**«Επιγενετική και Νευροεκφυλιστικά Νοσήματα»**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Νευροεκφυλισµός είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει νοσήματα του νευρικού συστήματος, στα οποία παρουσιάζεται προοδευτική απώλεια δομής ή λειτουργίας των νευρικών κυττάρων. Τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα αντιπροσωπεύουν µια µεγάλη ομάδα νοσημάτων µε ετερογένεια στις κλινικές και παθολογικές εκδηλώσεις τους, κάποιες από τις οποίες αποβαίνουν µοιραίες για τη ζωή του ανθρώπου. Τα τελευταία χρόνια ο ρυθμός εμφάνισής τους έχει αυξηθεί, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες καθώς έχει ανεβεί ο µέσος όρος ηλικίας και τα νοσήµατα αυτά εμφανίζονται κατά κύριο λόγο σε ηλικιωμένα άτομα. Nέες τεχνικές έχουν βελτιώσει την ευαισθησία και την ειδικότητα των νευροπαθολογικών διαγνωστικών κριτηρίων και κατά συνέπεια την ακρίβεια της κατάταξης των νευροεκφυλιστικών διαταραχών παρόλα αυτά η κατάταξη των νευροεκφυλιστικών νοσηµάτων είναι ιδιαίτερα δύσκολο έργο καθώς υπάρχει σηµαντική αλληλεπικάλυψη µεταξύ των κλινικοπαθολογικών εκδηλώσεων των ασθενειών αυτών. Η πιο δηµοφιλής, πάντως, είναι αυτή που βασίζεται στην κατάταξή τους µε βάση την κυρίαρχη κλινική εικόνα ή την ανατοµική περιοχή που προσβάλλεται περισσότερο ή είναι συνδυασµός και των δύο. Τα αίτια των νευροεκφυλιστικών νοσηµάτων δεν είναι ξεκάθαρα και γίνεται λόγος για το ρόλο γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, µιας και πολλά νοσήµατα έχουν οικογενή χαρακτήρα. Έτσι, πολλές ασθένειες κληρονομούνται είτε ως φυλοσύνδετες, επικρατητικες ή υπολειπόµενες, άλλες είναι σποραδικές και άλλες κληρονοµούνται σε µια µικρή οµάδα ασθενών. Οι ασθενείς που υποφέρουν από κάποιο νευροεκφυλιστικό νόσηµα γνωρίζουν πότε περίπου ξεκίνησαν τα συμπτώματά τους, τα οποία δεν αντιστοιχούν και µε το χρόνο έναρξης της ασθένειας.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκοπική εργασία μελετάμε τους κύριους μηχανισμούς, στην επιγενετική ρύθμιση στην μεθυλίωση του DNA, στην χρωματίνη και στα μη κωδικοποιητικά RNAs. Επίσης ελέγχουμε εάν οι δυσμενείς περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν όχι μόνο τα άτομα που εκτίθενται άμεσα σε αυτούς τους παράγοντες αλλά και τους απογόνους τους ώστε να βρούμε αν υπάρχει συσχέτιση της επιγενετικής με την εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων στον πληθυσμό. Επειδή το επιγονιδίωμα είναι ευαίσθητο στην περιβαλλοντική επιρροή και σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να μεταδοθεί εν μέρη από γενιά σε γενιά, παρέχει έναν πιθανό διαγενεαϊκό μηχανισμό για τη μετάδοση των επιπτώσεων των περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εξετάζουμε περιλαμβάνουν την έκθεση σε τοξικές ουσίες, τη διατροφή και τη μεταγεννητική φροντίδα. Από όπου προκύπτει πως τα χημικά τοξικά έχουν αρνητικές επιπτώσεις όχι μόνο στα άτομα που εκτίθενται άμεσα στην τοξική ουσία αλλά και στους απογόνους τους. Επίσης από ευρήματα στον άνθρωπο και στα τρωκτικά υποδηλώνονται ότι επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στη μετάδοση του αποτελέσματος της ανεπαρκούς ή υπερβολικής δίαιτας καθώς και από μελέτη σε αρουραίους αποδείχθηκε ότι η κακοποίηση κατά την πρώιμη ανάπτυξη μπορεί όχι μόνο να προδιαθέσει άτομα με μεγάλες ψυχώσεις αλλά και για τους απόγονούς τους μέσω μετάδοσης μη φυσιολογικών μοτίβων μεθυλίωσης στις επόμενες γενιές. Ενδιαφέρον παρουσιάζει, σε ένα πειραματικό σύστημα, που επιγενετικά σημάδια στο επίπεδο της δομής της χρωματίνης (ακετυλίωση ιστόνης) έχουν συνδεθεί με την ανάκτηση της μνήμης που φαινόταν να είναι «χαμένη» (δηλαδή δεν είναι διαθέσιμα για ανάμνηση). Ο εμπλουτισμός του περιβάλλοντος είναι γνωστό από καιρό ότι έχει θετικές επιπτώσεις στη χωρητικότητα μνήμης και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι επιδράσεις οφείλονται τουλάχιστον εν μέρει στην πρόσληψη επιγενετικών μηχανισμών από τον εμπλουτισμό του περιβάλλοντος. Συνολικά, εκτός από την αναγνώριση της αναστολής HDAC ως πιθανού νέου θεραπευτικού στόχου σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, διάφορα ευρήματα συμπληρώνουν μια αναδυόμενη βιβλιογραφία που υποδηλώνει σημαντικό ρόλο για τους επιγενετικούς μοριακούς μηχανισμούς στη λειτουργία μνήμης. Μελέτες στην επιγενετική των ασθενειών του Huntington και του Alzheimer έδειξαν πως υπάρχουν σημαντικές επιγενετικές διαφορές μεταξύ ασθενών με νευροεκφυλιστικές ασθένειες και υγιή άτομα. Τέλος, η αποσύνδεση των οδών μεταγωγής σήματος από τη ρύθμιση των επιγενετικών μηχανισμών στον πυρήνα έχει ενοχοποιηθεί για τον τερματισμό των αναπτυξιακών κρίσιμων περιόδων. Γενικά, αυτά τα εκλεκτικά ευρήματα υποδεικνύουν μια νέα προοπτική για εξειδικευμένη δυναμική ρύθμιση των επιγενετικών μηχανισμών στο ενήλικο νευρικό σύστημα. Στην μετα-γονιδιωματική εποχή, οι επιγενετικοί πραγματικοί παράγοντες εκείνοι που είναι «πάνω» ή «παραπάνω» από τους γενετικούς και υπεύθυνοι για τον έλεγχο της έκφρασης και της λειτουργίας των γονιδίων έχουν συμβάλει σημαντικά στην ανάπτυξη και τη γήρανση, τις αλληλεπιδράσεις γονίδιο-γονίδιο και γονιδίου-περιβάλλοντος και την παθοφυσιολογία των σύνθετων καταστάσεων των ασθενειών. Επισημαίνουμε τα σχεδόν πανταχού παρόντα προφίλ της επιγενετικής δυσλειτουργίας που έχουν βρεθεί στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως του Αλτσχάιμερ και Χάντιγκτον.

Υπάρχουν πολλές προκλήσεις στη μελέτη της σχέσης των επιγενετικών μηχανισμών με τοξικές εκθέσεις και σχετικές εκβάσεις νοσημάτων. Κάθε περιβαλλοντική έκθεση μπορεί να προκαλεί επιγενετικές τροποποιήσεις που ποικίλλουν από ιστό σε ιστό και αυτή η ποικιλότητα μπορεί να επεκταθεί και στο κυτταρικό επίπεδο. Συνεπώς, οι επιγενετικές επιδράσεις μπορεί να μην είναι δυνατόν να γενικευθούν σε άλλους ιστούς και οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να εξετάσουν τις επιγενετικές επιδράσεις των ίδιων περιβαλλοντικών παραγόντων σε διαφορετικούς ιστούς. Μια άλλη πρόκληση που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές είναι το γεγονός ότι οι παρατηρούμενες αλλαγές του επιγονιδιώματος μπορεί να μην προηγούνται του νοσήματος αλλά αντίθετα να επηρεάζονται από την ύπαρξη του νοσήματος. Για να καθιερωθεί μια αιτιολογική συσχέτιση, είναι απαραίτητος ο καλός σχεδιασμός προοπτικών μελετών, ώστε να συλλέγουν προοπτικά πληροφορίες σχετικές με την έκθεση, να μετρούν σωστά τους κατάλληλους δείκτες επιγενετικών αλλαγών στους ιστούς-στόχους, και παράλληλα να συλλέγουν πληροφορίες σχετικές με τις προκλινικές και τις κλινικές εκβάσεις των νοσημάτων ενδιαφέροντος.

Συμπεραίνουμε ότι, μαζί με συμπληρωματικές γενετικές, γονιδιωματικές και σχετικές προσεγγίσεις, διερευνώντας επιγενετικά και επιγονιδιακά προφίλ στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις παρουσιάζονται σημαντικές και αυξανόμενες πρακτικές στρατηγικές για την προώθηση της κατανόησης, της διάγνωσης και της θεραπείας αυτών των διαταραχών.