

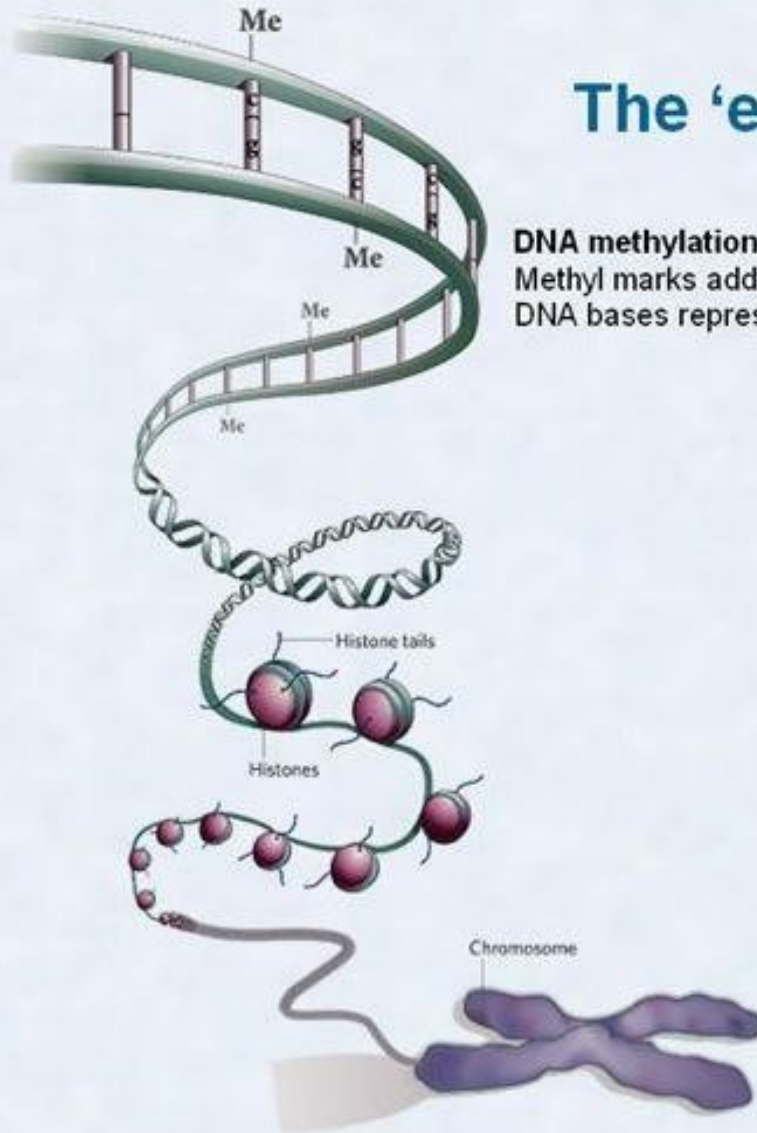
Epigenetika v reprodukční medicíně

Epigenetika (od slova επί/mimo genetiku) je v moderním slova smyslu vědní podobor genetiky, jenž studuje změny v genové expresi (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA.

The 'epigenetic' code

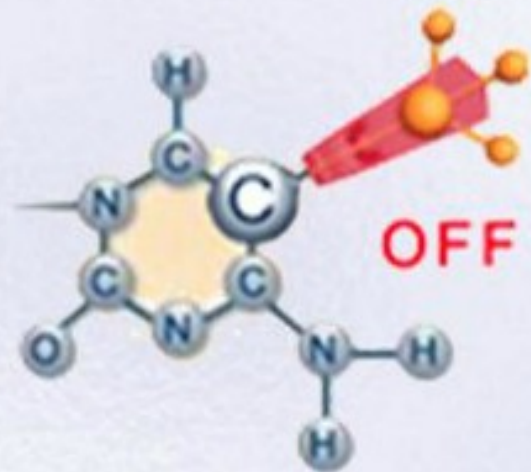
DNA methylation

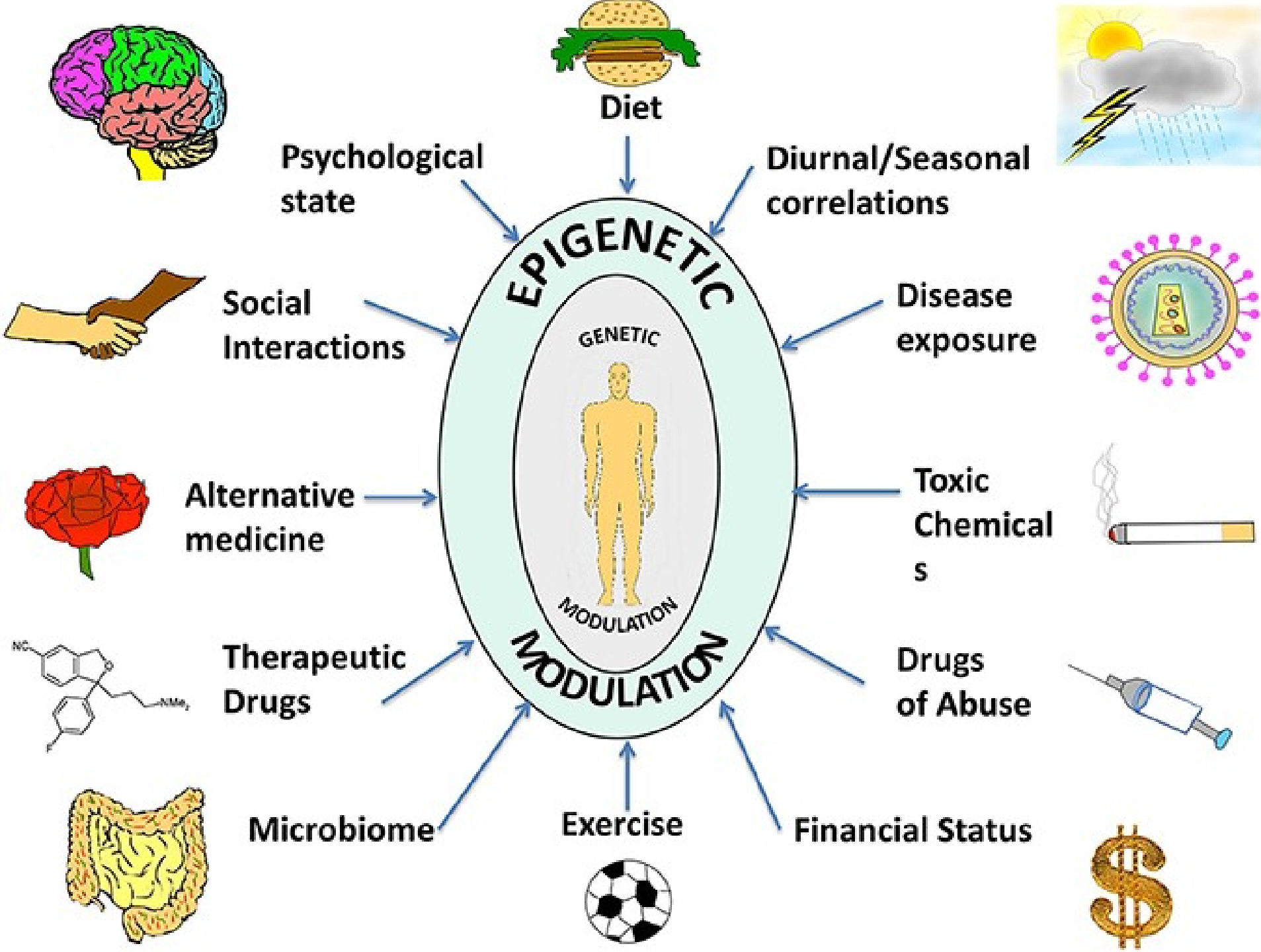
Methyl marks added to certain DNA bases repress gene activity



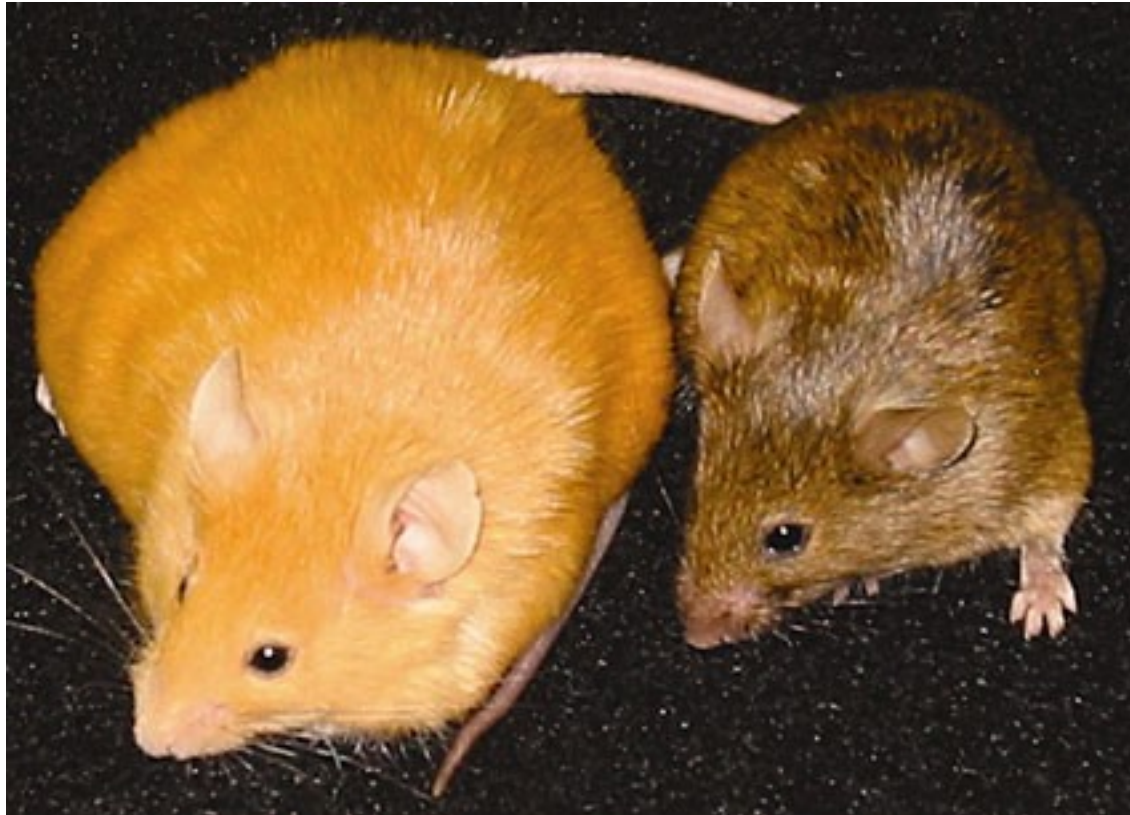
Cytosine methylation in mammals

- Gene expression
- Chromosomal stability
- Cell differentiation
- Imprinting
- X-Inactivation
- Carcinogenesis
- Aging





Tyto myši jsou geneticky stejné. Přesto se liší barvou a náchylností k onemocněním. Tento stav byl u nich vyvolán výživou. Ta navodila metylaci genů a změnila jejich funkci. Vlastnost se předává na potomstvo.



Agouti (A^{vy})



Gen agouti souvisí s vyšším výskytem cukrovky a rakoviny.
Myši s vypnutým genem agouti vykazují výrazně nižší výskyt rakoviny a cukrovky než jejich rodiče.



Randy L. Jirtle: „Epigenetickými ději změněný genom neznamená jen jinou barvu srsti, je to také o náchylnosti k obezitě, diabetes, leukémii a dokonce i o chování.“

EPIGENETIKA A LIDSKÉ CHOROBY

[1] PORUCHY IMPRINTINGU

Beckwith-Wiedemannův syndrom
Russell-Silverův syndrom
Angelmanův syndrom
Prader-Williův syndrom
Pseudohypoparatyreóza

[2] PORUCHY METYLACE DNA

Imunodeficience ICF syndrom
Metyléntetrahydrofolát reduktáza
Rettův syndrom

[3] PORUCHY STRUKTURY CHROMATINU

Schimkeho imunoskeletální dysplázie
Rubinstein-Taybiho syndrom
Facioscapulohumerální svalová dystrofie

[4] X-VÁZANÉ EPIGENETICKÉ PORUCHY

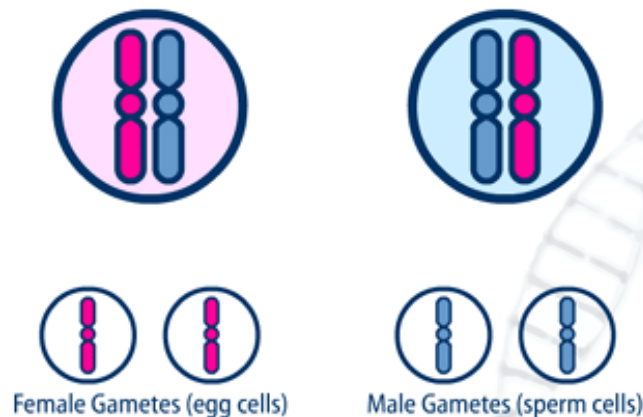
Martin-Bellův syndrom
Mentální retardace vázaná na α -thalasemii
Cofflin-Lowryho syndrom

[5] NÁDOROVÉ BUJENÍ

Wilmsův renální tumor

Imprinting

Genomový (též nazývaný parentální nebo gametický) imprinting je definován jako reverzibilní proces, kdy specifická modifikace genů v parentální generaci vede k funkčním rozdílům mezi paternálními a maternálními genomy v diploidních buňkách potomstva.



"parental conflict hypothesis"



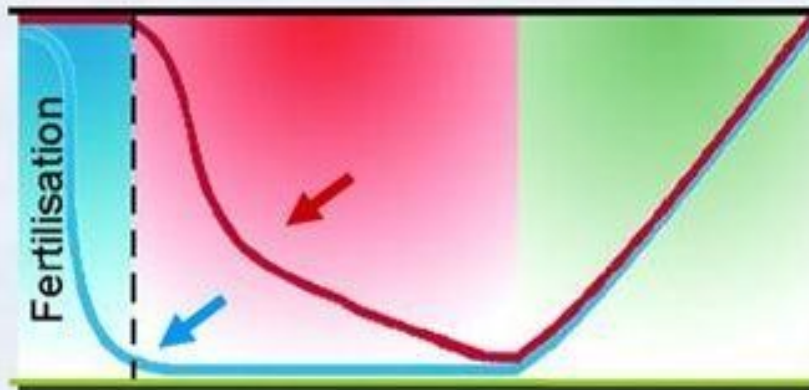
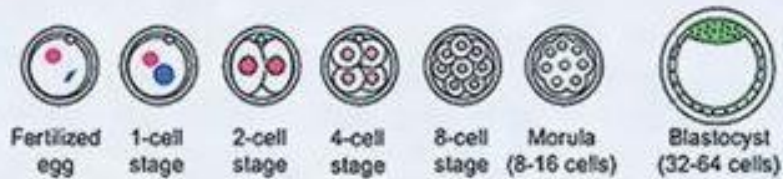
Beckwith-Wiedemann
Syndrom

Russel-Silver
Syndrom

IGF-2 gen

H19

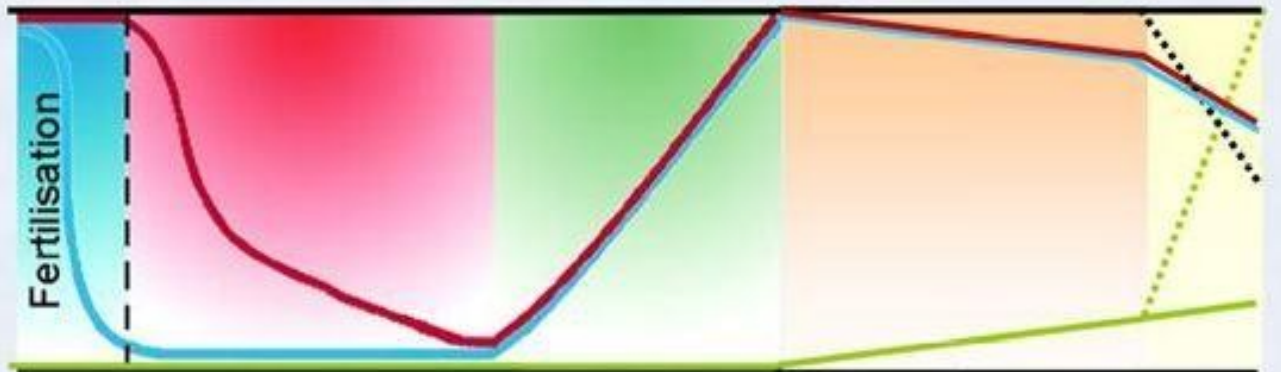
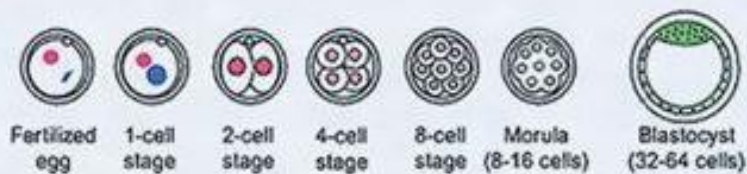
Reprogramming the DNA methylome



Embryo

- Imprinted genes
- Paternal genome
- Maternal genome
- CpG islands

Reprogramming the DNA methylome



Embryo

Aging

Cancer

- Imprinted genes
- Paternal genome
- Maternal genome
- CpG islands

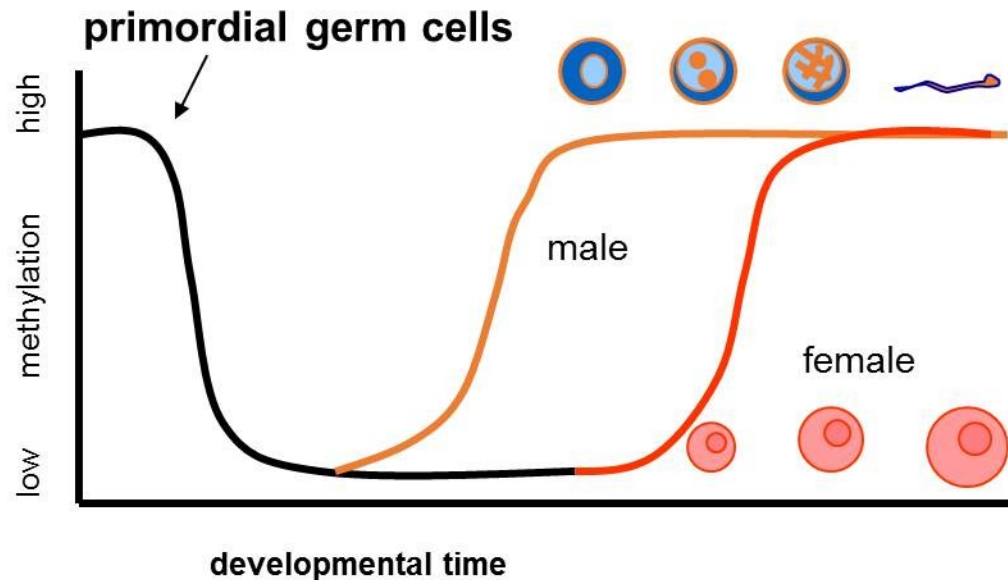


Beckwith-Wiedemann Syndrom se vyskytuje u IVF dětí s frekvencí 1:1300 (v běžné populaci 1:13000)

Fertility Treatments Can Change DNA Methylation Patterns

- **Ovulation stimulation:**
 - Maturation and ovulation of oocytes with incomplete/aberrant DNA methylation
- **In vitro fertilization (IVF):**
 - *In vitro* embryo culture disrupts proper imprint maintenance during global genome demethylation
- **Intracytoplasmic sperm injection (ICSI):**
 - Sperm with incomplete/aberrant methylation bypass natural selection

Changes of DNA methylation during germ cell development

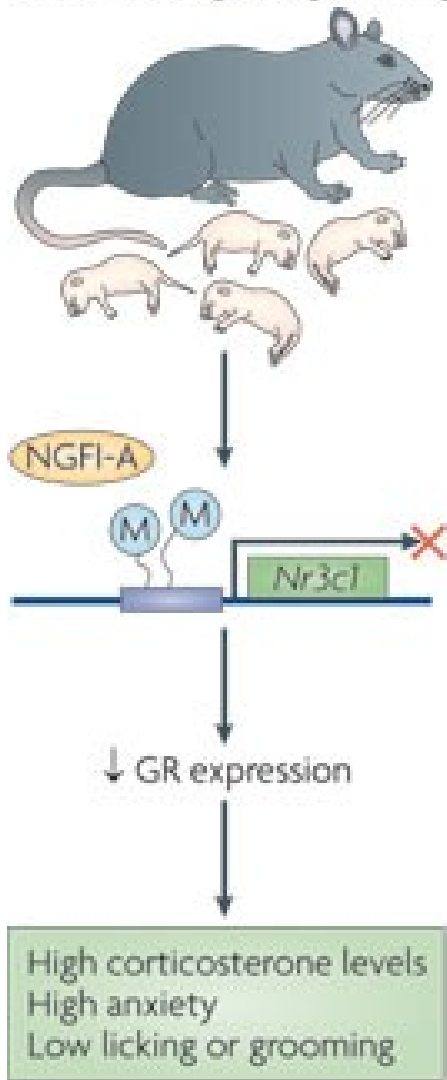


V průběhu ontogeneze dochází u savců k rozsáhlým změnám ve stupni metylace cytosinu. V primordiálních pohlavních buňkách dochází k výrazné demetylaci, ve vlastních gametách je metylace opět výrazná (včetně imprintů), v průběhu embryogeneze (in utero) zase vznikají nové metylační záznamy.

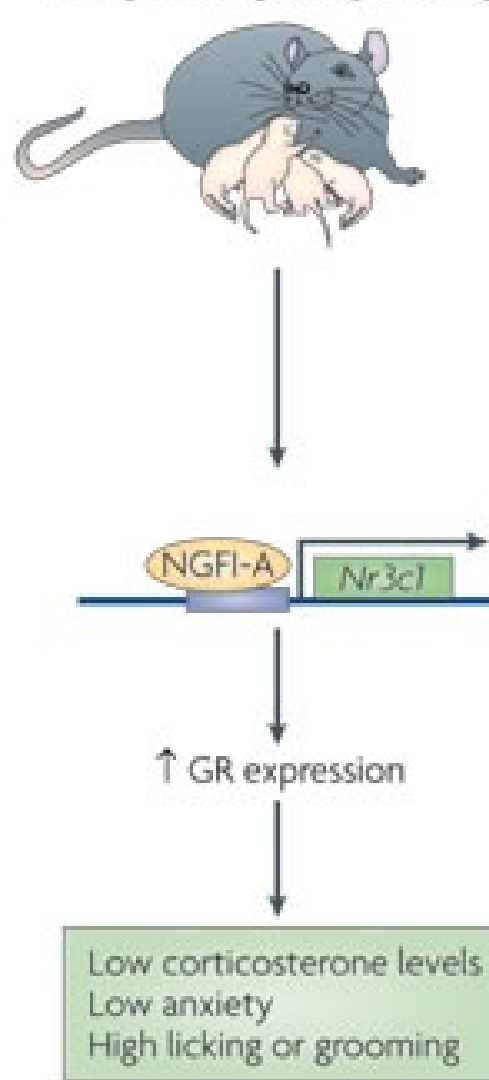
Tím, jak se chováme k našim dětem,
ovlivňujeme život našich vnoučat.



a Low licking and grooming



b High licking and grooming



Nr3c1 gen – jeho špatná funkce souvisí u člověka
s mnoha psychopatologickými poruchami
(absolutní neschopnost snášet stres)

allelic polymorphisms or DNA mutations,
only explained a minority of the expected
heritable fraction

“missing heritability”

Dědičnost traumat

Příklad lidí, kteří přežili holokaust



Porušení exprese genů regulujících metabolismus kortikoidů
– epigenetická regulace

Epigeneticky porušené transkripční profily se udržely 3 generace

Zvýšená frekvence cukrovky, obezity, psychické problémy

