

Yaşam Tarzımız Epigenetik Mekanizmamızı Nasıl Etkiliyor?

Hüma ERKOÇ*

Özet

“Yaşam tarzı” kavramı beslenme, davranış, stres, fiziksel aktivite, çalışma alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi gibi farklı faktörleri içermektedir. Genetik ötesi mekanizmaları ise epigenetik mekanizmalar sayesinde incelenebilmektedir. Artan kanıtlar, çevresel koşulların ve yaşam tarzı faktörlerinin, DNA metilasyonu ve mikroRNA ekspresyonu gibi epigenetik mekanizmaları etkileyebileceğini göstermektedir. Beslenme alışkanlıkları, obezite, fiziksel aktivite, sigara kullanımı, alkol tüketimi, çevresel kirleticiler, psikolojik stres ve gece vardiyalarında çalışma gibi epigenetik kalıpları değiştirebilecek çeşitli yaşam tarzı faktörleri tanımlanmıştır. Bu inceleme yaşam tarzı faktörlerinin hem DNA metilasyonu hem de mikroRNA ekspresyonunu hangi yönde etkilediğini incelemiştir. Burada, yaşam tarzı faktörlerinin epigenetik mekanizmalar yoluyla insan sağlığını etkileyebileceğini gösteren mevcut kanıtları gözden geçiriliyor.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, Yaşam Tarzı, DNA metilasyonu, MikroRNA

Abstract

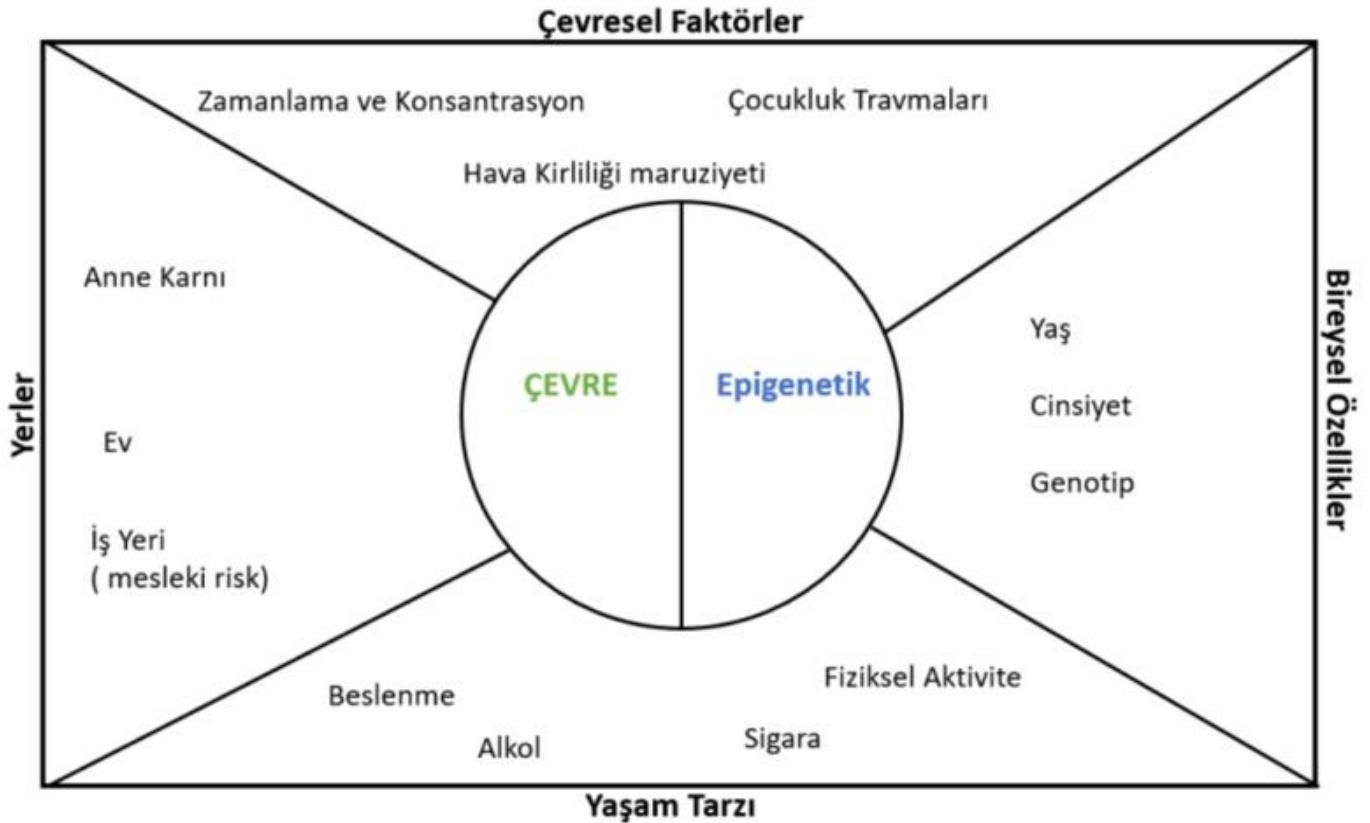
The concept of “lifestyle” includes different factors such as behavior, nutrition, physical activity, work habits, stress level, smoking and alcohol consumption. Further genetics mechanisms can be studied through epigenetic mechanisms. Growing body of evidence, shows that environmental conditions and lifestyle factors can affect epigenetic mechanisms such as DNA methylation and microRNA expression. Various lifestyle factors have been identified that may alter epigenetic mechanism, for instance dietary habits, obesity, physical activity, smoking, alcohol consumption, environmental pollutants, psychological stress, and night shift work. This review examined how lifestyle factors affect both DNA methylation and microRNA expression. It also reviews the available evidence that lifestyle factors can affect human health through epigenetic mechanisms.

Keywords: Epigenetics, Lifestyle, DNA methylation, MicroRNA

* humaerkoc@gmail.com

1. Giriş

Yaşam tarzı terimi, genel hayat görüşlerimizi ve yaşamımızı nasıl sürdürmek istediğimizle ilgili temel seçimlerimizi¹ tanımlamak için kullanılır. Bu kavram beslenme alışkanlıkları, davranışlar, fiziksel aktivite, çalışma alışkanlıkları, stres seviyesi, sigara ve alkol tüketimi gibi farklı faktörler içerir. Epigenetik mekanizmalar ise, hücrelerin DNA dizisini değiştirmeden, moleküler mekanizmalar tarafından desteklenen gen aktivitesini nasıl kontrol ettiğinin incelemesini sağlayan mekanizmalardır. Epigenetik mekanizmalardaki değişiklikler kanser, kardiyovasküler, solunum ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir². Genetik alt yapı ve çevresel faktörler, bireylerin sağlık durumlarını belirlemede yaşam tarzı ile içedir (Şekil 1)³. Yapılan araştırmalar, çevresel koşullar ve yaşam tarzı faktörlerinin DNA metilasyonu ve mikroRNA ekspresyonu gibi epigenetik mekanizmaları etkileyebileceğini göstermektedir. Bu derlemede, olası epigenetik mekanizmalarla ilişkili olarak araştırılan yaşam tarzı faktörlerinin örneklerini ve yaşam tarzına bağlı epigenetik değişikliklerin hastalıklara etkilerini bulabilirsiniz.



Şekil 1: Bir bireyi etkileyen faktörler

¹ Lynn R. Kahle; Angeline G. Close (2011). *Consumer Behavior Knowledge for Effective Sports and Event Marketing* (İngilizce). New York: Routledge.

²Santos-Reboucas Cb, Pimentel Mm. *Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases*. Eur J Hum Genet. 2007;15(1):10–17.

³ Bolatti V, Baccarelli A, Alegría-Torres J.A. *Epigenetics and lifestyle*. Epigenomics. 2011 Jun; 3(3): 267–277.

2. Beslenme Alışkanlıkları

Beslenme alışkanlıklarının epigenetik mekanizmaları değiştirmedeki olası rolü birçok araştırmada incelenmiştir. Bu alışkanlıklar; folik asit ve B12 vitaminleri, selenyum minerali, antioksidanlar, sigara ve alkol kullanımına bağlıdır. Birçok doğal antioksidan içeren meyve ve sebzelerden zengin beslenme alışkanlıklarının epigenetik mekanizmalara etki ederek, antikanser koruma sağlayabildiği çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. Başka bir araştırma ise, tek bir porsiyon brokoli filizi ile beslenen sağlıklı insan deneklerde yapılan aktivitesinin inhibisyonunu, histon H3 ve H4 asetilasyonunun eşzamanlı indüksiyonu ile gösterilmiştir. Ayrıca, İnsan tümör kolon hücre dizileri üzerinde bir in vitro çalışma, sarımsaktan elde edilen yüksek dozlarda dialil-disülfidin histon H3 ve H4 asetilasyonunu arttırdığını ortaya koymuştur.

2.1 Folik asit ve B12 Vitamini Alınması

Folik asit ve Vitamin B12, DNA metilasyonu metabolizmasında önemli bir rol oynar ve DNA'daki metilasyon modellerinin sürdürülmesi için gerekli olan yaygın metil donörü olan metiyonin ve S-adenosilmetiyonin (SAM) ve S-adenosilhomosistein (SAH) sentezi için gereklidirler. Folik asit ve B12 vitaminin epigenetik mekanizmaları iyileştirdiğini gösteren birçok araştırma bulunmaktadır.

Düşük folik asit ve B12 vitamini alımı kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, folik asit eksikliğinin sağlıklı menopoz öncesi kadınların lenfositlerinde DNA hipometilasyonuna neden olduğu gösterilmiştir, bu değişiklik folik asit alınmasıyla geri döndürülmüştür⁴. Folik asit eksikliğine duyarlı bireyler arasında yapılan yakın tarihli bir çalışma, 12 hafta boyunca önerilenden daha yüksek dozlarda (500 mg/gün) kolin verilmesiyle metilasyon durumunun düzeltilebileceğini göstermiştir. Yapılan başka bir araştırmada, folik asit ve B12 vitaminin, potansiyel olarak kanser hücreleri ile ilişkili mikroRNA ekspresyonu düzensizliğini tersine çevirdiği gösterilmiştir. Folik asit ve B12 vitaminin fazla alınması durumunda ise vücuttaki var olan lezyonları arttırdığı gösterilmiştir⁵.

2.2 Selenyum

Selenyum, DNA metiltransferazlarla doğrudan etkileşime girerek DNA metilasyon durumunu etkileyebilir. Selenyum, insan prostat kanseri hücrelerindeki metile olmuş bazı genlerin (GSTP1, APC ve CSR1) ekspresyonunu geri yüklediği bilinmektedir. Ayrıca, bu genlerin oksidatif hasara karşı koruma veya tümör baskılanması yoluyla kansere karşı koruma aktivitesine sahip oldukları bilinmektedir⁶.

⁴ Jacob Ra, Gretz Dm, Taylor Pc, et al. *Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women.* J Nutr. 1998;128(7):1204–12.

⁵ Kim Yi. *Folate: A magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention?* Gut. 2006;55(10):1387–1389.

⁶ Hingorani A, Vallance P. A. *Computer programme for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing.* BMJ. 1998;318:101–105.

2.3 Polifenoller

Polifenoller (antioksidanlar), bitkisel besinlerde doğal bileşiklerin geniş bir ailesidir. Özellikle prostat, kolon ve meme kanseri hücreleri üzerine yapılan in vitro çalışmalar polifenollerin epigenetik anormalliklerinin bazılarını tersine çevirebildiğini göstermiştir⁷.

2.4 Alkol ve Sigara kullanımı

Sigara kullanımının epigenetik mekanizmaları nasıl etkilediği konusu farklı araştırmalar ile incelenmiştir, fakat sonuçların hiç birisi net değildir. Örneğin, sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) maddesi belirgin bir kansorejendir. Fakat yapılan in vitro çalışmalarda, sigara içen bireylerin akciğer kanseri ile ilgili genomik bölgelerde anormal DNA metilasyonu belirteçleri bulunamadı. Sigara dumanı ise tam tersine, akciğer hücrelerinde p16, MGMT, DAPK gibi tümör baskılayıcı genlerin DNA hipermetilasyonu ile susturulduğu gözlemlenmiştir⁸.

Sigara içen akciğer kanseri hastalarında kan lenfositlerinde p53 geni hipometilasyonu bildirilmiştir. Yani akciğer hücrelerinde DNA çift sarmal kopmaları ve kötü huylu tümör oluşumu gözlemlenmiştir. Alkol kullanımının ise folik asit metabolizmasının düzgün çalışmasını engellediği ve DNA metilasyonu üzerinde etkileri olduğu düşünülmektedir⁹.

3. Obezite ve Fiziksel Aktivite

Aşırı kilo ve hareketsiz yaşam tarzı, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalık için yaygın risk faktörüdürler. Düzenli olarak yapılan fiziksel aktivite, obezite ile ilişki genlerin (FGF2, PTEN, CDKN1A ve ESR1) DNA metilasyonuna olumlu yönde etki ederek obeziteyi önlemeye yardımcı olabildiği düşünülmektedir. Örneğin, yakın tarihli yapılan bir araştırmada, düzenli fiziksel aktivite yapan yaşlı bireylerin, 38 farklı miRNA epigenetik mekanizmalarının değiştiği görülmüştür. Çalışma, daha düşük oranda kardiyovasküler ve felç geçirme risklerine sahip olduklarını göstermiştir¹⁰.

4. Psikolojik Stres

Maalesef ki her çocuk aynı şartlar altında yetişemiyor. Çocukların büyürken maruz kaldıkları travmalar olumlu veya olumsuz yönde epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir. Örneğin, yapılan bir araştırmada çocuklukta kötüye kullanım öyküsü olan intihar vakalarının, glukokortikoid reseptör (stres durumunda

⁷ Fini L, Selgrad M, Fogliano V, ve ark. *Annurca apple polyphenols have potent demethylating activity and can reactivate silenced tumor suppressor genes in colorectal cancer cells.* J Nutr. 2007;137(12):2622–2628. .

⁸ Van Den Broeck A, Brambilla E, Moro-Sibilot D, ve ark. *Loss of histone H4K20 trimethylation occurs in preneoplasia and influences prognosis of non-small cell lung cancer.* Clin Cancer Res. 2008;14(22):7237–7245.

⁹ Pogribny Ip, Basnakian Ag, Miller Bj, Lopatina Ng, Poirier La, James Sj. *Breaks in genomic DNA and within the p53 gene are associated with hypomethylation in livers of folate/methyl-deficient rats.* Cancer Res. 1995;55(9):1894–1901.

¹⁰ Mcgee Sl, Fairlie E, Garnham Ap, Hargreaves M. *Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle.* J Physiol. 2009;587(Pt 24):5951–5958.

salgılanan steroid hormon) genlerinde hipermetilasyon olduğu görüldü. Ancak, sadece çocuklukta kötüye kullanım öyküsü olan bireylerde veya sadece intihar eğilimi olan bireylerde böyle bir hipermetilasyona rastlanmamış. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada ise, daha fazla anne bakımının, anne ve çocuk farelerin daha fazla yalanması ve tımarlanmasının, glukokortikoid reseptör genlerinde meydana gelen hipermetilasyonu durdurduğu ve psikolojik strese karşı daha dayanıklı oldukları gösterilmiştir¹¹.

5. Vardiyalı Çalışmak

Gece geç saatlere kadar çalışmak veya düzensiz- esnek çalışma saatleri de olumsuz epigenetik değişikliklere neden olabilmektedir. Örneğin, gece vardiyasında çalışan bir işçi popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışma, işçilerin IFN- γ ve TNF- α gibi inflamatuvar (iltihaplanma) genlerinde değişiklikler ve DNA metilasyonundaki olumsuz yönde değişiklikleri göstermiştir¹².

6. Hava Kirliliği

Yapılan araştırmalarda, bazı çevresel faktörlerin epigenetik mekanizmalardaki anormal değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Yapılan araştırmalarda, hava kirliliğinin transpozonları negatif yönde etkilediği ve geri dönüşü olmayan DNA hasarlarına sebep olabileceği düşünülmektedir. Fakat, bu epigenetik değişiklikler küçük ve yaşlandıkça zamanla gelişebildiğinden, çevresel faktörler- epigenetik değişiklikler ve hastalıklar arasındaki neden- sonuç ilişkilerini kurmak zor olabilir¹³.

Bangladeş'te yapılan bir araştırmada, kronik arsenik maruziyeti olan Bangladeşli yetişkin bireylerde DNA hipermetilasyonuna bağlı lezyonlar gözlenmiştir. Bu lezyonlar folik asit tedavisi ile modifiye edilmiştir. Ayrıca benzin istasyonu görevlileri ve trafik memurları üzerinde yapılan bir araştırmada, havadaki benzine maruziyetin kemik iliğinde bulunan transpozonların hipermetilasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir¹⁴.

¹¹ Weaver Ic, Cervoni N, Champagne Fa, ve ark.. *Epigenetic programming by maternal behavior*. Nat Neurosci. 2004;7(8):847–854.

¹² Bollati V, Baccarelli A, Sartori S, ve ark. *Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation*. Chronobiol Int. 2010;27(5):1093–1104.

¹³ Baccarelli A, Bollati V. *Epigenetics and environmental chemicals*. Curr Opin Pediatr. 2009;21(2):243–251.

¹⁴ Bollati V, Baccarelli A, Hou L, ve ark. *Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene*. Cancer Res. 2007;67(3):876–880.

7. Sonuç ve Tartışma

Son yıllarda beslenme, davranış, stres, çalışma alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzı faktörleri ile epigenetik mekanizmalar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok araştırma yapılmıştır. Epigenetik değişiklikler çevreden etkilense de bu değişikliklerin çoğu her nesilde yeniden oluşma eğilimindedir. Ancak bu, insan genomundaki bazı lokuslarda gerçekleşmez. Epigenetiğin, gen ekspresyonunun yaşam tarzı ve çevresel faktörler tarafından nasıl modüle edildiğini açıklamaya yardımcı olması ve çevresel ipuçlarına ve edinilmiş risk faktörlerine verilen bireysel tepkilerin daha eksiksiz bir şekilde anlaşılmasını sağlaması bekleniyor (Şekil 1) Hem epigenetik mekanizmalar hem de yaşam tarzı değiştirilebilir olduğundan, epigenetikçiler, epigenetik belirteçlerin yaşam tarzı faktörlerine ne kadar sıkı bağlı olduğunu ve pozitif veya negatif yaşam tarzı değişiklikleri elde edildikten ve sürdürüldükten sonra epigenetik mekanizmaların değiştirilip değiştirilmeyeceğini ve ne kadar değiştirilebileceğini belirlemek için büyük fırsatlara sahiptir. Teknolojinin her geçen gün gelişmekte olması göz önüne alındığında, burada belirtilen çalışmaların kanıt niteliğinde olmasına rağmen, varsayım olarak kabul edilmesi gerekmektedir. Bu yüzden daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Baccarelli A, Bollati V. *Epigenetics and environmental chemicals*. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(2):243–251.
- Bollati V, Baccarelli A, Alegria-Torres J.A. *Epigenetics and lifestyle*. *Epigenomics*. 2011 Jun; 3(3): 267–277.
- Bollati V, Baccarelli A, Hou L, ve ark. *Changes in DNA methylation patterns in subjects exposed to low-dose benzene*. *Cancer Res*. 2007;67(3):876–880.
- Bollati V, Baccarelli A, Sartori S, ve ark. *Epigenetic effects of shiftwork on blood DNA methylation*. *Chronobiol Int*. 2010;27(5):1093–1104.
- Fini L, Selgrad M, Fogliano V, ve ark. *Annurca apple polyphenols have potent demethylating activity and can reactivate silenced tumor suppressor genes in colorectal cancer cells*. *J Nutr*. 2007;137(12):2622–2628. .
- Hingorani A, Vallance P. *A computer programme for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing*. *BMJ*. 1998;318:101–105.
- Jacob Ra, Gretz Dm, Taylor Pc, ve ark. *Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women*. *J Nutr*. 1998;128(7):1204–12.
- Kim Yi. *Folate. A magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention?* *Gut*. 2006;55(10):1387– 1389.
- Lynn R. Kahle; Angeline G. Close. *Consumer Behavior Knowledge for Effective Sports and Event Marketing*. (2011). New York: Routledge.
- Mcgee Sl, Fairlie E, Garnham Ap, Hargreaves M. *Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle*. *J Physiol*. 2009;587(Pt 24):5951–5958.
- Pogribny Ip, Basnakian Ag, Miller Bj, Lopatina Ng, Poirier La, James Sj. *Breaks in genomic DNA and within the p53 gene are associated with hypomethylation in livers of folate/methyl-deficient rats*. *Cancer Res*. 1995;55(9):1894–1901.
- Santos-Reboucas Cb, Pimentel Mm. *Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases*. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(1):10–17.
- Van Den Broeck A, Brambilla E, Moro-Sibilot D, ve ark. *Loss of histone H4K20 trimethylation occurs in preneoplasia and influences prognosis of non-small cell lung cancer*. *Clin Cancer Res*. 2008;14(22):7237–7245.

Weaver Ic, Cervoni N, Champagne Fa, ve ark. *Epigenetic programming by maternal behavior*. Nat Neurosci. 2004;7(8):847–854.