



ΠΜΣ Πλήρους Φοίτησης
Ακ. Έτος 2025 – 2026
Επιγενετική

«Επιγενετικοί Μηχανισμοί στην Παχυσαρκία»

Μαρία Καφύρα, PhD,
Διαιτολόγος/Διατροφολόγος, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών
Γραφείο 2.0
Τηλ: +30 210 95 49 212
Email: mariakaf@hua.gr





01

Εισαγωγή





■ Μεθυλίωση DNA

- Περιοχές με υψηλό ποσοστό βάσεων C και G που συνδέονται με φωσφοδιεστερικό δεσμό)
- Βρίσκονται συχνά κοντά σε υποκινητές γονιδίων και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίησή ή καταστολή τους

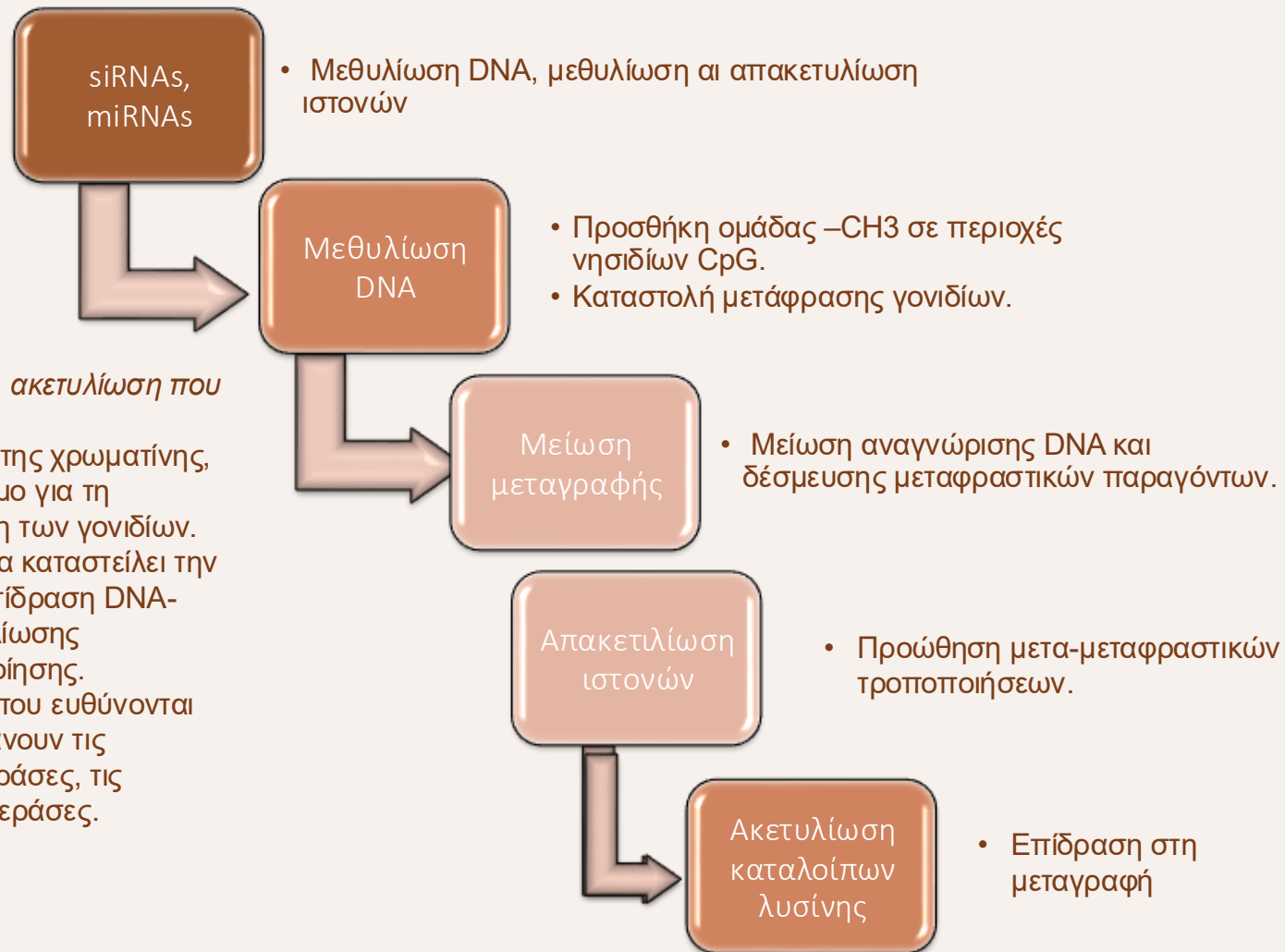
■ Ρύθμιση Ιστονών

Μετα- μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστονών (π.χ. *ακετυλίωση που προάγει τη μεταγραφή*)

- Ακετυλίωση Ιστονών: Αποτρέπει τη συμπίεση της χρωματίνης, επιτρέποντας στο DNA να είναι πιο προσβάσιμο για τη μεταγραφή, και συνεπώς ενισχύει την έκφραση των γονιδίων.
- Μεθυλίωση Ιστονών: Μπορεί να ενισχύσει ή να καταστείλει την έκφραση γονιδίων, επηρεάζοντας την αλληλεπίδραση DNA-ιστονίνης. Η τοποθεσία και το εύρος της μεθυλίωσης καθορίζουν το αποτέλεσμα αυτής της τροποποίησης.
- Ενζυματική Ρύθμιση: Οι οικογένειες ενζύμων που ευθύνονται για τις τροποποιήσεις της ιστονίνης περιλαμβάνουν τις ακετυλοτρανσφεράσες, τις δεακετυλοτρανσφεράσες, τις μεθυλοτρανσφεράσες και τις δεμεθυλοτρανσφεράσες.

■ Μη κωδικά μόρια RNA

Επίδραση στη μετάφραση γονιδίων (π.χ. miRNAs και *gene silencing*)





Επιγενετικοί μηχανισμοί και παχυσαρκία:

- Η μεθυλίωση DNA είναι ο πιο σταθερός, εύκολα μετρήσιμος και μελετημένος επιγενετικός δείκτης.
- **Μελέτες EWAS και παχυσαρκία:**
- Τα πρότυπα μεθυλίωσης DNA σε όλο το γονιδίωμα χρησιμοποιούνται σε μελέτες EWAS για να εντοπιστούν επιγενετικοί δείκτες που σχετίζονται με κλινικές μεταβλητές της παχυσαρκίας και της κατανομής λίπους.
- Τα τελευταία δέκα χρόνια, πολλές EWAS μελέτες μεγάλης κλίμακας (δίδυμοι, οικογένειες, ανεξάρτητα δείγματα) ανακάλυψαν νέους επιγενετικούς στόχους στην παχυσαρκία.
- Παρόλο που κάποιες EWAS περιλαμβάνουν >5000 άτομα, τα περισσότερα δείγματα είναι μικρότερα σε σύγκριση με GWAS, με μεταβλητά μεγέθη επίδρασης.
- Μικρότερες μελέτες αναφέρουν μικρότερες αλλαγές στο ΔΜΣ (~0,8–3,6% ανά 0,1 αύξηση στις τιμές μεθυλίωσης β).
- Μετα-ανάλυση από τον Vehmeyer και συνεργάτες έδειξε ότι η ηλικία αυξάνει το μέγεθος επίδρασης της μεθυλίωσης στη σχέση με το ΔΜΣ ανάλογα με την ηλικία.
- Ανάλυση δεδομένων EWAS ανέδειξε τα πιο συχνά αναπαραγόμενα γονίδια που σχετίζονται με το ΔΜΣ: **ABCG1**, **CPT1A**, **SREBF1**, **SBNO2** και **SOCS3**.
- Τα γονίδια **ABCG1** και **CPT1A** βρέθηκαν να σχετίζονται σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες (Καυκάσιοι, Αφροαμερικανοί, Ασιάτες).

02

Μεθυλίωση νησιδίων CpG και Παχυσαρκία





Ο Διπλός Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG

- Η προσθήκη ομάδων μεθυλίου ($-\text{CH}_3$) στην κυτοσίνη καταστέλλει την πρόσβαση των μεταγραφικών παραγόντων στο DNA.
- Η μεθυλίωση μπορεί να εμποδίσει τη σύνδεση ορισμένων μεταγραφικών παραγόντων (TFs) στους υποκινητές των γονιδίων, με αποτέλεσμα την εξασθένιση της μεταγραφής των γονιδίων
- Από την άλλη πλευρά, οι μεταγραφικοί παράγοντες (TFs) μπορούν να αναγνωρίσουν το μεθυλιωμένο DNA και να συνεργαστούν με άλλους TFs για να αναδιαμορφώσουν τη δομή της χρωματίνης, ενεργοποιώντας έτσι τη μεταγραφή και ρυθμίζοντας τα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης.
- Το μεθυλιωμένο DNA αναγνωρίζεται από πρωτεΐνες που δεσμεύονται στη μεθυλίωση.
- Αυτές οι πρωτεΐνες στη συνέχεια κατευθύνουν σύμπλοκα πρωτεϊνών με ικανότητα αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος.
- Ως αποτέλεσμα, επέρχεται καταστολή της μεταγραφής των γονιδίων και μείωση ή εξάλειψη της γονιδιακής δραστηριότητας -> Σιωπηλή (αδρανοποιημένη) γονιδιακή έκφραση (gene silencing).



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG

- **Υπερμεθυλίωση** γονιδίων που ρυθμίζουν την όρεξη ή τον ενεργειακό μεταβολισμό → Μειωμένη έκφραση γονιδίων που προστατεύουν από την παχυσαρκία.
- **Υπομεθυλίωση** (hypo-methylation) γονιδίων που προάγουν τη φλεγμονή ή τη λιπογένεση → Αυξημένη προδιάθεση για παχυσαρκία.
- Μέχρι σήμερα, έχουν **εντοπιστεί περισσότερα από 700 γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία.**
- Η έκφραση κάποιων από αυτά τα γονίδια φαίνεται να **ρυθμίζεται από διαφοροποιημένες θέσεις μεθυλίωσης CpG.**
- Για κάθε αύξηση κατά **0,1%** στο μέσο επίπεδο μεθυλίωσης στα CpG σημεία στον υποκινητή του γονιδίου **SLC6A4**, παρατηρούνται:
 - Αύξηση του ΔΜΣ (BMI) κατά **0,3 kg/m²,**
 - Αύξηση του σωματικού βάρους κατά **0,16 kg,**
 - Αύξηση της περιφέρειας μέσης κατά **0,78 cm.**
- **Γονίδιο FTO (Fat Mass and Obesity-associated gene)**
 - Μειωμένη μεθυλίωση σε συγκεκριμένες περιοχές CpG σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και δυσμενή μεταβολικά χαρακτηριστικά.
- **Γονίδιο POMC**
 - Αλλαγές στη μεθυλίωση της περιοχής CpG κοντά στον υποκινητή του POMC στον υποθάλαμο συνδέονται με δυσλειτουργία στη ρύθμιση της όρεξης.



DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss

Mirian Samblas ^a, Fermín I. Milagro ^{a,b,c}, and Alfredo Martínez ^{a,b,c,d}

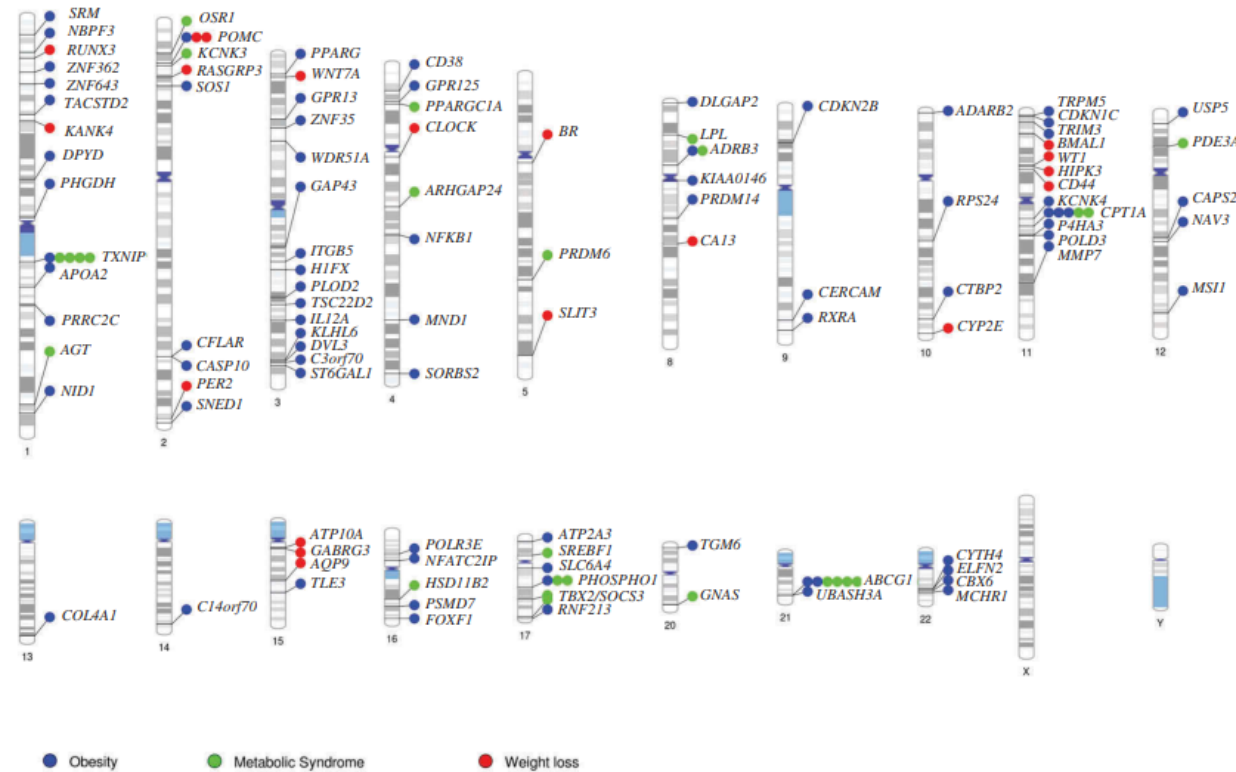


Figure 1. Karyogram representing genes loci whose DNA methylation levels have been associated with obesity (blue), metabolic syndrome features (green), and weight loss (red). The genes represented in Figure 1 have been described in Tables 1, 2, 3, and 4, where additional information about each gene is included.



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG

- **Μελέτες σε πειραματόζωα** βοηθούν στην κατανόηση των μηχανισμών:
 - Η **ενζυμική δραστηριότητα της DNA μεθυλοτρανσφεράσης 3a** επηρεάζει την ανοχή στην ινσουλίνη, αυξάνοντας τη μεθυλίωση του γονιδίου **Ffg21** και μειώνοντας την έκφρασή του.
 - Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA σε **γονίδια** που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως τα **HIF3A**, **IGFBP3**, **SREBF1**, **TNF**, και **CLOCK**, τα οποία εμπλέκονται σε σημαντικές μεταβολικές λειτουργίες όπως η υποξία, η λιπογένεση, η φλεγμονή και ο κιρκάδιος ρυθμός.
- Επίσης, η **υποξία** μπορεί να προκαλέσει **επιγενετικές αλλαγές**. Για παράδειγμα, ανθρώπινα κύτταρα καρκινώματος του παχέος εντέρου και μελανώματος σε συνθήκες υποξίας παρουσίασαν μείωση 15–20% στη μεθυλίωση CpG.
- **Επτά θέσεις CpG** με αιτιακή σχέση με τον κίνδυνο παχυσαρκίας:
 - **cg21178254** (CCNL1)
 - **cg06028605** (SLC5A11)
 - **cg02814054** (MAST3)
 - **cg02814054** (POMC, ADCY3, και DNAJC27)
 - **cg01884057** (POMC, ADCY3, και DNAJC27)



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Η σημασία της ενδομήτριας ζωής

- Οι πιο ευαίσθητοι χρόνοι για τον αναπτυξιακό προγραμματισμό της παχυσαρκίας είναι η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. Κατά τις φάσεις αυτές, τα επίπεδα κυκλοφορούντων παραμέτρων και η ευαισθησία του λιπώδους ιστού σε ορμόνες παρουσιάζουν διαταραχές στους απογόνους γυναικών με κακή διατροφή, οδηγώντας σε επαναπρογραμματισμό του λιπώδους ιστού.
- Εξέταση DNA από τον ομφάλιο λώρο κατά τη γέννηση και συσχέτιση με την την επιγενετική κατάσταση παιδιών εννέα χρόνια αργότερα, ενέδειξε ότι η μεθυλίωση των γονιδίων RXR-A και eNOS συσχετίστηκε με υψηλότερη παχυσαρκία στην παιδική ηλικία.
- Η διάρκεια του θηλασμού σχετίζεται με χαμηλότερη μεθυλίωση του γονιδίου LEP σε πολύ μικρά παιδιά. Χαμηλή μεθυλίωση του LEP αυξάνει την έκφραση και συγκέντρωση της λεπτίνης, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στον προγραμματισμό των μεταβολικών διαδρομών.



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Η σημασία της ενδομήτριας ζωής

- Η δίαιτα χαμηλής πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδηγεί σε υπομεθυλίωση του DNA στο ήπαρ του εμβρύου και επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων στους απογόνους, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη.
- Η υψηλή κατανάλωση λίπους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει υπερμεθυλίωση στην περιοχή του POMC, μειώνοντας την έκφρασή του και εξασθενίζοντας τη λειτουργία του στην αύξηση του κορεσμού και την καταστολή της όρεξης.
- Η υψηλή κατανάλωση λιπαρών και ζαχαρούχων τροφών προκαλεί αλλαγές στα μοτίβα μεθυλίωσης του DNA, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη.
- Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε μεθυλοδότες, όπως το φολικό οξύ, η βιταμίνη B12, η μεθειονίνη και η χολίνη, μπορεί να επηρεάσει τη μεθυλίωση του DNA.



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Η σημασία της ενδομήτριας ζωής

- Η υπερδιατροφή κατά την περίοδο του θηλασμού οδηγεί σε αυξημένη αύξηση σωματικού βάρους, υπερφαγία, παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, γλυκόζης και λεπτίνης στον ορό.
- Σε σύγκριση με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους μητέρων, τα παιδιά μητέρων με παχυσαρκία παρουσιάζουν πολλαπλές διαφοροποιημένες θέσεις μεθυλίωσης CpG στο DNA του ομφάλιου αίματος.
- Μελέτη έδειξε ότι η υπερδιατροφή κατά τη διάρκεια του θηλασμού οδηγεί σε υπερμεθυλίωση συγκεκριμένων περιοχών CpG στον προαγωγικό τομέα των γονιδίων *Irs1* και *Glut4*. Αυτό συνδέεται με τη μείωση των επιπέδων mRNA των γονιδίων αυτών στους μύες των ενήλικων αρουραίων, υποδεικνύοντας ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Η διατροφή του πατέρα σχετίζεται με αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA στους απογόνους. Ειδικότερα, η υψηλή πρόσληψη λίπους από τον πατέρα προκαλεί υπομεθυλίωση του προαγωγικού τομέα του γονιδίου *Il13ra2* στους θηλυκούς απογόνους, το οποίο σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές.
- Η έλλειψη βιταμίνης B12 μπορεί να οδηγήσει σε παγκόσμια υπομεθυλίωση, καθώς η B12 είναι απαραίτητη για την σύνθεση της μεθειονίνης και τη διατήρηση των προτύπων μεθυλίωσης του DNA.



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Ο ρόλος των γονέων

> [Pediatrics](#). 2006 Dec;118(6):e1644-9. doi: 10.1542/peds.2006-1379.

Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years

- Σύγκριση της επίπτωσης της παχυσαρκίας σε 172 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών, που γεννήθηκαν από 113 μητέρες με παχυσαρκία μετά από σημαντική απώλεια βάρους λόγω χειρουργικής επέμβασης (biliopancreatic bypass), με 45 αδέρφια ίδιας ηλικίας που γεννήθηκαν πριν από τη χειρουργική επέμβαση
- Μετά τη μητρική χειρουργική επέμβαση:
 - Η επίπτωση της παχυσαρκίας στους απογόνους μειώθηκε κατά 52%.
 - Η σοβαρή παχυσαρκία μειώθηκε κατά 45,1%.
- Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης του λιποβαρούς.
- Η μείωση του z score της παχυσαρκίας ήταν ειδική ως προς το φύλο:
 - Στα αγόρια: μείωση από $1,4 \pm 1,3$ πριν τη χειρουργική επέμβαση σε $0,57 \pm 1,7$ μετά, λαμβάνοντας υπόψη τη σειρά γέννησης.
 - Στα κορίτσια: δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($0,8 \pm 1,3$ πριν έναντι $0,8 \pm 1,2$ μετά).
- Σε παιδιά και των δύο φύλων ηλικίας 6 έως 18 ετών που γεννήθηκαν μετά τη μητρική χειρουργική επέμβαση, η επίπτωση του υπέρβαρου μειώθηκε σε επίπεδα αντίστοιχα με του γενικού πληθυσμού.



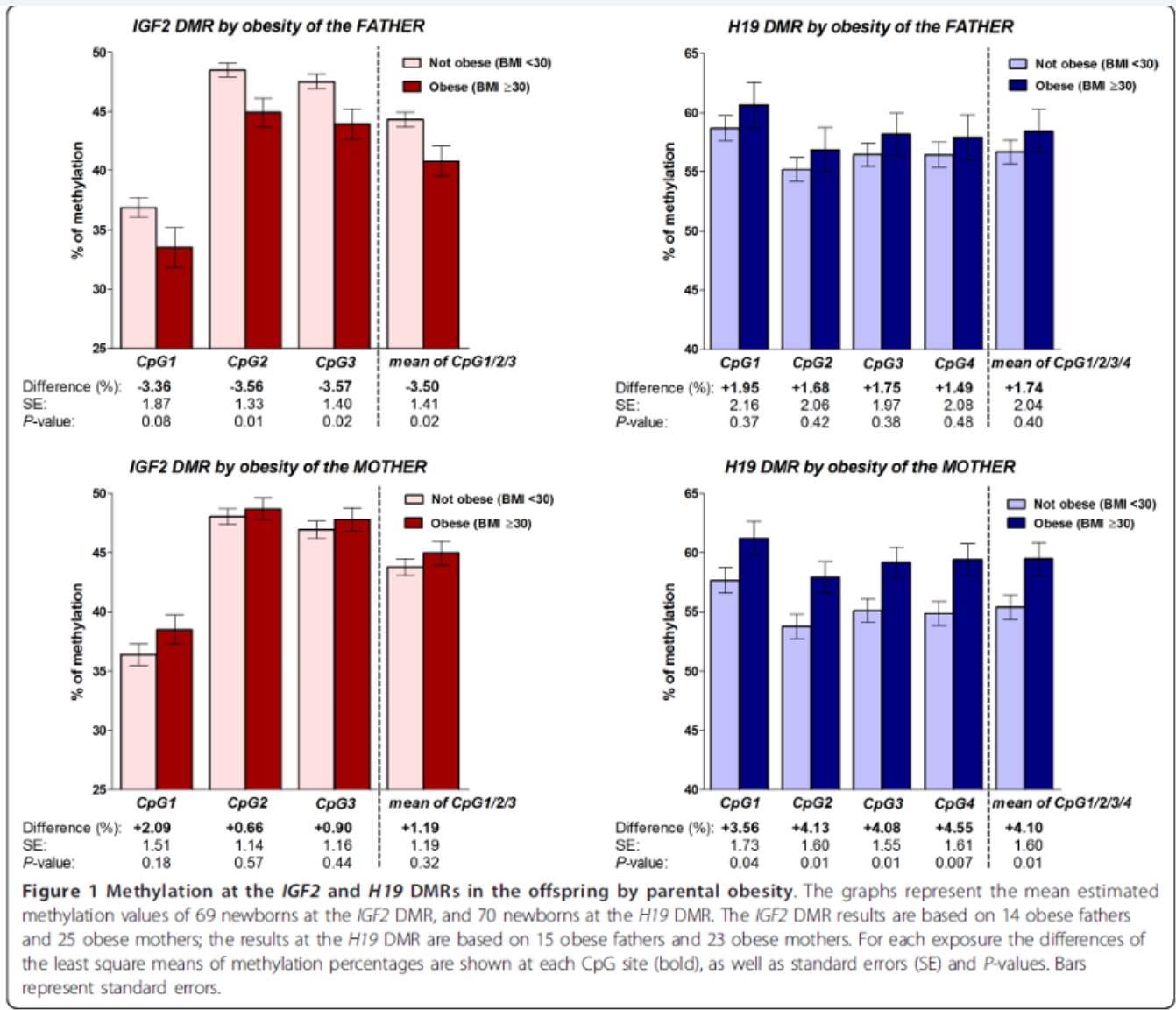
Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Ο ρόλος των γονέων

► BMC Med. 2013 Feb 6;11:29. doi: [10.1186/1741-7015-11-29](https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-29)

Paternal obesity is associated with *IGF2* hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort

- Μείωση της μεθυλίωσης στα νεογνά πατέρων με παχυσαρκία στο DMR του γονιδίου IGF2, σε DNA που εξήχθη από λευκοκύτταρα ομφάλιου αίματος.
- Ανάλυση από τη Μελέτη Καρδιάς του Framingham υποδεικνύει ότι η πατρική παχυσαρκία με πρώιμη έναρξη, και όχι η μητρική παχυσαρκία, αυξάνει τις πιθανότητες ανώμαλων επιπέδων του βιοδείκτη ALT (αλανινική τρανσαμινάση) στον ορό των απογόνων.
- Αρσενικά ποντίκια των οποίων οι μητέρες είχαν εκτεθεί σε διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος ήταν όχι μόνο παχύσαρκα, ανθεκτικά στην ινσουλίνη και διαβητικά, αλλά μπορούσαν επίσης να μεταδώσουν μέρος αυτού του φαινοτύπου στην επόμενη γενιά, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη υποκείμενου επιγενετικού μηχανισμού που μεταδίδεται μέσω των γεννητικών κυττάρων.

Paternal obesity is associated with *IGF2* hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort





Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Ο ρόλος του λιπώδους ιστού

- Ο λιπώδης ιστός περιλαμβάνει τον λευκό λιπώδη ιστό (WAT), τον μπεζ λιπώδη ιστό και τον καφέ λιπώδη ιστό (BAT).
 - Ο WAT αποθηκεύει λίπη, ο BAT είναι θερμογενετικός, και ο μπεζ λιπώδης ιστός είναι πιο θερμογενετικός από τον BAT.
 - Τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA αυξάνονται κατά τη διάρκεια της δημιουργίας του WAT και του BAT, με διαφορεική μεθυλίωση στην περιοχή του προαγωγέα.
- Η μεθυλίωση του DNA παίζει κρίσιμο ρόλο στην διαδικασία της αντιπογένεσης, δηλαδή στη διαφοροποίηση των προαντιποκυττάρων σε αντιποκύτταρα.
- Στα πρώιμα στάδια, η αναστολή της μεθυλίωσης καταστέλλει την αντιπογένεση, ενώ στα μεταγενέστερα στάδια μπορεί να την ενισχύσει.
- Οι αλλαγές στη μεθυλίωση ορισμένων γονιδίων, όπως το **PPARγ**, που είναι ρυθμιστής της αντιπογένεσης, μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα του οργανισμού να σχηματίζει και να αποθηκεύει λίπος.



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Ο ρόλος του λιπώδους ιστού

- Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του λιπώδους ιστού (όπως στον **λευκό λιπώδη ιστό** - WAT), τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA αυξάνονται, οδηγώντας σε διαφοροποίηση και σχηματισμό λιποκυττάρων.
- Οι αλλαγές στη μεθυλίωση συγκεκριμένων περιοχών του DNA, όπως οι περιοχές των προαγωγέων των γονιδίων (π.χ. το γονίδιο FTO), είναι συνδεδεμένες με τη συσσώρευση λίπους και την ανάπτυξη της παχυσαρκίας.
- **"Μπράουνινγκ" του WAT:**
 - Η διαδικασία του **"μπράουνινγκ"** του WAT (μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε θερμογενετικό ιστό) επηρεάζεται επίσης από τη μεθυλίωση του DNA. Αυτή η διαδικασία μπορεί να μειώσει την παχυσαρκία ενισχύοντας την καύση λίπους.
 - Η πρωτεΐνη **Mecp2** που σχετίζεται με τη μεθυλίωση του DNA, μπορεί να προάγει το "μπράουνινγκ", κάτι που έχει θετική επίδραση στη μείωση του λίπους και στην ενίσχυση του μεταβολισμού.



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Ο ρόλος στο μεταβολισμό των λιπιδίων

- Τόποι μεθυλίωσης του DNA συνδέονται με τη σύνθεση και τη συγκέντρωση των λιπιδίων σε υποκατηγορίες λιποπρωτεϊνών, όπως οι **ABCG1** και **SREBF1**.
- Η μεθυλίωση των τόπων CpG στα γονίδια ABCG1, SREBF1, CPT1A και TXNIP σχετίζεται κυρίως με τις λιποπρωτεΐνες ApoB.
- Η υψηλή μεθυλίωση του **CPT1A** συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα.
- Το γονίδιο **ABCG1** σχετίζεται με τη μεταβολή των τριγλυκεριδίων, τη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, προάγοντας την παχυσαρκία, τον διαβήτη τύπου 2 και την υπερλιπιδαιμία.
- Η μεθυλίωση του γονιδίου **της λεπτίνης** με την ρύθμιση της όρεξης και του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, ενώ η υπομεθυλίωση του προαγωγού του γονιδίου συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα βάρους σώματος. Η μεθυλίωση του γονιδίου **ELOVL2** και άλλων γονιδίων σχετίζεται με τις ανωμαλίες στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και την ανάπτυξη ασθενειών όπως ο διαβήτης και η γήρανση.



Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Η σημασία της φλεγμονώδους διαδικασίας

- Η χρόνια τοπική χαμηλού βαθμού φλεγμονή στον λιπώδη ιστό και η συστηματική φλεγμονή που προκαλείται από την παχυσαρκία είναι κοινοί παράγοντες που οδηγούν στην παχυσαρκία, με τα T-κύτταρα να παίζουν σημαντικό ρόλο.
- Τα Treg κύτταρα είναι κρίσιμα για τη διατήρηση της ισορροπίας της ανοσολογικής απόκρισης στον οργανισμό, ενώ τα Treg κύτταρα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού (VAT) χάνονται σε καταστάσεις παχυσαρκίας.
- Το Foxp3 είναι ο βασικός ρυθμιστής της γονιδιακής έκφρασης των Treg, και η απομεθυλίωση της ειδικής για τα Treg κυττάρων περιοχής απομεθυλίωσης (TSDR) παρέχει μια βάση για την επιγενετική μνήμη του Foxp3.
- Η διαφοροποίηση των κλασικών T-βοηθητικών κυττάρων τύπου 1 (Th1) και Th2 σχετίζεται με την απομεθυλίωση των γονιδίων των ιντερφερόνη (IFN)- γ και ιντερλευκίνης (IL)-4 αντίστοιχα.
- Η μεθυλίωση του DNA επηρεάζει τις ανοσολογικές μνήμες, ρυθμίζοντας τη διαφοροποίηση και τις λειτουργίες των μνημονικών CD4⁺ και CD8⁺ T-κυττάρων.

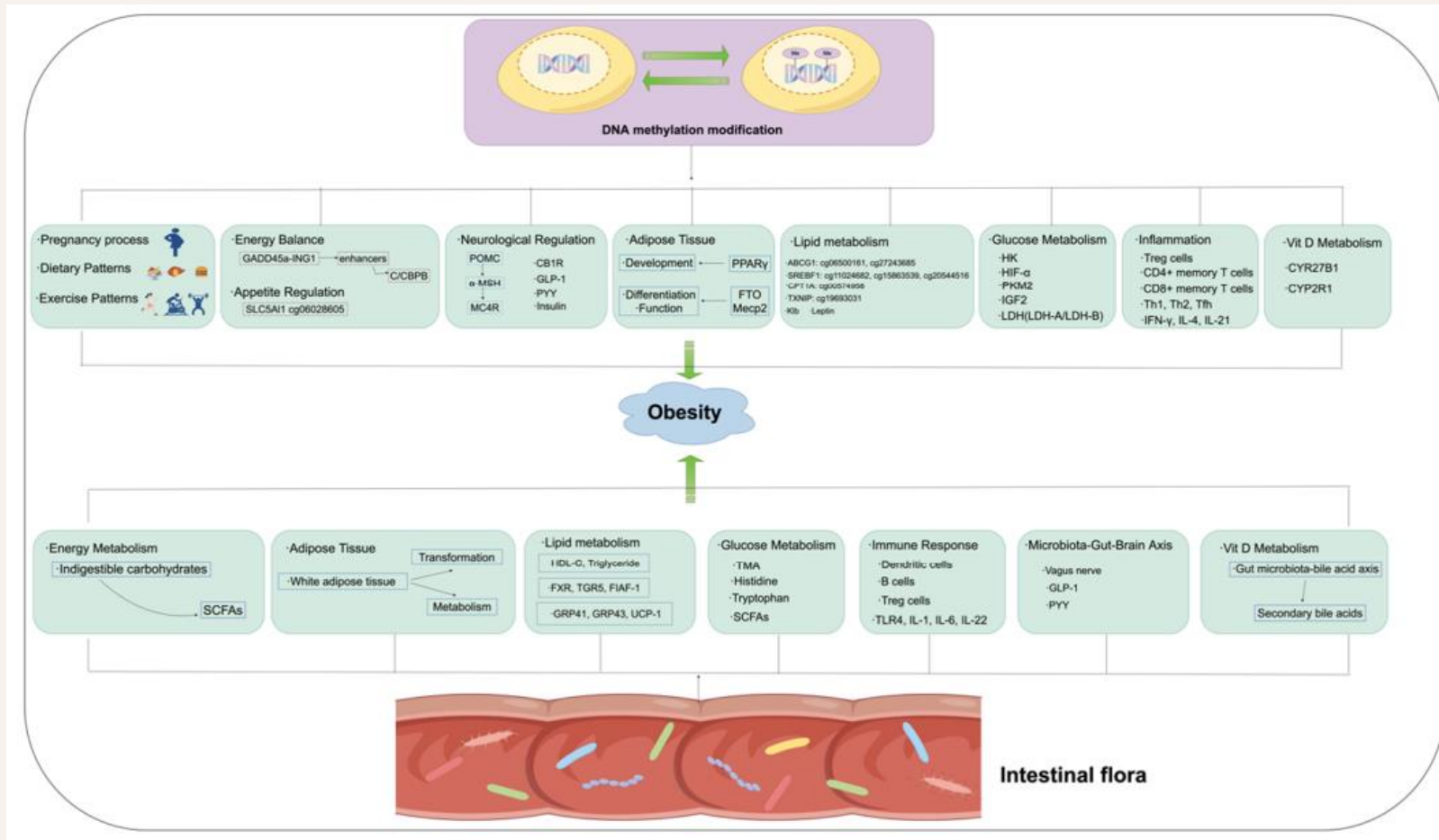


Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Η σημασία του εντερικού μικροβιώματος

- Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA στον λιπώδη ιστό και άλλες μεταβολικές οδούς, επηρεάζοντας την ανάπτυξη της παχυσαρκίας.
- **Μηχανισμοί Αλληλεπίδρασης:**
 - **Μεταβολίτες Μικροβίων:** Το μικροβίωμα παράγει μεταβολίτες που μπορούν να χρησιμεύσουν ως δωρητές ομάδων μεθυλίου, επηρεάζοντας τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA.
 - **Ρύθμιση Ενζύμων:** Το μικροβίωμα ρυθμίζει τα ένζυμα που εμπλέκονται στη μεθυλίωση του DNA (όπως τα DNMT1 και TET3) και μπορεί να τροποποιήσει την δραστηριότητά τους, επηρεάζοντας την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την αποθήκευση λίπους, τη φλεγμονή και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού.
 - **Ρύθμιση του Ανοσοποιητικού Συστήματος:** Οι μικροβιακές επιδράσεις στη μεθυλίωση του DNA επηρεάζουν επίσης τα ανοσοποιητικά κύτταρα, όπως τα Treg κύτταρα. Οι αλλαγές στη μεθυλίωση γονιδίων που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό μπορούν να συμβάλλουν στη χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στην παχυσαρκία.



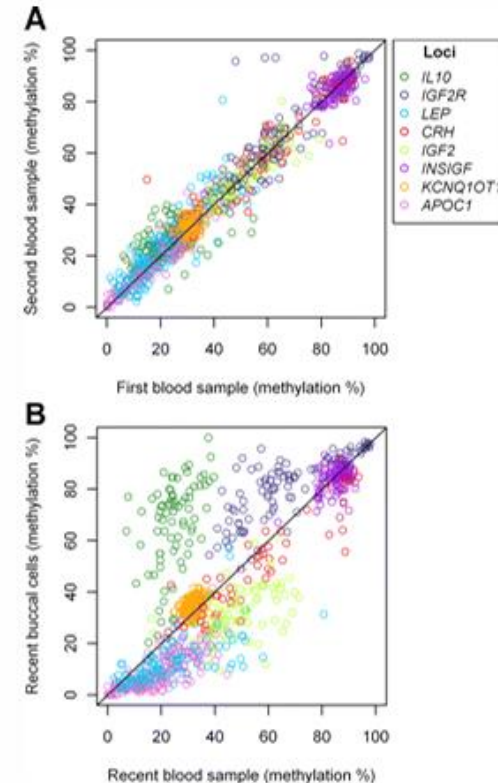
Μηχανισμός Δράσης μεθυλίωσης στις περιοχές CpG – Η σημασία του εντερικού μικροβιώματος





Αλλαγή ρυθμού μεθυλίωσης ανά τα έτη

- Υπάρχουν αναφορές που υποδηλώνουν ότι οι αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου και διαμεσολαβούν τις επιδράσεις του περιβάλλοντος και των ανθρώπινων ασθενειών.
- Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA είναι πιθανώς αρκετά σταθερά με την πάροδο του χρόνου, αλλά μεταβλητά μεταξύ των ατόμων ως αποτέλεσμα της κληρονομικότητας.



Temporal stability and comparison between **blood** and **buccal cell** DNA methylation. A) CpG methylation in the first blood sample is plotted against methylation in the second, more recent, blood sample. B) CpG methylation in the recent blood DNA sample is plotted against methylation in the recent buccal swab DNA sample. Each dot represents 1 CpG unit of 1 individual in both DNA samples.



Association between DNA methylation in obesity-related genes and body mass index percentile in adolescents

Fan He¹, Arthur Berg¹, Yuka Imamura Kawasaki², Edward O. Bixler³, Julio Fernandez-Mendoza³, Eric A. Whitsel⁴ & Duanping Liao¹

- Μελέτη σε **263 εφήβους** από την πληθυσμιακή μελέτη **Penn State Child Cohort**.
- Η μεθυλίωση του DNA μετρήθηκε σε **επιγονιδιωματικό επίπεδο** (epigenome-wide) με **μονο-νουκλεοτιδική ανάλυση** σε λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος.
- Εντοπίστηκαν 5.669 θέσεις CpG με $p < 0.05$ που σχετίζονται με το ποσοστό BMI.
- Από αυτές, **28 θέσεις βρίσκονταν εντός γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία**.
- Η αυξημένη μεθυλίωση σε μία συγκεκριμένη θέση εντός του γονιδίου SIM1 συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο ποσοστό BMI ($P = 4.2E-05$).



The potential of DNA methylation as a biomarker for obesity and smoking

■ Aino Heikkinen , Sailalitha Bollepalli & Miina Ollikainen

Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland

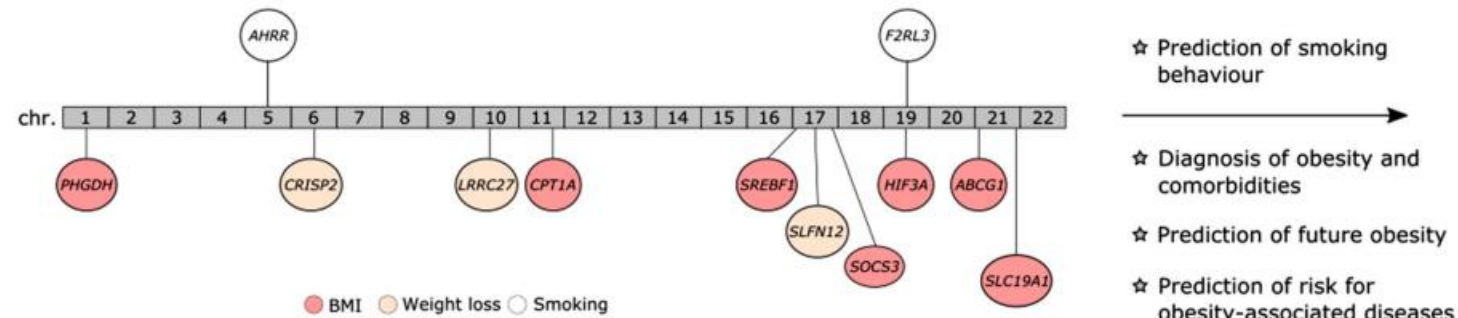


Fig. 2 The most common genes with differentially methylated cytosine-guanine dinucleotides (CpGs) in obesity and smoking shown in their respective chromosome of the genome. In addition to studying target genes, recent development in machine learning has enabled the use of the whole epigenome to identify sets of CpGs that can be treated as biomarkers for smoking behavior, obesity, or weight loss. Shown are genes with their methylation being replicated in independent methylation studies (smoking and body mass index [BMI]), and genes from a recent randomized controlled trial [98] of adjusted $p < 10^{-5}$ (weight loss). The list of genes may be nonexclusive.

TIME FOR A
BREAK



03

Ρύθμιση Ιστονών και Παχυσαρκία





Μηχανισμός Δράσης Ιστονών

- Σε κύτταρα του ήπατος από ζώα που τρέφονται με διατροφή υψηλή σε λιπαρά, παρατηρήθηκε αύξηση της ακετυλίωσης της ιστονίνης σε συγκεκριμένες θέσεις (H3K9 και H3K18) στο γονίδιο TNF.
- Αυξημένη έκφραση του TNF- α , που παράγεται από κύτταρα όπως τα μακροφάγα και τα αντιποκύτταρα, μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία συνδέεται με την παχυσαρκία μέσω της αυξημένης γλυκόζης στο αίμα και της υπερβολικής παραγωγής ινσουλίνης.
- Η ακετυλίωση της ιστονίνης στον TNF σχετίζεται με την ανάπτυξη του φαινοτύπου της παχυσαρκίας και η περιορισμένη θερμιδική πρόσληψη μπορεί να αντιστρέψει αυτή την τροποποίηση.
- Η μειωμένη ακετυλίωση στο H3K9 σε σχέση με το POMC έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία λόγω μιας διατροφής υψηλής σε λιπαρά, με αποτέλεσμα μειωμένη έκφραση του POMC και αυξημένη πρόσληψη τροφής.
- Η αυξημένη ακετυλίωση στο H3K9, που σχετίζεται με την έκφραση του NPY, μπορεί να ενισχύσει την παραγωγή του πεπτιδίου NPY, το οποίο συνδέεται με την αύξηση της πείνας και της πρόσληψης τροφής.

04

Μη κωδικά μόρια RNA και Παχυσαρκία





Μηχανισμός Δράσης μη κωδικών μορίων RNA – long, non-coding mRNAs

- Τα μη κωδικοποιητικά RNAs (<200 νουκλεοτίδια) δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες αλλά έχουν λειτουργικό ρόλο.
- **AK133540** και **AK142386** σχετίζονται με τα γονίδια **HOXA3** και **ACAD10**, που συμμετέχουν στη λιπογένεση και στο μεταβολισμό της ενέργειας.
- **Συσχέτιση με τη ρύθμιση της χοληστερόλης:**
- Το **miR-140** αυξάνει την έκφραση του lncRNA **NEAT1**, σημαντικό για την αντιπογένεση.
- Η αναστολή της αλληλεπίδρασης **miR-140** και **NEAT1** μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο κατά της παχυσαρκίας.
- Το **lncRNA betalinc1** ρυθμίζει μεταγραφικούς παράγοντες στα παγκρεατικά νησίδια και επηρεάζει την παραγωγή ινσουλίνης.
- Επιγενετικές μεταβολές στο **betalinc1** μπορεί να οδηγήσουν σε ανισορροπία ινσουλίνης, υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Το **lncRNA RIOT** (ρυθμιστής μεταγραφής ινσουλίνης) σχετίζεται με τη μεθυλίωση του γονιδίου **Nkx6.1**.
- Η μειωμένη έκφραση του **RIOT** αυξάνει τη μεθυλίωση του **Nkx6.1**, οδηγώντας σε μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης και δυσλειτουργία της γλυκόζης.
- **RIOT** και **Nkx6.1** προτείνονται ως υποψήφιοι στόχοι για την αντιμετώπιση ή την αναστροφή του διαβήτη που προκαλείται από παχυσαρκία.



Μηχανισμός Δράσης μη κωδικών μορίων RNA

- Τα lncRNAs, όπως τα **AK133540** και **AK142386**, επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπών μέσω ρύθμισης της διαφοροποίησης των προαντιποκυττάρων σε αντιποκύτταρα
- Τα lncRNAs και miRNAs επηρεάζουν την ομοιόσταση της χοληστερόλης. Το miR-140 αυξάνει την έκφραση του lncRNA **NEAT1**, το οποίο είναι κρίσιμο για την αντιπογένεση.
- Το lncRNA **betalinc1** ρυθμίζει παράγοντες μεταγραφής που σχετίζονται με τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, επηρεάζοντας τη διαφοροποίηση των κυττάρων νησιδίων και την παραγωγή ινσουλίνης. Η επιγενετική τροποποίηση του betalinc1 μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία σε υπο- ή υπερ-ινσουλιναίμια και αντίσταση στην ινσουλίνη, που συνδέεται με την παχυσαρκία.
- **Ρόλος του lncRNA RIOT**: Το lncRNA **RIOT** (regulator of insulin transcription), που βρίσκεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος, συνδέεται με την αναστολή της αποδόμησης της DNA μεθυλοτρανσφεράσης 3a και την αύξηση της μεθυλίωσης του προαγωγικού τομέα του γονιδίου **Nkx6.1**. Αυτή η αλλαγή οδηγεί σε μειωμένη έκφραση ινσουλίνης και δυσλειτουργία ρύθμισης της γλυκόζης.

05

Επιγενετική και Απώλεια/ Πρόσληψη Βάρους





A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss

Fermin I Milagro ¹, Javier Campión, Paúl Cordero, Estíbaliz Goyenechea, Ana M Gómez-Uriz, Itziar Abete, Maria A Zulet, J Alfredo Martínez

- Είκοσι πέντε άνδρες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία συμμετείχαν σε μια παρέμβαση 8 εβδομάδων με περιορισμό θερμίδων.
- Τα επίπεδα μεθυλίωσης DNA σε ορισμένα CpG σημεία που βρίσκονται στα γονίδια **ATP10A** και **CD44** εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη βασική γραμμή, ανάλογα με την έκβαση της απώλειας βάρους.
- Στο τέλος της παρέμβασης, τα επίπεδα μεθυλίωσης σε αρκετά CpG σημεία στον υποκινητή του γονιδίου **WT1** ήταν στατιστικά υψηλότερα στους υψηλούς ανταποκριτές σε σύγκριση με τους χαμηλούς.
- Τέλος, διαφορετικά CpG σημεία στα γονίδια **WT1** και **ATP10A** τροποποιήθηκαν σημαντικά ως αποτέλεσμα της διατροφικής παρέμβασης.
- Η απώλεια βάρους που προκαλείται από υποθερμιδική δίαιτα μπορεί να αλλάξει την κατάσταση μεθυλίωσης συγκεκριμένων γονιδίων στον άνθρωπο. Επιπλέον, τα πρότυπα βασικής μεθυλίωσης DNA μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως επιγενετικοί δείκτες πρόβλεψης της απώλειας βάρους.



A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss

Fermin I Milagro ¹, Javier Campión, Paúl Cordero, Estíbaliz Goyenechea, Ana M Gómez-Uriz, Itziar Abete, Maria A Zulet, J Alfredo Martínez

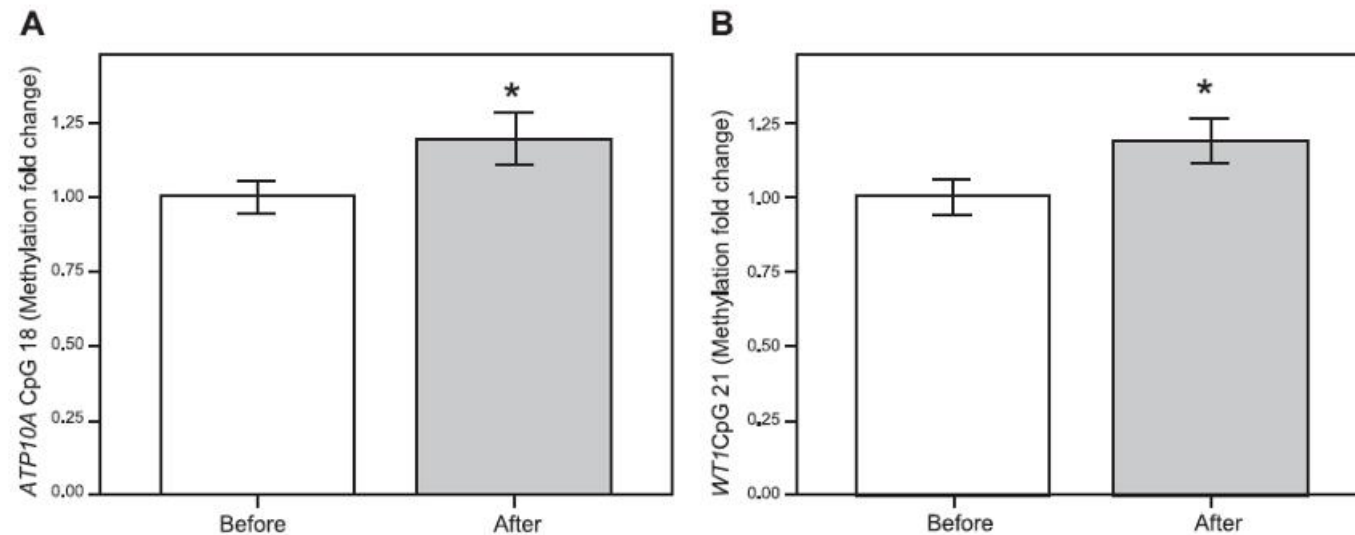


Figure 4. Variation of the methylation patterns of 2 CpG sites located in *ATP10A* (CpG18; A) and *WT1* (CpG 21; B) as a result of the nutrition intervention (comparing before vs. after treatment) by EpiTyper approach. * $P < 0.05$; paired t test.

Adipose tissue retains an epigenetic memory of obesity after weight loss

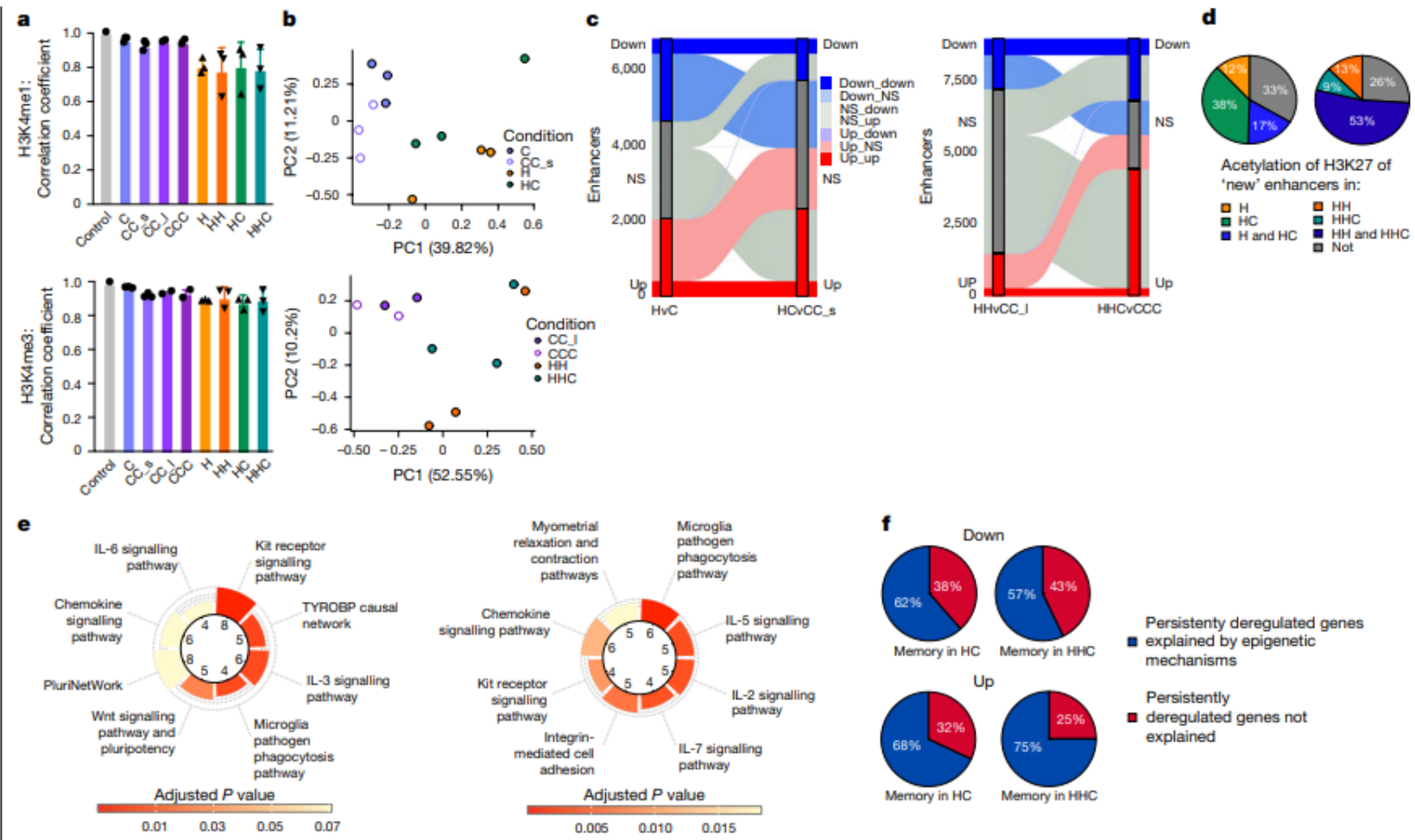


Fig. 4 | Adipocyte enhancers retain an epigenetic memory. **a**, Correlation coefficient R (Pearson) of quantified peaks of H3K4me1 and H3K4me3 against a hypothetical healthy control ($n = 2-3$ each) with s.d. Each dot represents an individual biological replicate. **b**, PCA plots of quantified adipocyte-specific enhancers as marked by H3K4me1. Each dot represents an individual biological replicate. **c**, Dynamics of differentially H3K4me1-marked enhancers (y axis) from H to HC (left) and HH to HHC (right). **d**, H3K27ac status of genes linked to newly emerged enhancers marked by H3K4me1 (from c) in different conditions

identified by the presence of an H3K27ac peak associated to the gene. $n = 218$ left and $n = 127$ right. **e**, Top (significant) pathway terms for genes linked to newly emerged acetylated enhancers for H and HC (left) and HH and HHC (right) on the basis of WikiPathways database (Fisher's exact test, adjusted $P < 0.05$ by the Benjamini-Hochberg method for correction). **f**, Proportion of down- and up-regulated memory DEGs from TRAP-seq that can be explained by one or more epigenetic modality in HC ($n = 13$; $n = 72$) and HHC ($n = 7$; $n = 36$).



Association of MFSD3 promoter methylation level and weight regain after gastric bypass: Assessment for 3 y after surgery

Carolina F Nicoletti ¹, Marcela S Pinhel ¹, Natalia Y Noronha ¹, Amalia Jácome ², Ana B Crujeiras ³, Carla Barbosa Nonino ⁴

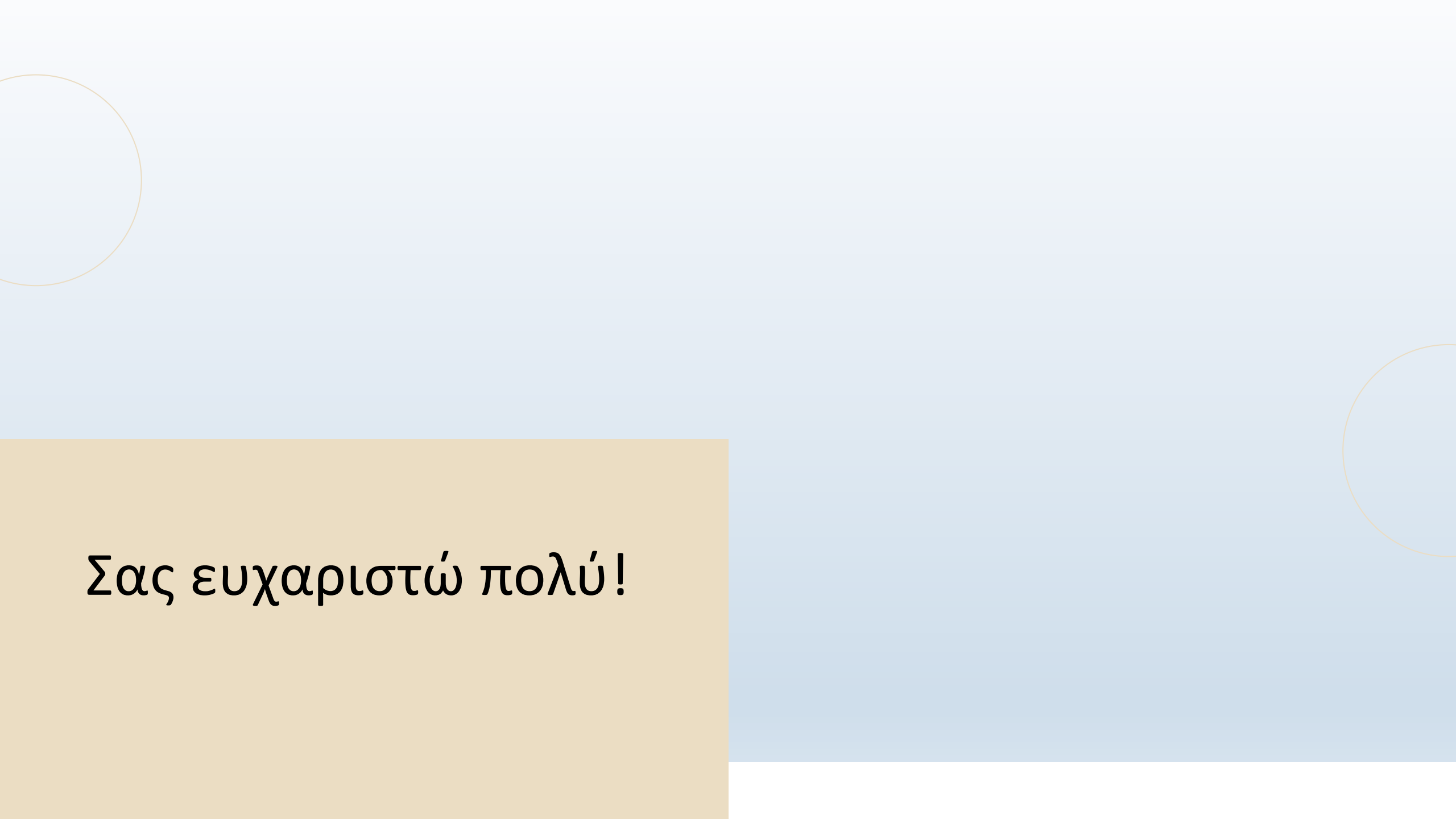
- Προοπτική μελέτη 24 παχύσαρκων γυναικών ($\Delta\text{ΜΣ} > 35 \text{ kg/m}^2$) που υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη.
- Το 25% των ασθενών παρουσίασε σημαντική επαναπρόσληψη βάρους.
- Η επαναπρόσληψη βάρους μετά τη βαριατρική χειρουργική συσχετίστηκε θετικά με τα προεγχειρητικά επίπεδα μεθυλίωσης στο σημείο **cg00010266** του γονιδίου **MFSD3** ($r = 0,6804$, $P = 0,0126$).
- Τα επίπεδα μεθυλίωσης **cg00010266 MFSD3** ήταν σημαντικά υψηλότερα στις ασθενείς που επανέκτησαν βάρος σε σχέση με εκείνες που διατήρησαν την απώλεια ($6,2 \pm 1,5\%$ έναντι $3,9 \pm 1,2\%$, $P = 0,026$).
- Οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης **cg00010266 MFSD3** πριν το χειρουργείο είχαν μεγαλύτερη επαναπρόσληψη βάρους ($4,1 \pm 1,8 \text{ kg}$ έναντι $6,7 \pm 2,2 \text{ kg}$, $P = 0,037$).



> Regul Pept. 2013 Sep 10;186:1-6. doi: 10.1016/j.regpep.2013.06.012. Epub 2013 Jul 5.

Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study

- Δεκαοκτώ άνδρες που έχασαν $\geq 5\%$ του σωματικού τους βάρους μετά από 8 εβδομάδες διατροφικής παρέμβασης.
- Κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες 32 εβδομάδες μετά τη διακοπή της δίαιτας: "επαναπροσλαμβάνοντες" ($\geq 10\%$ επαναπρόσληψη βάρους) και "μη επαναπροσλαμβάνοντες" ($< 10\%$). □
- Οι "επαναπροσλαμβάνοντες" παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης στα CpG σημεία +136bp και +138bp του γονιδίου **POMC** (αύξηση 26% σε σχέση με τους "μη επαναπροσλαμβάνοντες", $p=0.020$).
- Παρουσίασαν επίσης χαμηλότερη μεθυλίωση συνολικά στον προαγωγό του γονιδίου **NPY** (μείωση 22%, $p=0.033$) και σε αρκετά επιμέρους CpG σημεία του NPY.
- Η συνολική μεθυλίωση του NPY στη βασική γραμμή συσχετίστηκε αρνητικά με την επαναπρόσληψη βάρους ($r=-0.76$, $p<0.001$), θετικά με τα επίπεδα γκρελίνης ($r=0.60$, $p=0.011$) και αρνητικά με τον λόγο λεπτίνης/γκρελίνης ($r=-0.52$, $p=0.046$).
- Χαμηλότερη μεθυλίωση στα CpG σημεία του POMC σχετίστηκε με επιτυχημένη διατήρηση της απώλειας βάρους (odds ratio=0.042, $p=0.018$).
- Χαμηλότερη συνολική μεθυλίωση στον προαγωγό του NPY σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επαναπρόσληψης βάρους (odds ratio=14.0, $p=0.039$).



Σας ευχαριστώ πολύ!