



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ,
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Επιγενετικές τροποποιήσεις και κάπνισμα

Μαρία (Μελίνα) Δημητρίου,
Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής, Τοξικών Παραγόντων και Μεταβολικών Νοσημάτων
Τμήμα Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας,
Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου



m.dimitriou@go.uop.gr

Ορισμοί

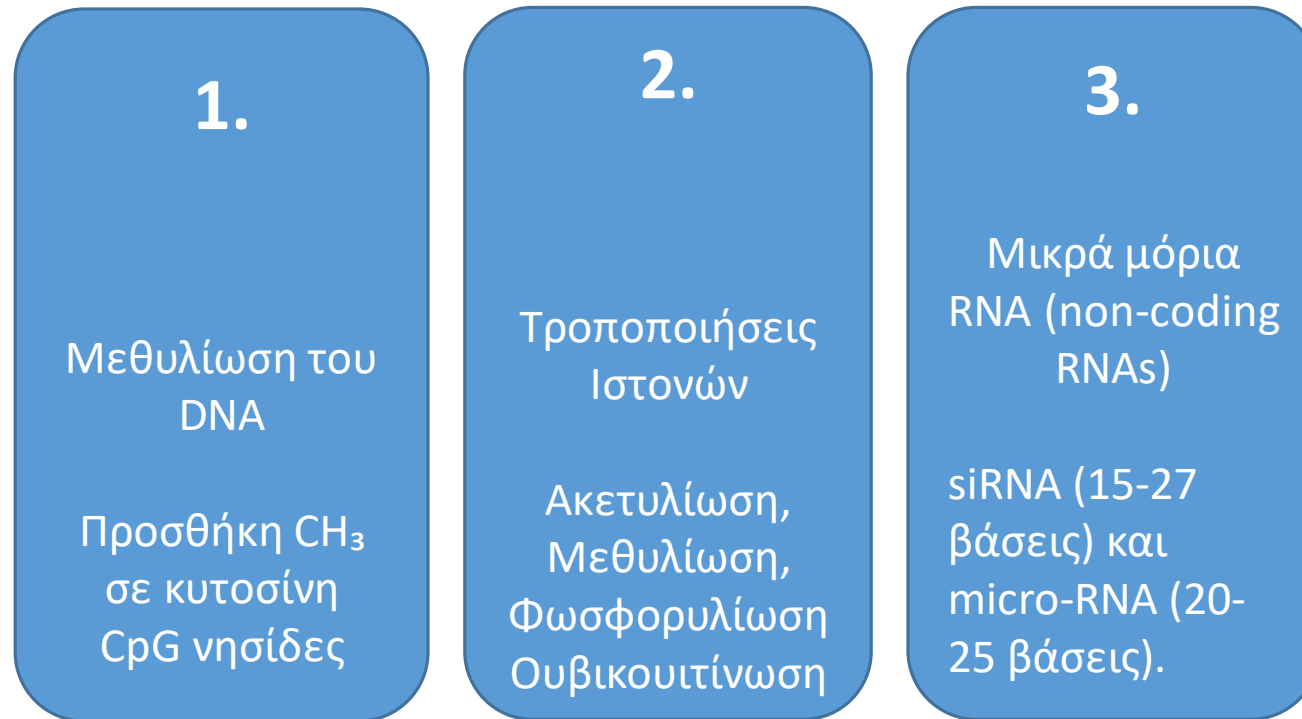
- Η επιγενετική (epigenetics) είναι ο επιστημονικός κλάδος που μελετά **τις αλλαγές στη λειτουργία των γονιδίων** οι οποίες δεν οφείλονται σε αλλαγές της αλληλουχίας του DNA. Εξετάζει πώς και γιατί τα γονίδια ενεργοποιούνται ή απενεργοποιούνται από παράγοντες όπως η διατροφή, το περιβάλλον, το στρες, η άσκηση, τα φάρμακα, η γήρανση.
- Το επιγονιδίωμα (epigenome) είναι το **σύνολο όλων των επιγενετικών τροποποιήσεων** που υπάρχουν πάνω στο DNA και στις ιστόνες ενός κυττάρου σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Περιλαμβάνει, για παράδειγμα, τη μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις των ιστονών, ορισμένα μη κωδικοποιητικά RNA (non-coding RNAs).
- Το γονιδίωμα (genome) είναι το **σύνολο της γενετικής πληροφορίας (DNA)**

Επιγενετική (Epigenetics)

- Επιγενετική είναι η μελέτη της κληρονομικής αλλαγής στην έκφραση γονιδίων που δεν διαμεσολαβείται μέσω της ακολουθίας DNA, αλλά μέσω των πρωτεϊνών που βρίσκονται στον πυρήνα των κυττάρων, καθώς και εκείνων που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη (Lipton 2005).
- Η επιγενετική αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο οι συμπεριφορές τρόπου ζωής και το περιβάλλον μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές που επηρεάζουν τον τρόπο λειτουργίας των γονιδίων.
- Η επιγενετική «ενεργοποιεί» και «απενεργοποιεί» τα γονίδια.
- Οι επιγενετικές τροποποιήσεις μεταβάλλονται με την πάροδο της ηλικίας, τόσο ως μέρος της φυσιολογικής ανάπτυξης και γήρανσης όσο και λόγω της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της ζωής.
- Οι επιγενετικές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν την υγείας με διάφορους τρόπους.

Επιγενετικές Τροποποιήσεις

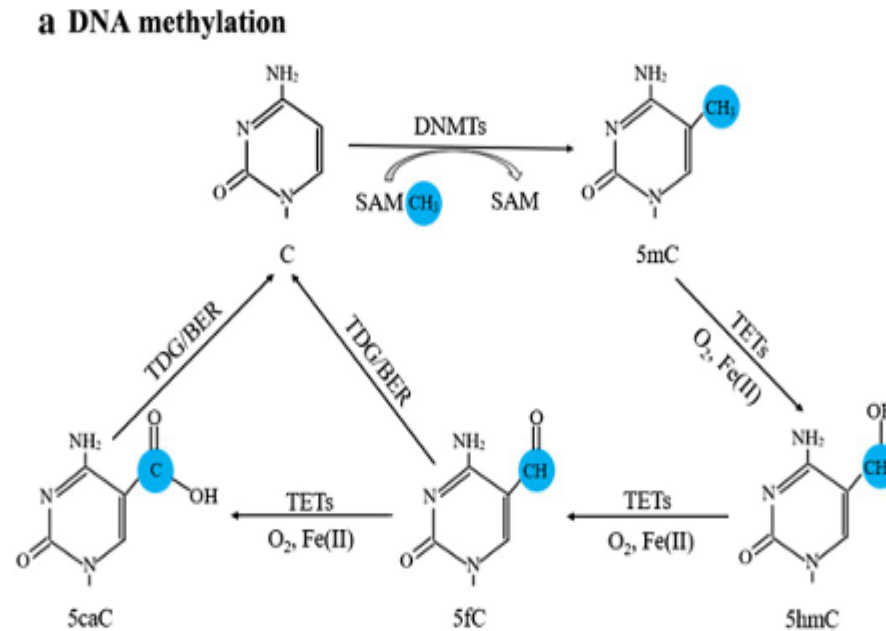
- Οι επιγενετικές τροποποιήσεις αναφέρονται κυρίως σε μηχανισμούς που περιλαμβάνουν:



- **Τι δεν είναι επιγενετική:** μεταλλάξεις, SNPs, αναδιατάξεις χρωμοσωμάτων

Επιγενετικές Τροποποιήσεις

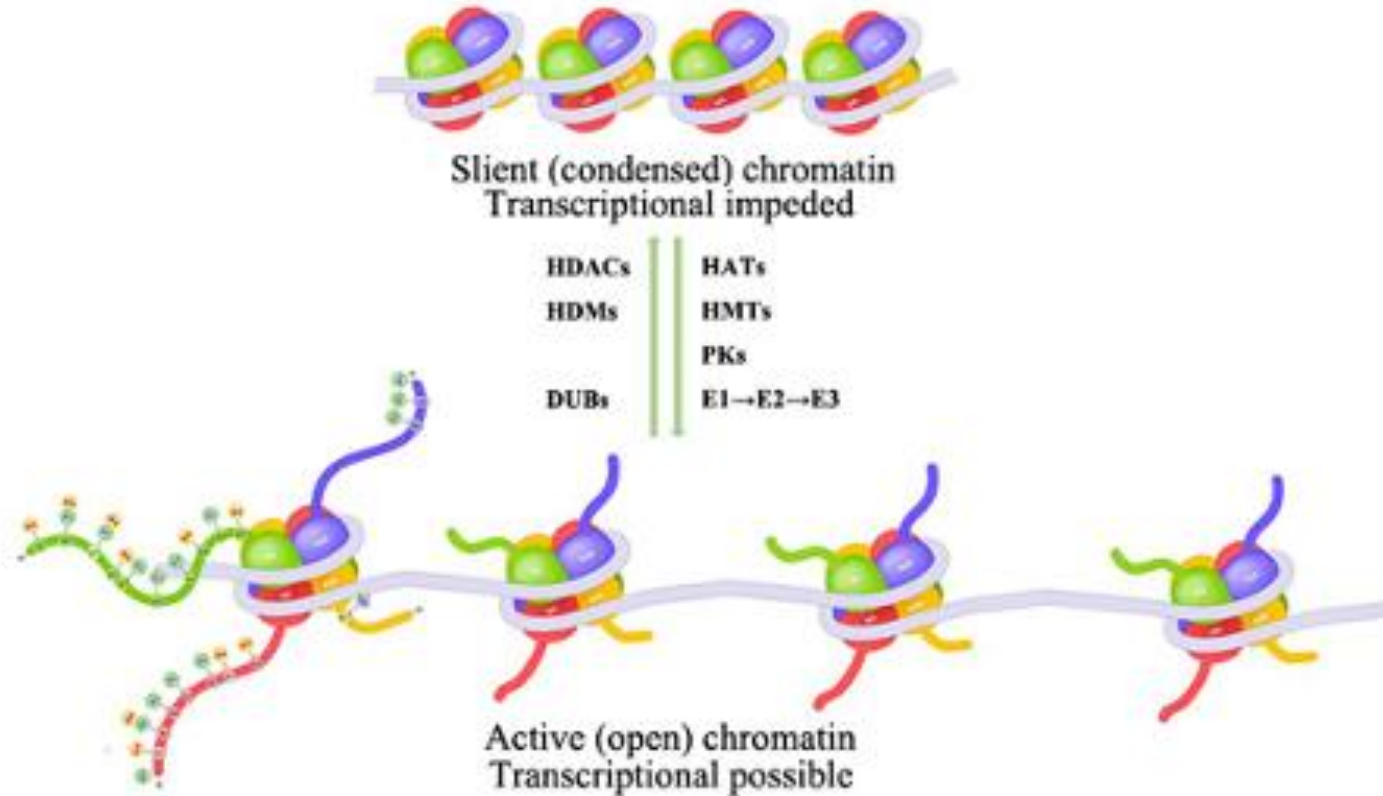
- Μεθυλίωση DNA



Επιγενετικές Τροποποιήσεις

- Τροποποιήσεις Ιστονών

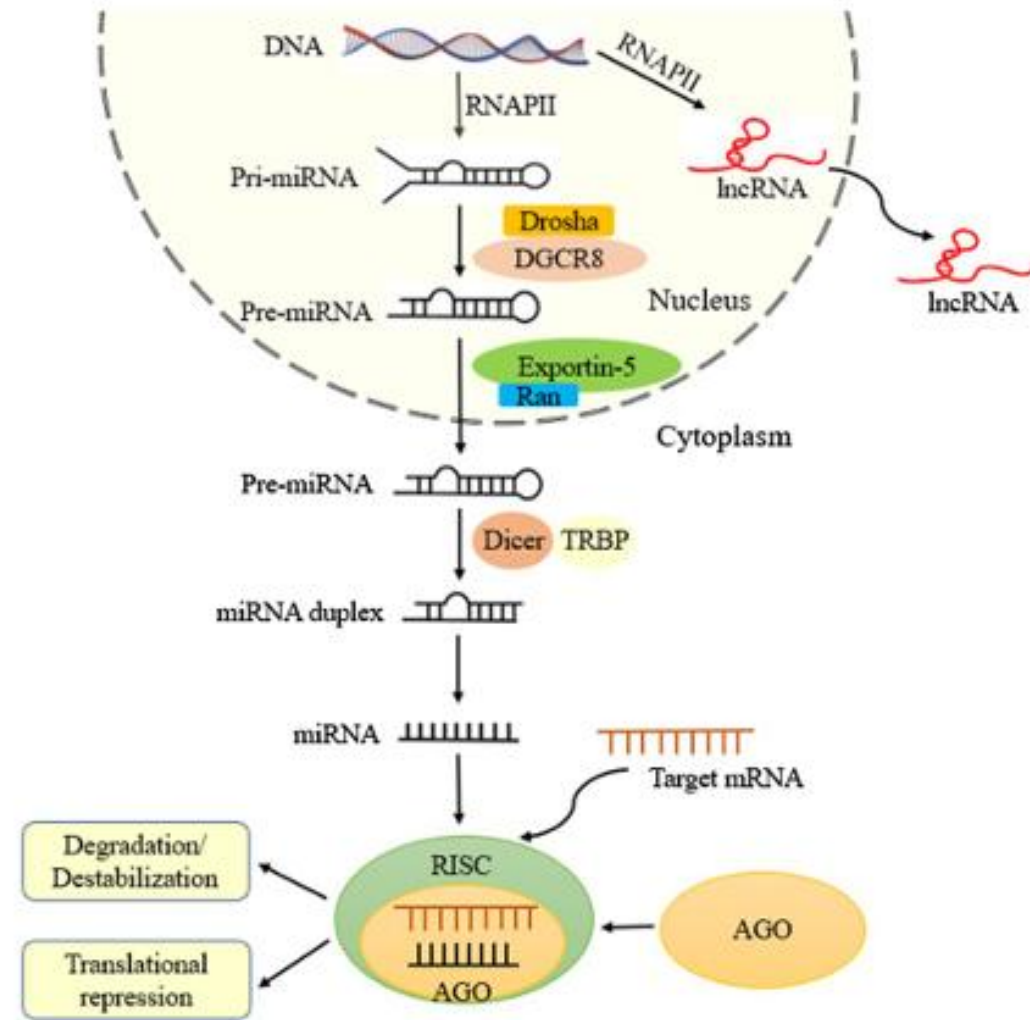
b Histone post-transcriptional modifications

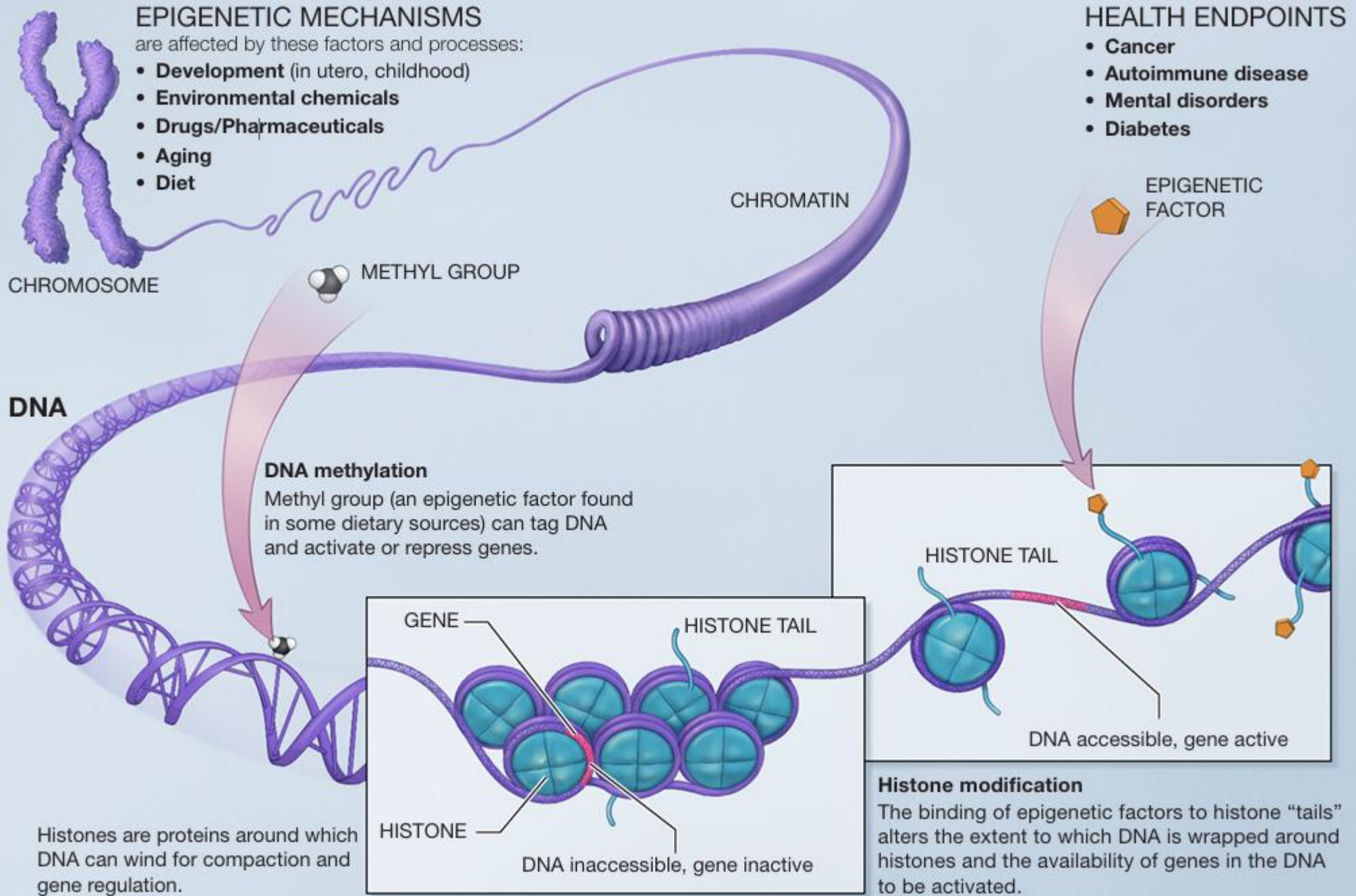


Επιγενετικές Τροποποιήσεις

- Non-coding RNAs

c Non-coding RNAs





EPIGENETIC MECHANISMS

are affected by these factors and processes:

- **Development** (in utero, childhood)
- **Environmental chemicals**

HEALTH ENDPOINTS

- **Cancer**
- **Autoimmune disease**
- **Mental disorders**

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί επηρεάζονται από την ανάπτυξη, το περιβάλλον, τα φάρμακα, τη γήρανση και τη διατροφή, μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα των γονιδίων μέσω της μεθυλίωσης του DNA και των τροποποιήσεων των ιστονών.

Οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν την έκβαση της υγείας και συμβάλλουν στην εμφάνιση παθήσεων όπως ο καρκίνος, τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι ψυχικές διαταραχές και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Οι ιστόνες ρυθμίζουν τη συμπύκνωση του DNA και την έκφραση των γονιδίων, ενώ οι επιγενετικοί παράγοντες τροποποιούν τις ουρές των ιστονών, ενεργοποιώντας ή καταστέλλοντας τη λειτουργία συγκεκριμένων γονιδίων.

Histones are proteins around which DNA can wind for compaction and gene regulation.

HISTONE

DNA inaccessible, gene inactive

DNA accessible, gene active

Histone modification

The binding of epigenetic factors to histone "tails" alters the extent to which DNA is wrapped around histones and the availability of genes in the DNA to be activated.

Τροποποιήσεις ιστονών

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1 Οι τροποποιήσεις των ιστονών και οι λειτουργίες τους

Οι τροποποιημένες θέσεις των ιστονών μπορούν να διαθέτουν ένα μόνο τύπο τροποποίησης ή μπορεί να τροποποιηθούν εναλλακτικά υπό διαφορετικές συνθήκες. Οι διαφορετικές λειτουργίες έχουν συσχετιστεί με μερικές εξειδικευμένες τροποποιήσεις

Ιστόνη	Θέση	Τροποποίηση	Λειτουργία(ες)
H3	K4	Ακετυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K9	Μεθυλίωση	Η καταστολή της μεταγραφής προάγει τη μεθυλίωση του DNA
	K9	Ακετυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	S10	Φωσφορυλίωση	Συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων, ενεργοποίηση της μεταγραφής
	K14	Ακετυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K36	Μεθυλίωση	Καταστολή της μεταγραφής
	K79	Μεθυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K27	Μεθυλίωση	Καταστολή της μεταγραφής
H4	R3	Μεθυλίωση	Ενεργοποίηση μεταγραφής
	K5	Ακετυλίωση	Συναρμολόγηση νουκλεοσώματος
	K16	Ακετυλίωση	Αναδίπλωση ινιδίου χρωματίνης, ενεργοποίηση της μεταγραφής
H2A	K119	Ουβικουϊτινυλίωση	Καταστολή της μεταγραφής

Τροποποιήσεις ιστονών

- Οι ιστόνες τροποποιούνται στην ουρά και στην κεντρική τους περιοχή με μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση κι άλλες ομοιοπολικές τροποποιήσεις.
- Η ακετυλίωση και η φωσφορυλίωση μειώνουν το συνολικό θετικό φορτίο των ιστονών και μπορούν να αλλάξουν άμεσα τη δομή της χρωματίνης.
- Ειδικές τροποποιήσεις σε συγκεκριμένα κατάλοιπα ιστόνης μπορούν να δημιουργήσουν θέσεις πρόσδεσης για μη-ιστονικές πρωτεΐνες και σχετίζονται με διαφορετικές λειτουργικές καταστάσεις.

Κάπνισμα

- Επιδημιολογικά δεδομένα

1,3 δισεκατομ.

καπνιστές

Παγκοσμίως

> 7 εκατομ.

Θάνατοι ανά έτος

Συνδεόμενοι με κάπνισμα

+

70%

καρκίνων πνεύμονα

Αποδίδονται στο κάπνισμα

1,3 εκατομ.

Θάνατοι ανά έτος

Παθητικό κάπνισμα

Επιταχυνόμενη γήρανση από το κάπνισμα

- Epigenetic Age Acceleration (EAA)

+1.5 έτη

Ελαφρύ κάπνισμα <10 τσιγάρα ανά ημέρα

+5 έτη

Βαρύ κάπνισμα >20 τσιγάρα ανά ημέρα

30%

↑ κίνδυνος

Θνησιμότητας (↑)

+ 15 έτη

Αυξημένη επιταχυνόμενη γήρανση μετά από διακοπή

«Οποιαδήποτε χρήση καπνού» (any tobacco use) ορίζεται ως η χρήση οποιουδήποτε τύπου προϊόντος καπνού. Η κατηγορία αυτή δεν περιλαμβάνει τη χρήση προϊόντων που δεν περιέχουν καπνό, όπως τα ηλεκτρονικά συστήματα χορήγησης νικοτίνης (Electronic Nicotine Delivery Systems, ENDS).

Fig. 1: Global trends in prevalence of tobacco use among people aged 15 years and older, by sex

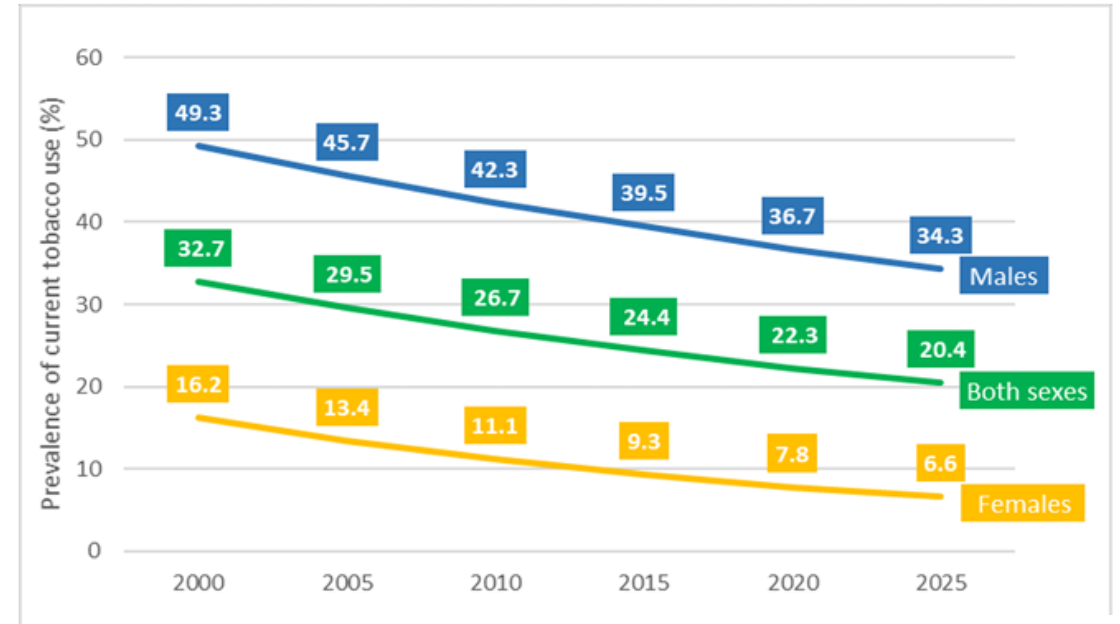
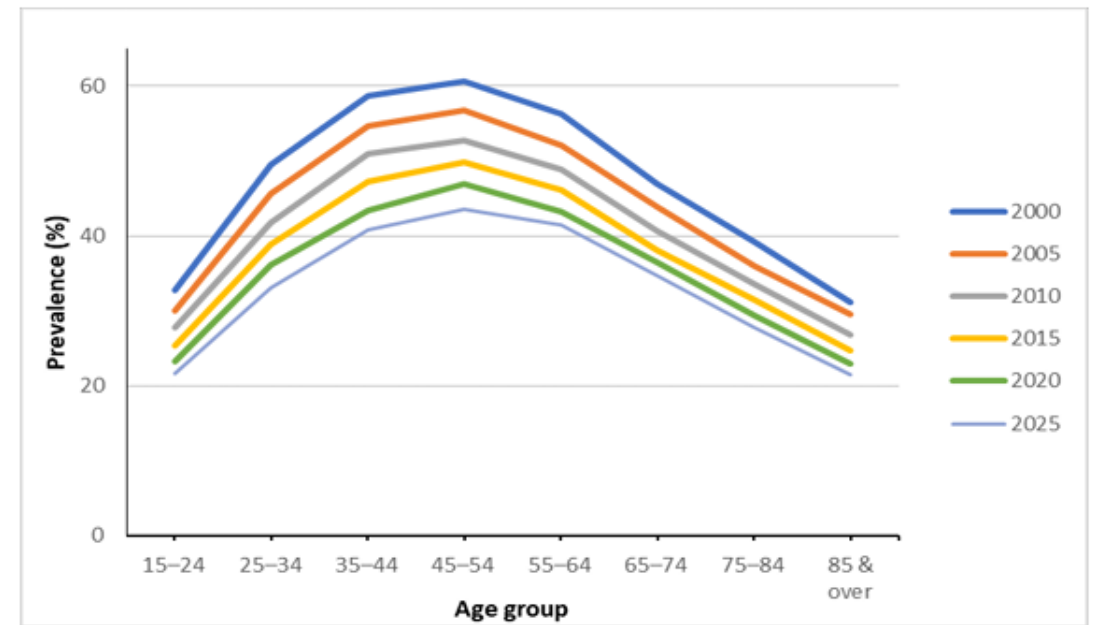


Fig. 2: Global trends in age pattern of tobacco use among males, 2000–2025



Χημική Σύσταση Καπνού- Τσιγάρου

> 4.500 χημικές ενώσεις
>70 καρκινογόνα

Καρκινογόνα

- PAHs (Benzo[a]pyrene)
- N-Νιτροζαμίνες (NNK, NNN)
- Νικέλιο (Ni), Κάδμιο (Cd)
- Αρσενικό (As), Χρώμιο (Cr)
- Βενζόλιο, Φορμαλδεΰδη

Τοξίνες/ Αναπνευστικό

- Νικοτίνη (κύρια εθιστική ουσία)
- Μονοξείδιο άνθρακα (CO)
- Ακρολεΐνη
- Υδροκυάνιο (HCN)
- Αμμωνία (NH₃)

Οξειδωτικές Ουσίες (ROS)

- Ελεύθερες ρίζες (free radicals)
- Υδροξυ-ρίζα (-HO)
- Υπεροξείδιο υδρογόνου (H₂O₂)
- 8-Ισοπροστανό, δείκτης οξειδωτικού stress
- Οξειδωτική βλάβη DNA/λιπιδίων

Ανοσο-τροποποιητικές ενώσεις

- Λιποπολυσακχαρίτες (LPS)
- Ακεταλδεΰδη
- Ακετόνη
- Φαινόλες
- Καπνοί βαρέων μετάλλων

Μηχανισμοί βλάβης στον «υγιή» καπνιστή

Φλεγμονή & Ανοσία

- ↑ Ουδετερόφιλα
- ↑ IL-6, IL-8, TNF-α
- ↓ CD8+ T-κύτταρα (διαταραχή κυτταρικής ανοσίας, ευαισθησία σε λοιμώξεις)
- ↑ αριθμός μακροφάγων, ↓ φαγοκυττάρωση

Γενετικές Αλλαγές

- ↑ MMP-12 (βασικός μηχανισμός εμφυσήματος)
- ↑ CYP1B1
- Επιγενετικές αλλαγές
- ↑ UCHL1 (δείκτης πρώιμου καρκίνου πνεύμονα)

Δομικές/ Λειτουργικές Αλλαγές

- Βραχύτερα κροσσοί
- Ανακατασκευή αεραγωγών
- Υπερπλασία κυψελιδοκυττάρων, ίνωση βασικής μεμβράνης
- ↓ FEV1 / FVC / PEF
- Εντός φυσιολογικών ορίων, αλλά χαμηλότερα σε καπνιστές συγκριτικά με μη-καπνιστές
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

DNA μεθυλίωση

70%

1,3 εκατομ.

| DNA μεθυλίωση

- **DNA Methyltransferases (DNMTs)**

- **DNMT1:** κάθε φορά που το κύτταρο αντιγράφεται, ανιγράφει τις μεθυλομάδες στο νέο αντίγραφο DNA

συντήρηση μεθυλίωσης κατά την αντιγραφή (maintenance)

- **DNMT3a/3b :** de novo μεθυλίωση κατά την εμβρυική ανάπτυξη

- **TET πρωτεΐνες**

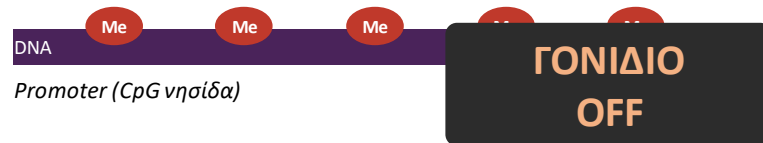
- Δρουν ως ένζυμο οξείδωσης
- Κύριος ρόλος Οξειδώνουν τη μεθυλιωμένη κυτοσίνη (5mC) σταδιακά, μετατρέποντάς τη σε 5-υδροξυμεθυλοκυτοσίνη (5hmC), έπειτα σε 5-φορμυλοκυτοσίνη (5fC)) και τέλος σε 5-καρβοξυμεθυλοκυτοσίνη (5caC). → **TET1/2/3: 5mC → 5hmC → 5fC → 5caC → αμεθυλίωτη Cyt**
- Απαιτούν α-κετογλουταρικό & Fe^{2+} (ευαισθησία στη διατροφή)

DNA μεθυλίωση

• Λειτουργικό αποτέλεσμα

- Υπερμεθυλίωση CpG promoter → σίγαση γονιδίου
- Υπομεθυλίωση → ενεργοποίηση γονιδίου

Υπερμεθυλίωση CpG Promoter



Η χρωματίνη «κλείνει», η πολυμεράση δεν μπορεί να διαβάσει το γονίδιο.

Συνέπειες στο κάπνισμα:

- Σίγαση ογκοκατασταλτικών γονιδίων (p16, RASSF1A, DAPK)
- Ανεξέλεγκτη διαίρεση κυττάρων
- Πρώιμο βήμα καρκινογένεσης → εμφανίζεται πριν τη διάγνωση

Υπομεθυλίωση



Η χρωματίνη «ανοίγει», το γονίδιο εκφράζεται (σωστά ή λανθασμένα).

Συνέπειες στο κάπνισμα:

- Ενεργοποίηση ογκογονιδίων (KRAS) → αυξημένη κυτταρική διαίρεση
- Αποσταθεροποίηση επαναλαμβανόμενων στοιχείων DNA
- Γονιδιωματική αστάθεια → χρωμοσωμικές αναδιατάξεις

CpG Νησίδες

● Δομή & Λειτουργία

- Τμήματα DNA πλούσια σε CpG δινουκλεοτίδια (>60% GC)
- Βρίσκονται κυρίως στους υποκινητές (promoters) γονιδίων (περίπου 70% human genes)
- Φυσιολογικά αμεθυλίωτες → ανοιχτή χρωματίνη → ενεργή μεταγραφή
- Κατά την ανάπτυξη: επιλεκτική μεθυλίωση για μόνιμη γονιδιακή σίγαση
- **Στην καρκινογένεση από κάπνισμα**
 - Υπερμεθυλίωση promoter CpG νησίδων ογκοκατασταλτικών γονιδίων
 - Εμφανίζεται ήδη σε προ-νεοπλασματικούς ιστούς καπνιστών

| Παγκόσμιες Αλλαγές Μεθυλίωσης από το Κάπνισμα

● Global methylation

- Τμήματα DNA πλούσια σε CpG δινουκλεοτίδια (>60% GC)
- Βρίσκονται κυρίως στους υποκινητές (promoters) γονιδίων (περίπου 70% human genes)
- Φυσιολογικά αμεθυλίωτες → ανοιχτή χρωματίνη → ενεργή μεταγραφή
- Κατά την ανάπτυξη: επιλεκτική μεθυλίωση για μόνιμη γονιδιακή σίγαση
- **Στην καρκινογένεση από κάπνισμα**
 - Υπερμεθυλίωση promoter CpG νησίδων ογκοκατασταλτικών γονιδίων
 - Εμφανίζεται σε προ-νεοπλασματικούς ιστούς καπνιστών

| Υπομεθυλίωση

ROS Οξείδωση & BER

Συστατικά του καπνού (PAHs, νιτροζαμίνες, βαρέα μέταλλα) ενεργοποιούν την παραγωγή Reactive Oxygen Species (ROS) ενδοκυτταρικά.

ROS: οξειδώνουν την 5-μεθυλκυτοσίνη (5mC) → 8-οξο-7,8-διϋδρο-2'-δεοξυγουανοσίνη (8-OH-dG) και άλλα οξειδωτικά παράγωγα

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού Base Excision Repair (BER) αφαιρεί τις κατεστραμμένες βάσεις. Κατά την επισκευή, εισάγεται αμεθυλίωτη κυτοσίνη, καθώς η DNMT1 δεν μεθυλιώνει ξανά αποτελεσματικά θέσεις εκτός αντιγραφής.

Αναστολή DNMT1 από Cd^{2+} & Ni^{2+}

Το κάδμιο (Cd^{2+}) και το νικέλιο (Ni^{2+}) ανταγωνίζονται τον Zn^{2+} στην περιοχή της DNMT1, αναστέλλοντας τη δραστηριότητά

Η DNMT1 είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της μεθυλίωσης: κατά την αντιγραφή, μεθυλιώνει τον νεοσυντεθειμένο κλώνο βάσει του μητρικού προτύπου.

Εξάντληση SAM

Η S-Adenosyl-L-Methionine (SAM) αποτελεί τον μοναδικό δότη μεθυλομάδας ($-\text{CH}_3$) για όλες τις DNMTs στον άνθρωπο.

Το κάπνισμα αυξάνει την κατανάλωση SAM μέσω: (α) επαγωγής αντιδράσεων αποτοξίκωσης, (β) υπερέκφρασης GNMT.

Η μειωμένη διαθεσιμότητα SAM μειώνει τη συγγένεια DNMTs - υποστρώματος → υπο-βέλτιστη μεθυλίωση

Επιγενετικοί Βιοδείκτες Καπνίσματος

● AHRR & F2RL

cg05575921

AHRR
(Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor)

- ❑ Το AHRR κωδικοποιεί ρυθμιστή του Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR), μεταγραφικού παράγοντα που ενεργοποιείται από PAHs του καπνού. Ο AHR επάγει ένζυμα (CYP1A1, CYP1B1) και τροποποιεί ανοσολογικές λειτουργίες.
- ❑ Σίγαση του AHRR μέσω υπομεθυλίωσης → παρατεταμένη AHR σηματοδότηση → αυξημένη μεταβολική ενεργοποίηση καρκινογόνων.
- ❑ Στη μελέτη Joehanes et al. (2016) (n>15.000), το cg05575921 εμφάνισε το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης από τα 2.623 διαφορικά μεθυλιωμένα CpG sites σε νυν καπνιστές. Η υπομεθυλίωση είναι δοσο-εξαρτώμενη (pack-years) και εμφανίζεται σε λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος, βρογχικό επιθήλιο και πλακούντα.
- ❑ Η μεθυλίωση cg05575921 επανέρχεται μερικώς εντός 1–3 μηνών από τη διακοπή. Η πλήρης επαναφορά απαιτεί >30 έτη αποχής (Battaram et al., 2024).

F2RL3

PAR-3
(Protease-Activated Receptor 3)

- ❑ Το F2RL3 κωδικοποιεί τον PAR-3, που εμπλέκεται στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, στην αγγειακή ομοιόσταση και σε φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Εκφράζεται σε ενδοθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα. Η υπομεθυλίωση ρυθμίζει αρνητικά την έκφρασή του σε συγκεκριμένους κυτταρικούς τύπους. Ο ρόλος του στην ενεργοποίηση αιμοπεταλίων συνδέεται με αυξημένη κίνδυνο θρόμβωσης σε καπνιστές.
- ❑ Χαμηλή μεθυλίωση F2RL3 συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, ακόμη και μετά προσαρμογή για κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (Framingham score). Λειτουργεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός βιοδείκτης και υπερτερεί της αυτοαναφερόμενης κατανάλωσης τσιγάρων στην πρόβλεψη.
- ❑ Η υπομεθυλίωση F2RL3 εμφανίζει πιο αργή κινητική αποκατάσταση έναντι του AHRR μετά τη διακοπή καπνίσματος. Η μεθυλίωση παραμένει σημαντικά χαμηλότερη σε πρώην καπνιστές για >10 έτη, αναδεικνύοντας το F2RL3 ιδανικό βιοδείκτη για τεκμηρίωση μακροχρόνιας έκθεσης σε επιδημιολογικές μελέτες.

Επιγενετικοί Βιοδείκτες Καπνίσματος

- GPR15 & GFI1

GPR15	G Protein-Coupled Receptor 15
❑ Η υπομεθυλίωση promoter οδηγεί σε υπερέκφραση GPR15 ειδικά σε CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Η αυξημένη έκφραση GPR15 στα T-κύτταρα συνδέεται με τροποποιημένη ανοσολογική άμυνα και ενισχυμένη αγγειακή φλεγμονή. ❑ Η μεθυλίωση GPR15 εμφανίζει ισχυρή γραμμική συσχέτιση με τον αριθμό pack-years, ανεξάρτητα από ηλικία και φύλο, καθιστώντας το αξιόπιστο δείκτη συσσωρευτικής έκθεσης. Εμφανίζει σχετικά ταχεία μερική αποκατάσταση μετά τη διακοπή καπνίσματος.	

GFI1	Growth Factor Independence 1
❑ Το GFI1 κωδικοποιεί μεταγραφικό καταστολέα απαραίτητο για την αιμοποίηση. Η υπομεθυλίωση που επάγεται από το κάπνισμα παρατηρείται κυρίως σε ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα, συνδεόμενη με μεταβολές γονιδιακής έκφρασης στα αιμοποιητικά κύτταρα. ❑ Η υπομεθυλίωση GFI1 παραμένει στατιστικά σημαντική σε πρώην καπνιστές ακόμη και μετά >10 έτη αποχής, υποδηλώνοντας σταθεροποιημένη επιγενετική αναδιαμόρφωση.	

| Επιγενετικοί Βιοδείκτες Καπνίσματος

- LRRC3B

LRRC3B

Leucine Rich Repeat Containing 3B

- ❑ Το LRRC3B εντοπίστηκε ως εν δυνάμει ογκοκατασταλτικό γονίδιο, με αποδεδειγμένη σίγαση μέσω υπερμεθυλίωσης σε ορισμένους καρκίνους. Στους καπνιστές, η μεθυλίωση ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα και συνδέεται με μεταβολές στην ανοσολογική άμυνα.
- ❑ Η υπομεθυλίωση LRRC3B επιμένει σε πρώην καπνιστές, τεκμηριώνοντας «αιματολογική επιγενετική μνήμη» του καπνίσματος.

EWAS Καπνίσματος

● Epigenome-Wide Association Study ή Μελέτη Συσχέτισης σε Επίπεδο Επιγονιδιώματος

- **JoeHanes et al. 2016** - Η μεγαλύτερη EWAS μελέτη καπνίσματος
 - 15 μελέτες, >15.000 συμμετέχοντες
 - Illumina 450K array
- **Κύρια ευρήματα**
 - 2.623 CpG sites μεθυλιωμένα σε τρέχοντες καπνιστές
 - 7 CpG για πρώην καπνιστές (έναντι μη καπνιστών)
 - Γονίδια: AHRR, F2RL3, GFI1, GPR15, LRRC3B
- **Battram et al. 2024** - Επέκταση & επαλήθευση
 - Comprehensive evaluation of smoking exposures & interactions
 - Επιβεβαίωση ιεράρχησης CpG sites, νέα sites σε πρώην καπνιστές
- **Σημασία**
 - Πρότυπο αναφοράς για επιγενετικούς βιοδείκτες
 - Βάση για screening

Epigenetic Signatures of Cigarette Smoking

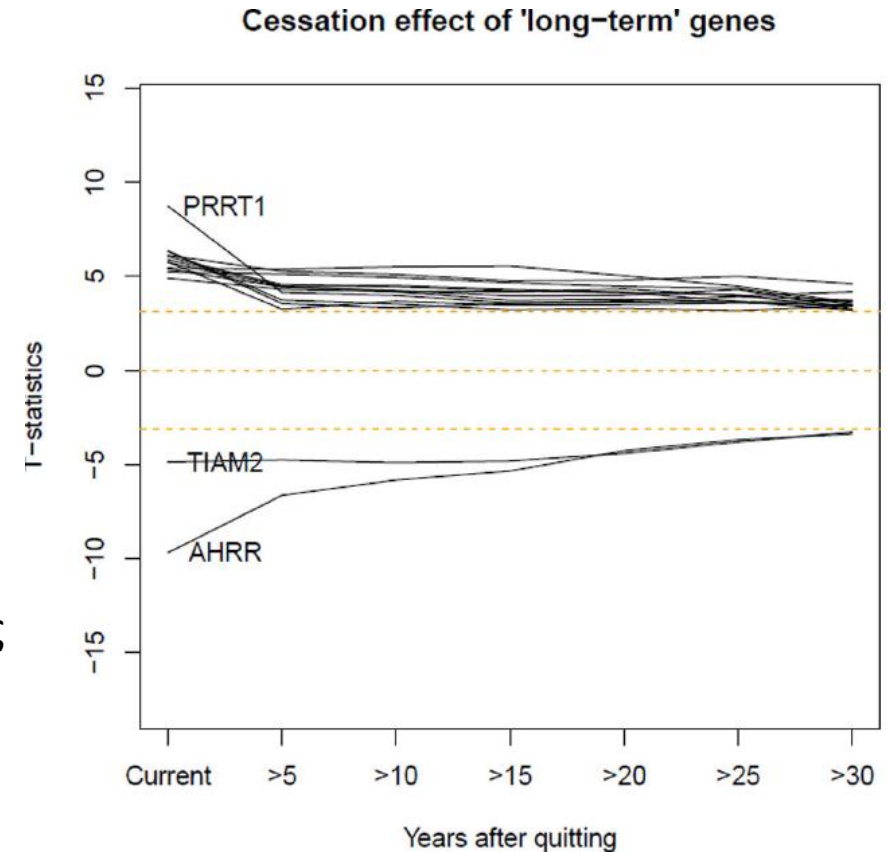


Figure 1.
Trajectories of CpG sites that did not return to never-smoker levels within 30 years after cessation.

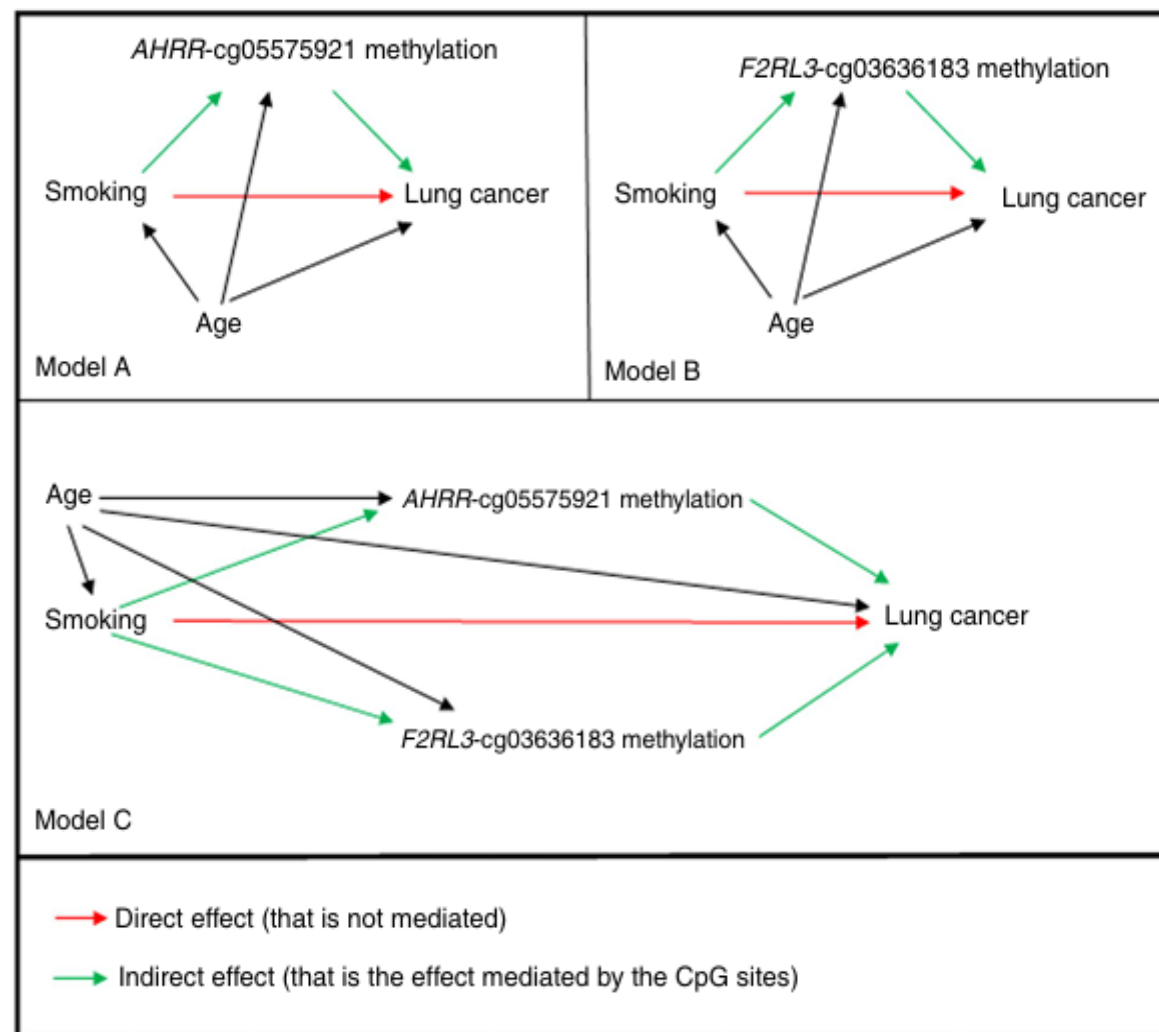
Κάπνισμα και Καρκίνος του πνεύμονα

- **KLF6 (*Krüppel-Like Factor*)** : Η υπερμεθυλίωση του CpG-πλούσιου promoter KLF6 ανιχνεύεται σε περίπου 40–60% των NSCLC σε καπνιστές. Η σίγαση αίρει την αναστολή του κυτταρικού κύκλου → ανεξέλεγκτος κυτταρικός πολλαπλασιασμός
- **TERT (*Telomerase Reverse Transcriptase*)** : το κάπνισμα επάγει υπομεθυλίωση ειδικών CpG sites στον promoter TERT → Η TERT αποτελεί βιοδείκτη κακοήθους μετασχηματισμού και ανιχνεύεται σε βαριά δυσπλασία βρογχικού επιθηλίου.
- **CHRNA5 (*Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 5*)** : νικοτινικός υποδοχέας, σύνδεση με κίνδυνο NSCLC. Η υπερμεθυλίωση promoter CHRNA5 σε ιστό NSCLC συνδέεται με σίγαση της έκφρασης α5-nAChR. Τα nAChRs ρυθμίζουν σηματοδοτικά μονοπάτια επιβίωσης (PI3K/AKT, MAPK) και αγγειογένεσης (VEGF) μέσω νικοτίνης. Η απορρύθμιση αυτής της ισορροπίας συμβάλλει στην ανθεκτικότητα στην απόπτωση και την αγγειακή τροφοδοσία του όγκου.

Κάπνισμα και Καρκίνος του πνεύμονα

Κλινική σημασία:

Η ενσωμάτωση επιγενετικών δεικτών κινδύνου (epigenetic scores) στον προσυμπτωματικό έλεγχο με αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης ακτινοβολίας (LDCT, Low-Dose Computed Tomography) φαίνεται να βελτιώνει την ανίχνευση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) σε πρώιμα στάδια (I–II). Η έγκαιρη διάγνωση συνδέεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση, αυξημένες δυνατότητες χειρουργικής αντιμετώπισης και βελτιωμένη συνολική επιβίωση των ασθενών.



Κάπνισμα και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

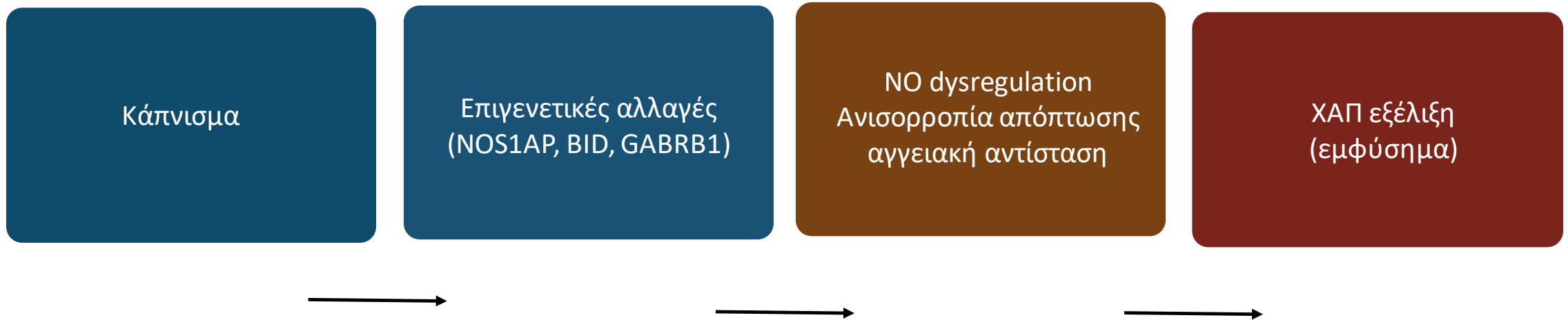
Επιγενετική Πρόβλεψη Εξέλιξης ΧΑΠ

- Τα 349 διαφορεικά μεθυλιωμένα CpG sites που εντόπισαν οι Vucic et al. στον περιφερικό πνευμονικό ιστό καπνιστών με ΧΑΠ αντιπροσωπεύουν έναν επιγενετικό φαινότυπο που προηγείται ή συνοδεύει τη λειτουργική έκπτωση ($\downarrow$ FEV1). Αυτά τα πρότυπα:
 - Διαχωρίζουν καπνιστές με ΧΑΠ από καπνιστές χωρίς ΧΑΠ παρά την κοινή έκθεση, αναδεικνύοντας επιγενετικά καθορισμένη ατομική ευαισθησία.
 - Εμφανίζουν ειδικότητα σε ιστούς (πνευμονικός ιστός έναντι αίμα), υπογραμμίζοντας την ανάγκη στοχευμένης δειγματοληψίας σε δειγματολογικές μελέτες.
 - Επιτρέπουν θεωρητικά την κατηγοριοποίηση καπνιστών σε «υψηλού κινδύνου για ΧΑΠ» πριν από την κλινική εκδήλωση (pre-symptomatic)

Κάπνισμα και Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Επιγενετική Πρόβλεψη Εξέλιξης ΧΑΠ

Παθολογικός Μηχανισμός



Τα ευρήματα αναδεικνύουν ότι η επιγενετική ανάλυση πνευμονικού ιστού παρέχει πληροφορίες μη ανιχνεύσιμες στο περιφερικό αίμα, θεμελιώνοντας την αξία της ιστο-ειδικής επιγενωμικής προσέγγισης στη ΧΑΠ

Κάπνισμα και Καρδιαγγειακά Νοσήματα

F2RL3 (PAR-3)

- Χαμηλή μεθυλίωση → αυξημένος κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου
- Ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης, ξεπερνά παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου
- Ισχυρή συσχέτιση

Dow et al. 2022 (Costa Rica cohort)

- EWAS + epigenetic age σε ενήλικες καπνιστές
- Επιγενετική γήρανση συνδέεται ανεξάρτητα με κίνδυνο ΚΝ

Μηχανισμοί αθηρογένεσης

- Υπερμεθυλίωση eNOS → ↓ NO → αγγειοσύσπαση
- Υπερμεθυλίωση ABCA1 → ↓ ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης

↓ eNOS → ↑ ενδοθηλιακή διαπερατότητα & φλεγμονή

↓ ABCA1 → ↑ μακροφάγα

Αλληλεπίδραση των παραπάνω → επιταχυνόμενη αθηρωματική πλάκα σχηματισμός → ΚΝ. Και οι δύο αλλαγές ανιχνεύονται ήδη σε «υγιείς» καπνιστές χωρίς κλινικά εκδηλωμένη αθηροσκλήρωση.

Αναστρέψιμη μεθυλίωση μετά τη διακοπή καπνίσματος;

- Battram et al. 2024, Comprehensive analysis

Ανάλυση 3 γενεών EWAS δεδομένων - Διαφορετικά sites - διαφορετικοί ρυθμοί

- Ταχεία αποκατάσταση (εβδομάδες–μήνες)

cg05575921 (AHRR): αρχίζει εντός 1–3 μηνών

GPR15: σχετικά γρήγορη επαναφορά

- Βραδεία/ατελής αποκατάσταση

F2RL3, GFI1: χρειάζονται >30 χρόνια πλήρης επαναφορά

- Ορισμένα sites δεν επανέρχονται ποτέ → «επιγενετική μνήμη»

**Η επιγενετική βλάβη ΔΕΝ
εξαφανίζεται άμεσα, ισχυρό
κίνητρο πρώιμης διακοπής**

Τροποποιήσεις ιστονών

Τροποποιήσεις Ιστονών & Επιγενετική Μνήμη

- **Τι είναι η «επιγενετική μνήμη» καπνίσματος**
 - Ορισμένες τροποποιήσεις ιστονών επιμένουν χρόνια μετά τη διακοπή
- **Κλινική σημασία**
 - Αυξημένος κίνδυνος ΧΑΠ και καρκίνου ακόμα και 10–20 χρόνια μετά διακοπή
 - Εξηγεί γιατί ο κίνδυνος καρκίνου πνεύμονα δεν μηδενίζεται ποτέ
- **Επίδραση στη θεραπεία**
 - Επίμονη ιστονική μνήμη → συνεχής επαγρύπνηση σε πρώην καπνιστές
 - Βάση για μακροχρόνιο screening πρώην καπνιστών

Non-coding RNAs

Κατηγορίες Non-Coding RNAs

miRNA (περίπου 22 νουκλεοτίδια)

- Post-transcriptional ρύθμιση · αποικοδόμηση / αναστολή μετάφρασης mRNA
- Περίπου 2.600 γνωστά miRNAs στον άνθρωπο

lncRNA (>200 νουκλεοτίδια)

- Επιγενετική ρύθμιση χρωματίνης
- HOTAIR, MALAT1, H19, πλήρως χαρακτηρισμένα σε καρκίνο πνεύμονα

piRNA (24–32 νουκλεοτίδια)

- Διαγενεακή μεταφορά επιγενετικής πληροφορίας

- **circRNA**

- Κυκλικά, ανθεκτικά σε αποικοδόμηση → «miRNA sponges»
- Αναδυόμενοι βιοδείκτες σε καπνιστές

Κάπνισμα & Dysregulation miRNAs

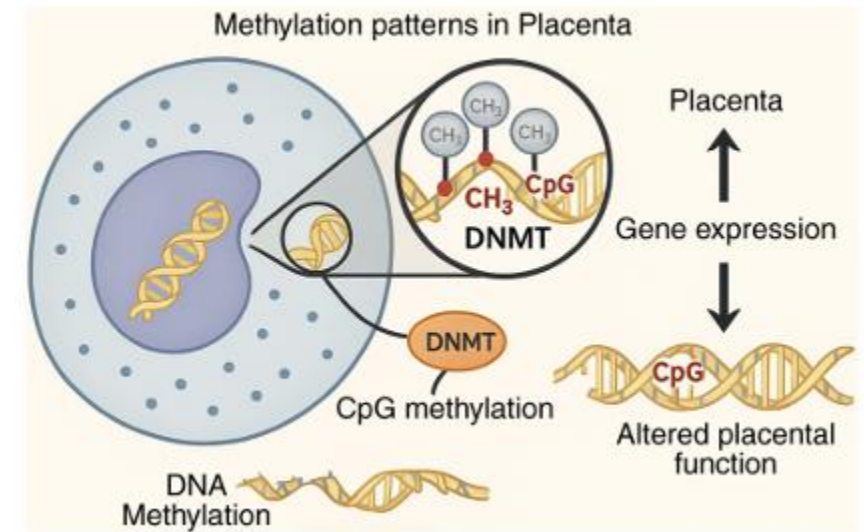
- **Αλλαγές/ Τροποποιήσεις**
 - >100 miRNAs διαφορεικά εκφραζόμενα σε καπνιστές έναντι μη-καπνιστών
 - Αλλαγές σε: βρογχικό επιθήλιο, μακροφάγα, PBMC, σπέρμα
 - **Μηχανισμοί απορρύθμισης**
 - Άμεση βλάβη miRNA γονιδίων από ROS / καρκινογόνα
 - Επιγενετική σίγαση promoters miRNA γονιδίων (DNA μεθυλίωση)
 - Αλλαγή επεξεργαστών (DICER, DROSHA) από PAHs.
 - Οι PAHs του καπνού μεταβολίζονται εντός του κυττάρου σε ενεργές μορφές. Δεσμεύονται απευθείας στο DNA του DROSHA ή DICER
 - αλλάζουν τη δομή των γονιδίων που τα κωδικοποιούν
 - Αναστέλλουν τη μεταγραφή των DROSHA/DICER → λιγότερη πρωτεΐνη
 - Τροποποιούν τη δραστηριότητα των ίδιων των ενζύμων μέσω οξειδωτικής βλάβης
 - **Λειτουργικές συνέπειες**
 - Φλεγμονή, απόπτωση, αγγειογένεση, καρκινογένεση
- **ΕΙΔΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ ΠΟΥ «ΚΟΒΟΥΝ»:** **DROSHA** (στον πυρήνα) → κόβει το αρχικό μεγάλο μόριο (pri-miRNA) σε μικρότερο (pre-miRNA)
DICER (στο κυτταρόπλασμα) → κόβει το pre-miRNA στο τελικό ώριμο miRNA (περίπου 22 νουκλεοτίδια)

Non-coding RNAs ως Βιοδείκτες στα Σπερματοζωάρια Καπνιστών

- **Epigenetic consequences of parental tobacco (Kalanidhi et al, 2025)**
 - Σπέρμα καπνιστών: μεταβολές σε 150+ CpG sites & non- coding RNA profiles
- **Τι αλλάζει στα σπερματοζωάρια**
 - miR-34c, let-7, miR-122: ↓ → αλλαγή σηματοδότησης στον απόγονο
 - piRNAs: dysregulation → de-repression **transposons** στο γαμετικό σύστημα
- **Κλινική σημασία**
 - Πατρικό κάπνισμα → επιγενετική βλάβη σπέρματος → απόγονος
 - Δυνητικοί βιοδείκτες γονιμότητας και υγείας παιδιού

Σημείωση:

Περίπου το 45% του ανθρώπινου γονιδιώματος αποτελείται από αλληλουχίες που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες, ανάμεσά τους τα transposable elements (TEs). Στα σωματικά κύτταρα, τα **transposons** «σιωπούν» κυρίως μέσω DNA μεθυλίωσης. Στα γαμετικά κύτταρα (σπερματοζωάρια, ωάρια) και κατά την ανάπτυξή τους, σχεδόν όλες οι μεθυλομάδες αφαιρούνται. Άρα η DNA μεθυλίωση δεν μπορεί να προστατεύσει από τα transposons εκείνη τη στιγμή. Τα PIWI-interacting RNAs (piRNAs) είναι μικρά μόρια RNA (24–32 νουκλεοτίδια) που εκφράζονται αποκλειστικά στο γαμετικό σύστημα. Συνδέονται με πρωτεΐνες της οικογένειας PIWI (PIWIL1-4) και σχηματίζουν ένα εξειδικευμένο σύμπλοκο.



Αναστροφή τροποποιήσεων miRNAs & Φαρμακολογική Στόχευση

Κλινική Ωριμότητα Τεχνολογιών ncRNA Στόχευσης

1. Antagomirs

Αναστολή OncomiRs

Μηχανισμός δράσης

- Συνθετικά αντισηματικά ολιγονουκλεοτίδια (ASOs) με χημική σταθεροποίηση που δεσμεύονται με πλήρη συμπληρωματικότητα στο ώριμο miRNA.
- Ο σχηματισμός RNA:ASO διπλής έλικας αποτρέπει τη φόρτωση του miRNA στο σύμπλοκο RISC και οδηγεί στη RNase H-μεσολαβούμενη αποικοδόμησή του.

2. miRNA Mimics

Αναπλήρωση Tumor-Suppressor miRNAs

Μηχανισμός δράσης

- Συνθετικά δίκλινα RNA μόρια που μιμούνται ώριμα miRNAs τα οποία φυσιολογικά είναι καταστολείς ογκογένεσης αλλά έχουν «σιωπήσει» στον καρκίνο. Δρουν ως ενδογενή miRNAs.
- Χορηγούνται εγκλεισμένα για προστασία από νουκλεάσες και κατευθυνόμενη χορήγηση στον πνεύμονα.

3. ASOs κατά lncRNAs

Αντισηματικά vs HOTAIR / MALAT1

Μηχανισμός & Πλεονεκτήματα ASOs

- Τα Antisense Oligonucleotides (ASOs) δεσμεύονται στο lncRNA με Watson-Crick συμπληρωματικότητα → RNase H-μεσολαβούμενη αποικοδόμηση
- Πλεονέκτημα έναντι siRNA: μεγαλύτερη σταθερότητα, δυνατότητα διείσδυσης στον πυρήνα (όπου και μικρότερος κίνδυνος ανοσολογικής ενεργοποίησης).

Αναστροφή τροποποιήσεων miRNAs & Φαρμακολογική Στόχευση

Κλινική Ωριμότητα Τεχνολογιών ncRNA Στόχευσης

Antagomirs (miR-21/155)

Φάση I/II

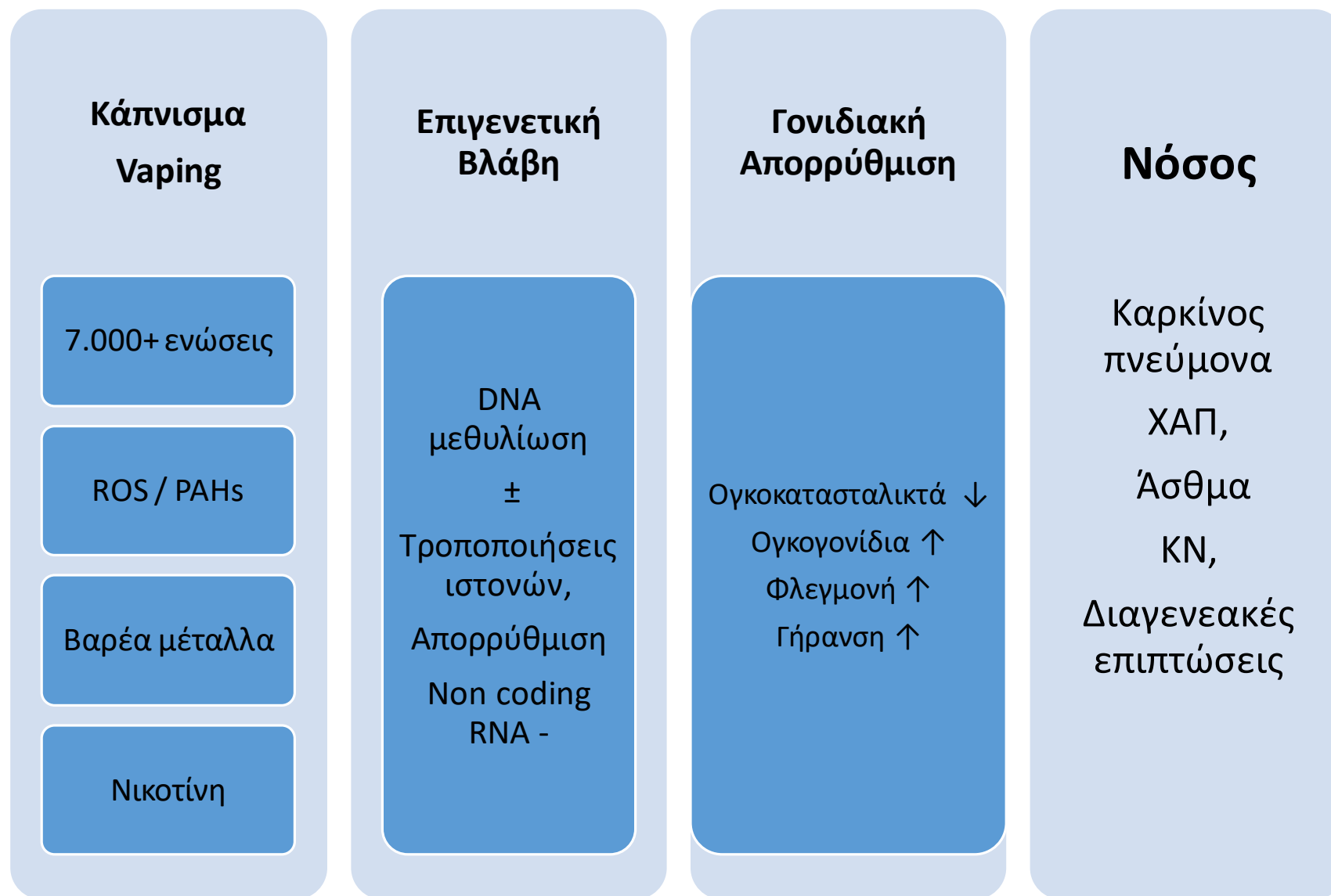
miRNA Mimics (miR-34a/LNP)

Φάση I → Βελτιστοποίηση

ASOs vs HOTAIR/MALAT1

Προκλινική

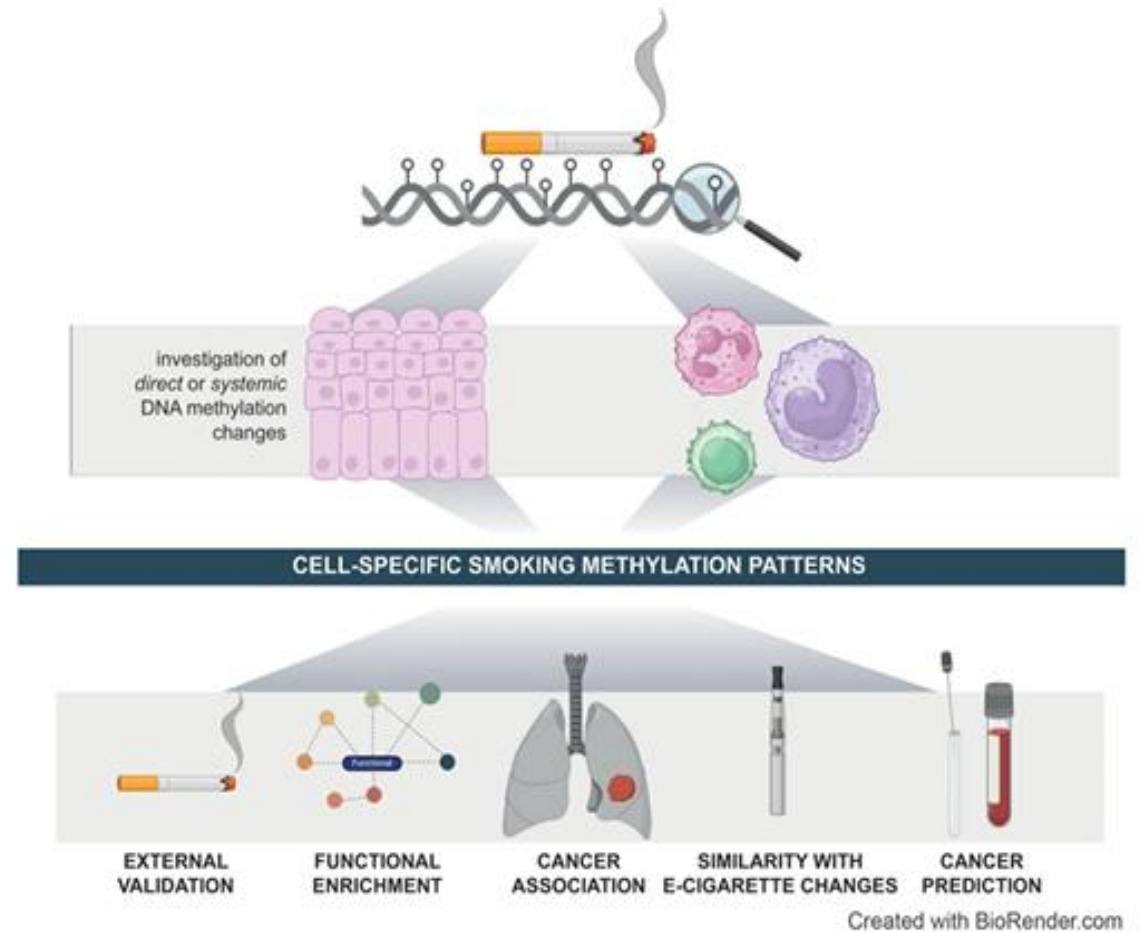
Επιγενετική και Παθοφυσιολογία Καπνίσματος



Ηλεκτρονικά Τσιγάρα

Παρόμοιες Επιγενετικές Βλάβες;

- Ανάλυση κοινών DNA μεθυλίωσης αλλαγών σε καπνιστές vs vapers
- 1.756 κοινά CpG sites — συνδεόμενα με καρκινογένεση
- **Κοινά σήματα**
 - AHRR, F2RL3: υπομεθυλίωση παρόμοια σε καπνιστές και vapers
 - Ενεργοποίηση οδών φλεγμονής (IL-6, TNF-α)
- **Διαφορές**
 - Κάπνισμα: 2.623 CpG sites
 - Vaping: περίπου 1.800 CpG sites
 - Διαφορετικά καρκινογόνα, παρόμοια επιγενετική βλάβη
- **Κλινικό μήνυμα**
 - Το vaping δεν είναι επιγενετικά αβλαβές
 - Απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση



Vaping

● Επιγενετικές Τροποποιήσεις

Table 1. Current Literature on Epigenetic Alterations Associated with Vaping

Epigenetic alterations	Study sample	Tissue	Groups	Sample size	Study results	Reference
DNA methylation	Mice	Brain	• Ambient air • E-cigarette aerosols with nicotine • E-cigarette aerosols without nicotine	8 in each group	• Global DNA methylation was significantly increased in Group 3 compared to Group 1. • No significant change between Group 1 and Group 2.	Nguyen et al. ⁶⁷
DNA methylation	Mice	Lung	• Ambient air • E-cigarette aerosols with nicotine • E-cigarette aerosols without nicotine	3 in each group	Global DNA methylation was significantly increased in Groups 2 and 3 compared to Group 1.	Chen et al. ⁶⁸
DNA methylation	Human	Peripheral blood	• Vapers • Nonsmokers and nonvapers	15 in each group	Demethylation in the LINE-1 repeat elements and decreased global methylation was significant between groups.	Caliri et al. ⁶⁹
Exosomal miRNAs	Human	Plasma	• Vapers • Nonsmokers	7 vapers and 8 nonsmokers	13 upregulated and 4 downregulated miRNAs were significant between groups.	Singh et al. ⁷⁰
Exosomal lncRNAs	Human	Plasma	• Vapers • Nonsmokers	6 in each group	13 upregulated and 5 downregulated lncRNAs were significant between groups	Kaur et al. ⁷¹

Vaping

● Επιγενετικές Τροποποιήσεις

- Το κάπνισμα σχετίζεται με επιγενετικές μεταβολές όπως μεθυλίωση DNA, μεταβολές σε microRNA (miRNA) και long non-coding RNA (lncRNA), οι οποίες συνδέονται με φλεγμονή, ΧΑΠ κι άλλες αναπνευστικές βλάβες.
- Οι τροποποιήσεις μπορούν να επηρεάσουν τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και τη γήρανση των ιστών, συμβάλλοντας στην παθογένεση χρόνιων νοσημάτων, ενώ απαιτούνται περισσότερες μακροχρόνιες μελέτες για το vaping
- Το vaping πιθανόν προκαλεί παρόμοιες αλλά όχι ταυτόσημες αλλαγές. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι λίγα, όμως μελέτες σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν κοινά αλλά και διαφορετικά πρότυπα miRNA/lncRNA σε σχέση με τους καπνιστές.
- Χρειάζονται περισσότερο λεπτομερείς μελέτες σε συγκεκριμένους ιστούς και κυτταρικούς τύπους για να κατανοήσουμε τον κίνδυνο του vaping και να βρεθούν βιοδείκτες έκθεσης/βλάβης.

Διαγενεακή Κληρονομικότητα

Έννοια Διαγενεακής Επιγενετικής Κληρονομικότητας

- **Ορισμός**
 - Διαγενεακή (F1): μέσω εμβρύου που εκτέθηκε in utero
 - Τρανσγενεακή (F2/F3+): χωρίς άμεση έκθεση
- **Επαναφορά επιγενωμάτος (Reprogramming)**
 - Φυσιολογικά, η επιγενετική «μνήμη» σβήνεται σε γαμέτες & βλαστοκύστη
 - Ορισμένοι γενετικοί τόποι αντιστέκονται → μεταφορά στην επόμενη γενιά
- **Μηχανισμοί διαφυγής**
 - Imprinted loci (IGF2/H19): ανθεκτικά σε reprogramming
 - piRNAs, lncRNAs: μεταφέρουν επιγενετική πληροφορία στα γαμετικά κύτταρα

Μητρικό Κάπνισμα

● Αλλαγές σε Πλακούντα & Έμβρυο

- **Πλακούντας**
 - AHRH υπομεθυλίωση σε ομφαλικό αίμα νεογνών καπνιστριών μητέρων
 - LINE-1 υπομεθυλίωση → αυξημένη γενετική αστάθεια βρέφους
- **Εμβρυϊκή ανάπτυξη**
 - Διαταραχή IGF2/H19 imprinting → Ενδομήτρια Καθυστέρηση Ανάπτυξης
 - Νικοτίνη → ενεργοποίηση α7-nAChR → αλλαγή νευρικής ωρίμανσης
- **Κλινικές επιπτώσεις σε βρέφος/παιδί**
 - Χαμηλό βάρος γέννησης, αυξημένος κίνδυνος συνδρόμου αιφνίδιου βρεφικού θανάτου
 - Παιδί: ↑ κίνδυνος άσθματος, ΧΑΠ στην ενήλικη ζωή

Πατρικό Κάπνισμα: βλ. προηγούμενη διαφάνεια 37

Διαγενεακή Επιγενετική Κληρονομικότητα Καπνίσματος (F0 έως F3)

F0

Γονείς
καπνιστές

Καπνιστής / Καπνίστρια (F0)

Άμεση έκθεση σε >7.000 ενώσεις καπνού
PAHs, βαρέα μέταλλα, νικοτίνη, ROS

Επιγενετικές αλλαγές γαμετών

↓ AHRR μεθυλίωση (cg05575921), ↑ LINE-1 αποσίγαση
piRNA dysregulation , non- coding RNA τροποποιήσεις
Σπέρμα / ωάριο, φορείς επιγενετικής μνήμης

F1

Τέκνα
(in utero
έκθεση)

Τέκνο F1 (άμεση in utero έκθεση)

↓ IGF2/H19 imprinting
↑ κίνδυνος άσθματος , ↓ FEV
↓ SP-A, VEGF , ↑ βρογχική υπεραντιδραστικότητα

Μηχανισμός μεταφοράς F1 → F2

Ατελής επιγενετική επαναφορά (reprogramming)
Imprinted loci, ανθεκτικά στη σίγαση κατά τη γαμετογένεση

F2

Εγγόνια
(χωρίς
άμεση
έκθεση)

Εγγόνι F2 (χωρίς άμεση έκθεση)

↓ πνευμονική λειτουργία (FEV, FVC)
↓ VEGF · SP-A, αλλαγές αεραγωγών
↑ βρογχική υπεραντιδραστικότητα

Μηχανισμός μεταφοράς F2 → F3

piRNA-μεσολαβούμενη καταστολή transposons
lncRNAs ως φορείς επιγενετικής μνήμης γαμετών
ncRNAs σπέρματος → ρύθμιση πρώιμης εμβρυογένεσης

διαγενεακή μεταφορά

F3

Δισέγγονα
(τρανσ-
γενεακή
κληρ.)

Δισεγγόνι F3 (τρανσγενεακός φαινότυπος)

Επίμονες αλλαγές πνευμονικής λειτουργίας
↑ ευαισθησία άσθματος χωρίς άμεση έκθεση σε καπνό
Rehan et al. 2012 — τρία γενεακά μοντέλα αρουραίου

Κλινική Σημασία & Δημόσια Υγεία

Επιγενετική βλάβη επεκτείνεται 3 γενιές μετά το κάπνισμα
Αυξημένο πληθυσμιακό νοσηρό φορτίο ΧΑΠ και άσθματος
Ηθικές & νομικές διαστάσεις πατρικής και μητρικής ευθύνης

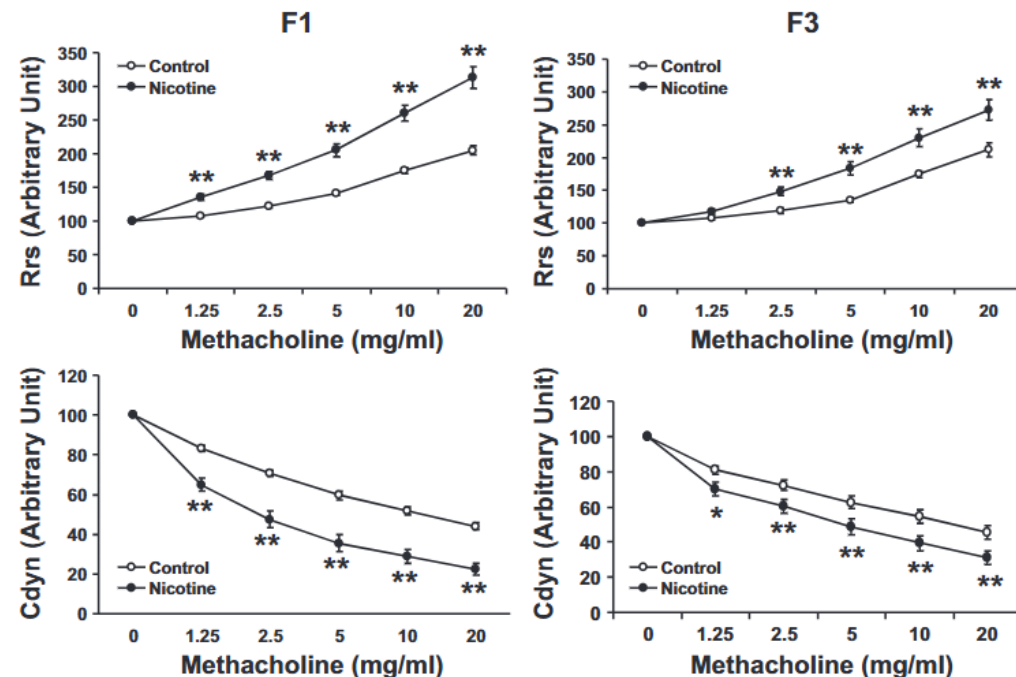
τρανσγενεακή κληρονομικότητα

Άμεση έκθεση / Επιγενετική βλάβη
In utero / παθητική έκθεση

Γαμετική μεταφορά (piRNA, non-coding RNA , 5mC)
Τρανσγενεακή κληρονομικότητα

Δεδομένα Τριών Γενεών

Fig. 1. Effect of perinatal nicotine exposure on total respiratory system resistance and compliance in F₁ and F₃ rats. Compared with the control group, with nicotine administration to rat dams there was a significant increase in total airway resistance (Rrs) and a decrease in total compliance (Cdyn) following methacholine (Mch) challenge in both F₁ (left) and F₃ (right) rat offspring of mixed gender, even though the F₃ rats were not exposed to any nicotine during the F₁ and F₂ gestations. Values are means $\pm$ SE; $n = 10-12$ rats for each group. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ vs. control.



Πειραματικό μοντέλο: νικοτίνη prenatally (αρουραίος)

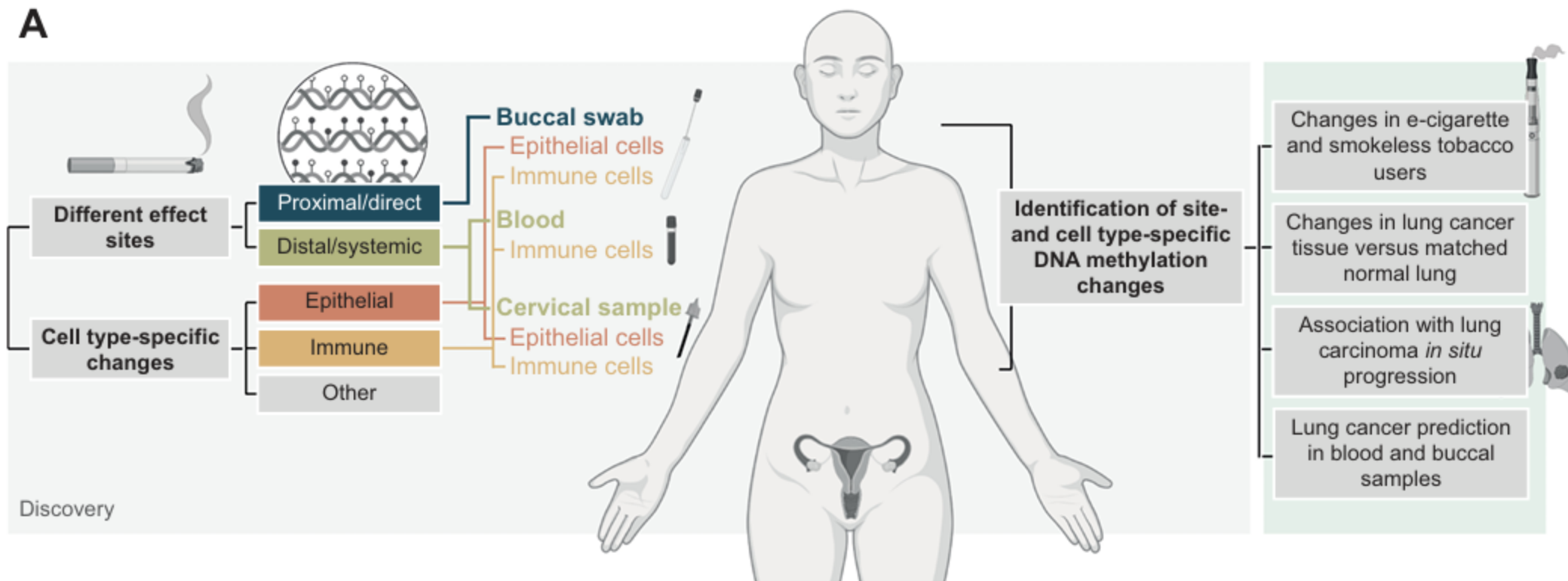
- **F1 γενιά (άμεση in utero έκθεση)**
 - Αυξημένη βρογχική αντίδραση
 - Μειωμένη πνευμονική λειτουργία
 - Αλλαγές σε VEGF, SP-A γονίδια
- **F2 γενιά (εγγόνια , χωρίς άμεση έκθεση)**
 - Παρόμοιος αναπνευστικός φαινότυπος
 - Τρανσγενεακή κληρονομικότητα επιβεβαιωμένη
- **F3 γενιά**
 - Επίμονες αλλαγές πνευμονικής λειτουργίας, τρεις γενιές μετά την έκθεση

Παθητικό Κάπνισμα

● Επιγενετικές συνέπειες για το παιδί

- Παθητικό Κάπνισμα 4.000+ χημικές ενώσεις, εκ των οποίων οι 250 τοξικές
- Τεκμηριωμένες επιγενετικές βλάβες
 - AHRH υπομεθυλίωση σε ομφαλικό αίμα ακόμα και από παθητική έκθεση
 - IL-13 υπομεθυλίωση → αλλεργικός φαινότυπος
- Κλινικές εκδηλώσεις παιδιού
 - ↑ κίνδυνος άσθματος, ωτίτιδας, λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού
 - Νευροαναπτυξιακές επιπτώσεις (συσχέτιση με ADHD)
- Δεν υπάρχει ασφαλές όριο για το παθητικό κάπνισμα
 - Ακόμα και περιστασιακή έκθεση αφήνει μετρήσιμα επιγενετικά ίχνη

Ανίχνευση ιστοειδικών αλλαγών DNA μεθυλίωσης από κάπνισμα



Ανίχνευση ιστοειδικών αλλαγών DNA μεθυλίωσης από κάπνισμα.

Θέσεις έκθεσης (Effect sites)

• **Άμεση/εγγύς (Proximal/direct):** βλεννογόνος στόμα (buccal swab) → επιθηλιακά + ανοσοκύτταρα

• **Συστηματική/απομακρυσμένη (Distal/systemic):** αίμα → ανοσοκύτταρα, τράχηλος μήτρας → επιθηλιακά + ανοσοκύτταρα

Τύποι κυττάρων υπό εξέταση

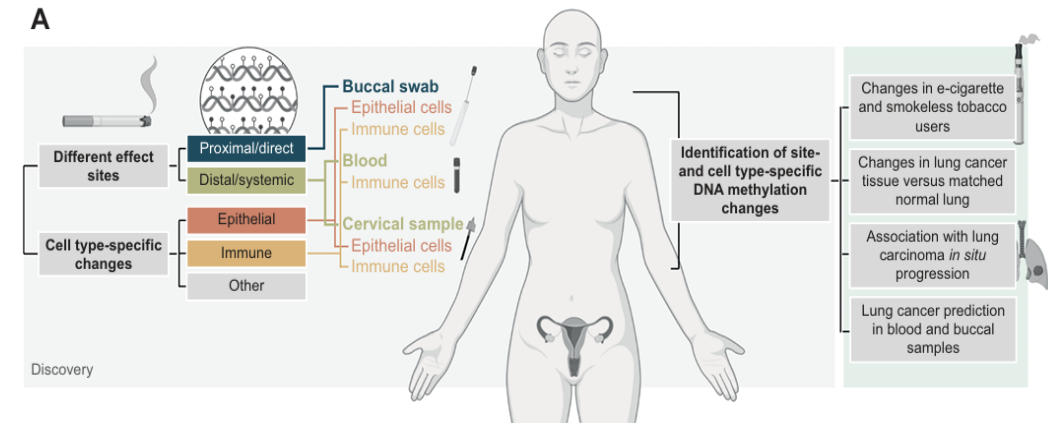
• **Επιθηλιακά, Ανοσολογικά, Άλλα (π.χ. ινοβλάστες)**

• Κρίσιμη παρατήρηση: διαφορετικοί κυτταρότυποι στο ίδιο δείγμα δίνουν διαφορετική επιγενετική υπογραφή

Κλινικές εφαρμογές

1. Αλλαγές σε χρήστες e-cigarettes και καπνού (χωρίς καύση)
2. Σύγκριση καρκινικού έναντι φυσιολογικού πνευμονικού ιστού
3. Συσχέτιση με εξέλιξη carcinoma in situ πνεύμονα
4. Πρόβλεψη καρκίνου πνεύμονα από αίμα και buccal δείγματα

Η αξιόπιστη ανίχνευση επιγενετικών αλλαγών από κάπνισμα απαιτεί γνώση τόσο του ιστού δειγματοληψίας όσο και του κυτταρικού τύπου, διαφορετικά οι αναλύσεις οδηγούν σε παραπλανητικά αποτελέσματα.



Προσωποποιημένη Ιατρική & Επιγενετική

● Το μέλλον

- **Επιγενετική ταξινόμηση καπνιστών**
 - EAA (GrimAge) → εξατομικευμένη ένταση screening & παρακολούθηση
 - Επιγενετικό προφίλ → ανεξάρτητος καρδιαγγειακός κίνδυνος
- **Θεραπευτική εξατομίκευση**
 - HDAC2 ενεργότητα → επιλογή HDACi vs κορτικοστεροειδών σε ΧΑΠ
 - EZH2 επίπεδα → ένδειξη για Tazemetostat
- **Επιγενετική διατροφολογία**
 - Φολικό, B12, SAM, άλφα-λιποϊκό οξύ → επιγενετικοί ρυθμιστές
 - Διατροφικές παρεμβάσεις για αντιστροφή καπνο-επαγόμενων αλλαγών

Συμπεράσματα

● Take-home messages

- Το κάπνισμα είναι ένας από τους ισχυρότερους γνωστούς επιγενετικούς τροποποιητές στον άνθρωπο
- Οι επιγενετικές αλλαγές προηγούνται της κλινικής νόσου, δίνοντας παράθυρο πρώιμης παρέμβασης
- AHRR (cg05575921): η πιο σταθερή επιγενετική υπογραφή καπνίσματος, χρησιμη σε biomarker & screening
- Η επιγενετική βλάβη είναι μερικώς αντιστρέψιμη, η πλήρης αποκατάσταση μπορεί να χρειαστεί δεκαετίες
- Η διαγενεακή μεταφορά αυξάνει τον πληθυσμιακό αντίκτυπο του καπνίσματος πέραν του ατόμου
- Epi-drugs (DNMTi, HDACi, EZH2i) και στόχευση σε non-coding RNAs : πολλά υποσχόμενα θεραπευτικά εργαλεία
- Το varying ΔEN είναι επιγενετικά αβλαβές, κοινά CpG signatures με κλασικό κάπνισμα

Συμπεράσματα

● Take-home messages

- **Ερευνητικά κενά**
 - Ποιοί ακριβείς μηχανισμοί ευθύνονται για τρανσγενεακή κληρονομικότητα;
 - Πώς λειτουργεί η αλληλεπίδραση μεταξύ ncRNAs & DNA μεθυλίωσης στο κάπνισμα;
- **Κλινικές ανάγκες**
 - Validated επιγενετικοί βιοδείκτες
 - Μακροχρόνιες μελέτες e-cigarettes (>10 χρόνια follow-up)
- **Τεχνολογικές εξελίξεις**
 - Single-cell epigenomics → κατανόηση ετερογένειας αναπνευστικής οδού
 - CRISPR-based επιγενετική επεξεργασία
- **AI & precision epigenomics**
 - Ολοκληρωμένα multi-omics μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου σε πληθυσμό

