



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ, ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕ ΘΕΜΑ:

Μετάφραση του άρθρου "The epigenomics of Cancer" από την αγγλική στην ελληνική γλώσσα και μεταφραστικός σχολιασμός.

ΔΙΟΝΥΣΙΑ ΛΑΦΑΤΖΗ

Ξ2017030

ΜΕΛΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΕΠΟΠΤΕΙΑΣ:

ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΚΕΡΑΜΙΔΑΣ: Α' ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΠΑΡΙΑΝΟΥ: Β' ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ

Κέρκυρα,

Σεπτέμβριος 2022

Τίτλος: Η επιστήμη της επιγονιδιωματικής στον καρκίνο

Πρόλογος

Το παρόν αποτελεί Πτυχιακή Εργασία της Διονυσίας Λαφατζή, προπτυχιακής φοιτήτριας του Τμήματος Ξένων Γλωσσών, Μετάφρασης και Διερμηνείας του Ιονίου Πανεπιστημίου που εκπονήθηκε το ακαδημαϊκό έτος 2021-2022. Μέλη της Επιτροπής Εποπτείας αποτέλεσαν ο Επίκουρος Καθηγητής Σωτήριος Κεραμίδας, ως πρώτος επιβλέπων και η Καθηγήτρια Αναστασία Παριανού, ως δεύτερη επιβλέπουσα. Η παρούσα εργασία αποτελείται από τρία μέρη, τη μετάφραση, τον μεταφραστικό σχολιασμό και το γλωσσάρι της ιατρικής έρευνας με θέμα «Η επιστήμη της επιγονιδιωματικής στον καρκίνο». Το γλωσσάρι που συντάχθηκε και βρίσκεται σε μορφή excel, αφορά την αποδελτίωση των ιατρικών όρων του κειμένου και χρησιμεύει στην αποσαφήνισή τους. Το θέμα επιλέχθηκε με βάση την επικαιρότητα που υπάρχει στο ζήτημα του καρκίνου, την προέλευσή του και τους λόγους ανάπτυξής του στον άνθρωπο.

Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	4
Μετάφρασμα	6
Πρωτότυπο Κείμενο	21
Μεταφραστικός σχολιασμός	34
Εισαγωγή.....	34
Επικοινωνιακό πλαίσιο.....	34
Είδος και λειτουργίες κειμένου	35
Η θεωρία του σκοπού στη μετάφραση	36
Μεταφραστική διαδικασία	37
Οι κατηγορίες των μεταφραστικών προβλημάτων.....	38
Πραγματολογικά προβλήματα.....	38
Πολιτισμικά προβλήματα.....	39
Γλωσσικά προβλήματα.....	40
Ιδιάζοντα προβλήματα	42
Επίλογος	43
Βιβλιογραφία.....	44

Μετάφρασμα

Η επιστήμη της επιγονιδιωματικής στον καρκίνο

Peter A. Jones^{1,*} και Stephen B. Baylin^{2,*}

1. Τμήμα Ουρολογίας, Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, USC/Norris Comprehensive Cancer Center, Ιατρική Σχολή USC Keck, Πανεπιστήμιο Νότιας Καλιφόρνιας, Λος Άντζελες, CA 90089, ΗΠΑ

2. Πρόγραμμα Βιολογίας του Καρκίνου, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Ιατρικά Ιδρύματα Johns Hopkins, Βαλτιμόρη, MD 21231, ΗΠΑ

Επικοινωνία: jones_p@ccnt.usc.edu (P.A.J.), sbaylin@jhmi.edu (S.B.B.)

DOI 10.1016/j.cell.2007.01.029

Η μη φυσιολογική λειτουργία των γονιδίων και της γονιδιακής έκφρασης αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου. Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν πως οι αποκτηθείσες επιγενετικές ανωμαλίες μαζί με τις γενετικές αλλοιώσεις προκαλούν αυτή την απορρύθμιση. Στην παρούσα ανάλυση γίνεται λόγος για τις πρόσφατες εξελίξεις που θα μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε, πώς οι επιγενετικές αλλοιώσεις συμμετέχουν στα αρχικά στάδια της νεοπλασίας, συμπεριλαμβανομένης της συμβολής των βλαστοκυττάρων και των πρόδρομων κυττάρων. Επίσης γίνεται λόγος για την σημαντική συμβολή αυτών των εξελίξεων στην ανεύρεση στρατηγικών για τον έλεγχο του καρκίνου.

Επί δεκαετίες, η προέλευση του ανθρώπινου καρκίνου και ο ρόλος των γενετικών έναντι των επιγενετικών ανωμαλιών σε σχέση με τον καρκίνο αποτελούν το επίκεντρο του ενδιαφέροντος στον επιστημονικό τομέα. Μια έκρηξη δεδομένων που υποδεικνύει την σημασία των επιγενετικών διαδικασιών και κυρίως αυτών που προκαλούν την αποσιώπηση σημαντικών ρυθμιστικών γονιδίων, έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα πως η γενετική και η επιγετική συνεργάζονται σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης του καρκίνου. Σύμφωνα με τις πρόσφατες εξελίξεις, η αποσιώπηση αποτελεί ένα μέρος του συνόλου των επιγονιδιωματικών αλλοιώσεων στον καρκίνο, τα μονοπάτια που σχετίζονται με την ανάπτυξη των βλαστοκυττάρων και την

διαφοροποίηση έχουν μεταβληθεί και έχουν εγκριθεί τρία φάρμακα που στοχεύουν σε αυτές τις ανωμαλίες στους ασθενείς με καρκίνο.

Η γονιδιακή αποσιώπηση και ο καρκίνος

Η επιγενετική ορίζεται ως οι κληρονομήσιμες μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση που δεν συνοδεύονται από μεταβολές στην αλληλουχία του DNA. Η γονιδιακή αποσιώπηση στο επίπεδο της χρωματίνης είναι απαραίτητη για την επιβίωση των ευκαρυωτικών οργανισμών και ιδιαίτερα σημαντική για τον έλεγχο σημαντικών βιολογικών διαδικασιών, όπως η διαφοροποίηση, το εντύπωμα και η αποσιώπηση μεγάλων χρωμοσωμικών περιοχών, όπως το χρωμόσωμα X, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των θηλυκών θηλαστικών. Σε πολλά είδη η αποσιώπηση μπορεί να ξεκινήσει και να συνεχιστεί αποκλειστικά με διαδικασίες που συμπεριλαμβάνουν τις ομοιοπολικές μετατροπές των ιστονών και άλλων συστατικών της χρωματίνης. Ωστόσο, τα σπονδυλωτά έχουν επωφεληθεί από την κληρονομικότητα των μοτίβων της μεθυλίωσης του DNA στα κατάλοιπα τις κυτοσίνης για να προσθέσουν άλλο ένα επίπεδο ελέγχου σε αυτές τις διαδικασίες.

Η αποσιώπηση, όπως οι περισσότερες βιολογικές διαδικασίες, μπορεί να απορρυθμιστεί και να οδηγήσει στην ανάπτυξη παθήσεων. Μπορεί επίσης να οδηγήσει στην αποκτηθείσα αδρανοποίηση των γονιδίων κατά την φυσιολογική γήρανση. Μια σημαντική ιδιότητα της αποσιώπησης αποτελεί το γεγονός πως μπορεί να εξαπλωθεί στις γονιδιωματικές περιοχές με ταχείς ρυθμούς, όπως συμβαίνει στη δροσόφιλα με την ποικιλοότητα λόγω επίδρασης της θέσης που αποτελεί ίσως και το καλύτερο παράδειγμα στη συγκεκριμένη περίπτωση. Επιπλέον, φαίνεται πως περιλαμβάνει τη συνεργασία πολλαπλών διαδικασιών, όπως, μεταξύ άλλων, τα μη κωδικοποιημένα RNA, τις ομοιοπολικές μετατροπές της χρωματίνης, τις φυσικές αλλοιώσεις στον εντοπισμό των νουκλεοσωμάτων και την μεθυλίωση του DNA.

Πρέπει να γίνει κατανοητό, όπως θα αναφερθεί συνοπτικά, πως υπάρχει μια πληθώρα επιγενετικών ανωμαλιών στον καρκίνο που εντοπίζονται ουσιαστικά σε κάθε συστατικό της χρωματίνης που συμμετέχει στη σύσταση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Εφόσον οι διαδικασίες της επιγενετικής αποσιώπησης μπορούν να κληρονομηθούν μέσω μιτωτικών διαδικασιών, αναλαμβάνουν τον ίδιο ρόλο και υποβάλλονται στις ίδιες επιλεκτικές διαδικασίες όπως οι γενετικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται κατά την ανάπτυξη του καρκίνου. Μια βασική αρχή της θεωρίας του

Δαρβίνου για την εξέλιξη των ειδών είναι πως οι περισσότερες μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς είναι επιβλαβείς ή δεν έχουν λειτουργικό ρόλο. Οι μεταλλάξεις πυροδοτούν ένα συγκεκριμένο πλεονέκτημα για τον αναπτυσσόμενο πληθυσμό. Το ίδιο ισχύει και για τα επιγενετικά φαινόμενα που ενδέχεται να προκύψουν με πιο αυξημένο ρυθμό σε σχέση με τις μεταλλάξεις στα σωματικά κύτταρα. Οι αλλοιώσεις στην γονιδιακή έκφραση που προκαλούνται από τα επιγενετικά φαινόμενα, οδηγούν στην κυτταρική αύξηση και επιλέγονται επομένως στο όργανο ξενιστή, προκαλώντας την σταδιακή μη ελεγχόμενη ανάπτυξη του όγκου. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει πως όλα τα γονίδια που έχουν αποσιωπηθεί, αναλαμβάνουν έναν άμεσο ρόλο, καθώς είναι εμφανές, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, πως ολόκληρες ομάδες γονιδίων μπορούν να παραμείνουν αδρανοποιημένες ως μέρος ενός μη φυσιολογικού «προγράμματος». Οι επιγενετικές μεταβολές αλληλεπιδρούν με τις γενετικές μεταβολές και προκαλούν την εξέλιξη του καρκίνου, καθώς μπορούν να κληρονομηθούν μέσω μιτωτικών διαδικασιών. Ο υψηλός βαθμός της μιτωτικής σταθερότητας της αποσιώπησης σε συνδυασμό με τον προοδευτικό της χαρακτήρα, καθιστούν την παθολογική αποσιώπηση των ρυθμίσεων που ελέγχουν την ανάπτυξη και άλλα γονίδια σημαντικά για την ανάπτυξη του ανθρώπινου καρκίνου.

Η σημασία της αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης

Υπάρχουν πλέον πολλές πληροφορίες σχετικά με την σημασία της μεθυλίωσης του υποκινητή της κυτοσίνης στις νησίδες CpG και τη γονιδιακή αποσιώπηση και έρευνες έχουν δείξει πως η συγκεκριμένη μεθυλίωση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ανάπτυξη του καρκίνου. Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, πολλά εκατοντάδες γονίδια μπορούν να παραμείνουν αδρανοποιημένα σε ένα μόνο τύπο καρκίνου από την μεθυλίωση του υποκινητή. Γενικά, οι μεθυλιωμένες νησίδες CpG δεν έχουν την δυνατότητα μεταγραφής, εκτός κι αν οι αλλοιώσεις σε παράγοντες που ρυθμίζουν την χρωματίνη υπερισχύσουν της σηματοδότησης της μεθυλίωσης, όπως συμβαίνει κατά την απομάκρυνση των δεσμευτικών πρωτεϊνών που έχουν μεθυλιωθεί στην κυτοσίνη (Bakker et al., 2002) ή στην αποακετυλάση SIRT1 (Pruitt et al., 2006).

Η κινητήρια δύναμη στην έρευνα της μεθυλίωσης του DNA, κυρίως όσον αφορά τον καρκίνο, έχει εστιάσει μέχρι σήμερα κυρίως στην μεθυλίωση των CpG νησιδίων στην περιοχή του υποκινητή. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι περίπου το 40% των ανθρωπίνων γονιδίων δεν περιέχουν bona fide νησίδες CpG στους υποκινητές τους (Takai and

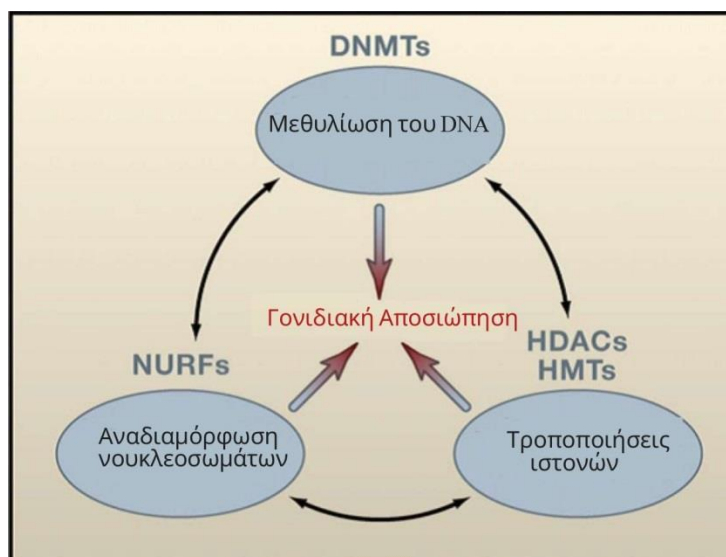
Jones, 2002). Ο λόγος που το επίκεντρο των ερευνών βρίσκεται στις νησίδες, οφείλεται στην αποδεδειγμένη ικανότητα της μεθυλίωσης των νησίδων CpG στην περιοχή του υποκινητή να αποσιωπά μόνιμα τα γονίδια σε φυσιολογικό και παθολογικό επίπεδο στα θηλαστικά κύτταρα. Ο ρόλος της μεθυλίωσης των νησίδων non-CpG στην περιοχή των υποκινητών κατά κύριο λόγο αγνοείται, καθώς οι μηχανιστικοί σύνδεσμοι δεν είναι επαρκώς αποδεδειγμένοι. Πρόσφατη έρευνα έχει δείξει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ιστο-ειδική έκφραση και τη μεθυλίωση των νησίδων non-CpG, συμπεριλαμβανομένου για παράδειγμα του γονιδίου maspin (Futscher et al., 2002). Το Maspin έχει έναν ισχυρό υποκινητή CpG που δεν πληροί τα καθορισμένα κριτήρια για να θεωρείται μια νησίδα CpG (Takai and Jones, 2002). Υπάρχουν και άλλα παραδείγματα γονιδίων, όπως η οικογένεια γονιδίων MAGE που αυξορρυθμίζεται συνεχώς από την επιγενετική θεραπεία, κατά την οποία οι υποκινητές δεν ικανοποιούν τα καθορισμένα κριτήρια για να έχουν τις ιδιότητες των νησίδων CpG. Πράγματι, πρόσφατες αναλύσεις της μεθυλίωσης του DNA στα ανθρώπινα χρωμοσώματα 6, 20 και 22 έδειξαν πως το 17% από τα 873 γονίδια που αναλύθηκαν, έχουν μεθυλιωθεί κατά διαφορετικό τρόπο και περίπου το ένα τρίτο από αυτά παρουσιάζει αντίστροφους συσχετισμούς ανάμεσα στην μεθυλίωση και τη μεταγραφή (Eckhardt et al., 2006). Παρόλο που δεν έχει αποδειχτεί με βεβαιότητα πως η μεθυλίωση της κυτοσίνης σε αυτούς τους υποκινητές εμποδίζει την μεταγραφή, είναι γεγονός ότι η πιθανότητα αυτή δεν έχει αποκλειστεί. Υπάρχουν σαφώς περιθώρια για πιο ενδελεχείς έρευνες σχετικά με τα γονίδια φτωχά σε CpG, στα οποία η μεθυλίωση της κυτοσίνης θα μπορούσε να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη, καθώς και στον καρκίνο.

Ο ρόλος της μεθυλίωσης του DNA στον καρκίνο είναι σημαντικός (Jones and Baylin, 2002; Jones and Laird, 1999) και το επίκεντρο του ενδιαφέροντος του κλάδου αλλάζει για να συμπεριλάβει τους μηχανισμούς, με τους οποίους άλλες τροποποιήσεις της χρωματίνης διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου (Εικόνα 1.). Η κυριότερη από αυτές τις τροποποιήσεις αφορά την ομοιοπολική τροποποίηση των ιστονών που ελέγχει την δραστηριότητα των γονιδίων. Για παράδειγμα, η αποακετυλίωση και η μεθυλίωση των ιστονών σε συγκεκριμένα κατάλοιπα της λυσίνης, όπως η λυσίνη 9 στην ιστόνη H3 ή η λυσίνη 27 στην ιστόνη H3 συμμετέχουν ενεργά στην γονιδιακή αποσιώπηση (Jenuwein, 2006; Δες επίσης την αναφορά των B. Li et al., σελίδα 707 σε αυτή την έκδοση).

Ένας σημαντικός σύνδεσμος ανάμεσα σε αυτές τις ομοιοπολικές τροποποιήσεις των ιστονών και της μεθυλίωσης του DNA καθιερώθηκε από τα πρωτοποριακά πειράματα των Nan et al. (1998) και Jones et al. (1998), οι οποίοι απέδειξαν ότι η μεθυλίωση της κυτοσίνης θα μπορούσε να προσελκύσει πρωτεΐνες που προσδένονται στο μεθυλιωμένο DNA και αποακετυλάσες των ιστονών σε μεθυλιωμένες νησίδες CpG κατά την συμπύκνωση της χρωματίνης και την γονιδιακή αποσιώπηση. Ωστόσο, πιο πρόσφατα ο σύνδεσμος ανάμεσα στις ομοιοπολικές τροποποιήσεις των ιστονών και την νουκλεοσωμική αναδιαμόρφωση διερευνάται όλο και περισσότερο. Οι Zhang et al. (1999) απέδειξαν ότι η δεσμευτική πρωτεΐνη (MBD2) στην μεθυλίωση του DNA αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο NuRD και το κατευθύνει, ώστε να μεθυλίώσει το DNA.

Οι Harikrishnan et al. (2005) έδειξαν ότι το γονίδιο Brahma (Brm), το οποίο είναι ένα καταλυτικό συστατικό του συμπλόκου SWI/SNF αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης, σχετίζεται με την πρωτεΐνη MeCP2 που προσδένεται στο μεθυλιωμένο DNA. Αυτά τα πειράματα προσφέρουν μια πιθανή σύνδεση ανάμεσα στην μεθυλίωση του DNA και την αποσιώπηση της χρωματίνης. Πολύ πρόσφατες έρευνες έδειξαν πως οι ομοιοπολικές τροποποιήσεις των ιστονών συνδυάζουν αυτές τις διαδικασίες με την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης μέσω ATP-εξαρτώμενων μηχανισμών αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης. (Li et al., 2006; Wysocka et al., 2006). Τα συμπεράσματα αυτά έχουν οδηγήσει στην διαπίστωση πως οι τρεις διαδικασίες της μεθυλίωσης της κυτοσίνης στο DNA, οι τροποποιήσεις των ιστονών και η νουκλεοσωμική αναδιαμόρφωση είναι άρρηκτα συνδεδεμένες και οι μεταβολές σε αυτές τις διαδικασίες προκαλούν την μόνιμη αποσιώπηση των γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο (Εικόνα 1.).

Το γεγονός ότι η νουκλεοσωμική αναδιαμόρφωση αποτελεί σημαντικό συστατικό της επιγενετικής αποσιώπησης στον καρκίνο είναι γνωστό εδώ και αρκετό καιρό. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι οι μεταλλάξεις στο σύμπλοκο SWI/SNF διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη διάφορων τύπων καρκίνου στον άνθρωπο. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SNF5 διεγείρουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και συνεργάζονται με την απώλεια της πρωτεΐνης p53 κατά τον μετασχηματισμό του ογκογονιδίου. Επίσης, σχετίζονται με την αδρανοποίηση των μονοπατιών των πρωτεϊνών p21 και p16 (Chai et al., 2005; Roberts and Orkin, 2004). Αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι πράγματι αρκετά εκτενείς στο επιγονιδίωμα.



Εικόνα 1. Γονιδιακή αποσιώπηση σε φυσιολογικά κύτταρα

Η κληρονομήσιμη γονιδιακή αποσιώπηση περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων διαδικασιών, την αλληλεπίδραση ανάμεσα στην μεθυλίωση του DNA, τις ομοιοπολικές τροποποιήσεις ιστονών και την νουκλεοσωμική αναδιαμόρφωση. Κάποια από τα ένζυμα που συμβάλουν σε αυτές τις τροποποιήσεις, περιλαμβάνουν τις μεθυλοτρανσφεράσες DNA (DNMTs), τις αποακετυλάσες ιστονών (HDACs), τις μεθυλοτρανσφεράσες ιστονών (HMTs) και το σύμπλοκο (NURF). Η αλληλεπίδραση αυτών των διαδικασιών δημιουργεί μια κληρονομήσιμη κατασταλτική κατάσταση στην περιοχή εκκίνησης των γονιδίων με αποτέλεσμα την γονιδιακή αποσιώπηση. Από φυσιολογικής άποψης, η αποσιώπηση θεωρείται κρίσιμη για την διαδικασία της ανάπτυξης και της διαφοροποίησης. Από παθολογικής άποψης, η αποσιώπηση οδηγεί σε ασθένειες, όπως ο καρκίνος. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν πως οι συνολικές μεταβολές και στις τρεις διαδικασίες στον καρκίνο ίσως αντικατοπτρίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ τους.

Συνολικές μεταβολές στο επιγονιδίωμα του καρκίνου

Η εμφάνιση των τοπικών αλλαγών στην δομή της χρωματίνης των περιοχών έναρξης της μεταγραφής έχει ερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, τώρα προκύπτει ότι οι μεταβολές εντοπίζονται σε όλο το γονιδίωμα. Πράγματι, πρώιμες έρευνες έδειξαν μια

συνολική μείωση στην περιεκτικότητα της 5-μεθυλοκυτοσίνης στα καρκινικά γονιδιώματα (Feinberg and Tycko, 2004; Riggs and Jones, 1983). Επομένως, η υπερμεθυλίωση που εντοπίζεται συστηματικά στις νησίδες CpG, αντιπροσωπεύει μια μεταβολή στην κατανομή της 5-μεθυλοκυτοσίνης σε όλο το γονιδίωμα, παρά μια συνολική αύξηση στην συνολική ποσότητα της μεθυλίωσης. Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι πρόσφατα διαπιστώθηκε πως η υψηλή ελαστικότητα του DNA μπορεί να μεθυλιωθεί με μη φυσιολογικό τρόπο στον καρκίνο (Frigola et al., 2006).

Οι μεταβολές στην μεθυλίωση των νησίδων CpG σε μεμονωμένους όγκους μπορεί να περιλαμβάνουν μια ομάδα γενετικών τόπων και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι αποτελούν ένα ξεχωριστό φαινότυπο, τον «φαινότυπο μεθυλίωσης των νησίδων CpG», ή αλλιώς CIMP, σύμφωνα με τους by Toyota et al. (1999). Η ύπαρξη του CIMP έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση, (Yamashita et al., 2003), ωστόσο πρόσφατες έρευνες από τους Weisenberger et al. (2006) έδειξαν πως ένα υποσύνολο των CpG νησίδων μεθυλιώνεται συντονισμένα στους όγκους και αποδεικνύει, κατά την άποψη μας, την ύπαρξη ενός τέτοιου είδους φαινοτύπου. Όπως θα αναλυθεί παρακάτω, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον πως πολλοί από αυτούς τους γενετικούς τόπους CIMP αποτελούν στόχους των πρωτεϊνών της ομάδας Polycomb (Widschwendter et al., 2007).

Τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει αναφορικά με τις μεταβολές των γονιδιωμάτων στις τροποποιήσεις των ιστονών είναι αναπάντεχα. Η απώλεια της ακετυλίωσης στη λυσίνη 16 και η τριμεθυλίωση της ιστόνης H4 στη λυσίνη 20 αποτελούν ένα κοινό γνώρισμα του ανθρώπινου καρκίνου (Fraga et al., 2005). Επίσης, τα συνολικά μοτίβα τροποποίησης των ιστονών προβλέπουν τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του προστάτη (Seligson et al., 2005). Οι περαιτέρω ενδείξεις για την εμπλοκή των καθολικών μεταβολών στην καρκινογένεση προέρχονται από έρευνες στην οικογένεια των γονιδίων της ομάδας polycomb, η οποία διατηρείται σε μεγάλο βαθμό καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης (Valk-Lingbeek et al., 2004). Το σύμπλοκο PRC2 (polycomb repressor complex 2) συμμετέχει στην έναρξη της αποσιώπησης και περιέχει μεθυλοτρανσφεράσες των ιστονών που μπορούν να μεθυλιώσουν την λυσίνη 9 και 27 της ιστόνης H3 και αποτελούν γνωρίσματα της χρωματίνης που έχει αποσιωπηθεί. Η σημασία αυτών των δεδομένων θα εξεταστεί αργότερα. Το γονίδιο BMI1 της ομάδας polycomb, ένα συστατικό του σύμπλοκου

PRC1, υπερεκφράζεται σε αρκετούς τύπους καρκίνου στον άνθρωπο, επομένως θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο πως η μη φυσιολογική λειτουργία σε αυτό το σύστημα θα προκαλούσε συνολικές μεταβολές στη γονιδιακή αποσιώπηση στον καρκίνο (Valk-Lingbeek et al., 2004).

Είναι γνωστό πως ορισμένοι μεταγραφικοί παράγοντες, όπως ο c-Myc, δεν προσδένονται στην αλληλουχία αναγνώρισης τους, όταν βρίσκονται στην μεθυλιωμένη τους μορφή, κάτι το οποίο υποδεικνύει πως η μεθυλίωση των νησίδων CpG μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα πρόσδεσης του Myc σε διάφορες θέσεις εντός του γονιδιώματος. Δεδομένου ότι ο Myc μπορεί να επηρεάσει την δομή της χρωματίνης (Knoepfler et al., 2006), είναι αληθοφανές πως η ακατάλληλη μεθυλίωση των θέσεων αναγνώρισης του μπορούν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο επιγονιδίωμα του καρκίνου. Ίσως θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στο μέλλον κατά την μεθυλίωση τέτοιων γονιδιωματικών περιοχών.

Αν λάβει κανείς υπόψη τη σύνδεση ανάμεσα στις διαδικασίες που ρυθμίζουν την επιγενετική αποσιώπηση, είναι αναμενόμενο πως τέτοιου είδους μεταβολές παρατηρούνται σε κλίμακα που αφορά ολόκληρο το γονιδίωμα (Εικόνα 1). Για παράδειγμα, είναι γνωστό πως η μεθυλίωση του DNA και η ακετυλίωση των ιστονών είναι στενά συνδεδεμένες, επομένως θα ήταν αναμενόμενο η συνολική υπομεθυλίωση να οδηγήσει σε συνολικές μεταβολές κατά την ακετυλίωση των ιστονών και αντίστροφα. Αυτά τα δεδομένα που προκύπτουν με ραγδαίους ρυθμούς, υποδεικνύουν πως ολόκληρο το επιγονιδίωμα διαταράσσεται σημαντικά κατά την ανάπτυξη του καρκίνου. Παρόλο που το επίκεντρο των ερευνών μέχρι προσφάτως βρισκόταν στη διαδικασία της αποσιώπησης, πλέον δίνεται μεγαλύτερη προσοχή στην πιθανότητα που υπάρχει να οδηγήσουν αυτές οι γονιδιωματικές μεταβολές που εντοπίζονται στη δομή του επιγονιδιώματος σε γονιδιωματική αστάθεια, η οποία αποτελεί γνώρισμα του καρκίνου (Cadieux et al., 2006).

Η ανώμαλη αποσιώπηση των γονιδίων κατά την αρχική νεοπλασματική εξέλιξη

Για να κατανοήσει κανείς τον ρόλο της ανώμαλης επιγενετικής αποσιώπησης των γονιδίων στον καρκίνο, θα πρέπει να λάβει υπόψη του το πλαίσιο συγχρονισμού του στην εξέλιξη του καρκίνου, όπως συμβαίνει με τις γενετικές μεταβολές. Πρόσφατες αναλύσεις (Baylin and Ohm, 2006; Feinberg et al., 2006) τονίζουν πως οι επιγενετικές ανωμαλίες μπορούν να διαδραματίσουν ένα καθοριστικό ρόλο στα

αρχικά στάδια της έναρξης του καρκίνου. Το μη φυσιολογικό γονιδιακό εντύπωμα και/ή η αποσιώπηση μπορούν να συμβάλουν στην αρχική μη φυσιολογική κλωνική επέκταση των κυττάρων και να παρέχουν ένα "υπόστρωμα" για τον κίνδυνο των επακόλουθων γενετικών και επιγενετικών αλλοιώσεων που ευνοούν την περαιτέρω εξέλιξη του όγκου (Baylin and Ohm, 2006; Feinberg et al., 2006). Αυτή η διαδικασία αποτυπώνεται στην Εικόνα 2 για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, στην οποία οι συχνοί παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο, όπως η γήρανση (Sharpless and DePinho, 2005) και οι φλεγμονές (Coussens and Werb, 2002; Lu et al., 2006; Nelson et al., 2004) παρουσιάζονται να προκαλούν τέτοιου είδους κλωνικές επεκτάσεις είτε στα φυσιολογικά επιθηλιακά βλαστοκύτταρα είτε στα πρόδρομα κύτταρα του παχέος εντέρου που προέρχονται από αυτά. Μια σειρά γονιδίων που έχουν καταγραφεί να εμφανίζουν υπερμεθυλίωση του DNA στα προδιηθητικά στάδια του καρκίνου του παχέος εντέρου και άλλων τύπων καρκίνου, τα οποία όμως σπάνια μεταλλάσσονται σε αυτούς τους τύπους καρκίνου, ονομάζονται «επιγενετικά γονίδια φρουροί» (epigenetic gatekeepers). Η φυσιολογική επιγενετική ρύθμιση αυτών των γονιδίων τους επιτρέπει ουσιαστικά να εμποδίσουν την αθανατοποίηση των βλαστικών και πρόδρομων κυττάρων και να αποκτήσουν μια απεριόριστη ικανότητα κυτταρικής ανανέωσης σε περιόδους χρόνιου στρες και πίεσης για την ανανέωση των κυτταρικών συστημάτων. Επίσης δίνει τη δυνατότητα σε αυτά τα γονίδια να ενεργοποιούνται, όποτε είναι αναγκαίο, κατά την διαφοροποίηση των βλαστικών και πρόδρομων κυττάρων. Η ακατάλληλη αποσιώπηση αυτών των γονιδίων εμποδίζει την ενεργοποίηση τους και οδηγεί στην μη φυσιολογική επιβίωση και την κλωνική επέκταση, καθώς και εμποδίζει την διαδικασία της διαφοροποίησης. Στην Εικόνα 2 αποτυπώνονται επίσης ορισμένα γονίδια, όπως στο κύτταρο APC ή στην β-κατενίνη που λειτουργούν ως γενετικά γονίδια φρουροί (genetic gatekeepers) για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, καθώς οι μεταλλάξεις ευνοούν τη μη φυσιολογική ενεργοποίηση του αναπτυξιακού μονοπατιού Wnt, το οποίο συμβάλει στην ανάπτυξη της ογκογένεσης του παχέος εντέρου καθ' όλη τη διάρκεια ζωής αυτών των όγκων. Στο υπόδειγμα παρουσιάζεται η διάνοιξη των βημάτων των επιγενετικών γονιδίων φρουρών που επιτρέπει την εμφάνιση και την επιλογή της κυτταρικής επέκτασης και του χρόνου για τις μεταλλάξεις των γενετικών γονιδίων φρουρών, καθώς τα κύτταρα «εξαρτούνται» πλέον από την ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt (Baylin and Ohm, 2006).

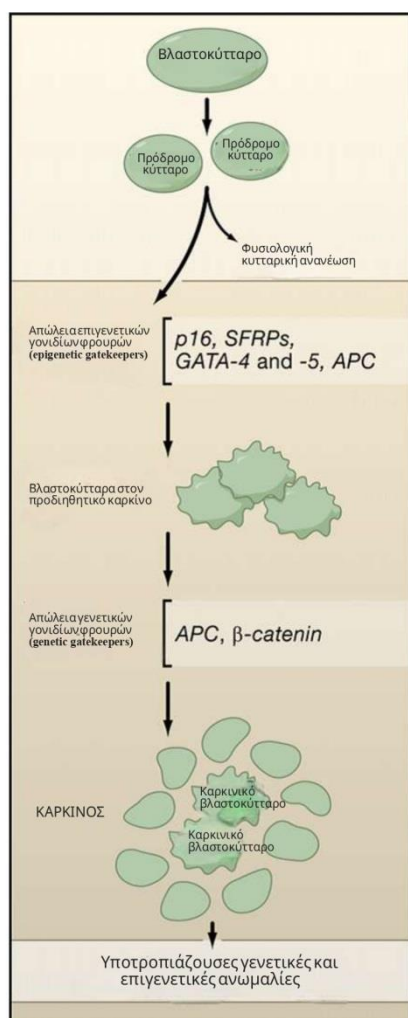
Πως θα μπορούσε η απώλεια της λειτουργίας των επιγενετικών γονιδίων φρουρών να σηματοδοτήσει την πρώιμη μη φυσιολογική κλωνική επέκταση; Όπως φαίνεται στην Εικόνα 2, η ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt αποτελεί ίσως ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, κατά το οποίο τα επιγενετικά φαινόμενα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Αρχικά, το APC που αποτελεί ένα χαρακτηριστικά μεταλλαγμένο γενετικό γονίδιο φρουρό και εντοπίζεται στον καρκίνο του παχέος εντέρου, οδηγεί στην ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt (Kinzler and Vogelstein, 1996) και μπορεί να παραμείνει αδρανές εντός των σποραδικών όγκων εξαιτίας τέτοιου είδους μεταλλάξεων ή περιστασιακά εξαιτίας της επιγενετικής γονιδιακής αποσιώπησης (Esteller et al., 2000) (Εικόνα 2). Επιπλέον, η μεθυλίωση σε ένα αλληλόμορφο γονίδιο μπορεί να λειτουργήσει ως ένα «δεύτερο χτύπημα» για την αδρανοποίηση των γονιδίων, σε περίπτωση που συνδυαστεί με τις μεταλλάξεις στο αντίθετο αλληλόμορφο γονίδιο (Esteller et al., 2001). Κατά δεύτερον, τέσσερα μέλη μιας οικογένειας γονιδίων, τα SFRPs, τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ανταγωνίζονται τη δράση του προσδέτη του Wnt στην κυτταρική μεμβράνη, μπορούν να είναι ταυτόχρονα υπερμεθυλωμένα στις περισσότερες περιπτώσεις που εμφανίζονται προδιηθητικές αλλοιώσεις στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Suzuki et al., 2004). Η αποσιώπηση μπορεί να οδηγήσει στην αυξημένη σηματοδότηση του μονοπατιού Wnt, η οποία μπορεί να προηγείται και να οδηγήσει τα κύτταρα στην εξάρτηση προς τις εξελισσόμενες μεταγενέστερες μεταλλάξεις εντός του μονοπατιού των καθοδικών γονιδίων, του APC ή της β-κατενίνης. Αυτά ενεργοποιούν επιπλέον την σηματοδότηση Wnt, η οποία με τη σειρά της συμβάλει στην ανάπτυξη της ογκογένεσης στο παχύ έντερο (Baylin and Ohm, 2006).

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p16ink4A αποτελεί μια από τις πιο κοινές και πρώιμες επιγενετικά μεσολαβούμενες απώλειες της λειτουργίας των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στον ανθρώπινο καρκίνο. Η αποσιώπηση ξεκινάει από το υποσύνολο των προδιηθητικών σταδίων του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και άλλων τύπων καρκίνου (Belinsky et al., 1998; McDermott et al., 2006; Reynolds et al., 2006). Πρόσφατες έρευνες σε νοκ-άουτ ποντίκια έχουν δείξει ότι η βλαστική απώλεια αυτού του γονιδίου μπορεί να αυξήσει τη διάρκεια ζωής του βλαστοκυττάρου (Janzen et al., 2006; Krishnamurthy et al., 2006; Molofsky et al., 2006), και σε συνδυασμό με τη δράση της ογκογένεσης να συμβάλλουν στην διευκόλυνση της πρώιμης μη φυσιολογικής κλωνικής επέκτασης των κυττάρων που

βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Πράγματι, η απώλεια αυτού του γονιδίου επιτρέπει τέτοιου είδους αναπτυσσόμενα κύτταρα να αναπτύξουν γονιδιωματική αστάθεια, (Foster et al., 1998; Kiyono et al., 1998) καθώς και επιπλέον επιγενετικά φαινόμενα που σχετίζονται με τη γονιδιακή αποσιώπηση (Reynolds et al., 2006).

Τα γονίδια των μεταγραφικών παραγόντων GATA-4 και GATA-5 είναι σημαντικά για την ανάπτυξη του εμβρυικού γαστρεντερικού επιθηλίου, καθώς και για την ωρίμανση στους ενήλικες (Gao et al., 1998; Laverriere et al., 1994; Molkenstein et al., 1997). Επίσης, έχουν υποστεί επιγενετική αποσιώπηση εντός των μισών σχεδόν προδιηθητικών και διηθητικών αλλοιώσεων στις περιπτώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου (Akiyama et al., 2003). Επομένως, αυτό μπορεί να εμποδίσει την διαδικασία της διαφοροποίησης και να ευνοήσει την ανάπτυξη των πρόδρομων κυττάρων.

Τέλος, ένα ενδιαφέρον μη φυσιολογικό μονοπάτι επιβίωσης που ρυθμίζεται από την επιγενετική γονιδιακή αποσιώπηση, αφορά την αυξορρύθμιση της πρωτεΐνης SIRT1 μέσω της απώλειας του μεταγραφικού παράγοντα HIC1, ο οποίος βρίσκεται υπερμεθυλιωμένος στο DNA σε πρώιμες προδιηθητικές αλλοιώσεις κατά την ογκογένεση του παχέος εντέρου, καθώς και σε άλλους κοινούς τύπους καρκίνου (Baylin and Ohm, 2006). Ο μεταγραφικός καταστολέας HIC1 σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη SIRT1 μπορεί να μειώσει την δραστηριότητα του υποκινητή της SIRT1 (Chen et al., 2005). Η απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης HIC1 πιθανόν πυροδοτεί ορισμένα φαινόμενα επιβίωσης, τα οποία θα αναφερθούν αναλυτικά παρακάτω (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Ένα «επιγενετικό γονίδιο φρουρός» εμποδίζει την πρόωμη ανάπτυξη ενός όγκου

Η επιγενετική αποσιώπηση των γονιδίων p16, SFRPs, GATA-4, GATA-5 και APC (κόκκινο X) στα βλαστικά και πρόδρομα κύτταρα που εντοπίζεται στους ενήλικες κατά την κυτταρική ανανέωση, μπορεί να ακινητοποιήσει τα κύτταρα με μη φυσιολογικό τρόπο σε καταστάσεις παρόμοιες με εκείνων των βλαστικών κυττάρων που ευνοούν τη μη φυσιολογική κλωνική επέκταση. Αυτά τα γονίδια ονομάζονται «επιγενετικά γονίδια φρουροί», επειδή το φυσιολογικό επιγενετικό μοτίβο της έκφρασης τους, τους επιτρέπει να ενεργοποιούνται κατά την διαφοροποίηση των βλαστικών και πρόδρομων κυττάρων, όταν είναι αναγκαίο, έτσι ώστε να ελέγχουν κατάλληλα την κυτταρική ανανέωση στους ενήλικες. Το εύρος της μη φυσιολογικής γονιδιακής αποσιώπησης οδηγεί τη μη φυσιολογική κυτταρική επιβίωση σε

καταστάσεις χρόνιου στρες, όπως είναι η φλεγμονή (Εικόνα 3). Τα προδιηθητικά βλαστοκύτταρα που προκύπτουν είναι «εξαρτημένα» από τα μονοπάτια επιβίωσης, επομένως η επιλογή για μεταλλάξεις σε γενετικά γονίδια φρουρούς παρέχει ένα ακόμα μεγαλύτερο ερέθισμα για την περαιτέρω ανάπτυξη των όγκων. Το μεγαλύτερο μέρος του όγκου που προκύπτει αποτελείται από έναν υποπληθυσμό καρκινικών βλαστικών κυττάρων και νεοπλασματικών απογόνων.

Η γονιδιακή αποσιώπηση εναντίον των γενετικών μεταλλάξεων στον καρκίνο

Με ποιον τρόπο μοιάζει ή διαφέρει η απώλεια της λειτουργίας των καρκινικών γονιδίων μέσω της επιγενετικής αποσιώπησης από την γενετικά μεσολαβούμενη απώλεια της λειτουργίας των γονιδίων; Οι γενετικές μεταλλάξεις σε έναν μεμονωμένο όγκο συχνά δεν είναι πολλές στο εσωτερικό ενός κυτταρικού μονοπατιού, καθώς η επιλογή για ένα χτύπημα φαίνεται αρκετή για την πλήρη διακοπή του μονοπατιού (Hanahan and Weinberg, 2000). Βέβαια αυτό μπορεί μερικές φορές να ισχύει και για την αποσιώπηση των γονιδίων, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Συνεπώς στο μονοπάτι της κυκλίνης D-Rb, η αποσιώπηση της πρωτεΐνης p16 δεν εντοπίζεται στους όγκους, στους οποίους το γονίδιο Rb έχει μεταλλαχθεί, καθώς και τα δυο φαινόμενα συμβάλουν έντονα στην διακοπή του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (Jones and Baylin, 2002). Παρόμοια, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο VHL, οι οποίες είναι σημαντικές για την παθογένεια του καρκίνου του νεφρού, εμφανίζονται στο 60% των όγκων, ενώ το γονίδιο είναι υπερμεθυλιωμένο στο DNA σε ένα άλλο 20% (Jones and Baylin, 2002). Επίσης, οι μεταλλάξεις και η επιγενετική αποσιώπηση της E-καντχερίνης αλληλοαποκλείονται στην λοβιακή και τη διηθητική μορφή του καρκίνου του μαστού αντίστοιχα (Graff et al., 1995).

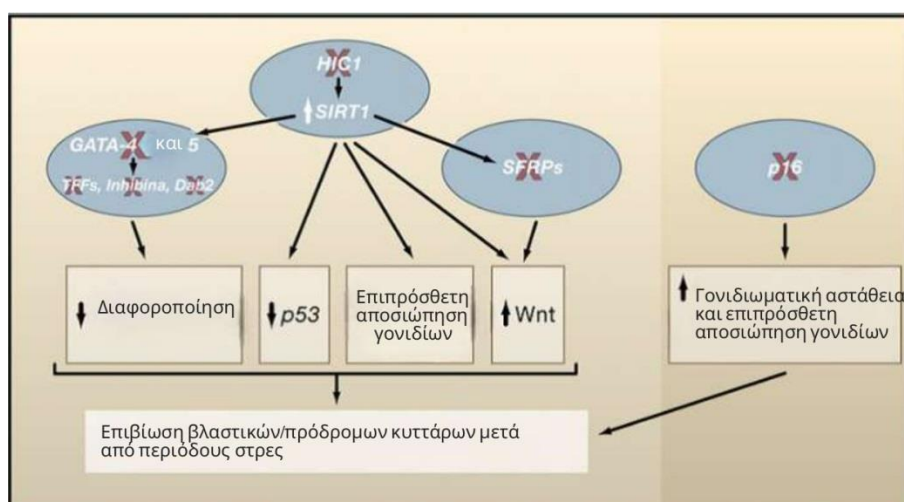
Παρά τις παραπάνω ομοιότητες ανάμεσα στην γενετική και την επιγενετική απώλεια της λειτουργίας των γονιδίων στον καρκίνο, προκύπτει ένα σημαντικό ζήτημα, κατά το οποίο, σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις, τα πολλαπλά επιγενετικά φαινόμενα μπορεί συχνά να επηρεάσουν το μονοπάτι ενός μεμονωμένου κυττάρου (Εικόνα 3). Αυτές οι αλλαγές μπορεί να λειτουργήσουν ως συμπλέγματα, στα οποία τα πολλαπλά γονίδια προσβάλλονται στο εσωτερικό ενός μονοπατιού και μπορούν να δημιουργήσουν μεταβολές σε άλλα σημαντικά μονοπάτια σηματοδότησης, αλλά και να συμπεριλάβουν επιγενετικά φαινόμενα που προκαλούν με τη σειρά τους άλλα

επιγενετικά φαινόμενα. Επομένως, αυτές οι επιγενετικές ανωμαλίες οδηγούν στην διακοπή του μονοπατιού, η οποία είναι πιο διαφοροποιημένη και ολοκληρωμένη από τις μεταλλάξεις των γονιδίων που ευνοούν την ογκογένεση (Εικόνα 3). Ένα πρώτο παράδειγμα αποτελεί η αποσιώπηση των τεσσάρων γονιδίων SFRP που αναφέρθηκε προηγουμένως και οι αλληλεπιδράσεις τους με τις γονιδιακές μεταλλάξεις του μονοπατιού Wnt. Ένα δεύτερο παράδειγμα αποτελεί η αποσιώπηση της πρωτεΐνης p16ink4A, η οποία διακόπτει το μονοπάτι ελέγχου του κυτταρικού κύκλου της κυκλίνης D-Rb και μπορεί να ευνοήσει την ενεργοποίηση των συμπλόκων αποσιώπησης με άλλους τρόπους και τέλος να προκαλέσει την μη φυσιολογική μεθυλίωση του DNA στον υποκινητή του γονιδίου HOX (Reynolds et al., 2006) (Εικόνα 3). Είναι πιθανό ότι αυτή η απώλεια της μεταγραφικής ενεργοποίησης των καθοδικών γονιδίων, τα καθιστά ευάλωτα στην κληρονομική αποσιώπηση, μέσω της υιοθέτησης τέτοιων τύπων κατασταλακτικών στους υποκινητές της χρωματίνης, τα οποία θα αναλυθούν παρακάτω.

Ένα από τα πιο σύνθετα φαινόμενα των συμπλεγμάτων των επιγενετικών ανωμαλιών στον καρκίνο περιλαμβάνει την απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης HIC1 και τα πιθανά επακόλουθα φαινόμενα επιβίωσης (Εικόνα 2). Μια πρόσφατη έρευνα (Baylin and Ohm, 2006) έδειξε ότι η αύξηση στα επίπεδα της πρωτεΐνης SIRT1 μπορεί να παρατείνει την κυτταρική επιβίωση μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της λειτουργίας της p53 μέσω της αποακετυλίωσης της πρωτεΐνης στόχου. Επίσης, μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως της αποακετυλίωσης των καταλοίπων της ιστόνης H4K16, το ορθόλογο γονίδιο Sir2 της πρωτεΐνης SIRT1 της ζύμης αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα της γονιδιακής αποσιώπησης (Guarente, 2000; Kimura et al., 2002; Suka et al., 2002). Φαίνεται πως αυτό ισχύει και στους ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένων και των γονιδίων που είναι υπερμεθυλιωμένα στο DNA και έχουν αποσιωπηθεί στον καρκίνο (Pruitt et al., 2006). Επομένως, οι αυξήσεις στα επίπεδα της SIRT1 εμφανίζονται σημαντικές για τη αποσιώπηση των γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων SFRP, όπου η απώλεια αυτή μπορεί να αυξορρυθμίσει το μονοπάτι Wnt, διευκολύνοντας για άλλη μια φορά την κυτταρική επιβίωση των όγκων σε περιοχές, όπως το παχύ έντερο (Εικόνα 2). Τέλος, το γονίδιο HIC1 έχει αποδειχτεί ότι συνήθως απομονώνει τους μεταγραφικούς παράγοντες στο εσωτερικό του πυρήνα, οι οποίοι ενεργοποιούν το

μονοπάτι Wnt. Επομένως, απελευθερώνονται μέσω της απώλειας για την αυξημένη λειτουργία του μονοπατιού Wnt (Valenta et al., 2006).

Είναι συνεπώς εμφανές πως ήδη από τα αρχικά στάδια της νεοπλασματικής ανάπτυξης, οι επιγενετικές μεταβολές μπορούν, όπως συμβαίνει στις γονιδιακές μεταλλάξεις, να διαταράξουν πολλαπλά μονοπάτια-κλειδιά με τρόπους που ευνοούν τον κίνδυνο εμφάνισης και ανάπτυξης του καρκίνου. Καθώς εντοπίζονται όλο και περισσότερα καρκινικά γονίδια που είναι λειτουργικά τροποποιημένα μέσω των επιγενετικών μηχανισμών, αυτά τα μονοπάτια και η σύνδεση μεταξύ τους θα ερευνηθεί αδιαμφισβήτητα περισσότερο στο μέλλον.



Εικόνα 3. Συμπλέγματα φαινομένων της γονιδιακής αποσιώπησης

Τέτοιου είδους συμπλέγματα συμβάλλουν στην προώθηση των αρχικών και μεταγενέστερων σταδίων κατά την ανάπτυξη του νεοπλάσματος. Η πρόωμη γονιδιακή αποσιώπηση (κόκκινο X) προκύπτει σε διάφορα σημεία στο εσωτερικό του ελέγχου του όγκου σε μονοπάτια-κλειδιά, και επιτρέπει την μη φυσιολογική κυτταρική επιβίωση μετά από το στρες και την πρόωμη κλωνική επέκταση. Αυτά τα επιγενετικά φαινόμενα παρουσιάζονται ως μια διασταύρωση ανάμεσα στα μονοπάτια, η οποία προκαλεί διαταράξεις και διευκολύνει αυτή την επέκταση. Στην Εικόνα 3 αποτυπώνονται κάποια παραδείγματα της αποσιώπησης των γονιδίων που ευνοούν την εμφάνιση ορισμένων επακόλουθων φαινομένων αποσιώπησης (τα πράσινα βέλη που συνδέουν την SIRT1 με την αποσιώπηση των GATA-4 και -5 και SFRP).

Πρωτότυπο Κείμενο

The Epigenomics of Cancer

Peter A. Jones^{1,*} and Stephen B. Baylin^{2,*}

1. Department of Urology, Biochemistry, and Molecular Biology, USC/Norris Comprehensive Cancer Center, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA

2. Cancer Biology Program, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD 21231, USA

*Correspondence: jones_p@ccnt.usc.edu (P.A.J.), sbaylin@jhmi.edu (S.B.B.)

DOI 10.1016/j.cell.2007.01.029

Aberrant gene function and altered patterns of gene expression are key features of cancer. Growing evidence shows that acquired epigenetic abnormalities participate with genetic alterations to cause this dysregulation. Here, we review recent advances in understanding how epigenetic alterations participate in the earliest stages of neoplasia, including stem/precursor cell contributions, and discuss the growing implications of these advances for strategies to control cancer.

For decades, scientists have been engaged in dissecting the origins of human cancer, and the relative roles of genetic versus epigenetic abnormalities have been hotly debated. An explosion of data indicating the importance of epigenetic processes, especially those resulting in the silencing of key regulatory genes, has led to the realization that genetics and epigenetics cooperate at all stages of cancer development. Recent advances include the understanding that silencing is part of global epigenomic alterations in cancer, that pathways relevant to stem cell growth and differentiation become altered, and the approval of three drugs that target these defects in cancer patients.

Gene Silencing and Cancer

Epigenetics is defined as heritable changes in gene expression that are not accompanied by changes in DNA sequence. Gene silencing at the level of chromatin is necessary for the life of eukaryotic organisms and is particularly important in orchestrating key biological processes, including differentiation, imprinting, and silencing of large chromosomal domains such as the X chromosome, over the life span of female mammals. In many species, silencing can be initiated and maintained solely by processes involving the covalent modifications of histones and other chromatin components. Vertebrates, however, have taken advantage of the heritability of DNA cytosine methylation patterns to add another layer of control to these processes.

Like most biological processes, silencing can become dysregulated, resulting in the development of disease states. It can also result in the acquired inactivation of genes during normal aging. A key property of silencing is that it can spread over genomic regions in a progressive way, as perhaps best exemplified by position-effect variegation in *Drosophila*. It seems to involve the cooperation of multiple processes, including noncoding RNAs, covalent modifications of chromatin, physical alterations in nucleosomal positioning, and DNA methylation, among others.

It must be appreciated, as we will outline, that epigenetic abnormalities in cancer comprise a multitude of aberrations in virtually every component of chromatin involved in packaging the human genome. Since epigenetic silencing processes are mitotically heritable, they can play the same roles and undergo the same selective processes as genetic alterations in the development of a cancer. A principal tenet of Darwin's hypotheses for the evolution of species is that most germline mutations are deleterious, or of no functional significance; mutations give rise to a specific advantage selected for in an evolving population. These same selective concepts apply for epigenetic events, which can occur at a much more increased rate compared to mutations in somatic cells. Alterations in gene expression induced by epigenetic events, which give rise to a cellular growth advantage, are therefore selected for in the host organ, resulting in the progressive uncontrolled growth of the tumor. This does not mean that all silenced genes play direct roles, since it is becoming clear, as we will discuss later, that whole groups of genes may be inactivated as part of an abnormal "program." Epigenetic changes can collaborate with genetic changes to

cause the evolution of a cancer because they are mitotically heritable. The high degree of mitotic stability of silencing coupled with the progressive nature by which it is achieved makes pathological silencing of growth controlling and other genes an essential part of the development of a human cancer.

The Importance of Chromatin Remodeling

Much is now known about the importance of promoter cytosine methylation in CpG islands and gene silencing, and it has been established beyond doubt that such methylation is intimately involved in cancer development. As discussed later, many hundreds of genes may be inactivated in a single cancer by promoter methylation. In general, methylated CpG islands are not capable of the initiation of transcription unless the methylation signal can be overridden by alterations in factors that modulate chromatin, such as removal of methylated cytosine binding proteins (Bakker et al., 2002) or the deacetylase, SIRT1 (Pruitt et al., 2006).

The driving force in DNA methylation research, particularly as it relates to cancer, has, until now, been particularly focused on CpG island promoter methylation. However, it remains true that about 40% of human genes do not contain bona fide CpG islands in their promoters (Takai and Jones, 2002). The reason for the focus on islands is because of the demonstrable ability of CpG-island promoter methylation to permanently silence genes both physiologically and pathologically in mammalian cells. The role of methylation in non-CpG island promoters has been largely overlooked because the mechanistic links have not been so well demonstrated. Recent work has shown strong correlations between tissue-specific expression and methylation of non-CpG islands, including, for example, the maspin gene (Futscher et al., 2002). Maspin has a CpG rich promoter that does not meet established criteria for a CpG island (Takai and Jones, 2002). There are other examples of genes, such as the MAGE gene family, that are commonly upregulated by epigenetic therapy in which the promoters do not satisfy recognized criteria for “islandness.” Indeed, recent DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20, and 22 has shown that 17% of 873 analyzed genes are differentially methylated and that about a third of these show inverse correlations between methylation and transcription (Eckhardt et al., 2006). While it has not been rigorously established that cytosine methylation in such promoters causally blocks transcription, it is also true that this possibility has not been

excluded. There is clearly room for more work on the CpG poor genes in which cytosine methylation could also play a role in normal development as well as in cancer.

The importance of DNA methylation in cancer has been established (Jones and Baylin, 2002; Jones and Laird, 1999), and the focus in the field is changing to include the mechanisms by which other chromatin modifications play a role in cancer development (Figure 1). Foremost among these are the covalent modifications of histones that can control gene activity. For example, histone deacetylation and methylation of specific lysine residues such as lysine 9 in histone H3 or lysine 27 in histone H3 clearly participate in the silencing of genes (Jenuwein, 2006; see also the Review by B. Li et al., page 707 in this issue).

A key link between these covalent histone modifications and DNA methylation was established by the pioneering experiments of Nan et al. (1998) and Jones et al. (1998) who showed that cytosine methylation could attract methylated DNA binding proteins and histone deacetylases to methylated CpG islands during chromatin compaction and gene silencing. More recently, however, the link between covalent histone modifications and nucleosomal remodeling is increasingly being explored. Zhang et al. (1999) showed that DNA methylation binding protein (MBD2) interacts with the nucleosomal remodeling complex (NuRD) and directs the complex to methylate DNA.

Harikrishnan et al. (2005) showed that Brahma (Brm), which is a catalytic component of the SWI/SNF chromatin-remodeling complex, associates with the methylated DNA binding protein MeCP2. These experiments provide a potential link between DNA methylation and chromatin silencing. Very recent studies have shown that covalent modifications of histones couple these processes with chromatin remodeling by ATP-dependent remodeling machines (Li et al., 2006; Wysocka et al., 2006). This has led to the realization that the three processes of DNA cytosine methylation, histone modification, and nucleosomal remodeling are intimately linked and that alterations in these processes result in the permanent silencing of cancer-relevant genes (Figure 1).

The fact that nucleosomal remodeling is a key component to the epigenetic silencing in cancer has been known for some time. It has been directly shown that mutations in the SWI/SNF complex play causative roles in the development of certain kinds of human cancer. Mutations in the SNF5 gene stimulate cell-cycle progression and cooperate with p53 loss in oncogenic transformation, and they are also associated with inactivation of the p21 and p16 pathways (Chai et al., 2005; Roberts and Orkin, 2004). Once again, these changes may in fact be quite extensive in the epigenome.

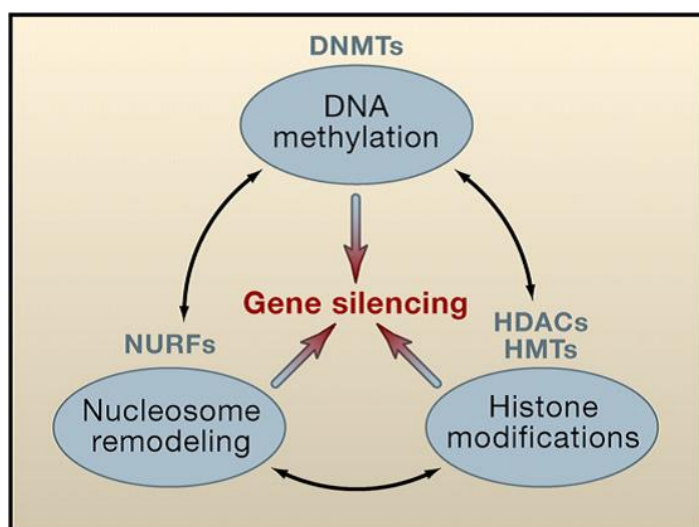


Figure 1. Gene Silencing in Normal Cells

Heritable gene silencing involves, among other processes, the interplay between DNA methylation, histone covalent modifications, and nucleosomal remodeling. Some of the enzymes that contribute to these modifications include DNA methyltransferase (DNMTs), histone deacetylases (HDACs), histone methyltransferases (HMTs), and complex nucleosomal remodeling factors (NURFs). The interplay between these processes establishes a heritable repressive state at the start site of genes resulting in gene silencing. Physiologically, silencing is critical for development and differentiation. Pathologically, silencing leads to diseases such as cancer. Recent evidence suggests global changes in all three processes in cancer, perhaps reflecting their interrelationships.

Global Changes in the Cancer Epigenome

The occurrence of localized changes in chromatin structure at transcriptional start sites has been well appreciated; however, it is now emerging that the alterations are

genome wide. Indeed, early studies pointed to an overall decrease in the 5-methylcytosine content of cancer genomes (Feinberg and Tycko, 2004; Riggs and Jones, 1983). The hypermethylation consistently observed in CpG islands therefore represents a change in 5-methylcytosine distribution across the genome rather than an overall increase in the total amount of methylation. Interestingly, it has recently been found that large stretches of DNA can become abnormally methylated in cancer (Frigola et al., 2006).

The changes in CpG-island methylation in single tumors can involve a group of loci and has been hypothesized to constitute a distinct phenotype, first proposed by Toyota et al. (1999) as the “CpG island methylator phenotype” or CIMP. The existence of CIMP has been challenged (Yamashita et al., 2003), but recent studies by Weisenberger et al. (2006) showing that a subset of CpG islands is coordinately methylated in tumors argues, in our opinion, for the reality of such a phenotype. As will be discussed later, it is intriguing that many of these CIMP loci are targets for polycomb group proteins (Widschwendter et al., 2007).

Surprising results have also been obtained with respect to genome-wide changes in histone modifications. Loss of acetylation at lysine 16 and trimethylation at lysine 20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer (Fraga et al., 2005), and global histone modification patterns predict the risk of prostate cancer recurrence (Seligson et al., 2005). Other evidence for global changes being involved in carcinogenesis come from studies in the polycomb group gene family, which is highly conserved throughout evolution (Valk-Lingbeek et al., 2004). The polycomb repressor complex 2 (PRC2) is involved in the initiation of silencing and contains histone methyltransferases that can methylate histone H3 lysine 9 and 27, which are marks of silenced chromatin. The significance of these findings will be discussed later. The polycomb gene BMI1, a component of PRC1, is overexpressed in several human cancers so that it might be expected that aberrations in this system would give rise to global alterations in gene silencing in cancer (Valk-Lingbeek et al., 2004).

It is well known that certain transcription factors such as c-Myc do not bind to their recognition sequences in the methylated condition, suggesting that CpG methylation

may affect the ability of Myc to bind to multiple sites within the genome. Given that Myc can influence chromatin structure (Knoepfler et al., 2006), it is certainly plausible that inappropriate methylation of its recognition sites could have profound implications on the cancer epigenome. Perhaps more attention should be paid in the future to methylation of such genomic regions.

Given the linkage between processes that regulate epigenetic silencing, it should not be surprising that such changes are observed on a genome-wide scale (Figure 1).

For example, DNA methylation and histone acetylation are known to be intimately linked, so that global hypomethylation might be expected to lead to global alterations in the level of histone acetylation and vice versa. These rapidly emerging data strongly indicate that the entire epigenome is fundamentally disturbed in cancer development. While the focus on research until recently has been on silencing, more attention is now being paid to the possibility that these genome-wide changes in the structure of the epigenome can lead to the genomic instability, that is a hallmark of cancer (Cadieux et al., 2006).

Aberrant Gene Silencing during Early Neoplastic Progression

A key to understanding the contributions of aberrant epigenetic gene silencing to cancer has been to consider these in the context of their timing in cancer progression just as has been done for genetic changes. Recent reviews (Baylin and Ohm, 2006; Feinberg et al., 2006) have emphasized that epigenetic abnormalities might play a seminal role in the earliest steps in cancer initiation. Abnormal gene imprinting and/or silencing may help push the early aberrant clonal expansion of cells, providing a “substrate” for risk of subsequent genetic and epigenetic alterations that further foster tumor progression (Baylin and Ohm, 2006; Feinberg et al., 2006). This concept is shown for colon cancer in Figure 2, in which risk factors for common cancers such as aging (Sharpless and DePinho, 2005) and inflammation (Coussens and Werb, 2002; Lu et al., 2006; Nelson et al., 2004) are depicted as causing such expansions in either normal colon epithelial stem cells or precursor cells derived from them. A series of genes, all documented to exhibit DNA hypermethylation in preinvasive stages of colon and other cancers, but which are rarely mutated in such cancers, are shown and referred to as “epigenetic gatekeepers.” In other words, the normal epigenetic modulation of these genes allows them to prevent stem/precursor cells

from becoming immortalized and acquiring infinite cell renewal capacity during periods of chronic stresses and renewal pressures on cell systems. It also allows these genes to be activated, as needed, when stem/precursor cells differentiate. The inappropriate silencing of these genes blocks their activation and allows for abnormal survival and clonal expansion and prevents differentiation. Depicted also are genes such as in APC or b-catenin involved as genetic gatekeepers for colon cancer, since mutations foster abnormal activation of the developmental Wnt pathway, which plays a canonical role in driving colon tumorigenesis throughout the life history of these tumors. In the paradigm shown, broaching of the epigenetic gatekeeper steps allows cell expansion and time for the genetic gatekeeper mutations to appear and even to undergo selection because the cells are now “addicted” to Wnt pathway activation (Baylin and Ohm, 2006).

How might loss of function for the epigenetic gatekeeper genes actually foster early abnormal clonal expansion? As shown in Figure 2, Wnt pathway activation may be a striking example where epigenetic events can play important roles. First, APC, the classically mutated genetic gatekeeper gene in colon cancer leading to Wnt pathway activation (Kinzler and Vogelstein, 1996), can be inactivated in sporadic tumors both by such mutations, or, occasionally, epigenetic gene silencing (Esteller et al., 2000) (Figure 2). Also, methylation on one allele can also serve as a “second hit” for gene inactivation when paired with mutations on the opposite allele (Esteller et al., 2001). Second, four members of a family of genes, the SFRPs, which encode proteins that antagonize the action of the Wnt ligand at the cell membrane, can be hypermethylated simultaneously in the majority of preinvasive lesions for colon cancer (Suzuki et al., 2004). This silencing can foster increased Wnt pathway signaling, which may precede and addict cells toward evolving later mutations in the downstream pathway genes, APC or b-catenin, that further activate Wnt signaling to foster colon tumorigenesis (Baylin and Ohm, 2006).

The tumor suppressor gene, p16ink4A, is one of the most common, and earliest, epigenetically mediated losses of tumor suppressor function events in human cancer. This silencing begins in subsets of preinvasive stages of breast, colon, lung, and other cancers (Belinsky et al., 1998; McDermott et al., 2006; Reynolds et al., 2006). Recent studies of knockout mice have revealed that germline loss of this gene increases stem

cell life span (Janzen et al., 2006; Krishnamurthy et al., 2006; Molofsky et al., 2006), consistent with a proposed role in tumorigenesis for facilitating early abnormal clonal expansion of cells at risk for cancer. Indeed, loss of this gene is permissive for allowing such expanding cells to develop genomic instability (Foster et al., 1998; Kiyono et al., 1998) and further epigenetic gene-silencing events (Reynolds et al., 2006).

The GATA-4 and -5 transcription factor genes are important for both embryonic gastrointestinal epithelial development and for maturation in adults (Gao et al., 1998; Laverriere et al., 1994; Molkentin et al., 1997) and are epigenetically silenced in virtually half of all of the preinvasive and invasive lesions for colon cancer (Akiyama et al., 2003). This can then impede differentiation and foster precursor cell expansion.

Finally, an intriguing abnormal survival circuit regulated by epigenetic gene silencing concerns upregulation of the survival protein, SIRT1, via loss of the transcription factor HIC1, which is DNA hypermethylated in early preinvasive lesions for colon tumorigenesis and many other common cancers (Baylin and Ohm, 2006). HIC1, a transcriptional repressor complexed with SIRT1, can downmodulate SIRT1 promoter activity (Chen et al., 2005). The loss of HIC1 function potentially sets off a network of survival events, which are detailed later below (Figure 3).

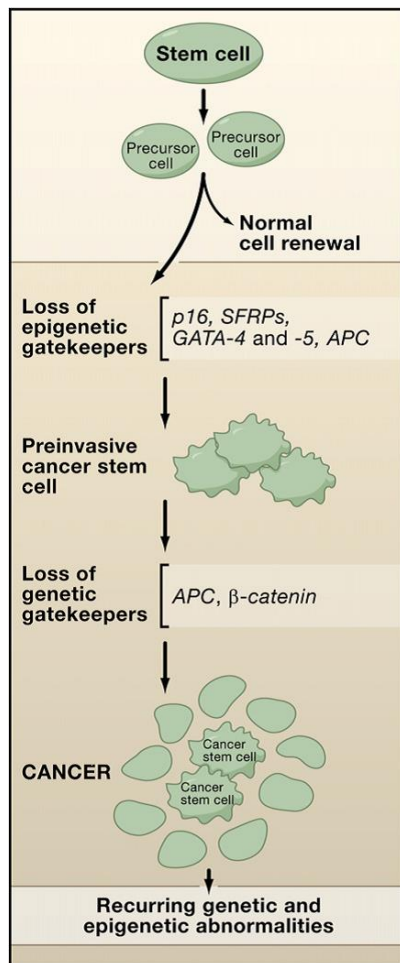


Figure 2. An “Epigenetic Gatekeeper” Prevents Early Tumor Progression

Epigenetic silencing of genes *p16*, *SFRPs*, *GATA-4* and *-5*, and *APC* (red X) in stem/precursor cells of adult cell-renewal systems may serve to abnormally lock these cells into stem-like states that foster abnormal clonal expansion. These genes are termed “epigenetic gatekeepers” because their normal epigenetic pattern of expression should allow them to be activated during stem/precursor cell differentiation as needed to properly control adult cell renewal. The repertoire of abnormal gene silencing then allows abnormal survival of the cells in the setting of chronic stress, such as inflammation (see Figure 3). The resulting preinvasive stem cells become “addicted” to the survival pathways involved so that selection for mutations in genetic gatekeeper genes provide an even stronger stimulus for further tumor progression. The bulk of the resulting tumor is composed of a subpopulation of cancer stem cells and neoplastic progeny.

Cancer Gene Silencing Versus Genetic Mutations

How does loss of function of cancer genes via epigenetic silencing resemble, or differ from, genetically mediated losses of gene function? Gene mutations in a single tumor are seldom multiple in a given cell pathway, since selection for one hit appears sufficient to produce full pathway disruption (Hanahan and Weinberg, 2000). Certainly, this can sometimes also be the case for gene silencing as found for classic tumor suppressor genes. Thus, in the cyclin D-Rb pathway, silencing of p16 does not appear in tumors in which the Rb gene is mutated, since both events powerfully disrupt cell-cycle control (Jones and Baylin, 2002). Similarly, mutations in the VHL gene, seminal for renal cancer pathogenesis, occur in 60% of tumors, while the gene is DNA hypermethylated in another 20% (Jones and Baylin, 2002). Also, mutations and epigenetic silencing of E-cadherin are mutually exclusive in the lobular and ductal forms of breast cancer, respectively (Graff et al., 1995).

Despite the above similarities between genetic and epigenetic gene loss of function in cancer, there is an important emerging theme that, unlike for mutations, multiple epigenetic events may frequently affect a single-cell pathway (Figure 3). These changes may function as networks in which multiple genes are not only affected within a pathway but can generate alterations of other key signaling pathways and even involve epigenetic events that cause other epigenetic events. Thus, these epigenetic abnormalities form a more nuanced, integrated disruption of pathways than do gene mutations to foster tumorigenesis (Figure 3). A first example is the previously mentioned silencing of the four SFRP genes and their interactions with Wnt pathway gene mutations. A second is the silencing of p16^{ink4A}, which, in addition to disrupting the cyclin D-Rb cell-cycle control pathway, may foster recruitment of silencing complexes through other means and cause abnormal DNA methylation to the promoter of a HOX gene (Reynolds et al., 2006) (Figure 3). It may be that this loss of transcriptional activation of the downstream genes renders them susceptible to heritable silencing through adoption of the types of repressive promoter chromatin, which will be revisited below.

Perhaps one of the most complex series of events for networks of epigenetic abnormalities in cancers involves the loss of HIC1 function and the resultant potential survival events (Figure 2). As recently reviewed (Baylin and Ohm, 2006), the

increases in SIRT1 may prolong cell survival through multiple mechanisms, including downmodulation of p53 function through deacetylation of this target protein. In addition, through mechanisms including deacetylation of the histone residue, H4K16, the yeast SIRT1 ortholog, Sir2, is an important participant in gene silencing (Guarente, 2000; Kimura et al., 2002; Suka et al., 2002). It appears that this is also the case in humans, including those genes that are DNA hypermethylated and silenced in cancer (Pruitt et al., 2006). Thus, increases in SIRT1 appear important for silencing of genes including the SFRPs, where the loss can upregulate the Wnt pathway, again facilitating cell survival in tumors such as colon (Figure 2). Finally, HIC1 itself has been shown to normally sequester, in the nucleus, transcription factors that drive the Wnt pathway. Thus, loss can free these for increased Wnt pathway function (Valenta et al., 2006).

It is then apparent that from the earliest stages of neoplastic development, epigenetic changes can, just as for gene mutations, perturb multiple key pathways in ways that foster cancer risk and evolution. As more and more cancer genes are discovered, which are functionally altered via epigenetic mechanisms, these pathways, and the links between them, will undoubtedly be even further appreciated.

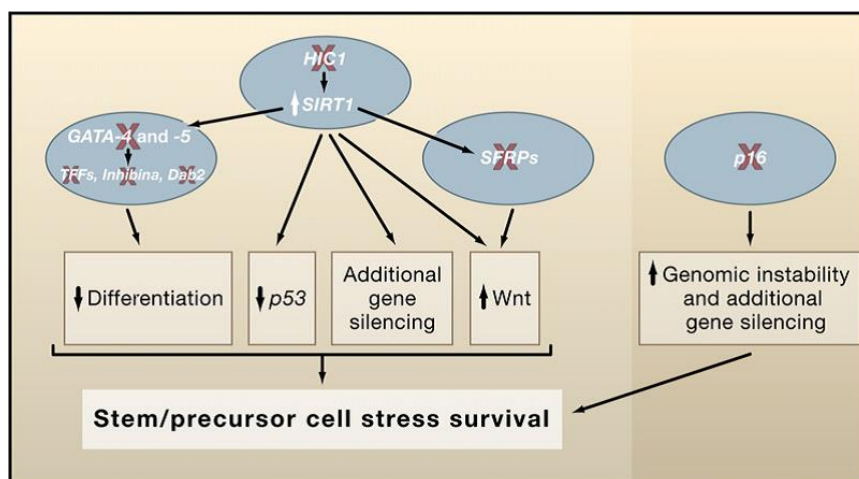


Figure 3. Networks of Gene-Silencing Events

Such networks help to foster early and later steps during neoplastic progression. Examples of early gene silencing (red X) occur at multiple points in key tumor control pathways to allow abnormal cell survival after stress and early clonal expansion. These epigenetic events are shown as provoking disruptive

crosstalk between the pathways facilitating this expansion. Examples of gene-silencing events that foster subsequent silencing events (green arrows linking SIRT1 to silencing of GATA-4 and -5 and SFRPs) are depicted.

Μεταφραστικός σχολιασμός

Εισαγωγή

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελείται από τη μετάφραση του αποσπάσματος ενός άρθρου που αναφέρεται στους τρόπους, με τους οποίους η επιστήμη της επιγονιδιωματικής σχετίζεται με την ανάπτυξη του καρκίνου στον άνθρωπο, καθώς και από το γλωσσάρι που περιλαμβάνει την καταγραφή και την απόδοση των τεχνικών όρων που εντοπίστηκαν στο κείμενο. Στο κείμενο γίνεται λόγος για τον ρόλο των επιγενετικών και γενετικών μεταβολών στα αρχικά στάδια της νεοπλασίας και για τις θεραπείες που προτείνονται για τον έλεγχο του καρκίνου. Πρόκειται για ένα θέμα που έχει απασχολήσει τον ιατρικό κλάδο παγκοσμίως εδώ και πολλά χρόνια, καθώς ο καρκίνος αποτελεί μια από τις πιο συχνές και θανατηφόρες νόσους που υπάρχουν, όμως οι επιστήμονες δεν έχουν καταφέρει να βρουν αποτελεσματικές θεραπείες για όλους τους τύπους καρκίνου. Επομένως, αποτελεί ένα καίριο ζήτημα, διότι θεωρείται μια σύγχρονη ασθένεια που ταλανίζει την ανθρωπότητα σε όλη την υφήλιο και παρουσιάζει ταχείς ρυθμούς ανάπτυξης, καθιστώντας το μια κύρια προτεραιότητα για τον υγειονομικό τομέα.

Επικοινωνιακό πλαίσιο

Το προς μετάφραση κείμενο κατατάσσεται στον κλάδο της ιατρικής μετάφρασης με γλώσσα-πηγή την αγγλική γλώσσα και γλώσσα-στόχο την ελληνική. Ωστόσο, η ιατρική μετάφραση δεν καλύπτει μόνο έναν τομέα, αλλά ένα ευρύ φάσμα εξειδικευμένων τομέων και κλάδων, όπως η βιοχημεία, η οδοντιατρική, η δερματολογία κλπ. Το παρόν κείμενο εντάσσεται στην τομέα της επιγονιδιωματικής που αποτελεί μέρος της γενετικής και μελετά τις επιγενετικές τροποποιήσεις του γενετικού υλικού ενός κυττάρου, γνωστό ως επιγονιδίωμα. Η επιγονιδιωματική αποτελεί ένα ανερχόμενο πεδίο έρευνας της ιατρικής που εστιάζει στις χημικές τροποποιήσεις του DNA που επηρεάζουν την γονιδιακή δραστηριότητα και έκφραση και στοχεύει στην ανίχνευση θεραπειών για την καταπολέμηση μιας ασθένειας.

Πομπός του κειμένου-πηγή είναι οι συγγραφείς του άρθρου, ονομαστικά οι Peter A. Jones Stephen και B. Baylin, οι οποίοι ασχολούνται με την κυτταρική βιολογία και την έρευνα της επιγενετικής και της γενετικής στα καρκινικά κύτταρα. Επίσης τους δέκτες του κειμένου αποτελούν οι αναγνώστες του άρθρου που κατέχουν την αγγλική γλώσσα, ανήκουν στον ιατρικό κλάδο και επιθυμούν να ενημερωθούν για τις εξελίξεις στον τομέα της γενετικής αναφορικά με τον καρκίνο. Όπως προαναφέρθηκε, οι συγγραφείς αποσκοπούν να ερευνήσουν τι πυροδοτεί την ανάπτυξη και την εξάπλωση του καρκίνου στον άνθρωπο, ποια είναι η συμβολή των κυττάρων και με ποιες στρατηγικές θα περιοριστεί ο καρκίνος. Επομένως, το μήνυμα που θέλει να απευθύνει ο πομπός στον δέκτη αφορά την ενημέρωση σχετικά με τις πρόσφατες έρευνες στην ανάπτυξη του καρκίνου.

Το άρθρο εκδόθηκε στις 23 Φεβρουαρίου του 2007 και αποτελεί τον τόμο 128, τεύχος 4 του ηλεκτρονικού περιοδικού με τίτλο Cell, το οποίο δημοσιεύει ερευνητικά άρθρα σχετικά με τις πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της βιολογίας. Δεν πρόκειται επομένως για ένα πρόσφατο άρθρο, ωστόσο το ζήτημα του καρκίνου είναι ένα θέμα που βρίσκεται στην επικαιρότητα και απασχολεί ένα ευρύ αναγνωστικό κοινό. Τέλος, όσον αφορά το επικοινωνιακό πλαίσιο του κειμένου-στόχου το πομπός παραμένει ο ίδιος, ενώ οι δέκτες είναι πλέον οι αναγνώστες που κατέχουν την ελληνική γλώσσα και ανήκουν στον ιατρικό κλάδο.

Είδος και λειτουργίες κειμένου

Κατά τη μετάφραση ενός κειμένου είναι σημαντικό να προσδιοριστεί το είδος του, καθώς αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την κατανόηση της δομής και της λειτουργίας του κειμένου. Η γερμανίδα μεταφρασεολόγος Katharina Reiss διέκρινε τα κειμενικά είδη σε τρεις κατηγορίες με βάση την κατηγοριοποίηση του Karl Bühler για τις τρεις λειτουργίες του γλωσσικού σημείου (απεικόνιση, έκκληση και έκφραση) και τις διαστάσεις της γλώσσας (λογική, διαλογική, αισθητική). Επομένως, τα προς μετάφραση κείμενα διακρίνονται σε εκφραστικά, προτρεπτικά και πληροφοριακά. Το εν λόγω κείμενο αποτελεί ένα πληροφοριακό κείμενο, διότι σκοπός του είναι η ενημέρωση σχετικά με τις τελευταίες εξελίξεις στον τομέα της επιγονιδιωματικής. Πρόκειται λοιπόν για ένα κείμενο που στοχεύει στην αναπαραγωγή των δεδομένων

μιας έρευνας, στο οποίο η γλώσσα χρησιμοποιείται ως ένα επικοινωνιακό μέσο για να απευθυνθεί ο πομπός στους δέκτες. Τέλος, το είδος του κειμένου είναι τόσο σημαντικό για την μεταφραστική διαδικασία που, όπως σημειώνει η Reiss, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη γενική μεταφραστική μέθοδο (Reiss 1981/2000, σελ. 166).

Όσον αφορά τις λειτουργίες του κειμένου η επικρατέστερη είναι η αναφορική, η οποία ταυτίζεται με την ακριβή και σαφή απόδοση του περιεχομένου του κειμένου. Συγκεκριμένα, ο πομπός απευθύνεται στη λογική του δέκτη και υπάρχει μια λογική σύνδεση των νοημάτων. Ο λόγος χαρακτηρίζεται αντικειμενικός και το ύφος σοβαρό, ενώ η πραγματικότητα παρουσιάζεται με αντικειμενικό τρόπο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το προς μετάφραση κείμενο πραγματεύεται την ανάπτυξη του καρκίνου, η οποία αναλύεται λεπτομερώς μέσα από την έρευνα των επιστημόνων με βάση την επιστήμη της επιγονιδιωματικής.

Η θεωρία του σκοπού στη μετάφραση

Η θεωρία του σκοπού ορίζει πως ο σκοπός του κειμένου-στόχου είναι αυτός που καθορίζει τη μεταφραστική μέθοδο (Vermeer, 1978). Ο σκοπός λοιπόν υποδεικνύει τον χρόνο πρόσληψης, τους παραλήπτες, το μέσο και τον λόγο δημιουργίας του κειμένου. Μια μετάφραση αποτελεί ένα σύνολο πληροφοριών από τη γλώσσα-στόχο και πολιτισμό προς τη γλώσσα-πηγή και πολιτισμό, μια ανταλλαγή πληροφοριών. Σύμφωνα με τη θεωρία του σκοπού, ο ρόλος του δημιουργού του κειμένου-πηγή, του μεταφραστή και του αποδέκτη είναι καθοριστικός για την επιλογή των μεταφραστικών μεθόδων και στρατηγικών. Εξίσου σημαντικό είναι να προσδιοριστεί για ποιο σκοπό και που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί το κείμενο-στόχος.

Συνεπώς, σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν, οι παραλήπτες του κειμένου-πηγή είναι όσοι κατέχουν την αγγλική γλώσσα και επιθυμούν να ενημερωθούν για το εν λόγω ζήτημα, το μέσο μετάδοσης είναι ο γραπτός λόγος, ο χρόνος πρόσληψης είναι η ημερομηνία, κατά την οποία δημοσιεύτηκε το άρθρο (23 Φεβρουαρίου 2007) και ο λόγος δημιουργίας του κειμένου αφορά την πληροφόρηση του αναγνωστικού κοινού.

Μεταφραστική διαδικασία

Το προς μετάφραση κείμενο, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί ένα επιστημονικό κείμενο και κατατάσσεται στον τομέα της επιγονιδιωματικής, μιας επιστήμης με μεγάλο αντίκτυπο στη ζωή των ανθρώπων, καθώς συνδέει τις επιστήμες ζωής με τις θεραπείες που αναπτύσσονται για την καταπολέμηση των ασθενειών. Η μετάφραση λοιπόν τέτοιου είδους κειμένων είναι σημαντική, διότι οι επιστήμες ζωής αναπτύσσονται ραγδαία και η παραγωγή νέων όρων είναι αναγκαία για την προσαρμογή των νέων επιστημονικών δεδομένων στην ελληνική γλώσσα. Ωστόσο, παρατηρείται ένας περιορισμένος αριθμός μεταφράσεων στον τομέα της επιγονιδιωματικής, διότι η μετάφραση των κειμένων αποτελεί μια δύσκολη και απαιτητική διαδικασία. Αυτό συμβαίνει, επειδή η μετάφραση των ιατρικών κειμένων πρέπει να αποδίδεται με απόλυτη σαφήνεια και ακρίβεια, διότι ελλοχεύει κίνδυνος δημιουργίας παρερμηνειών που μπορούν να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα στην επικοινωνία. Επομένως, είναι σημαντικό να γίνει με μια συγκεκριμένη μέθοδο η μεταφραστική διαδικασία, ώστε να θεωρηθεί μια μετάφραση επιτυχημένη.

Παρακάτω θα γίνει λόγος για τα βήματα που ακολούθησα για τη μετάφραση του εν λόγω κειμένου. Αρχικά, πραγματοποίησα μια πραγματολογική έρευνα σχετικά με θέμα, ώστε να γίνει κατανοητό το περιεχόμενο του κειμένου. Ωστόσο, εφόσον πρόκειται για ένα ιατρικό άρθρο, υπήρχαν ποικίλοι ιατρικοί όροι, οι οποίοι ήταν δυσνόητοι, επομένως το δεύτερο βήμα αφορούσε την σύνταξη ενός γλωσσάριου με την αποδεκτίωση των όρων του κειμένου, με στόχο την αποσαφήνισή τους. Η απόπειρα απόδοσης των αποδεκτιωμένων όρων πραγματοποιήθηκε μέσω της έρευνας σε έντυπες και ηλεκτρονικές κυρίως πηγές, αφού βεβαιώθηκα πρώτα για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους. Ιδιαίτερα σημαντικός ήταν και ο έλεγχος σχετικά με τον συγγραφέα του κειμένου, τη βιβλιογραφία και την προέλευση της ιστοσελίδας, καθώς υποδεικνύουν την ποιότητα των πληροφοριών.

Έπειτα προχώρησα στην τεκμηρίωση των αποδόσεων, εντοπίζοντας τους όρους σε επιστημονικά άρθρα για να βεβαιωθώ για την απόδοσή τους. Το επόμενο βήμα αφορά την πρώτη απόπειρα απόδοσης των όρων στην ελληνική γλώσσα με βάση το

γλωσσάρι που συντάχθηκε πρωτύτερα. Ωστόσο, προέκυψαν ορισμένα προβλήματα κατά τη μεταφραστική διαδικασία, τα οποία θα αναλυθούν παρακάτω, καθώς και οι μέθοδοι επίλυσής τους. Τέλος, μετά την επίλυση και την αποσαφήνιση των προβλημάτων, ακολούθησε η πλήρης κατανόηση του κειμένου και η ολοκλήρωση της μετάφρασης.

Οι κατηγορίες των μεταφραστικών προβλημάτων

Κατά τη μεταφραστική διαδικασία ο μεταφραστής συναντά πολλούς παράγοντες που δυσχεραίνουν το έργο του. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η γλώσσα είναι μεταβαλλόμενη και δέχεται επιρροές από την κοινωνική και πολιτισμική κατάσταση μιας χώρας. Ο στόχος του μεταφραστή λοιπόν έγκειται στην δημιουργία μιας μετάφρασης όσο το δυνατόν πιο ισοδύναμης με το πρωτότυπο κείμενο. Η ισοδυναμία αυτή αναφέρεται στη λειτουργική και νοηματική ισοδυναμία ανάμεσα σε δυο κείμενα, καθώς το μετάφρασμα θα πρέπει να αποπνέει την ίδια αίσθηση με το πρωτότυπο.

Σύμφωνα με τη Nord τα μεταφραστικά προβλήματα είναι αντικειμενικά και αφορούν τα προβλήματα που πρέπει να επιλυθούν, ώστε να θεωρηθεί το κείμενο-στόχος λειτουργικό. Με αυτό τον τρόπο διακρίνει τα προβλήματα σε τέσσερις κατηγορίες: σε πραγματολογικά, πολιτισμικά, γλωσσικά και ιδιάζοντα προβλήματα. Η Nord θεωρεί πως η επίλυση των μεταφραστικών προβλημάτων θα πρέπει να ξεκινάει από την πραγματολογική μακροδομή προς τα κάτω στο πολιτισμικό επίπεδο και πιο κάτω στο γλωσσικό επίπεδο (Nord, 2014). Πρόκειται για μια διαδικασία που ονομάζεται «από πάνω προς τα κάτω» («διαδικασία top-down»). Στις επόμενες παραγράφους θα αναλυθούν τα προβλήματα αυτά με βάση το προς μετάφραση κείμενο.

Πραγματολογικά προβλήματα

Ως πραγματολογικά προβλήματα ορίζονται τα προβλήματα που προκύπτουν από τις διαφορές του επικοινωνιακού πλαισίου ανάμεσα στο κείμενο-πηγή και το κείμενο-στόχος (Nord, 2014: 148). Θεωρείται η πιο σημαντική κατηγορία των μεταφραστικών προβλημάτων και αφορά τα δομικά χαρακτηριστικά ενός κειμένου.

Η λειτουργία του κειμένου είναι αναφορική και ταυτίζεται στα δυο κείμενα, αφού σχετίζεται με την ενημέρωση ενός επιστημονικού θέματος, όμως παρατηρείται χρονική απόκλιση. Το κείμενο-πηγή δημοσιεύτηκε το 2007, ενώ το κείμενο-στόχος δημιουργήθηκε πρόσφατα, κάτι το οποίο ενδέχεται να δημιουργήσει σύγχυση στο αναγνωστικό κοινό που επιθυμεί να ενημερωθεί σχετικά με τις πρόσφατες εξελίξεις, καθώς είναι πιθανόν νέες έρευνες σχετικά με την επιγονιδιωματική επιστήμη στον καρκίνο να προσφέρουν επιπρόσθετες πληροφορίες που δεν παρέχονται από το πρωτότυπο κείμενο. Άλλωστε χαρακτηριστικό της σύγχρονης ιατρικής είναι η ραγδαία ανάπτυξη της και η εισαγωγή νέων δεδομένων σε καθημερινή βάση. Παρόλα αυτά, στο κείμενο-στόχος διατηρήθηκαν οι χρόνοι σύνταξης του κειμένου-πηγή, ώστε να υπάρχει αμεσότητα.

Η γλώσσα του κειμένου αφετηρίας είναι επίσημη και αναφορική, καθώς πρόκειται για γραπτό λόγο και το ύφος απρόσωπο και αντικειμενικό, τα οποία διατηρήθηκαν στο κείμενο-στόχος. Με λίγα λόγια, δεν παρατηρήθηκαν αποκλίσεις όσον αφορά τη μορφολογία και τη δομή, καθώς αποτελούν χαρακτηριστικά που δεν χρειάστηκε να προσαρμοστούν για να ανταποκριθούν στις ανάγκες του κειμένου.

Πολιτισμικά προβλήματα

Τα πολιτισμικά προβλήματα αφορούν τις διαφορές ανάμεσα στις νόρμες και τις συμβάσεις μεταξύ των δυο εμπλεκόμενων πολιτισμών (Nord, 2014: 149). Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει εξειδικευμένους όρους, των οποίων η απόδοση έχει παγιωθεί στην αγγλική γλώσσα, όμως στην ελληνική είναι δυσνόητες και γι αυτό τον λόγο απαιτείται η περιγραφική απόδοση τους ή η ανάλυση του περιεχομένου τους. Οι περιγραφικές αποδόσεις της ορολογίας είναι συχνές στα ιατρικά κείμενα, διότι είναι εμφανές πως διαθέτουν έναν επεξηγηματικό χαρακτήρα. Παραδείγματος χάριν, οι όροι «p53», «ortholog» και «Brahma» (Brm) είναι κατανοητοί από το εξειδικευμένο κοινό που κατέχει την αγγλική, ωστόσο στην ελληνική γλώσσα θα ήταν προτιμότερη η επεξήγησή τους για την πλήρη απόδοση του νοήματός τους. Επομένως, αποδόθηκαν ως «πρωτεΐνη p53», «ορθόλογο γονίδιο» και «γονίδιο Brm» αντίστοιχα. Όσον αφορά τον όρο «islandness», προτιμήθηκε η ανάλυση του όρου, ήτοι η απόδοσή του περιφραστικά, ώστε να γίνει κατανοητή η σημασία του, καθώς ήταν

αδύνατον να αποδοθεί ο όρος μονολεκτικά. Ο όρος «islandness» αναφέρεται στον όρο «promoters» («υποκινητές») και υποδεικνύει μια ιδιότητά τους, γι αυτό τον λόγο αποδόθηκε ως «ιδιότητες των νησίδων CpG».

Στην κατηγορία των πολιτισμικών προβλημάτων εντάσσεται και η αμιγής διατήρηση του πρωτότυπου όρου με την διευκρίνησή του κατά την απόδοση, ώστε να υπάρχει βεβαιότητα ως προς την αποδεκτότητα του αποτελέσματος. Για παράδειγμα στους όρους «polycomb repressor complex 2 (PRC2)» και «nucleosomal remodeling complex (NuRD)» αποδόθηκε ο όρος «complex» (σύμπλεγμα) και διατηρήθηκαν τα ακρώνυμα «PRC2» και «NuRD» αντίστοιχα, καθώς εντοπίζονται με αυτή την απόδοση στα ελληνικά επιστημονικά άρθρα. Η απόδοση τους λοιπόν έγινε με γνώμονα τα ιατρικά άρθρα, στα οποία αποδίδονται ως «σύμπλοκο PRC2» και «σύμπλοκο NuRD».

Γλωσσικά προβλήματα

Τα γλωσσικά προβλήματα προκύπτουν από τις διαφορές στο λεξιλόγιο, τη σύνταξη και τα υπερτεμαχικά στοιχεία ανάμεσα σε δυο γλώσσες (Nord, 2014: 150). Όσον αφορά τον τομέα της ιατρικής ορολογίας, είναι γνωστό πως η πλειονότητα των όρων προέρχεται από την ελληνική γλώσσα. Αυτό φαίνεται να δημιουργεί την εντύπωση πως η μεταφραστική διαδικασία είναι απλούστερη, όμως στην πραγματικότητα δημιουργεί δυσκολίες στην εύρεση της ορθής απόδοσης των όρων. Ο κλάδος της ιατρικής μετάφρασης άλλωστε χαρακτηρίζεται από διάφορες ιδιαιτερότητες, οι οποίες θα παρατεθούν αναλυτικά παρακάτω.

Αρχικά, οι περισσότεροι ιατρικοί όροι κατατάσσονται στην κατηγορία των σύμπλοκων πολυλεκτικών όρων δευτερογενούς δημιουργίας (Κεραμίδας, 2015: 101). Για την απόδοση των πολυλεκτικών όρων χρησιμοποιήθηκαν δυο μηχανισμοί, ήτοι η χρήση της γενικής πτώσης και η επεξηγηματική απόδοση που αναλύθηκε παραπάνω. Ο πιο συχνός μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε κατά τη μεταφραστική διαδικασία αφορά τη χρήση της γενικής πτώσης. Εύγλωττα παραδείγματα αποτελούν οι όροι «host organ», «cytosine methylation» και «lung cancer», οι οποίοι αποδόθηκαν ως

«όργανο του ξενιστή», «μεθυλίωση της κυτοσίνης» και «καρκίνος του πνεύμονα» αντίστοιχα.

Μια άλλη περίπτωση που ανήκει στην κατηγορία των γλωσσικών προβλημάτων είναι η απόδοση των αρκτικόλεξων. Όροι όπως «histone methyltransferases (HMTs)» και «histone deacetylases (HDACs)», μεταφράστηκαν στην ελληνική, όμως τα αρκτικόλεξά τους διατηρήθηκαν σε παρένθεση για την πλήρη κατανόησή τους από τον αναγνώστη.

Ένα άλλο σημαντικό γλωσσικό πρόβλημα κατά την απόδοση των ιατρικών όρων αποτελεί η πολυφωνία, η πολλαπλότητα της απόδοσης των όρων που δημιουργεί σύγχυση στον μεταφραστή κατά τη μεταφραστική διαδικασία. Εύλογα παραδείγματα αποτελούν οι όροι «silencing» και «genome», οι οποίοι έχουν αποδοθεί ως «σίγαση/αποσιώπηση» και «γονιδίωμα/γένωμα» αντίστοιχα. Σημαντικό ήταν λοιπόν να εξεταστεί ποιες από τις δυο αποδόσεις ανταποκρίνεται στο σημασιολογικό περιεχόμενο του όρου. Η επίλυση του προβλήματος εφαρμόστηκε με την αναζήτηση πολλών αξιόπιστων πηγών, καθώς η συχνότητα, με την οποία εμφανίζεται ένας όρος υποδεικνύει την ορθή απόδοσή του. Συνεπώς, η απόδοση «γένωμα» αποτελεί μια εσφαλμένη φωνητική μεταγραφή που δεν σχετίζεται με την ετυμολογία της λέξης (Κεραμίδας, 2015: 95), συνεπώς προτιμήθηκε η απόδοση «γονιδίωμα». Αναφορικά με τον όρο «silencing», ο όρος «σίγαση» αποτελεί μια εκλαϊκευμένη απόδοση που δεν συμφωνεί με τον επιστημονικό χαρακτήρα του κειμένου, γι αυτό τον λόγο προτιμήθηκε η απόδοση «αποσιώπηση».

Αξίες αναφοράς είναι και οι περιπτώσεις ορολογικής αβεβαιότητας, κατά τις οποίες μια απλή απόδοση του όρου δεν επαρκεί. Αυτό συμβαίνει, διότι πολλοί όροι δεν έχουν μεταφραστεί λόγω της ταχείας εξέλιξης του κλάδου και αποτελούν νεολογισμούς. Ο μηχανισμός απόδοσης που υιοθετήθηκε σε αυτή την περίπτωση είναι η παράθεση του ξένου όρου σε παρένθεση, με σκοπό να υπάρχει αποδεκτότητα ως προς το αποτέλεσμα. Παραδείγματος χάριν ο όρος «epigenetic gatekeepers» εντοπίζεται σε πολλά ξενόγλωσσα επιστημονικά κείμενα, ωστόσο η ανεύρεσή του σε ελληνικά κείμενα δεν κατέστη δυνατή. Ο όρος «gatekeeper» μεμονωμένα έχει αποδοθεί ως «γονίδια-φρουροί» και ο όρος «epigenetic» ως «επιγενετικός», συνεπώς θεωρήθηκε ορθή η απόδοση του συνολικού όρου ως «επιγενετικά γονίδια-φρουροί».

Τέλος, λατινογενείς όροι, όπως οι «bona fide» και το πρόθημα «non-» (non-CpG islands) διατηρήθηκαν αυτούσιοι στο μετάφρασμα, καθώς οι αναγνώστες της γλώσσας-στόχου θα μπορέσουν να κατανοήσουν την σημασία τους. Την λύση σε αυτό το πρόβλημα –όπως είναι εμφανές- αποτελεί ο διαγλωσσικός δανεισμός.

Ιδιάζοντα προβλήματα

Τα ιδιάζοντα προβλήματα είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με ένα συγκεκριμένο κείμενο-πηγή και οι λύσεις τους δεν μπορούν να γενικευτούν, επομένως ο μεταφραστής πρέπει να δράσει δημιουργικά (Nord, 2014: 152). Αφορούν ειδικά μεταφραστικά προβλήματα που προκύπτουν από τη μετάφραση συγκεκριμένων κειμένων, τα οποία έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που δεν σχετίζονται με άλλα κειμενικά είδη (Seel, 2020: 6).

Στα ιατρικά κείμενα συναντάται συχνά ο μακροπερίοδος λόγος, ο οποίος ενδέχεται να δημιουργήσει δυσκολίες στην κατανόηση του κειμένου. Ένα παράδειγμα αποτελεί η πρόταση «The GATA-4 and -5 transcription factor genes... invasive lesions for colon cancer». Στην περίπτωση αυτή, όπως και στις περισσότερες περιπτώσεις μακροπερίοδου λόγου που υπήρχαν στο κείμενο, θεωρήθηκε προτιμότερο να απλοποιηθούν και να δημιουργηθούν βραχυπερίοδοι λόγοι, ώστε να προσαρμοστούν περισσότερο στα ελληνικά δεδομένα. Αυτό συνέβη, διότι ο όγκος των πληροφοριών ήταν τόσο μεγάλος που ο έλληνας αναγνώστης θα δυσκολευόταν να τις επεξεργαστεί. Όσον αφορά το συντακτικό επίπεδο, ένα σημαντικό πρόβλημα έγκειται στην απόδοση ενός πολυλεκτικού όρου. Παραδείγματος χάριν, η απόδοση του όρου «DNA cytosine methylation patterns» ήταν δύσκολη, διότι δεν ήταν ευδιάκριτο ποιος όρος προσδιορίζει ποιον. Ο όρος «methylation» θα μπορούσε να προσδιορίζει και τον όρο «DNA» και τον όρο «cytosine». Η επίλυση του προβλήματος έγινε μέσω της κατανόησης του κειμένου σε σημασιολογικό επίπεδο και της ανάλυσης των συστατικών μερών του πολυλεκτικού όρου, του οποίου η απόδοση έγινε με την προσθήκη επιθετικών προσδιορισμών.

Επίλογος

Η μετάφραση δεν είναι απλά η απόδοση όρων από μια γλώσσα-πηγή σε μια γλώσσα-στόχο. Αποτελεί δίαυλο επικοινωνίας που γεφυρώνει το χάσμα ανάμεσα στους πολιτισμούς και συμβάλλει στην αλληλοκατανόηση και την ειρηνική συνύπαρξή τους. Κάθε μετάφραση έχει ένα συγκεκριμένο στόχο και ο μεταφραστής που λειτουργεί ως γλωσσικός διαμεσολαβητής είναι υπεύθυνος να φέρει τον στόχο αυτό εις πέρας. Ο ρόλος του μεταφραστή λοιπόν προϋποθέτει την αποκωδικοποίηση του πρωτότυπου κειμένου και την κατανόηση του νοήματός του εις βάθος, ώστε να καλύψει τις μεταφραστικές του ανάγκες. Μια μετάφραση όμως θεωρείται λειτουργική όταν οι δέκτες του πολιτισμού-στόχου κατανοούν τις πληροφορίες και μπορούν να τις αξιοποιήσουν και αυτό εξαρτάται από την ικανότητα του μεταφραστή να καταστήσει ένα κείμενο-πηγή ισοδύναμο με ένα κείμενο-στόχο.

Συνοψίζοντας, στην εν λόγω μεταφραστική διαδικασία προέκυψαν διάφοροι προβληματισμοί, οι οποίοι μπορεί να δυσχέραναν το μεταφραστικό έργο, όμως μέσα από αυτούς έμαθα να επεξεργάζομαι σωστά ένα κείμενο και να επιλέγω τις κατάλληλες μεταφραστικές στρατηγικές. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως τα παράλληλα κείμενα αποτέλεσαν σημείο αναφοράς, καθώς συνιστούν ένα πρότυπο για την διαμόρφωση του τελικού αποτελέσματος της μετάφρασης.

Βιβλιογραφία

Πρωτογενής πηγή:

Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell. 2007 Feb 23;128(4):683-92. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.029. PMID: 17320506; PMCID: PMC3894624.

Δευτερογενείς πηγές:

Σε ηλεκτρονική μορφή:

Seel O. I. (2020). Αντιπαραβολικές πρωτοτυπολογίες κειμένων: Ένα λειτουργικό μεθοδολογικό εργαλείο και η χρησιμότητά του για τη διδακτική της μετάφρασης. Ανακτήθηκε από:

https://www.researchgate.net/publication/342010557_Antiparabolikes_prototypologies_s_keimenon_Ena_leitourgiko_methodologiko_ergaleio_kai_e_chresimoteta_tou_gia_t_e_didaktike_tes_metaphrases

Vakros, I. (2015). Ο Χημικός Δεσμός [Chapter]. In Spiliopoulos, I., Vakros, I., & Xaplanteri, M. 2015. Χημεία [Undergraduate textbook]. Kallipos, Open Academic Editions. chapter 21. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/11419/938>

Αγαθαγγέλου Κ. (2019), Ο λειτουργικός ρόλος του μηχανισμού εκτομής νουκλεοτιδίων σε βλάβες του DNA που σχετίζονται με τη μεταγραφή στα θηλαστικά, (διατριβή), Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10442/hedi/45851>

Αδάμ Μ. (2014), Η μοριακή βιολογία και η φαρμακολογία των μονοκλωνικών αντισωμάτων και η κλινική τους εφαρμογή στην πολλαπλή σκλήρυνση", (διπλωματική εργασία), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από: <http://dx.doi.org/10.26257/heal.duth.10710>

Αδαμάκη Μ. (2016), Διερεύνηση των ρυθμιστικών γονιδίων της αιμοποίησης στη λευχαιμογένεση της παιδικής ηλικίας, (διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:

<https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/39643?lang=el#page/1/mode/2up>

Αθανασιάδου Δ. (2018), Επιγενετική ρύθμιση στη γήρανση, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα. Ανακτήθηκε από:

<https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/51690/20002.pdf?sequence=1>

Αθανασοπούλου Α. (2009), Παθογενετικοί μηχανισμοί ανάπτυξης του ουροθηλιακού καρκινώματος στον άνθρωπο, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10889/1672>

Αλεξιάδου Δ. (2009), Ανάπτυξη ηλεκτροχημικών DNA βιοαισθητήρων συνθετικών πολυνουκλεοτιδίων που περιέχουν ανάλογα βάσεων ή μεθυλιωμένη κυτοσίνη,

αλληλεπιδράσεις με προφλαβίνη, (διπλωματική διατριβή), Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/20568>

Αλετράς Β. (1995), ΤΡΙΑΔΙΚΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΡΤ(II) ΜΕ ΝΟΥΚΛΕΟΒΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΜΙΝΟΞΕΑ - ΠΕΠΤΙΔΙΑ, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/5243>

Αμανετοπούλου Σ. (2007), Βλαστικά κύτταρα και ο ρόλος τους στη βιολογία και παθολογία του πνεύμονα, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/587>

Αργυρού Ν. (2005), Έκφραση του Β υποδοχέα των ενδοθηλίων (EDNRB) σε προγεννητικά έμβρυα ποντικού, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/11615/838>

Αρμπή Μ. (2018), Οι ρυθμιστές της αδειοδότησης της αντιγραφής Geminin, McIdas και GemC1 στη γονιδιωματική σταθερότητα και στη διαφοροποίηση των πολυκροσσωτών κυττάρων, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/42111>

Βαβουλίδης Ε. (2020), Μελέτη της μεθυλίωσης ογκοκατασταλτικών γονιδίων σε δείγματα αναρρόφησης δια λεπτής βελόνης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, (διδακτορική διατριβή), Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/47523>

Βαρκάρης Α. (2017), Η μελέτη του μικροπεριβάλλοντος στον καρκίνο προστάτη, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/41360>

Βασάλου Ε. (2016), Μελέτη συσχέτισης της έκφρασης του γονιδίου ERCC1 σε επίπεδο mRNA και πρωτεΐνης, και των ρυθμιστικών παραγόντων του, με την επιβίωση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/38179>

Βελούδης Γ. (2015), Μελέτη του ρόλου των μορίων αξίνης-2 (Axin-2) β-κατενίνης (β-catenin) και E-καδχερίνης (E-cadherin) στην κυτταρική προσκόλληση και στον παθογενετικό μηχανισμό της μετάστασης σε πρωτοπαθή καρκινώματα του παχέος εντέρου, (διπλωματική εργασία), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/36580>

Βενέτης Κ. (2007), Η αντιστροφή ρόλων του μιτοχονδριακού DNA στη διπλή μονογονεϊκή κληρονομικότητα: διερεύνηση της κατανομής των μητρικής και πατρικής προέλευσης μιτοχονδριακών γονιδιωμάτων στους σωματικούς ιστούς και στους γαμέτες του *Mytilus galloprovincialis*, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/20791>

Γεωργίου Π. (2016), Συμβολή στην αξιολόγηση των χαρακτηριστικών συμπύκνωσης ασφαλομιγμάτων, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (ΕΜΠ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/41674>

Γιαλιτάκης Ε. (2009), Επιγενετική ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης: Υποπυρηνική οργάνωση και χρωματίνη, (διατριβή), Πανεπιστήμιο Κρήτης, Κρήτη. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/25938>

Δαμάσκος Χ. (2015), Δράση των αναστολέων της αστυλίσωσης ιστονών στον καρκίνο του παγκρέατος, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/35992>

Διαμαντοπούλου Δ. (2015), Παρασκευή και μελέτη βιωσιμότητας σκευασμάτων προβιοτικών μικροοργανισμών και φυτικών εκχυλισμάτων, (μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/9825>

Διγόνης Π. (2006), Βιοηθική και ιατρική δεοντολογία, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Μακεδονίας, Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<https://dspace.lib.uom.gr/bitstream/2159/718/3/DigonisPolydorosMsc2006.pdf>

Δρυλλής Γ. (2018), Γενετικοί πολυμορφισμοί και έκβαση της κύησης, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/44480>

Ελληνική Επιστημονική Εταιρεία Γενετικής Βελτίωσης των Φυτών, Λεξικό (1994), Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<http://www.plantbreeding.gr/assets/pdf/%CE%9B%CE%95%CE%9E%CE%99%CE%9A%CE%9F%20%CE%9F%CE%A1%CE%A9%CE%9D%20%CE%93%CE%95%CE%9D%CE%95%CE%A4%CE%99%CE%9A%CE%97%CE%A3%20%CE%9A%CE%91%CE%99%20%CE%92%CE%95%CE%9B%CE%A4%CE%99%CE%A9%CE%A3%CE%97%CE%A3%20%CE%A6%CE%A5%CE%A4%CE%A9%CE%9D.pdf>

Ερχάν Μ. (2017), Ιστική έκφραση των MMP-9 και MMP-13 στο ήπαρ σε πειραματικό μοντέλο επίμυος – ισχαιμίας/επαναιμάτωσης ήπατος, με χορήγηση σιλμιπνίνης, (Μεταπτυχιακή εργασία), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από :
<https://repo.lib.duth.gr/jspui/handle/123456789/11773>

Ζαγουρή Φ. (2010), Μελέτη μοριακών δεικτών σε ασθενείς με προδιηθητικές αλλοιώσεις του μαστού σε υλικό ελάχιστα επεμβατικής βιοψίας, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10442/hedi/24312>

Ζαζάρα Δ. (2015), Ο ρόλος βρογχικών προγονικών κυττάρων στην πνευμονική αναγέννηση, (μεταπτυχιακή διατριβή), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10889/11714>

Ζωγραφίδης Α. (2011), Μοριακή ανάλυση και ρόλος του γονιδίου pescadillo στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10442/hedi/26846>

Ζώρα Ι. (2015), Εξωκυττάρια μεταβολικά ένζυμα στον καρκίνο, (Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10889/9630>

Κακνή Π. (2016), Το μονοπάτι Wnt στον καρκίνο του πνεύμονα, (Προπτυχιακή/Διπλωματική εργασία), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από :

<https://repo.lib.duth.gr/jspui/handle/123456789/13048>

Κακουράτος Χ. (2021), Μελέτη της δράσης της αντι-ανδρογονικής θεραπείας στο μεταβολισμό, την αυτοφαγία και την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων του προστάτη στην ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία, (διδακτορική διατριβή), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης (ΔΠΘ), Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10442/hedi/49067>

Καλλιάνος Α. (2013), Μελέτη κirkάδιας ρύθμισης γλυκόζης διαμέσου ιστού, ινσουλινοευαισθησίας σε σύνδρομο άπνοιας του ύπνου, (Διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10442/hedi/40780>

Κανέλλου Α. (2013), Μελέτη χημικής συνθετικής ένωσης η οποία διασπάει το σύμπλοκο Geminin-Cdt1 σε κυτταρικές σειρές, (διδακτορική διατριβή) Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10889/5722>

Καραγλάνη Μ. (2019), Μελέτη επιγενετικών και φαρμακοεπιγενετικών βιοδεικτών στο σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II, (διδακτορική διατριβή), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης (ΔΠΘ), Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από:

<http://hdl.handle.net/10442/hedi/45252>

Καραθανάση Β. (2019), Συσχέτιση γενετικών αλλαγών στο γονίδιο IL3 με την εμφάνιση σχιζοφρένειας σε καυκάσιους πληθυσμούς, (μεταπτυχιακή/διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
https://nemertes.library.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/13069/3/Nemertes_Karathanasi%28pharm%29.pdf

Κατσαρού Κ. (2009), Μελέτη της τροποποίησης της σηματοδότησης των MAPKs-ERKs παρουσία των HCV δομικών πρωτεϊνών, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα. Ανακτήθηκε από:
<file:///C:/Users/User/Downloads/7877.pdf>
Κατσίκης Π. (1990), Αυτοάνοσες εκδηλώσεις και μονοκλωνική εξεργασία στη Β λεμφοκυτταρική νεοπλασία, (Διατριβή), Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα. Ανακτήθηκε από:
<https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/1475?lang=el#page/1/mode/2up>

Κατσίφα Α. (2019), Η διερεύνηση του ρόλου της αυτοταξίνης (ATX) στην ενήλικη φυσιολογία και τη συστηματική φλεγμονή, (διπλωματική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/46057>

Κορμπάκης Π. (2015), Εκτίμηση συχνότητας των HLA-A, -B , - DRB1 αλληλόμορφων και απλοτύπων σε σύνολο δεδομένων 5131 Ελλήνων εθελοντών δοτών μυελού των οστών και εφαρμογές για στρατηγικό σχεδιασμό μητρώου δοτών, (μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/9178>

Κορωνά Ε. (2010), Μεταλλάξεις γονιδίων στο χρωμόσωμα x και υπογονιμότητα, (Διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα. Ανακτήθηκε από:
<https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/44322/8873.pdf?sequence=1>

Κουρατζή Μ. (2015), Θεραπευτική αγωγή Ιδιοπαθούς Πνευμονικής Ίνωσης, (Μεταπτυχιακή εργασία), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από:
<https://repo.lib.duth.gr/jspui/handle/123456789/12043>

Κουτσάκη Μ. (2011), Διερεύνηση της έκφρασης στον πλακούντα των γονιδίων της πλακουντιακής αυξητικής ορμόνης (hPGH), του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-ένα (IGF-1) και των δεσμευτικών αυτού πρωτεϊνών ένα (IGFBP-1) και τρία (IGFBP-3) στην προεκλαμψία και την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/24900>

Κρικέλης Δ. (2009), Ανίχνευση του ογκογονιδίου HPV16 E7 σε επιθηλιακά καρκινώματα. Συσχέτιση με την υπερμεθυλίωση στον προαγωγέα του γονιδίου p16, (διδακτορική διατριβή), Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/19541>

Κριπούρη Π. (2021), Γήρανση ωαρίων, (Μεταπτυχιακή εργασία), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από:
<https://repo.lib.duth.gr/jspui/handle/123456789/13265>

Κυρούση Χ., «Μελέτη της αποσιώπησης του γονιδίου της Geminin στα πρόδρομα κύτταρα του εγκεφαλικού φλοιού κατά την δέκατη τέταρτη εμβρυική ημέρα (E14,5) του μυός.», Πανεπιστήμιο Πατρών, Ιούλιος 2010. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/4574>

Κύτταρης Β. (2007), Μοριακές διαταραχές μεταγραφικών παραγόντων σε Τ λεμφοκύτταρα στο συστηματικό ερυθματώδη λύκο, (διπλωματική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/22063>

Λαζαρίδης Π. (2017), Επιγενετική και νευροεκφυλιστικά νοσήματα, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα. Ανακτήθηκε από:
<https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/49225/17039.pdf?sequence=1>

Λαμπρόπουλος Χ. (2021), Επίδραση των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος στην επανάκτηση βάρους μετά από βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/50473>

Λεονταρίτης Γ. (2003), Μελέτη των φωσφοϊνοσιτιδίων του μονοκύτταρου ευκαρυωτικού οργανισμού tetrahymena: συμμετοχή στη μεταγωγή σήματος και την κυκλοφορία μεμβρανών, (διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/21753>

Λογοθέτη Σ. (2019), Επιγενετικές αλλαγές στον καρκίνο του προστάτη : διερεύνηση του ρόλου των μεθυλοτρανσφεράσεων του DNA στην εξέλιξη της νόσου και στην ανάπτυξη επιθετικών φαινοτύπων, (Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών) Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/12204>

Λυμπεροπούλου Ι. (2017), Σύνθεση πρωτότυπων συζευγμάτων αρωματικών αμινών ως πιθανών διαφοροποιητών καρκινικών βλαστοκυττάρων, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
https://nemertes.library.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/12092/6/Nemertes_Lymperopoulou%28chem%29.pdf

Μ. Κουλούκουσα, Αιμοποίηση. Ανακτήθηκε από:
<https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED133/%CE%99%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%AF%CE%B1/%CE%94%CE%B9%CE%B1%CE%BB%CE%AD%CE%BE%CE%B5%CE%B9%CF%82%20%CE%B1%CE%BC%CF%86%CE%B9%CE%B8%CE%B5%CE%AC%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%85/%CE%91%CE%B9%CE%BC%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%AF%CE%B7%CF%83%CE%B7.pdf>

Μακρυγιάννη Μ. (2019), Μελέτη της έκφρασης των πρωτεϊνών YAP, TAZ, TEAD σε φυλλοειδείς όγκους μαστού του ανθρώπου, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/13048>

Μαλιάγκα Α. (2013), Κυτταρογενετική μελέτη του καρκίνου του πνεύμονα, (διπλωματική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/41411>

Μάλλιος Ε. (2002), Το ανθρώπινο γονιδίωμα. Γενετική έρευνα και προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων, (Διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/10599>

Μαρκουλή Π. (2004), Διαιτητικές απαιτήσεις του είδους Sparus Aurata σε απαραίτητα αμινοξέα, (διδακτορική διατριβή) Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/14222>

Μεταξάκης Α. (2007), Το μεταθετό στοιχείο Minos ως εργαλείο λειτουργικής γονιδιωματικής ανάλυσης στη δροσόφιλα, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/24385>

Μιχαλακέας Χ. (2020), Καρκίνος του μαστού και οστικές μεταστάσεις: νεότερα δεδομένα στην παθογένεια, (διπλωματική εργασία) Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Θράκη. Ανακτήθηκε από:
https://repo.lib.duth.gr/jspui/bitstream/123456789/14409/1/Michalakeas_2020.pdf

Μιχαλακέας Χ. (2020), Καρκίνος του μαστού και οστικές μεταστάσεις: νεότερα δεδομένα στην παθογένεια, (διπλωματική εργασία) Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Θράκη. Ανακτήθηκε από:
https://repo.lib.duth.gr/jspui/bitstream/123456789/14409/1/Michalakeas_2020.pdf

Μουμούρη Α. (2016), Προληπτική αναλγητική θεραπεία σε γυναικολογικούς ασθενείς ενόψει διαγνωστικής κολποσκόπησης, (μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/11307>

Μουρατίδου Μ. (2013), Λειτουργικές γονιδιωματικές προσεγγίσεις για τη μελέτη της μορφογένεσης στη Drosophila melanogaster, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από :
<http://hdl.handle.net/10889/6538>

Μωρέσης Α. (2010), Ο ρόλος του σηματοδοτικού μονοπατιού RAS/RAF/MAPK σε διαδικασίες μάθησης και μνήμης στη drosophila melanogaster, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/25255>

Νόρα Γ. Ι. (2015), Μελέτη της επίδρασης του χημικού αναστολέα DZNep σε λευχαιμικά κύτταρα K562 για τη διερεύνηση του ρόλου της Geminin στην σύσταση του συμπλόκου Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2), (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/9362>

Παπαδημητρίου Κ. (2016), Μεθοδολογίες Υπολογιστικής Ανάλυσης και Μετα-ανάλυσης γενετικών δεδομένων και δεδομένων γονιδιακής έκφρασης, εφαρμογή στο Σακχαρώδη Διαβήτη, (διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία. Ανακτήθηκε από:
<https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/46334/16018.pdf?sequence=1>

Παπανικολάου, Γ., & Παλαιολόγου, Δ. (2015). Το νουκλεόσωμα αποτελείται από μόρια DNA περιελιγμένα γύρω από ιστόνες. Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις. κεφ 4. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/11419/590>

Παπαστεφάνου Ι. (2017), Όγκος πλακούντα και επίπεδα αντιγονεκτίνης σε προεκλαμψία και IUGR, (διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από :
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/41377>

Παπαχατζόπουλος Σ. (2008), Συγκριτική μελέτη βιολογικών και συνθετικών υλικών στην γυναικολογική ουρολογία, (διδακτορική διατριβή), Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/19592>

Πατερέλη Α. (2011), Η συμβολή των ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου, της απόπτωσης και των διαβιβαστών μηνύματος στην εκτίμηση της έκβασης παιδιατρικών εμβρυονικών νεοπλασμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/31677>

Πιτυχούτης Π. (2009), Αλληλεπίδραση του σεροτονινεργικού συστήματος με το ανοσοποιητικό σύστημα σε πειραματικό πρότυπο κατάθλιψης: διαφυλικές διαφορές, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/24355>

Πούλιος Σ. (2019), Βιοχημεία και φυσιολογία του ποδοσφαίρου, (διδακτορική διατριβή), Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τρίκαλα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/45407>

Ρεπούσκου Α. (2011), Ημερήσιο βιολογικό ρολόϊ κα ακετυλίωση ιστονών: μελέτη της αλληλεπίδρασης τους με τον κυτταρικό κύκλο σε in vitro συστήματα κυττάρων ποντικού, (διπλωματική εργασία), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/27899>

Σ. Μαστοράκη, MSc Clinical Chemistry, Analysis of Circulating Tumor Cells lab, Department of Chemistry. Ανακτήθηκε από:
<https://eclass.hua.gr/modules/document/file.php/DIET237/DNA%20METHYLATION.pdf>

Σαλπέα Π. (2011), Μελέτη της ακετυλίωσης και της μεθυλίωσης στην αναδιοργάνωση της χρωματίνης κατά τη γήρανση, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/27545>

Σταθοπούλου Χ. (2018), Υποπυρηνική τοποθέτηση και έκφραση γενετικών τόπων miRNAs στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, (διπλωματική εργασία), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/42548>

Τάνη Π. (2019), Ο καρκίνος του προστάτη, (Προπτυχιακή/Διπλωματική εργασία), Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. Ανακτήθηκε από:
<https://repo.lib.duth.gr/jspui/handle/123456789/14400>

Ταούκη Ι. (2015), Ο ρόλος της Geminin στη μεταμόσχευση ενήλικων βλαστικών κυττάρων σε μοντέλο μυός της νόσου Πάρκινσον, (Διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/11312>

Τζιλβές Δ. (2007), Ο ρόλος της κυκλοοξυγενάσης-2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου, (διδακτορική διατριβή), Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<https://ikee.lib.auth.gr/record/102534/files/TZILVES.pdf>

Τρανούλης Α. (2020), Μελέτη της αιτιοπαθογένειας της λειτουργικής υποθαλαμικής αμηνόρροιας: συσχέτιση με παράγοντες συμπεριφοράς και γονιδιακές μεταλλάξεις, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/48017>

Τρουγκάκος Ι. Π., ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ - ΓΗΡΑΝΣΗ, Τομέας Βιολογίας Κυττάρου & Βιοφυσικής Τμήμα Βιολογίας, Παν/μιο Αθηνών. Ανακτήθηκε από:
https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/BIOL214/%CE%94%CE%B9%CE%B1%CE%BB%CE%AD%CE%BE%CE%B5%CE%B9%CF%82/%CE%99.%20%CE%A4%CF%81%CE%BF%CF%85%CE%B3%CE%BA%CE%AC%CE%BA%CE%BF%CF%82/KEF_15_EIDIKA-KYTTARIKHS-A.pdf

Τσαρίδου Σ. (2020), Λειτουργικός χαρακτηρισμός της πρωτεΐνης McIDAS κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, (μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/15704>

Τσοτάκος Ν. (2015), Γονιδιακή ρύθμιση συστατικών που ρυθμίζουν το φαινότυπο των νεφρικών ποδοκυττάρων, (διδακτορική διατριβή), Εθνικό και Καποδιστριακό

Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/35914>

Τσουκάκη Ε. (2022), Επιγενετικές τροποποιήσεις και πλαστικότητα των νευρώνων: ο ρόλος του στις ψυχιατρικές παθήσεις, (πτυχιακή/διπλωματική εργασία), Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<https://apothesis.eap.gr/handle/repo/54773>

Φαρμάκης Κ. (2012), Τάσεις και προοπτικές φαρμακευτικής αγοράς - καινοτόμα φάρμακα, (Διπλωματική εργασία), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10889/5280>

Φράγκου Α. (2015), Μεθυλίωση της κυτοσίνης στην κωδική περιοχή και θέσεις ματίσματος του p53: συσχέτιση με μεταβολές του ματίσματος κατά την καρκινογένεση, (διδακτορική διατριβή), Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη. Ανακτήθηκε από:
<http://hdl.handle.net/10442/hedi/36439>

Σε έντυπη μορφή:

Nord C. (2014). Η μετάφραση ως στοχευμένη δραστηριότητα: Εισαγωγή στις λειτουργικές προσεγγίσεις. Μετάφραση: Γραμμενίδης Σ. Π. Αθήνα. Εκδόσεις Δίαυλος.

Reiss K. (1981/2000). Type, kind and individuality of text: decision making in translation. *Poetics Today*, 2(4), 121–131.

Vermeer, H. J. “Ein Rahmen für eine allgemeine Translationstheorie.” *Lebende Sprachen* 23 (1978): 99-102.
<https://doi.org/10.1515/les.1978.23.3.99>

Κεραμίδας Σ. Γ. (2015). Ζητήματα Ορολογίας στην τεχνική μετάφραση. Αθήνα. Εκδόσεις Δίαυλος.

Λεξικά που χρησιμοποιήθηκαν:

1. Σε ηλεκτρονική μορφή

Δρ Δημήτριος Ν. Γκέλης, Αγγλο-Ελληνικό Ιατρικό Λεξικό. Ανακτήθηκε από:
<https://gkelismedicallexicon.gr/index.php>

ΥΓΕΙΑ Μ.Α.Ε, Λεξιλόγιο γενετικών όρων. Ανακτήθηκε από:
<https://www.hygeia.gr/leksilogio-genetikon-oron/>

IATE. European Union Terminology. Ανακτήθηκε από:
<https://iate.europa.eu/home>

WordReference.com. Ανακτήθηκε από: <https://www.wordreference.com/>

2. Σε έντυπη μορφή:

Γλωσσάρια Όρων των βιβλίων The Cell: A molecular approach (Cooper GM, Hausman RE, 5th ed, Sinauer, 2009) και Molecular Biology: Genes to Proteins (Tropp BE, 3rd ed, Jones & Bartlett, 2008)

Γ.Μιχαηλίδη, Αγγλοελληνικό Λεξικό Ιατρικών Όρων, 1980;Ι.Βαγιανός, Πλήρες Συστηματικό και Αλφαβητικό Τρίγλωσσο Λεξικό, Αθήνα 1981-1983 &noesi.gr <http://noesi.gr/book/export/html/149> [18.3.2008]