

Dr. Falus András¹ ■ Dr. Melicher Dóra² ■ Dr. Purebl György³

Mentális folyamatok epigenetikai szabályozása

Az epigenetikai változások a DNS betűsorrendjének megváltoztatása nélkül – pl. a DNS metilációján vagy a hisztonfehérjék acetilációjának változásán keresztül – befolyásolják a génexpressziót. Előidézőik lehetnek pl. a magzatra gyakorolt anyai hatás, az egyedfejlődést irányító külső faktorok, a külső és belső környezet tényezői (stressz, életmód, pszichoszociális környezet). Több kutatás szerint a DNS-metiláció nagymértékben felelős az egypetűjű ikrek közötti diszkordanciáért, és befolyásolhatja a bipoláris zavar, illetve a szkizofrénia iránti hajlamot. Az epigenetikai kutatások számos pszichiátriai probléma pszichológiai modelljéhez kínálnak új értelmezési lehetőségeket.

Kulcsszavak: ANYAI HATÁS, *BDNS* GÉN, DNS-METILÁCIÓ, EPIGENETIKAI HATÁSOK, EPIGENETIKAI TRANZMISSZIÓ, HISZTONOK, IKERVIZSGÁLATOK, KROMATINSZERKEZET, MÉMIKUS TRANZMISSZIÓ, METILTRANZFERÁZOK, PSZICHOSZOCIÁLIS KÖRNYEZET, STRESSZ, SZÜLŐI GONDOSKODÁS, TELOMER

A genetikai kutatástechnológia példátlan felgyorsulása nyomán az orvosbiológiai kutatások egyik legfontosabb célkitűzése az összes gén funkciójának egyidejű vizsgálata, a génhálózatok komplex működésének megértése. Ezt egészíti ki a környezeti hatások és következményeik tanulmányozása.

A környezeti hatások nagy része nem befolyásolja a nukleotidok betűsorrendjét (szekvenciáját), ehelyett az egyes genomrészek „megszólalására vagy elcsendesülésére”, azaz átíródására hat. Ettől függ, hogy az adott gén által kódolt fehérje megjelenik-e a szervezetben, és ha igen, milyen mennyiségben. Ez utóbbi, a nukleotidsorrendet nem érintő, de a génavivációt szabályozó hatások összességét nevezzük epigenetikának. A teljes (genetikai és epigenetikai) rendszer áttekintését célzó megközelítésre szolgál a rendszer szemléltető biológia (systems biology) elneve-



Dr. Falus András

zés, amely teljesen új szemléletet jelent a kutatók, orvosok, biotechnológusok, matematikusok számára.

A genetika hagyományos szemlélete szerint az örökítőanyag, a DNS-lánc bizonyos szakaszairól (embernél kb. 24–26 ezer génről) tervrajzszerűen, az mRNS-ek közvetítésével fehérjék kép-

ződnek. Ezek az ismeretek az utolsó évtizedben kiegészültek azzal a ténnyel, hogy több tízezer RNS-gén (pl. mikro-RNS) is átíródik, melyek az mRNS-ek translációjának szabályozását végzik.¹

Jelentős szemléleti változást hozott az, hogy egyre több ismeretünk van az eddig mesterségesen (didaktikailag?) külön kezelt, a génexpressziót módosító ún. epigenetikai hatásokról,² amelyek a DNS-betűsorrendet nem érintik. Tudjuk róluk, hogy ezek a kovalens kémiai változásokat okozó hatások legtöbbször reverzibilisek és gyakran öröklődőek is.

Az elmúlt években közelebb kerülünk az epigenetikai mechanizmusok megértéséhez, nagyrészt a DNS-metiláció és a kromatin-/hisztonstruktúra szabályozásának kutatásával. Míg a genom a DNS teljességét jelenti, addig az *epigenom* a genom örökölt nukleotidszekvenciáját nem érintő, kovalens és reverzibilis módosulások összessége. Ahogyan egy embrionális őssejt is több sejtvonallá differenciálódik, úgy a genom is, függően a külső és belső környezettől, több epigenetikai útvonallal rendelkezik. Ennek megfelelően a genotípus az epigenommon át határozza meg a fenotípust.

Az epigenetikai hatások molekuláris következményei

Transzkripció szinten ható epigenetikai módosítások

A sejtmagon végzett elektronmikroszkópos vizsgálatok régóta ismerik az eukromatin (lazább, kevésbé spiralizált, világosabb kromatin) és a hete-

¹Az MTA rendes tagja, tanszékvezető egyetemi tanár, ²PhD-hallgató, SEMMELWEIS EGYETEM, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet. ³PhD. Egyetemi docens, SEMMELWEIS EGYETEM, Magatartás-tudományi Intézet

rokromatin (erősen spiralizált, tömöttebb, sötétebb kromatin) fogalmát. Előbbi élénkebb, utóbbi kevésbé élénk génaktivációra utal (1. ábra).¹

Az egyik legismertebb epigenetikai változás a DNS-metiláció (2. ábra).³ Ennek során az örökítőanyag citozin-guanin párhoz (CpG szigetek) egyedi mintázatot követve kapcsolódnak metilcsoportok. A metilcsoportok többnyire az S-adenozil-metionin molekulából származnak. Számos metiltranszferáz enzimet ismerünk, ezek között számos sejt- és szövetspecifikus enzimet azonosítottak. A metilált citozinhoz metilkötő fehérjék sora kapcsolódhat, ezek mind gátolják az adott helyen működő gén transzkripcióját. Nagyon lényegesek a demetiláz enzimek is, amelyek eltávolítják a metilcsoportot a citozinokról (és ezzel lazítják a kromatinszerkezetet), emelik a transzkripció szintjét.

A hisztonfehérjék a kromatin szerkezeti elemei, körük tekeredik fel a DNS-lánc, mintázatuk, módosulásai (a „hisztonkód”)⁴ úgy befolyásolják a DNS működését, hogy az erősen spiralizált szakaszokról nem, a széttekeredettebb szakaszokról inkább képesek szintetizálódni az állatok leírt fehérjék. Számos kovalens hisztonmodifikációt ismerünk (pl. foszforiláció, metiláció, acetiláció). Legtöbbet a hisztonok acetilációjáról tudunk.^{5,6} Attól függően, hogy melyik aminosavat érinti az acetiláció, fokozódhat vagy csökkenhet a kromatinszál spiralizációja (a transzkripció az előbbi esetben csökken, az utóbbiban fokozódik) (2. ábra).

Transzlációs szinten ható epigenetikai módosítások

A riboszómákon transzlálódó mRNS-eket gátló mikro-RNS-ek⁷ szövet-specifikusan kapcsolódnak

az mRNS-ek 3' végéhez, amivel az mRNS lebontását (pl. növényekben) vagy blokkolását (az állatvilágban és embernél) idézik elő. A folyamatban számos fehérje is részt vesz. A mikro-RNS-ek mellett legújabban egyes kivágódott intronok (mirtronok) mRNS-t blokkoló hatását is igazolták.⁸

Pozicionális hatások és telomerek

A kromatinstruktúra pozicionális megváltozását, a sejtmagon belüli kromatinátrendeződéseket is epigenetikai



illusztráció: SHUTTERSTOCK

hatásoknak tulajdonítják.⁹ Egyes epigenetikai hatások a DNS-struktúra hozzáférhetőségét, mások a telomerek (vagy telomérák) hosszát befolyásolják.

A telomerek a kromoszómák végén található, a kromoszómák integritásának, stabilitásának megőrzéséhez elengedhetetlenül fontos „kupakszerű” régiók. Ettől a szakasztól függ ugyanis a DNS-lánc stabilitása, a telomer nélküli kromoszómák hajlamosabbak a gyors megrövidülésre és a fúzióra, ami rendellenes működéshez vezet. Másik funkciójuk, hogy a sejtosztódáskor bekövetkező DNS-másolás során fenntartják a lánc normális hosszát. A régió jellegzetes, guaninban gazdag szakaszát egy telomeráz nevű reverz transzkriptáz enzim szin-

tetizálja.¹⁰ A telomereknek valószínűleg szerepük lehet a sejtmag háromdimenziós szerkezetének kialakításában is. A legújabb eredmények szerint bizonyos környezeti hatások (pl. vírusfertőzések) a genomon belül jelentős arányban előforduló ugráló genetikai elemek (transzpozonok) aktiválására hatnak, tehát a genetikai elemek mobilitása is, legalábbis részben, epigenetikai kontroll alatt áll.¹¹

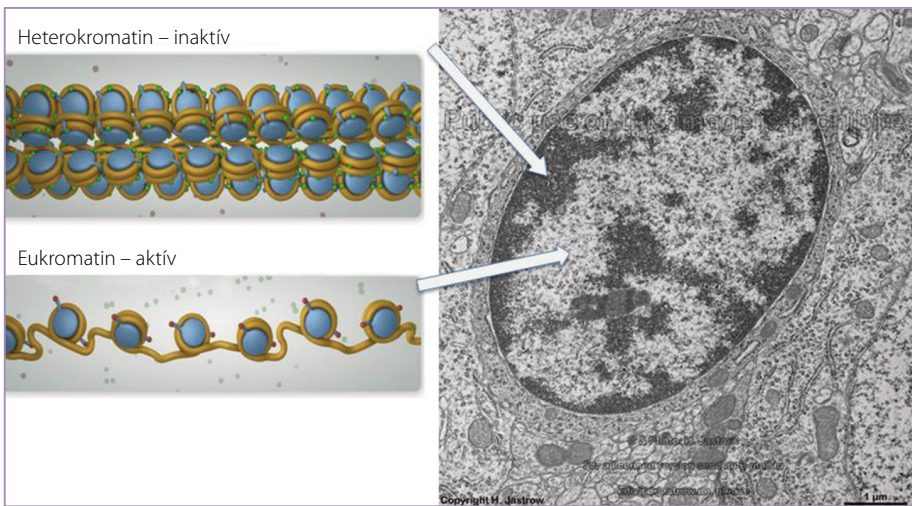
Az epigenetikai változásokat előidéző hatások

Ezek közé soroljuk az anyai hatást a magzat kihordása során, az egyedfejlődést irányító külső faktorokat, továbbá a külső és belső környezet tényezőit, mint amilyen a stressz, a táplálkozás, a sport, a fény, a dohányzás, az alvásmennyiség, vagyis az életmód, valamint a pszichoszociális környezet. Ezek mind módosíthatják a genom aktivációját, ezért a kutatók epigenetikai tényezőknek nevezik őket. A jelen cikk elsősorban a mentális jelenségekben érvényesülő epigenetikai hatásokkal foglalkozik.

Anyai hatás

A sokrétű anyai hatásban az átlagosan 40 hetes közvetlen anya-magzat kapcsolat során az anya táplálkozásán^{12,13} és esetleges betegségeinek hatásán túl sok más hatás érvényesül,¹³ pl. a mozgási aktivitás¹⁴ hatása. Az anyai hang, beszéd jelentőségét ma már epigenetikai mérések is igazolják. Az anyai hatás folytatódik a születés után az érintés és illatingerek révén is. Kiemelt epigenetikai jelentőséget tulajdonítanak a szoptatásnak.

Állatkísérletek és embereken végzett kutatások egyaránt rávilágítanak, hogy a terhesség ideje alatt átélte anyai stressz negatív hatásokat vonhat maga után az



1. ábra. A kromatinszálak tömöttebb (heterokromatin) és lazább (eukromatin) spiralizációja inaktív, illetve aktív működésre utal

utód telomerbiológiájában. Azoknak a fiatal felnőtteknek a kromoszómáin, akik édesanyja súlyos terhesség alatti negatív életélményekről számolt be, rövidebbnek találták, összevetve a zavartalan terhességen átesett édesanyák gyermekeinek eredményeivel.¹⁵

Egy tanulmány, amely a kortizol csirkeembriókra gyakorolt hatását vizsgálta, a reaktív oxigéngyökök magasabb szintjét, stresszhatást követően késleltetett kortizolszint-helyreállást és rövidebb telomereket figyelt meg a stresszhormonnak kitett csirkék esetében a kontrollcsoporthoz képest.¹⁶

Gondoskodás, szülői magatartás

A pszichoszociális környezet epigenetikai hatásait illetően vizsgálták pl. az anyai gondoskodás és a génműködés összefüggéseit. Egerekben, ha az anya nem gondoskodott megfelelően a kölykökről, a kölykök genomjában a glükokortikoidreceptor szintéziséért felelős génszakasz erősebben metilálódott, emiatt kevesebb receptor keletkezett, így kevesebb mellékvesekéreg-hormon tudott megkötődni, és alacsonyabb lett a stressztűrő képesség. Embereken végzett megfigyelésekről kevés adat áll rendelkezésre, de már végeztek vizsgálatot pl.

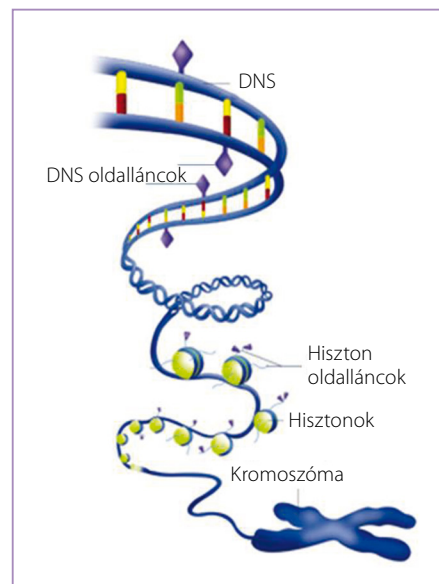
olyan anyákon, akik krónikusan beteg gyermeket gondoztak. Bennük intenzívebben ment végbe a DNS-végeken elhelyezkedő telomerrégiók rövidülése, azaz a sejtöregedés és a telomeráz a megfigyelt anyák esetében alacsonyabb aktivitást mutatott a kontrollcsoporthoz képest.^{17,18}

Nagy jelentőséget tulajdonítanak az idegsejtek differenciálódására, osztódására ható „brain-derived neurotrophic factor” (*BDNF*) gén szabályozó régióját érintő epigenetikai módosulásnak. Pl. abuzált egereknél ez a szakasz hipermetilálódik (ex-

pressziója csökken), és a hipermetiláció gátlása a nem abuzált egerek szintjére emeli a *BDNF*-expressziót. Ugyanezt a *BDNF*-demetilációt (expresszió-fokozódást) idézi elő egerekben az emelkedett IL-1 és TNF- α hatásán keresztül a fokozott mozgás. Japán vizsgálat utal depressziós egyének *BDNF* génjének hasonló csökkenő expressziójára. Ugyancsak abúzus körülményei között egerekben az ösztrogénreceptor kifejeződését csökkentenek találták. Gyermekkori abúzuson átesett egyének *post mortem* vizsgálatánál a hippocampusban a glükokortikoidreceptor (GR) promóter régiójának hipermetilációját és a receptorszint csökkenését igazolták.

Több tanulmány is kapcsolatba hozza a gyermekkorban átélt pszichoszociális bántalmakat a rövidebb telomerekkel. Az 5 éves korukig két vagy több traumatikus stresszhelyzetet átélt gyermekek kromoszómáin mért telomerhossz szignifikánsan kisebb volt 10 éves korukban, mint a hasonló helyzeteken nem átesett kortársaiké.¹⁹ A megfigyelt hatások a későbbi életre is hatással lehetnek.²⁰ Olyan felnőttek esetében, akik súlyos gyermekkori bántalmakról és stresszélményről számoltak be, szignifikánsan kisebb telomerhosszt figyeltek meg a kontroll-

csoporthoz képest.^{21,22,23,24}



2. ábra. Epigenetikai molekuláris változások (pl. a DNS metilációja és a hisztonfehérjék acetilációja)

Krónikus stressz

Egerekben a prenatális első trimeszterben érvényesült distressz hatások nyomán a felnőtt állat hipotalamuszában is magas szintű a *GR* gén promóterének (szabályozó régiójának) metilációja. Emberben, várandós anyák köldökzsinórvér sejtjeiben a 3. trimeszterben megjelenő depressziós állapot hatására fokozott *GR*-metilációt és az újszülött vérében, az első hónapokban emelkedett glükokortikoidszintet mértek. Ugyanezt tapasztalták szociális izolációban, ami az immunválasz általános szuppressziójával járt együtt. Ezzel szemben a pozitív eustressz fokozta az általános fiziológiai és viselkedési fitnesszt, sőt a transzgenikusan létrehozott Huntington-kóros egereknél késleltette a BDNF-szint csökkenését.²⁵

Szociális izolációnak kitett nyulakban a huzamos, krónikus stressz fokozza az ateroszklerózis kialakulásának valószínűségét. Felnőttkori krónikus stressz hatására (pl. szociális alulmaradási helyzetekben) egerekben jellegzetes hisztonmodifikációs változások jönnek létre, hasonlóan a depresszióban elhunytak *post mortem* agyi mintáiban tapasztaltakhoz.

Egyetemi hallgatókon végzett vizsgálat során vizsgaidőszakban epigenetikai modifikációkkal (egyes gének metilációja, hisztonmodifikációk, telomerhossz) együttjáró immunológiai válaszképesség-csökkenést (pl. gyakoribb felső légúti hurutokat) észleltek. A folyamat reverzibilis, mert a vizsgaidőszak okozta stressz elmúlásával mindez helyreáll.²⁶

A mai napig is intenzíven kutatott terület, ám számos, a közelmúltban megjelent tanulmány összefüggésbe hozza a krónikus stressz hatásait a telomerek hosszúságának fokozottabb mértékű rövidülésével.^{24,27,28}

Családi konfliktusok (pl. válás) vagy közeli családtag elvesztése a jól ismert pszichikus állapotváltozásokhoz hasonló molekuláris változásokat váltják ki. Ennél természetesen súlyosabb jelentésű a vietnami veteránok vizsgálata az Egyesült Államokban. Az ún. poszttraumás stressz szindróma (PTSD) vizsgálata során a fentiekben említett kovalens epigenetikai változások sorát írták le.²³

A génextpresszió epigenetikai vizsgálata ikerpárookban

Az epigenetika és az egypetéjű (monozigóta, MZ) ikrek fenotipikus eltérése közti kapcsolat régóta foglalkoztatja a kutatókat, hiszen az egypetéjű ikrek genetikai egyezőségéből következik, hogy a közöttük meglévő különbségek környezeti és más, ún. harmadik (sztochasztikusként is emlegetett) forrásból fakadnak.²⁹

Több kutatás leírta, hogy a DNS-metiláció nagymértékben felelős az egypetéjű ikrek közötti diszkordanciáért, és befolyásolhatja a mániás depresszióként is említett bipoláris zavar, illetve a szkizofrénia iránti hajlamot.^{30,31} A szkizofrénia kapcsolatát a DNS metilációs mintázatával több kutatás is vizsgálta: olyan egypetéjű ikerpárokon végeztek kísérleteket, amelyek egyik tagjánál diagnosztizáltak a betegséget, míg a másik tagja tünetmentes volt. Az eredmények eltéréseket mutattak az ikerpárok tagjainak epigenetikai mintázatában.^{32,33,34}

Egy vizsgálat a DNS-módosulásokat kutatta két monozigóta ikerpárban, ahol az egyik pár mindkét tagjánál szkizofréniát állapítottak meg (konkordáns pár), a másik párnak viszont csak az egyik tagjánál lépett fel a betegség, ikertestvére tünetmentes volt (diszkordáns pár). A *DRD2* génen – melynek specifikus polimor-

fizmusait a szkizofréniával asszociálnak tekintik –, az 5' szabályozó régióban vizsgálták meg a metilációs mintázatot.^{33,34} A vizsgált régióban számos különbséget figyeltek meg a DNS-metiláció mértékében, mind a párok egyes tagjai, mind a két vizsgált pár között. Eredményeik szerint a diszkordáns pár szkizofréniában megbetegedett tagja epigenetikai mintázatát tekintve közelebb állt a tőle független pár tagjaihoz, mint saját, tünetmentes egypetéjű ikertestvérehez. Ennek alapján feltételezhető a DNS-metiláció szerepe egy, a szkizofréniával összefüggésbe hozott gén tekintetében, és a példa az epigenetika és az egypetéjű ikrek fenotipikus (a fenti példákban mentális jelenségeket érintő) különbségei közti kapcsolatot mutatja.³⁴

Lehetséges jövőbeli epigenetikai vonatkozások a pszichiátriában

Az epigenetikai kutatások számos pszichiátriai probléma pszichológiai modelljéhez kínálnak új értelmezési lehetőségeket. A korábbiakban már olvashattuk, hogy a poszttraumás stressz epigenetikai változásokat is okoz, és azt is láthattuk, hogy az epigenetikai hatások több generáción keresztül is érvényesülhetnek: máris lehetőség nyílik arra, hogy a transzgenerációs trauma modelljének biológiai aspektusait vizsgálhassuk. De új értelmezési keretet kaphat az is, hogyan adódhat át nemzedékről nemzedékre egyfajta sérülékenység vagy éppen reziliencia.³⁵ Mennyi lehet ebben az epigenetika szerepe? Tudjuk természetesen, hogy a transzgenerációs traumákban és sérülékenységben rendkívül fontosak a tanulással átadott tartalmak: családi vagy csoportos hiedelmek, sémák, vagy éppen

megbirkózási készségek, vagyis mindaz, amit a genetikában mémikus (nem biológiai, hanem kulturális úton, az emberi interakciókon keresztül történő) transzmisszióknak hívunk. De vajon milyen lehet a mémikus és az epigenetikai transzmisszió aránya? Milyen módon hathatnak ezek egymásra? Számos olyan kérdés vetődik fel, amelyek kutatások özönét indítják el napjainkban.

Egyes súlyos pszichiátriai zavarok fejlődésbiológiai hátterének kutatásában egyre nagyobb szerepet játszanak az őssejtek segítségével létrehozott modellek. Tudjuk azonban azt is, hogy az idegsejtek (és az egyes agyterületek) fejlődésében számos metilációs és deacetilációs folyamat is részt vesz. Az idegrendszer kialakulása sem egyszerűen egy fejlődési program gépies lefutása, hanem bonyolult interakció a külvilággal, amelyben a környezeti hatásokat a fejlődést befolyásoló hormonok és neuromodulátorok közvetítik.³⁵ Ismereteink egyelőre minimálisak azzal kapcsolatban, hogy pontosan hogyan is jönnek létre a fenti interakciók, azt viszont számos korábbi vizsgálatból tudjuk, hogy a kora gyermekkori hatások milyen komoly hatással vannak a későbbi pszichológiai sérülékenységre.

A minimálisnál valamivel több adatunk van azonban a legnagyobb népességügyi jelentőségű pszichiátriai betegség, a depresszió vonatkozásában. Mindnyájunk számára közzismert, hogy noha a depresszió gyógyítható betegség, a gyógyulás a hétköznapi praxisban nem is olyan egyszerű, és nagyon gyakori a részleges remisszió, mind a bizonyítékokon alapuló pszichoterápiák, mind az antidepresszív kezelés mellett. Olvastuk korábban, hogy depresszióban (illetve ennek állatkísérletes modelljeiben) a BDNF ak-

tivitása csökken. Azt is régóta tudjuk ugyanakkor,^{25,35} hogy a depresszióban hatásos terápiák (gyógyszeres kezelés, pszichoterápia vagy éppen a testmozgás) befolyásolják a BDNF-aktivitást – pl. az imipraminnal végzett kezelés helyreállítja azt, az imipraminról pedig tudjuk, hogy a HDAC (hiszton-deacetiláz) down-regulációjához vezet, ami felelhet a BDNF-szint növekedésért. A HDAC-aktivitás vírus indukálta növekedése ugyanakkor kivédi az imipramin BDNF-szintet növelő hatását. A BDNF-szint közvetlenebb befolyásolása régóta fontos cél a farmakológiai kutatásokban, és úgy tűnik, egyes hiszton-metiláz (HMT) illetve HDAC enzimek megfelelő kutatási célpontok lehetnek. Attól azonban még eléggé messze vagyunk, hogy a HMT vagy a HDAC inhibitorai legyenek a jövő antidepresszívumai, hiszen magukról az epigenetikai mechanizmusokról is nagyon keveset tudunk. Az pedig világosan látszik, hogy az epigenetikai folyamatokban részt vevő enzimek befolyásolása számos kaskád-szerű hatást is elindíthat, amely nemcsak mellékhatásokhoz vezethet, hanem a szerek főhatását is kiszámíthatatlanná teszi. Az epigenetika gyógyszerfejlesztésben való felhasználása tehát nagyon ígéretes jövőbeli lehetőségnek tűnik, amelynek lehetséges eredményeiről még csak fantáziálni tudunk.

Epigenetikai és mémikus transzmisszió

Végezetül nagyon fontos megemlítenünk, hogy az epigenetikai modellek nem versengenek a korábbi betegségmodellekkel – inkább kiegészítik azokat. Selye János leírta a pszichológiai stresszel kapcsolatos biológiai elváltozásokat, és végig az a kérdés foglalkoz-

tatta, milyen mechanizmus kapcsolja össze a kettőt, vagyis az ő megfogalmazásában „hogyan jut a stressz a bőrünk alá?”. Az epigenetika pedig nagyon konkrét modellekkel képes válaszolni erre a kérdésre. Ugyanakkor az epigenetika nem vitatja el a mémikus transzmisszió³⁶ jelentőségét. Mint korábban olvashattuk, a mémek olyan kogníciók és viselkedések, melyek megfigyelés és modellezés segítségével adódnak át az új nemzedékeknek. Stabilitásuk éppúgy adaptív értéküknek felel meg, mint a géneké – azok az ismeretek és készségek, amelyekkel jól el lehet boldogulni az életben, nagyobb valószínűséggel adódnak át tanulásal a következő nemzedéknek (az iskola nem más, mint adaptívnek ítélt mémek átadásának nagyon szervezett formája). Az evolúció során a kulturálisan átadott mémek az emberi civilizáció túlélésében és evolúciójában egyre fontosabbá váltak – egy idő után már nem az a hominida csoport élt túl nagyobb valószínűséggel, amelynek tagjai fizikailag fittebbek voltak, hanem az, amelyik fejlettebb technológiát használt (pl. egy kitalált rendszer szerint vadászott vagy jobb szerszámokat készített). A mémek megtanulásának, tárolásának és továbbadásának képessége meghatározóvá vált a hominidák evolúciójában, és egyes feltételezések szerint ez lett az emberi agy nagyfokú fejlődésének motorja. Ma, az információs társadalomban pedig az emberi agy párhuzamos folyamatokban („multi-tasking”) nagyságrendekkel több mémmel dolgozik, mint az emberiség története során eddig bármikor. Ennek azonban negatív hatásai is lehetnek, ami jól tükröződik a különböző civilizációs betegségek gyakoriságának növekedésében. És talán éppen ez az egyik olyan kérdés, ami fontossá teszi az epigenetikai kutatásokat – hogyan eredményezhetnek

mémikus (pszichológiai) folyamatok biológiai változásokat, és végső soron betegségeket?

E sorok írói az egészségnevelést mint tudatos és tervezett epigenetikai hatást, a tudás közérthető terjesztését döntő fontosságúnak tartják kisgyerekkortól kezdődően saját testünk, biológiai, társadalmi és információs környezetünk megismerése, a jelenlegi és jövőbeni magyar társadalom egészsége, életminősége szempontjából.

Irodalom:

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, eds. *The Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. Garland, New York, 2002
2. Jablonka E. Epigenetic variations in heredity and evolution. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(6):683–688
3. Mamrut S, Harony H, Sood R, et al. DNA methylation of specific CpG sites in the promoter region regulates the transcription of the mouse oxytocin receptor. *PLoS One* 2013;8(2):e56869. DOI: 10.1371/journal.pone.0056869
4. Hunt CR, Ramnarain D, Horikoshi N, et al. Histone Modifications and DNA Double-Strand Break Repair after Exposure to Ionizing Radiations. *Radiat Res* 2013. január 31. [előzetes elektronikus közlés]
5. Boros IM. Histone modification in *Drosophila*. *Brief Funct Genomics* 2012;11(4):319–331
6. Koutsounas I, Giaginis C, Patsouris E, Theocharis S. Current evidence for histone deacetylase inhibitors in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2013;19(6):813–828
7. Falus A, Molnár V. Closer to the completed unity: messenger and microRNA profiling. An introduction. *Semin Cancer Biol* 2008;18(2):77–88
8. Goyme P. Introducing the mirtron. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007;8:597
9. Zhu J, Adli M, Zou JY, et al. Genome-wide Chromatin State Transitions Associated with Developmental and Environmental Cues. *Cell* 2013;152:642–654
10. Beery AK, Lin J, Biddle JS, et al. Chronic stress elevates telomerase activity in rats. *Biol Lett* 2012;8(6):1063–1066
11. Fedoroff NV. Presidential address. Transposable elements, epigenetics, and genome evolution. *Science* 2012;338(6108):758–767
12. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Med* 2013;11(1):29
13. Ivanova E, Chen JH, Segonds-Pichon A, et al. DNA methylation at differentially methylated regions of imprinted genes is resistant to developmental programming by maternal nutrition. *Epigenetics* 2012;7(10):1200–1210
14. Ehler T, Simon P, Moser DA. Epigenetics in sports. *Sports Med* 2013;43(2):93–110
15. Entringer S, Epel ES, Kumsta R, Lin J, Hellhammer DH, Blackburn EH, Wadhwa PD. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(33):E513–E518. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. DOI: 10.1073/pnas.1107759108.
16. Haussmann MF, Longenecker AS, Marchetto NM, et al. Embryonic exposure to corticosterone modifies the juvenile stress response, oxidative stress and telomere length. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2011. DOI: 10.1098/rspb.2011.1913
17. Liberman SA, Mashoodh R, Thompson RC, et al. Concordance in hippocampal and fecal Nr3c1 methylation is moderated by maternal behavior in the mouse. *Ecol Evol* 2012;2(12):3123–3131
18. Combs-Orme T. Epigenetics and the social work imperative. *Soc Work* 2013;58(1):23–30
19. Shalev I, Moffitt TE, Sugden K, et al. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry* 2013;18:576–581
20. Puterman E, Epel ES. An intricate dance: life experience, multisystem resiliency, and rate of telomere decline throughout the lifespan. *Soc Pers Psychol Compass* 2012;6(11):807–825
21. Kananen L, Surakka I, Pirkola S, et al. Childhood Adversities Are Associated with Shorter Telomere Length at Adult Age both in Individuals with an Anxiety Disorder and Controls. *PLoS ONE* 2010;5(5):e10826. DOI: ARTN e10826 DOI 10.1371/journal.pone.0010826.
22. Kiecolt-Glaser JK, Gouin JP, Weng NP, et al. Childhood Adversity Heightens the Impact of Later-Life Caregiving Stress on Telomere Length and Inflammation. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(1):16–22. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31820573b6.
23. O'Donovan A, Epel ES, Lin J, et al. Childhood Trauma Associated with Short Leukocyte Telomere Length in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry* 2011;70(5):465–471. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.01.035.
24. Tyrka AR, Price LH, Kao HT, et al. Childhood Maltreatment and Telomere Shortening: Preliminary Support for an Effect of Early Stress on Cellular Aging. *Biological Psychiatry* 2010;67(6):531–534. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.014.
25. Ernhoefer DE, Butland SL, Pouladi MA, Hayden MR. Mouse models of Huntington disease: variations on a theme. *Dis Model Mech* 2009;2(3-4):123–129
26. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(49):17312–17315. DOI: 10.1073/pnas.0407162101.
27. Damjanovic AK, Yang YH, Glaser R, et al. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J Immunol* 2007;179(6):4249–4254
28. Parks CG, Miller DB, McCanlies EC, et al. Telomere Length, Current Perceived Stress, and Urinary Stress Hormones in Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2009;18(2):551–560. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-08-0614
29. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends in Genetics* 2011;27:116–125
30. Petronis A. Epigenetics and bipolar disorder: New opportunities and challenges. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2003;123C:65–75
31. Tsujita T, Niikawa N, Yamashita H, et al. Genomic discordance between monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:422–424
32. Deb-Rinker P, Klempan TA, O'Reilly RL, et al. Molecular characterization of a MSR-like sequence identified by RDA from monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Genomics* 1999;61:133–144
33. Deb-Rinker P, O'Reilly RL, Torrey EF, Singh SM. Molecular characterization of a 2.7-kb, 12q13-specific, retroviral-related sequence isolated by RDA from monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Genome* 2002;45:381–390
34. Haque FN, Gottesman II, Wong AHC. Not really identical: Epigenetic differences in monozygotic twins and implications for twin studies in psychiatry. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2009;151C:136–141
35. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med* 2004;5(1):11–25
36. Alvarez A. *Memetics: An Evolutionary Theory of Cultural Transmission*. SORITES ISSN 1135–1349, Issue 15, 2004. december. 24–28