E3 enzima ligasi che lega l'ubiquitina attivata alla proteina target. Poi avviene una reazione di poliubiquitazione cioè l'aggiunta di 4 ubiquitine, e questo è il segnale di riconoscimento del proteosoma. La proteina così marcata viene riconosciuta dal **proteosoma**, il quale dopo aver linearizzato la proteina, la internalizza ed in ultimo la degrada in piccoli peptidi.



Regolazione del proteosoma

Questo sistema del proteosoma è molto importante e quindi viene regolato. Se l'attività del proteosoma **aumenta** vuol dire che aumenta il catabolismo degli amminoacidi, quindi aumenta in condizioni di digiuno a breve termine per cercare di recuperare energia. Inoltre aumenta pure in condizioni di diabete, ipertiroidismo. Invece l'attività del proteosoma **diminuisce** quando vi è assunzione di glucidi ed azione dell'insulina e quando siamo in uno stato di digiuno prolungato. L'insulina è un ormone che va ad inibire l'azione del proteosoma, invece il glucagone e gli ormoni tiroidei stimolano l'azione del proteosoma.



REGOLAZIONI EPIGENETICHE

È stato visto che non siamo determinati solo dal DNA della nostra sequenza, si è visto che lo sviluppo e il funzionamento di un individuo non dipende soltanto dal nostro DNA ma anche da modificazioni chimiche che agiscono sul genoma ma in realtà non modificano la sequenza. A queste regolazioni (o modificazioni) è stato dato il nome di **EPIGENETICA**.

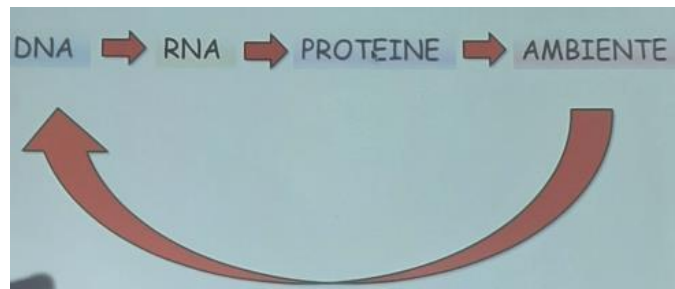
Il termine Epigenetica deriva dal greco e significa 'sopra, oltre la genetica', per sottolineare che si tratta di eventi che non cambiano la sequenza dei geni e sono responsabili della regolazione dell'espressione genica. Anche se abbiamo tutti lo stesso DNA, dopo le prime divisioni, le cellule iniziano a differenziarsi. La formazione dei tipi cellulari, non dipende solo dal DNA che è uguale in tutte le cellule ma dal cosiddetto Epigenoma, cioè abbiamo dei quadri epigenetici diversi e quindi determinati meccanismi vanno ad inattivare alcuni geni ed inattivarne altri e viceversa. Quindi l'Epigenoma dei due tipi cellulari è diverso: perché anche se possediamo tutti lo stesso genoma, abbiamo un differente Epigenoma.

EPIGENETICA: modificazioni del DNA e della cromatina che influenzano l'espressione genica (perché è un meccanismo di regolazione dell'espressione genica) senza alterare il DNA stesso. Quindi i cambiamenti dell'espressione genica non sono causati da mutazioni (non c'è alterazione nella sequenza dei nucleotidi). L'epigenoma decide che gene deve essere **ON** oppure **OFF** in una singola cellula, determinando un segnale di espressione genica. Quindi il differenziamento dipende dall'attività di questi geni: alcuni devono essere attivi (espressi) e altri devono essere inattivi.

L'epigenoma può essere ereditato da generazioni di cellule, salvando lo stesso programma genico, o può cambiare (plasticità dell'epigenoma). È anche reversibile, quindi sono risposte variabili da individuo a individuo ma sono anche ereditabili e possono essere trasmesse per generazioni; ecco perché il fumo di sigaretta provoca delle reazioni di metilazione del DNA e quindi crea dei cambiamenti che sono epigenetici. Lo stile di vita che conduciamo crea delle alterazioni che, allo stesso tempo, sono reversibili (se non si fuma la situazione ritorna come all'origine).

Che cosa va ad influire? I fattori ambientali. È l'ambiente, lo stile di vita che conduciamo, il fumo di sigaretta, le diete, che vanno ad influenzare e a creare delle variabili da un individuo all'altro.

Il dogma centrale della biologia afferma che dal **DNA** passiamo dall'**RNA** e da questo alle **proteine**; si è visto che l'epigenetica va a modificare il fenotipo e non il genotipo perché va a differenziare i caratteri ma non a modificare le sequenza dei nucleotidi del DNA. In realtà si è visto che dalle proteine abbiamo l'ambiente: quindi non si deve parlare del DNA come delle istruzioni a cui noi siamo predestinati ma come una predisposizione. Infatti molte malattie (es. tumori) hanno un cambiamento del gene ma in realtà queste sono predisposizioni genetiche, cioè ci possiamo ammalare di una determinata malattia se ho un gene alterato, possiamo avere una maggiore probabilità di sviluppare la malattia ma non è detto che la avremo.



Ovviamente, se a quel gene mutato associamo fattori come l'obesità, il fumo, ecc..., questi vanno a influenzare sul fenotipo e ad aumentare la probabilità di rischio.

In un certo senso, l'epigenetica ha "chiuso" il cerchio del dogma della biologia perché l'informazione non va solo in una direzione ma anche in quella opposta.

L'epigenetica si focalizza sui cambiamenti ereditabili dell'espressione genica che non dipendono dalle modificazioni genetiche ma che sono indotte dall'ambiente e sono modulati attraverso:

1. Modificazioni istoniche (acetilazioni e metilazioni);
2. Metilazione del DNA;
3. RNA non codificanti (ncRNA).

1. MODIFICAZIONI ISTONICHE

Nel nucleo, il DNA di tutte le cellule eucariotiche è strettamente legato agli **istoni**.

Questo compattamento del DNA nella cromatina ha importanti implicazioni in termini di disponibilità come stampo per la trascrizione (affinché l'informazione, che è scritta nei geni, possa portare alla traduzione e alla sintesi della proteina, la cromatina si deve rilassare, deve essere meno compatta e dare accesso al DNA a molecole di trascrizione, attivatori, repressori. Ecc...), per cui la struttura della cromatina è un aspetto fondamentale dell'espressione genica nelle cellule eucariotiche.

Gli **istoni** possono essere modificati in vari modi **che influenzano l'attività trascrizionale della cromatina**.

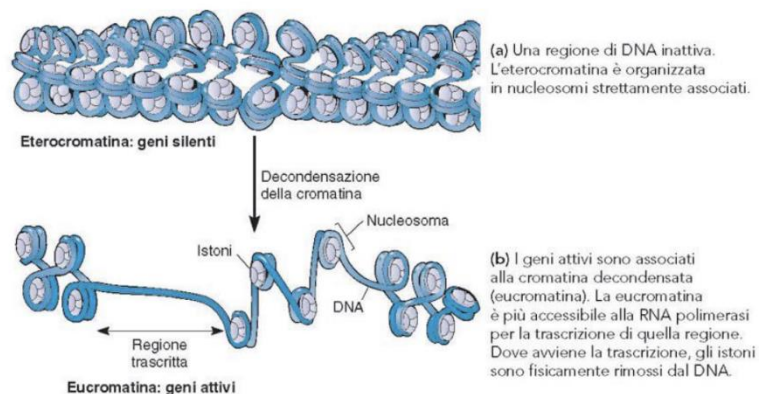
Molte modifiche degli istoni vengono ereditate stabilmente quando le cellule si dividono, per cui forniscono un meccanismo di ereditarietà epigenetica.

Quindi la modifica degli istoni ha un ruolo fondamentale nell'espressione genica.

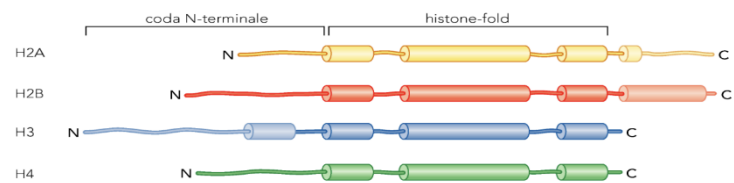
Abbiamo due stati della cromatina: una parte che viene detta **eterocromatina** (altamente compattata e organizzata in nucleosomi associati) nella quale i geni sono **inattivi** trascrizionalmente, quindi la trascrizione è repressa quando il DNA si trova in questa forma condensata di eterocromatina; la restante cromatina, meno condensata, viene detta

euromatina e in questa fase i geni sono attivi proprio perché l'euromatina è accessibile all'RNA polimerasi, ai fattori di trascrizione. Questo compattamento del DNA ha delle implicazioni in termini di disponibilità dello stampo alla trascrizione.

I nucleosomi sono l'unità fondamentale della cromatina ma in realtà, ogni core istonico è provvisto di due domini strutturali distinti:



1. Dominio ammino-terminale, ricco di Lys e Arg, che si estende verso l'esterno della particella del nucleosoma completo.
2. Dominio centrale, che viene chiamato 'histone-fold', coinvolto nell'interazione istone-istone e nell'avvolgimento del DNA attorno al nucleosoma.



Il dominio ammino-terminale è una regione particolarmente ricca di lisine e arginine che sono degli amminoacidi carichi positivamente, infatti gli istoni sono delle proteine basiche, ecco perché si legano al DNA (con carica negativa).

Le principali modificazioni avvengono a carico degli amminoacidi lisina e arginina, carichi positivamente. La maggior parte delle modifiche dell'istone avviene proprio su queste code N-terminali.

Gli istoni vengono modificati mediante diverse modifiche:

- **Acetilazione;**
- **Metilazione** dei residui di lisina o di arginina;
- **Fosforilazione** di residui di Ser o Thr;
- **Ubiquitinazione;**
- **Sumoilazione.**

In questa immagine abbiamo l'istone H3 e l'istone H4 che possono subire:

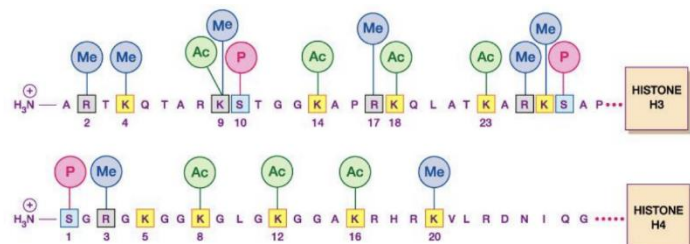
- **Acetilazione:** avviene su residui di lisina (istone acetil-transferasi, HAT), attivano la trascrizione.

L'amminoacido perde la carica positiva e di conseguenza perde anche l'affinità (l'interazione) con il DNA. Quindi questa reazione contribuisce all'attivazione della

trascrizione perché rende la cromatina in una forma più rilassata (perché si perdono gli istoni),

aumenta la disponibilità dello stampo per effettuare la trascrizione. È stato visto anche che questi enzimi sono associati anche a dei coattuatori della trascrizione, quindi quando si legano vanno a reclutare degli attivatori che attivano la trascrizione. Quando la trascrizione di un gene non è più necessaria, intervengono enzimi che vanno a rimuovere l'acetilazione che sono le istone acetilasi (o HDAC) che inibiscono la trascrizione, quindi sono associati a dei corepressori;

- **Fosforilazione** (P fucsia): non può avvenire sui gruppi di lisina e arginina ma avviene sulla serina che ha un gruppo OH. Quindi vengono fosforilati gli amminoacidi che hanno i gruppi OH che in genere sono serina, treonina e tirosina. La fosforilazione, inoltre, richiama anche l'acetilazione: attiva la trascrizione. Perché entrambi i processi vanno a rimuovere il carattere basico delle proteine e rendono meno stabile l'interazione tra il DNA e gli istoni, che quindi si rilasciano; di contro abbiamo le defosforilazioni caratterizzate da fosfatasi.
- **Metilazione:** avviene su residui di lisina ed arginina e si va ad inibire la trascrizione; quindi l'aggiunta di gruppi metilici ai residui di lisina e arginina, è associata alla repressione trascrizionale. Gli enzimi che catalizzano queste reazioni, sono associati a dei corepressori, ecco perché viene inibita la trascrizione. Anche questi residui metilati rappresentano un sito di legame per delle proteine che contribuiscono alla formazione dell'eterocromatina.
La rimozione dei gruppi metilici avviene ad opera di demetilasi.



L'effetto globale del rimodellamento della cromatina è quello di “marcare”, rendere un segmento di cromatina più accessibile, in modo da facilitare il legame e l'attività dei fattori di trascrizione che regolano l'espressione del gene o dei geni presenti in quella specifica regione.

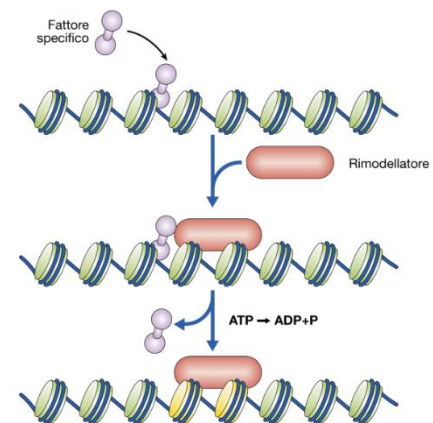
PROCESSI IMPLICATI DEL RIMODELLAMENTO DELLA CROMATINA:

- modificazioni post-traduzionali degli istoni quali acetilazioni, fosforilazioni, metilazioni, ...
- Sostituzione di varianti istoniche, perché oltre ai 5 istoni che conosciamo, esistono delle varianti che influenzano l'interazione con il DNA;
- Azione di “complessi di rimodellamento della cromatina” o “rimodellatori” ATP-dipendenti: sono dei complessi proteici che usano l'ATP per indurre un cambiamento strutturale della cromatina che risulta un indebolimento della struttura.

FATTORI DI RIMODELLAMENTO DELLA CROMATINA

I rimodellatori possono agire in due modi:

- Indurre il distacco degli istoni dal DNA e quindi lasciano delle regioni prive di nucleosomi;
- Provocare uno scivolamento, uno spostamento degli ottameri degli istoni lungo la molecola del DNA. Ad esempio i fattori possono andare a reclutare un rimodellatore che, utilizzando l'idrolisi dell'ATP, provoca lo scivolamento degli istoni. A questo punto abbiamo una porzione libera nella quale possono associarsi tutti i fattori della trascrizione e l'RNA polimerasi può iniziare a trascrivere.

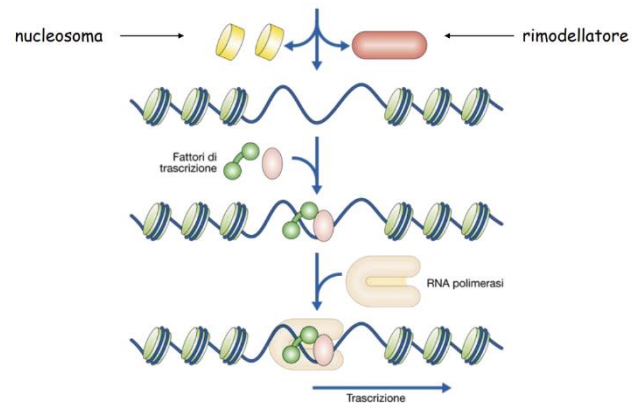


Quindi il rimodellamento della cromatina espone il promotore di un gene che prima era complessato con gli istoni e quindi inaccessibile.

Senza la rimozione e lo spostamento dei nucleosomi la trascrizione non potrebbe avvenire.

Le modificazioni istoniche sono importanti nella regolazione trascrizionale e molti sono mantenuti stabilmente durante la divisione cellulare anche se il meccanismo di questa specifica ereditabilità non è ancora ben compreso.

La modifica dell'istone fornisce un meccanismo per l'eredità epigenetica: la trasmissione di informazioni che non sono contenute nella sequenza di DNA durante la divisione della cellula.

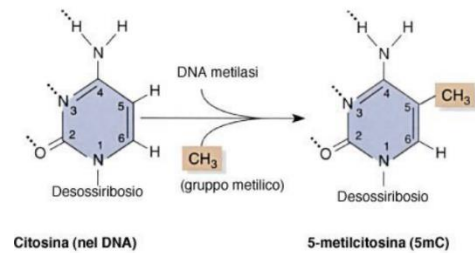


2. METILAZIONE DEL DNA

La metilazione rappresenta un altro meccanismo generale che controlla la trascrizione negli eucarioti.

In questo meccanismo, una DNA metil transferasi (DNMT) trasferisce un gruppo metilico sulla citosina e diventa 5-metilcitosina. Quindi: i residui di citosina nel DNA possono essere modificati per aggiunta di un gruppo metile a livello del C-5, ad opera di enzimi detti DNA metil transferasi (DNMT).

Produzione di 5-metilcitosina nel DNA per azione dell'enzima DNA metilasi.



Il gruppo metilico viene 'preso' dalla SAM (s-adenosin metionina) che è il donatore di gruppi metilici in una cellula.

La metilazione, ovviamente, può essere anche invertita perché abbiamo degli enzimi che sono delle demetilasi che possono quindi invertire.

Nei procarioti la metilazione era importante per riconoscere il filamento di nuova sintesi, negli eucarioti non lo abbiamo. Quindi in genere nei vertebrati la metilazione interessa solamente la citosina sul dinucleotide CpG, dove la 'p' sta ad indicare il gruppo fosfato che lega il 3' della C al 5' della G.

Sequenze CpG sono tratti di DNA in cui la densità di siti CpG è più alta che in altre regioni. Anche chiamate **CpG island**, in quanto non sono distribuite uniformemente ma raggruppate nel genoma.

Queste metilazioni interessano il 70-80% di queste isole e quindi in genere sono associate a una repressione trascrizionale. Quindi la metilazione del DNA su queste isole è correlata a una repressione.

In genere l'ipermetilazione corrisponde a una inibizione della trascrizione, quindi il fattore di trascrizione quando le isole sono metilate non può riconoscere la sequenza bersaglio in una citosina metilata e quindi va ad inibire la trascrizione.

Oppure può succedere che il DNA metilato viene riconosciuto a sua volta da proteine che legano il metile e queste a sua volta vanno a reclutare degli enzimi che operano delle deacetilazioni che reprimono a loro volta la trascrizione.

Al contrario, un'ipometilazione di queste regioni porta a una attivazione della trascrizione.

La metilazione del DNA viene ereditata

Le metilasi si dividono in due gruppi: metilasi de novo e metilasi di mantenimento (che riconoscono dei siti che sono stati metilati e aggiungono un metile al filamento non metilato, mentre non riconoscono i siti non metilati).

Un gene che è metilato e represso in una cellula madre, rimane metilato anche nelle cellule figlie, ecco perché rappresenta un meccanismo di eredità epigenetica.

IMPRINTING GENOMICO: fenomeno che deriva dalla metilazione e che controlla l'espressione di alcuni geni coinvolti nello sviluppo degli embrioni di mammifero, in cui l'importante errore di regolazione è svolto dalla metilazione del DNA.

- Riguarda solo il numero limitato di geni dei mammiferi;
- Risulta **nell'espressione della copia genica proveniente da un genitore** e non dalla copia proveniente dall'altro genitore, anche se le due copie hanno la stessa sequenza nucleotidica;
- Quindi la metilazione 'contrassegna' la copia genica come di provenienza materna o paterna, da cui il termine **imprinting**.

L'imprinting, ovviamente, può essere positivo o negativo, in quest'ultimo caso può portare a una patologia. Può essere un imprinting materno o paterno.

EPIGENETICA E CANCRO

Il primo collegamento tra la genetica e il cancro risale agli inizi degli anni 80, quando è stato osservato che in pazienti con **tumore del colon** le cellule del tessuto tumorale avevano un DNA meno metilato (ipometilazione) di quello delle cellule del tessuto sano.

Dato che la metilazione di solito si associa alla repressione della trascrizione, la perdita della metilazione suggeriva l'attivazione inappropriata di alcuni geni (**oncogeni**).

D'altra parte studi successivi hanno mostrato che un eccesso di metilazione (**ipermetilazione**) in porzioni del DNA ricche di siti CpG (isole CpG) ha un effetto deleterio in quanto causa lo spegnimento di geni che frenano la proliferazione delle cellule (**geni onco-soppressori**) o di geni coinvolti nella riparazione del DNA, tra cui geni coinvolti nelle forme familiari o ereditarie di cancro.

L'ipometilazione e l'ipermetilazione delle isole CpG sono caratteristiche epigenetiche frequenti nelle cellule tumorali. Una scarsa metilazione o una eccessiva metilazione nelle isole CpG possono causare problemi, la prima attivando oncogeni vicini e la seconda silenziando geni oncosoppressori.

Anche la dieta e i fattori nutrizionali sono dei fattori epigenetici perché l'acido folico e le vie correlate portano alla sintesi della 5-adenosilmetionina.

Sia l'ipometilazione che l'ipermetilazione sono stati associati all'invecchiamento cellulare.

Tra i cambiamenti epigenetici più caratteristici dell'invecchiamento, si osserva un generalizzato livello basso metilazione del DNA (ipometilazione).

Questa perdita di metilazione potrebbe spiegare in parte la maggiore incidenza di tumori nelle persone anziane.

Sono state derivate diverse formule matematiche in grado di stimare l'età biologica di una persona, basate sul grado di metilazione di diversi loci del suo DNA.

- L'epigenetica regola l'espressione genica non alterando il DNA (sequenza).
- Meccanismi di alterazione epigenetica sono alla base di molteplici patologie, fra cui il cancro.
- Si può riprogrammare l'epigenoma cellulare con modulatori epigenetici.

Grazie agli epifarmaci si può interferire con enzimi che modificano la cromatina ed è stato visto che hanno un'attività antitumorale anche in combinazione con i chemioterapici.

Se si vuole agire sulla genetica bisogna fare una terapia genica, quindi sul gene.

Se si vuole interferire con l'epigenetica bisogna fare una terapia epigenetica: si ha una riacquisizione della funzione genica.