

# Epigenetika 16

Úloha epigenetiky v lidských chorobách

Metody

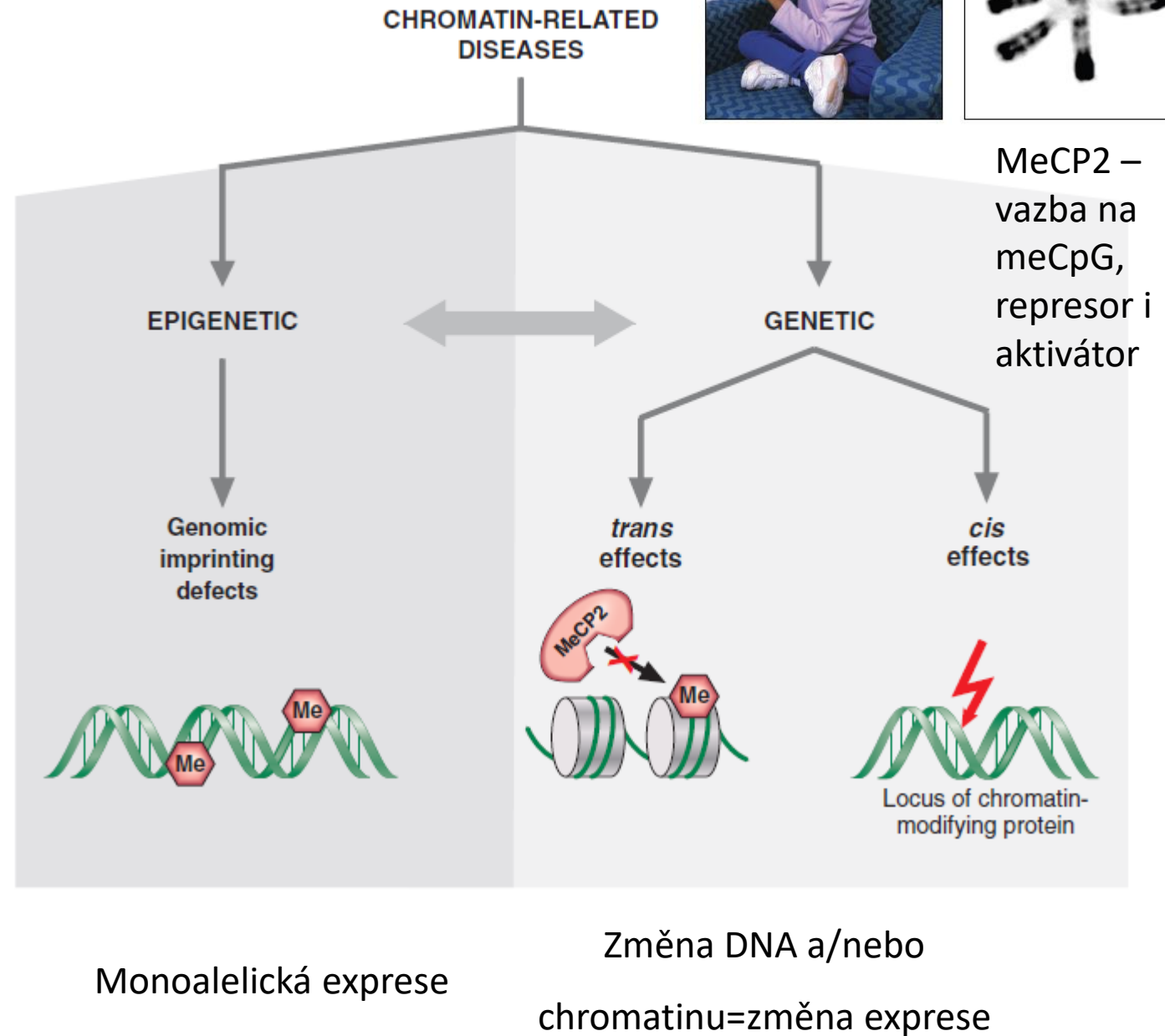


# Obsah

- ÚLOHA EPIGENETIKY V LIDSKÝCH CHOROBÁCH
- METODY

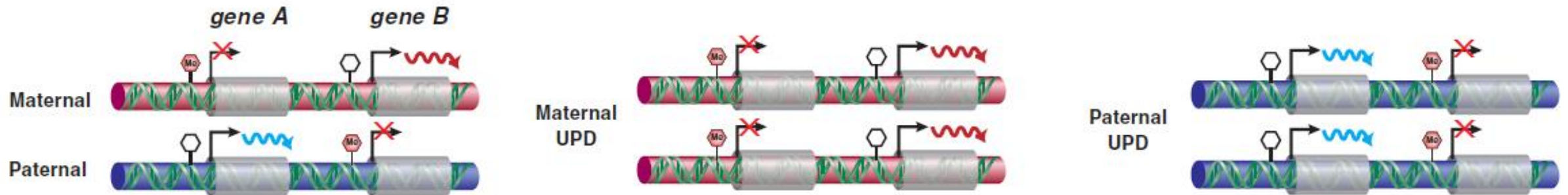
# Hlavní epigenetické mechanismy odpovědné za chromatin-asociované vývojové poruchy

- Narušení DNA methylace nebo chromatinu na imprintovaných lokusech
- Ztráta chromatin-regulujících faktorů vede ke změně struktury chromatinu a změně exprese
- Změna DNA a změna chromatinu jako zdroj variabilní exprese



# Opakování maternální/paternální (UDP) alelické disomie

- Bi-alelická exprese je důsledkem správného maternálního a paternálního imprintingu



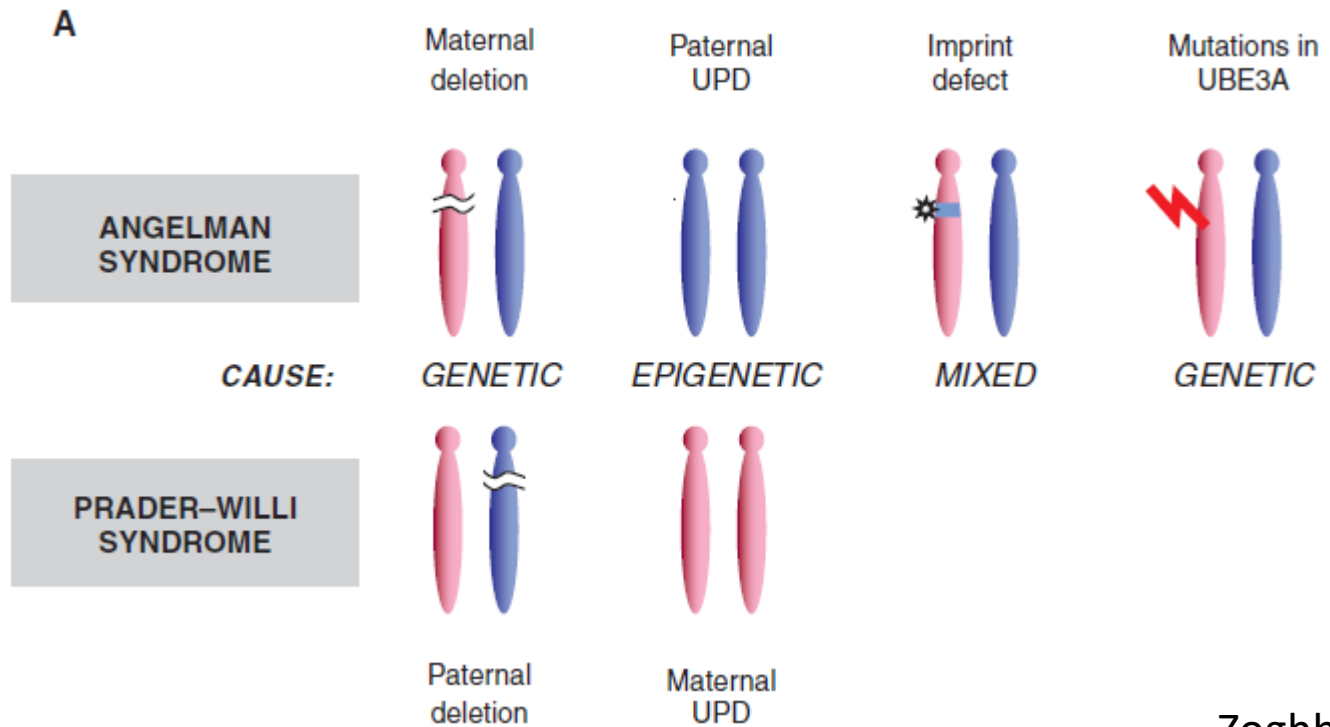
Zoghbi *et al.* 2016

**Každá alela je exprimována pouze jednou!**

**2x vyšší exprese pouze jedné alely**

# Prader-Willi a Angelman syndrom

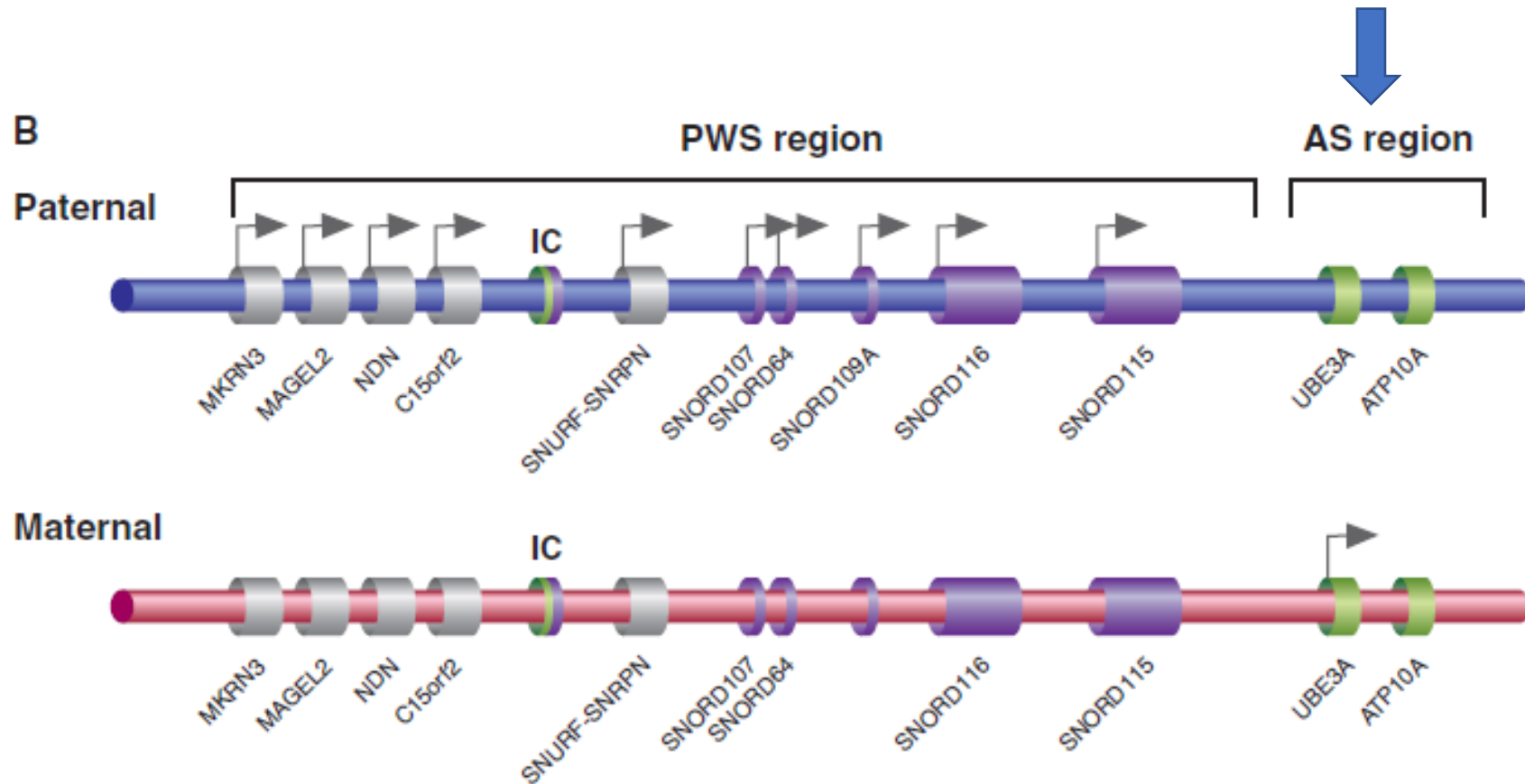
- Oba syndromy mohou být způsobeny delecí části lokusu, změnou chromatinu nebo kombinací genetiky a epigenetiky



# Prader-Willi a Angelman syndrom

Monoalelická maternální exprese

Monoalelická paternální exprese

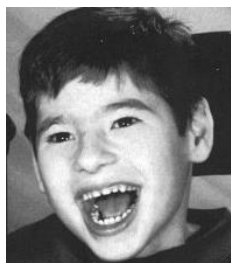


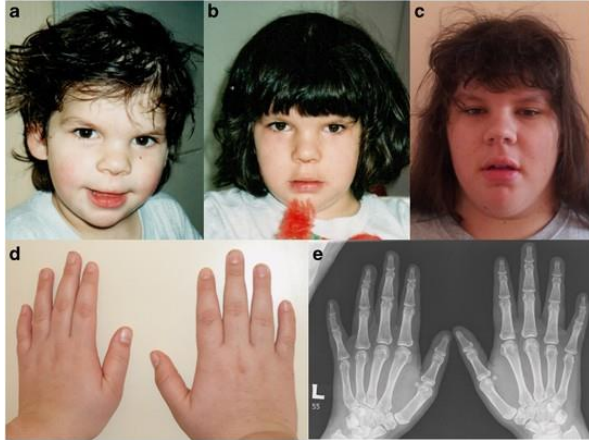
Zoghbi *et al.* 2016

# Přehled chorob související s imprintingem

**Table 1.** Selected disorders of genomic imprinting

Disorder	Type of mutation (% frequency where known)	Genomic region (cluster name)	Gene(s) involved
Prader–Willi syndrome	Deletion (70%) Maternal UPD (25%) Imprint defect (2%–5%)	15q11–q13 (Pws cluster)	snoRNAs and other (?)
Angelman syndrome	Deletion (70%) Paternal UPD (2%–5%) Epimutation (2%–5%) Point mutation Duplication <sup>a</sup>	15q11–q13 (Pws cluster)	<i>UBE3A</i>
Beckwith–Wiedemann syndrome	Epimutation Loss of maternal ICR2/ <i>Kcnq1</i> methylation Gain of H19 methylation (5%) Paternal UPD for <i>Igf2</i> cluster 11p15.5 duplication including <i>Igf2</i> Translocation at <i>KCNQ1</i> maternal Point mutation ( <i>CDKN1C</i> )	11p15.5 ( <i>Kcnq1</i> and <i>Igf2</i> cluster)	<i>IGF2</i> , <i>CDKN1C</i>
Silver–Russell syndrome	UPD, maternal (10%) Duplication Translocation, inversion Epimutation, loss of paternal ICR1 methylation (40%)	7p11.2 ( <i>Grb10</i> cluster)	Several candidates in the region
Pseudohypoparathyroidism	Point mutation Imprint defect UPD, paternal	11p15.5 ( <i>Kcnq1</i> cluster) 20q13.2 ( <i>Gnas</i> cluster)	Biallelic expression of H19 and decrease of IGF2 <i>GNAS1</i>





Vals et al. 2014



**Table 2.** Selected genetic disorders affecting chromatin structure in *trans*

Disorder	Gene	Comments
Coffin–Siris syndrome, intellectual disability	<i>ARID1A</i>	Component of the BRG1-associated factor complex
$\alpha$ -thalassemia/mental retardation syndrome	<i>ARID1B</i>	Component of SWI/SNF complexes
CHARGE	<i>ATRX</i>	Helicase, SNF2-like family
Autism spectrum disorders	<i>CHD7</i>	Transcriptional regulator
Rubinstein–Taybi syndrome	<i>CHD8/Duplin</i>	
Neuropathy, hereditary sensory, type IE	<i>CREBBP</i>	Histone acetyltransferase
Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 1 (ICF1)	<i>EP300</i>	Histone acetyltransferase
Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 2 (ICF2) and intellectual disability	<i>DNMT1</i>	Maintenance DNA methyltransferase
Intellectual disability, seizures, dysmorphism; Kleefstra syndrome	<i>DNMT3B</i>	DNA methyltransferase 3B
Intellectual disability, seizures, syndromic, Claes–Jensen type	<i>ZBTB24</i>	DNA methylation
Kabuki 1 syndrome	<i>EHMT1/</i> <i>KMT1D</i>	Histone methyltransferase
Kabuki 2 syndrome	<i>KDM5C/</i> <i>JARID1C</i>	Histone H3 K4me 3 and K4Me2 demethylase
Rett syndrome	<i>MLL2</i>	Histone lysine methyltransferase
Sotos syndrome; acromegaly, intellectual disability	<i>KDM6A</i>	Histone H3 K27 demethylase
Recurrent biparental hydatidiform mole	<i>MECP2</i>	Transcriptional modulator
Intellectual disability, cleft lip/palate Siderius syndrome	<i>NSD1/</i> <i>KMT3B</i>	Nuclear receptor-binding Su-var; transcriptional coregulator
Skeletal malformations, intellectual disability, hearing deficits, Coffin–Lowry syndrome	<i>NLRP7</i> <i>KHDC3L/</i> <i>C6orf221</i>	
Intellectual disability, seizures, short stature, sparse hair, Nicolaidis–Baraitser syndrome	<i>PHF8</i>	Histone H4K20me1 demethylase
Immune defects, nephritis, skeletal abnormalities, Schimke immuno-osseous dysplasia	<i>RPS6KA3/RSK2</i>	EGF-stimulated phosphorylation of H3
	<i>SMARCA2</i>	Chromatin regulator
	<i>SMARCA1</i>	SNF2-like family, DNA-dependent ATPase activity

## Přehled chorob související se změnou chromatinu *in trans*

SWI/SNF, switch/sucrose nonfermentable; KMT, lysine methyltransferase; *CREBBP*, CREB-binding protein gene; *MLL2*, mixed leukemia lineage 2.



# Přehled chorob související se změnou chromatinu *in cis*

**Table 3.** Selected genetic disorders affecting chromatin structure *in cis*

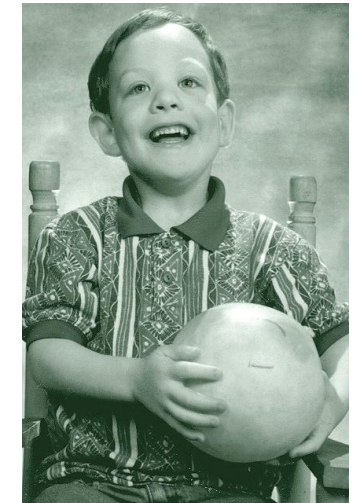
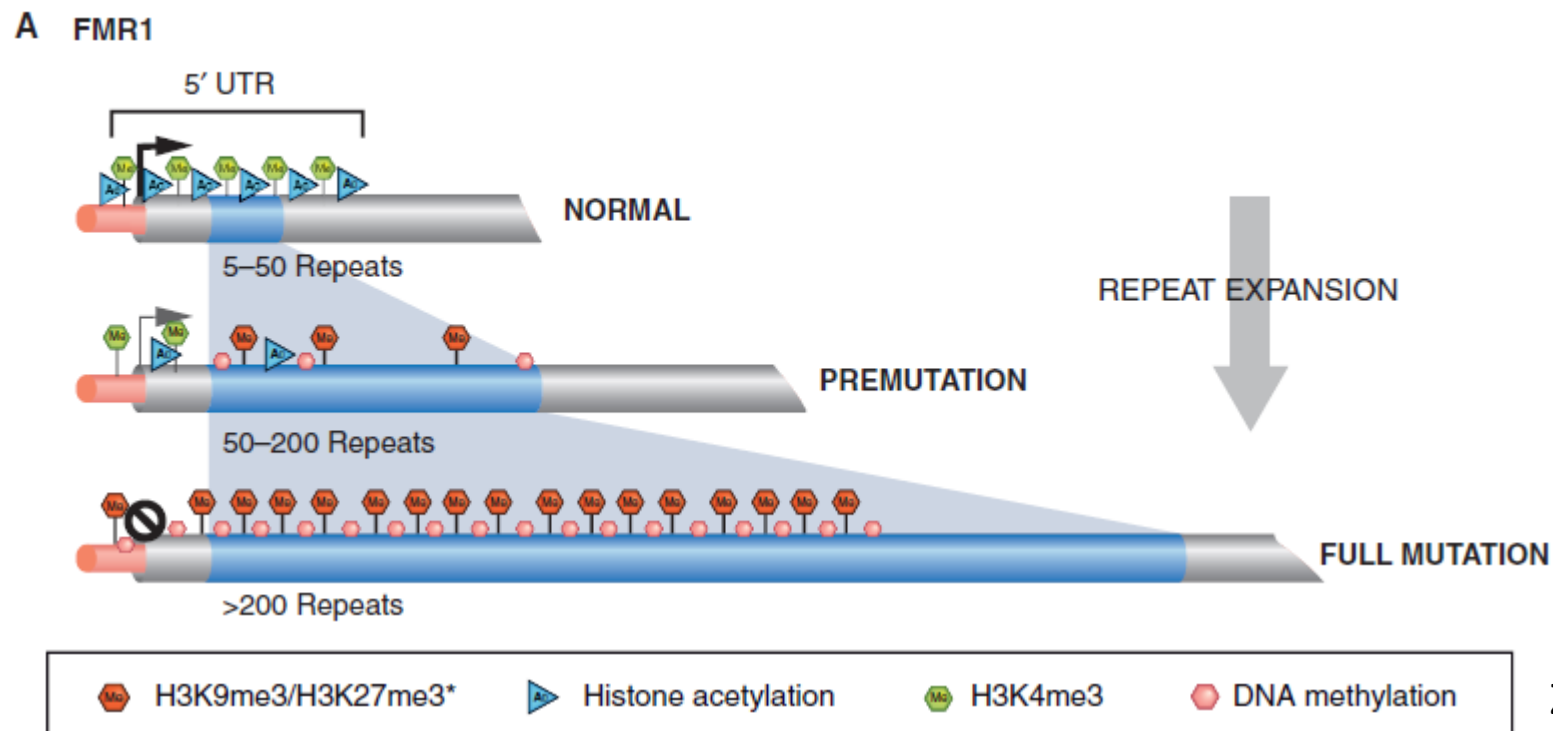
Disorder	Gene	Comments
$\gamma\delta\beta$ - and $\delta\beta$ -thalassemia	Deletion of LCR causes decreased globin expression	
Fragile-X syndrome	Expansion of CCG repeat leads to abnormal methylation and silencing of <i>FMR1</i>	Premutation alleles (60–200) cause a neurodegenerative disorder
FSH dystrophy	Contraction of D4Z4 repeats causes less repressive chromatin	
Multiple cancers	Germline epimutation of <i>MLH1</i>	

FSH, facioscapulohumeral.



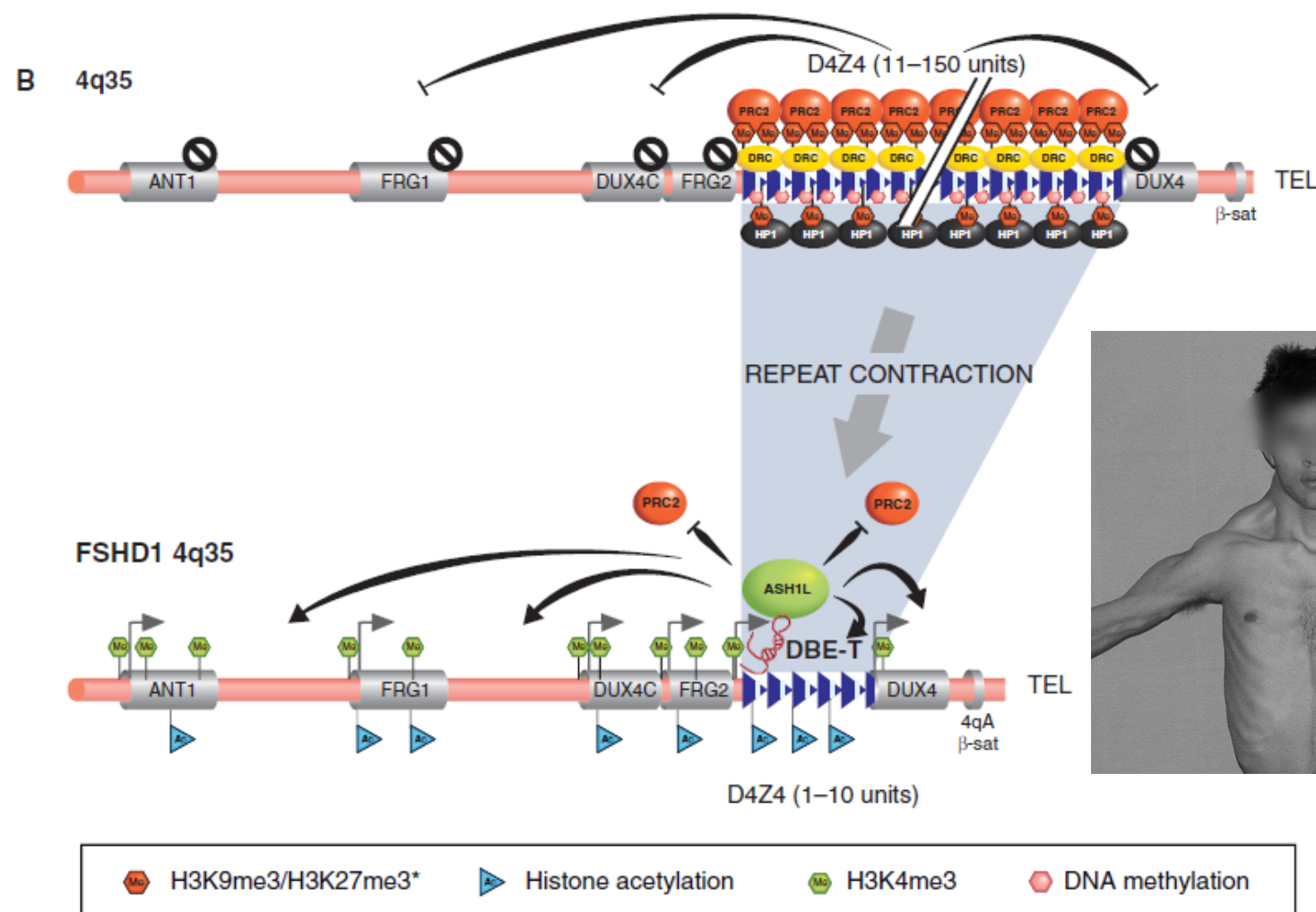
# Syndrom fragilního X (Martin-Bell syndrom)

- normální X má 6-60 tripletů CGG v 5'UTR genu FMR1 (CGG)<sub>10</sub>AGG(CGG)<sub>9</sub>AGG(CGG)<sub>9</sub>
- muži-přenašeči nesou premutaci mezi 60 and 200 kopiemi
- M-B pacienti mají přes 200 kopií repetice C



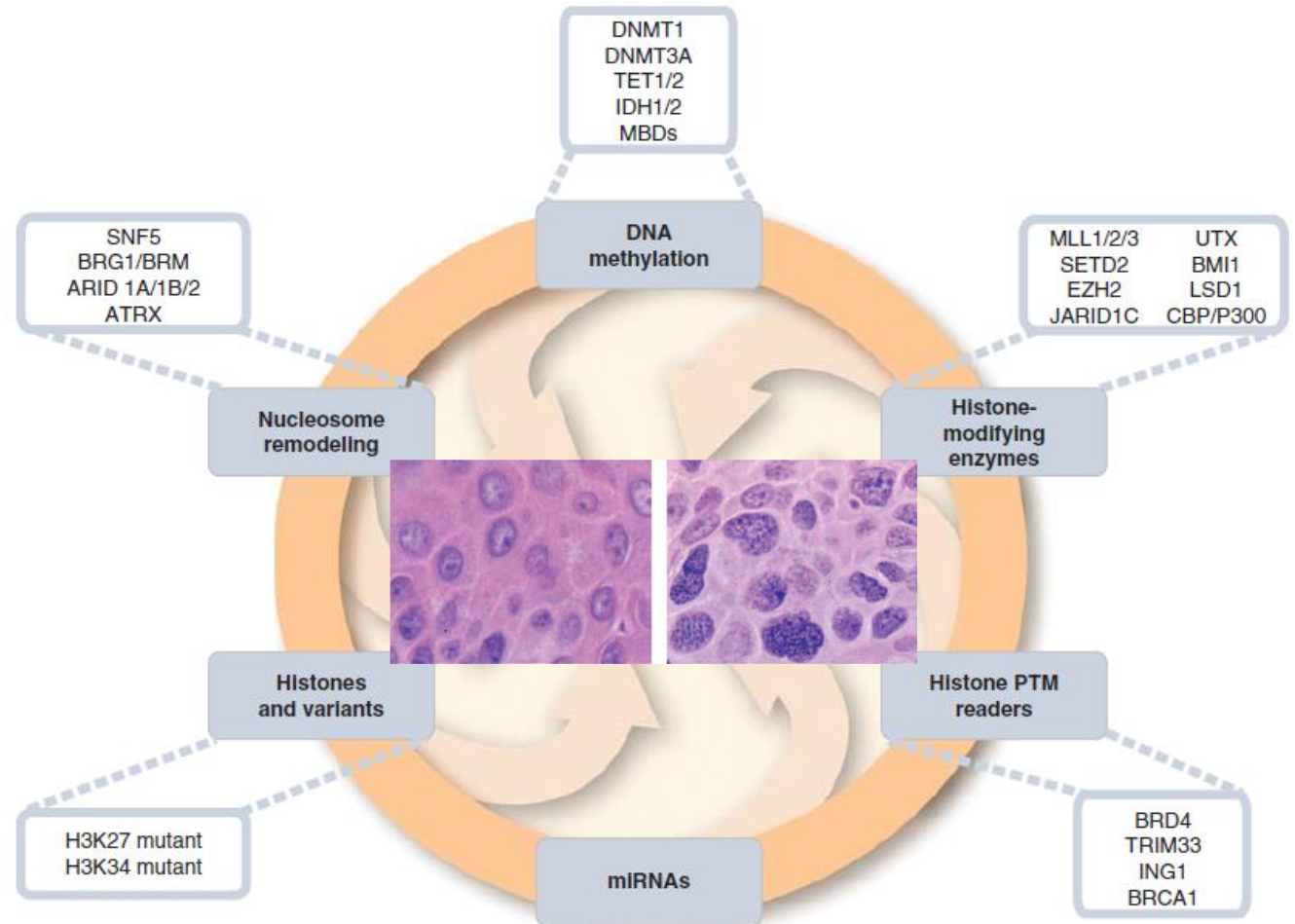
# Facioscapulohumeral dystrophy (FSHD)

- Změna počtu repetic D4Z4 vede k zpřístupnění lokusu pro chromatin-remodelující faktory, změna na aktivní chromatin a expresi genů s myopathickým potenciálem



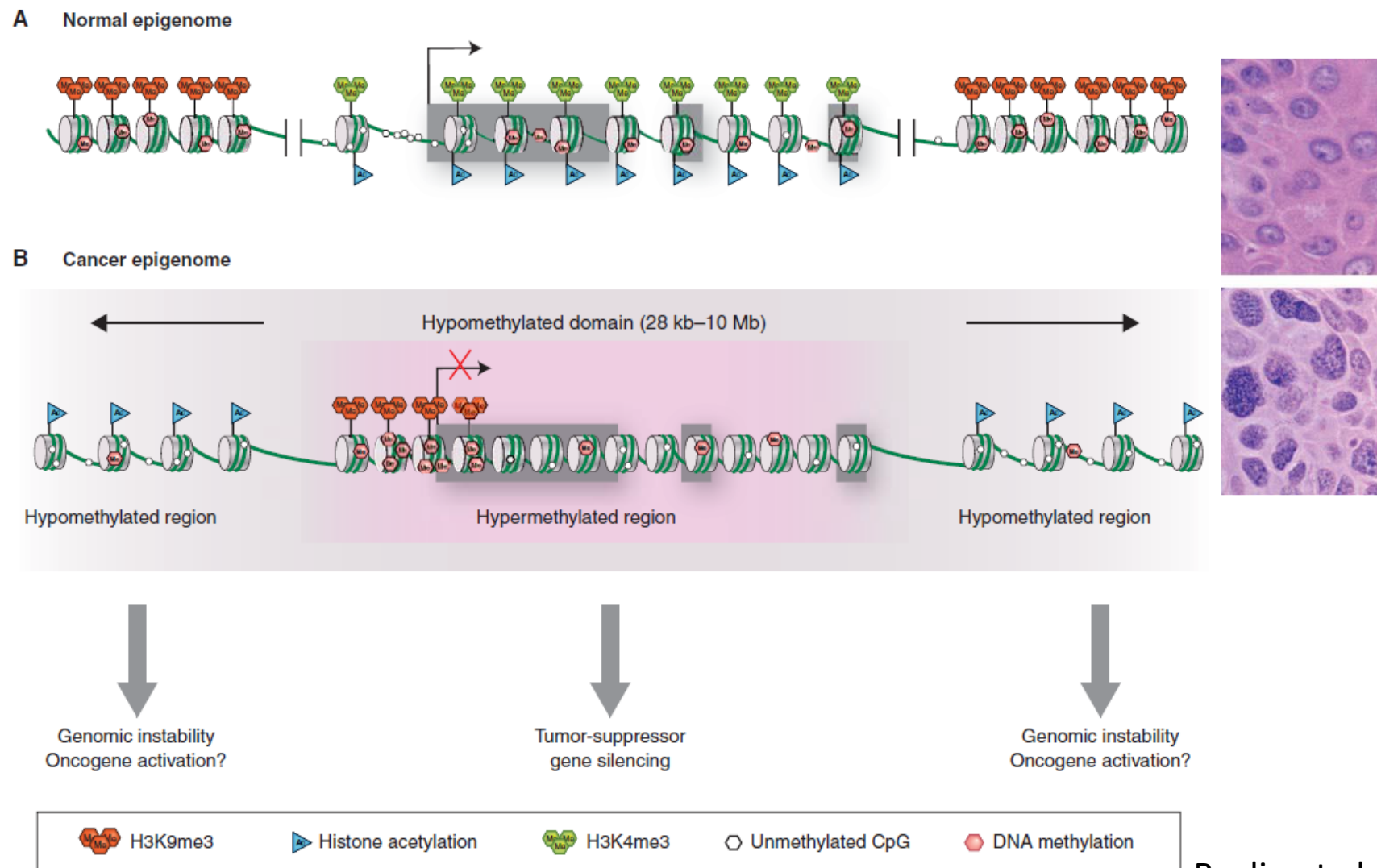
# Úloha epigenetické regulace v nádorovém bujení

- DNA methylase
- Histonové modifikace
  - „Writers“
  - „Readers“
  - Histonové varianty
- Histon-remodelující komplexy
- RNA-interference



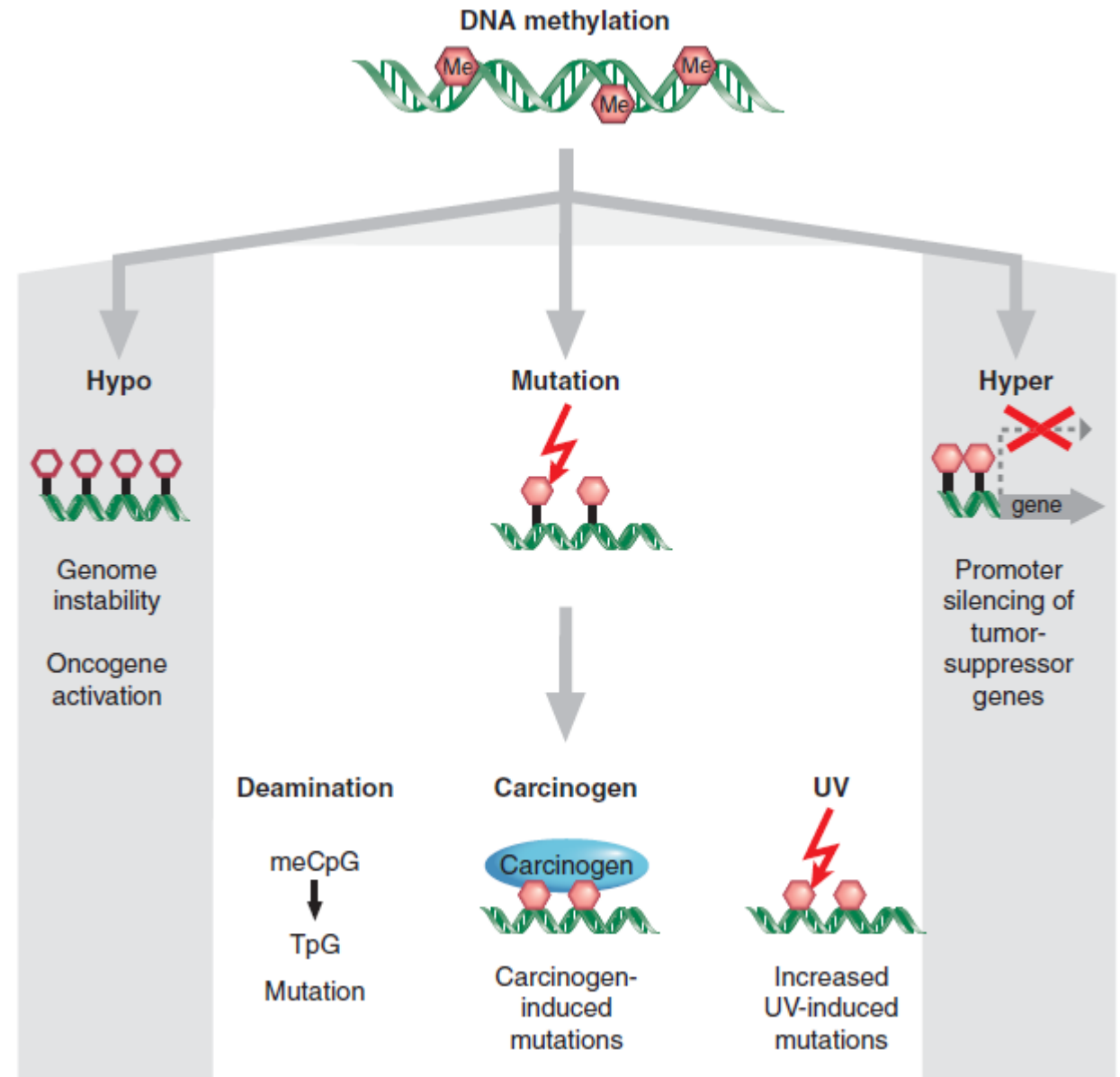
# Chromatinové změny při nádorovém bujení

- Změna chromatinu zahrnuje **hypomethylaci** a **hypermethylace** specifických genů, vazba histone-modifikujících enzymů navozujících in/aktivovaný stav
- Změna chromatinu je vidět po barvení hematoxylinu-rakovinné buňky mají větší jádra a více granulovaná

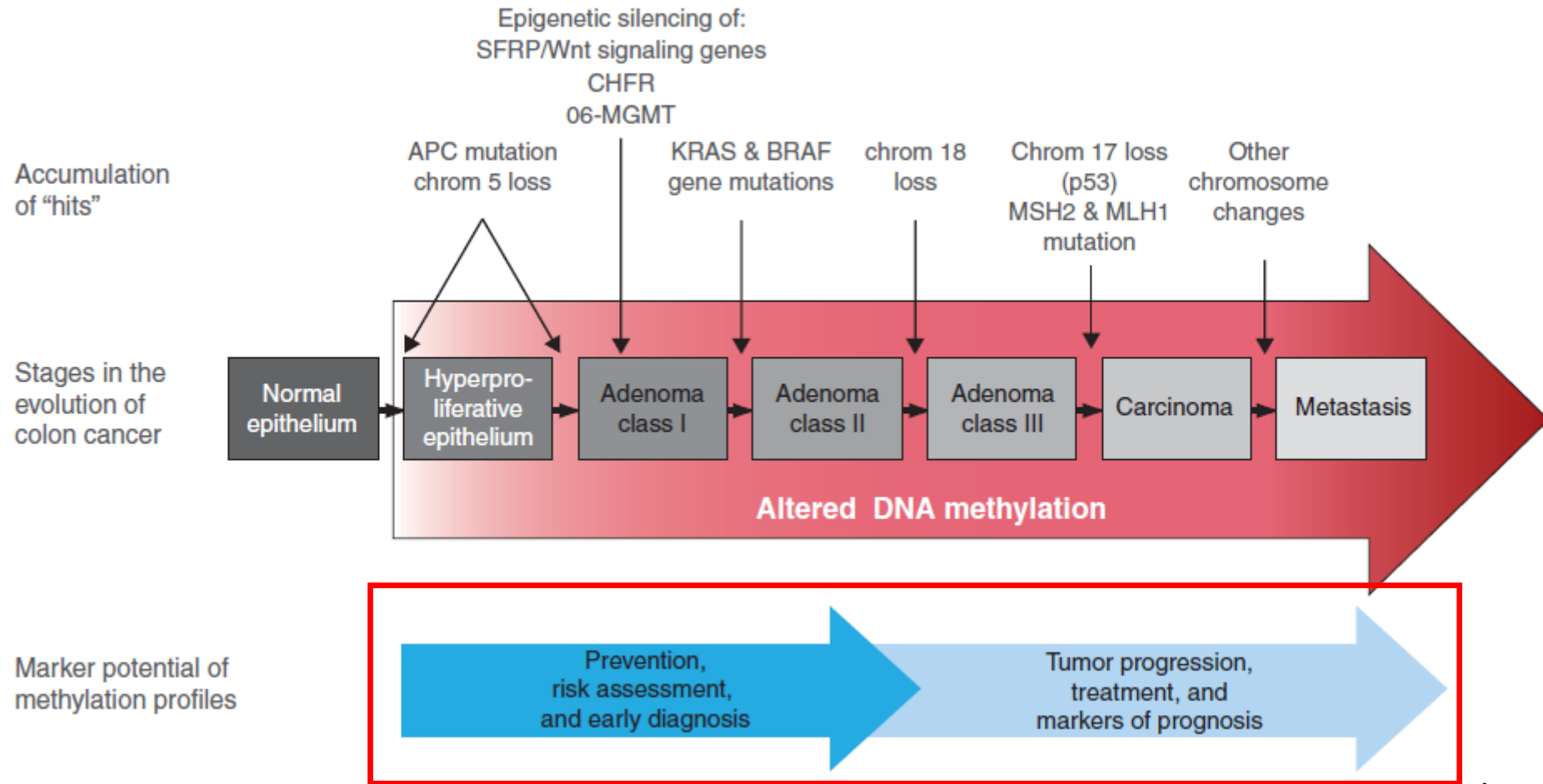


# Úloha DNA methylace v nádorovém bujení

- Hypomethylace onkogen-aktivujících genů
- Hypermethylace tumor-supresujících genů
- Mutageneze
  - C-T tranzice
  - Vyšší vazba meCpG pro karcinogeny
  - meCpG UV mutageneze

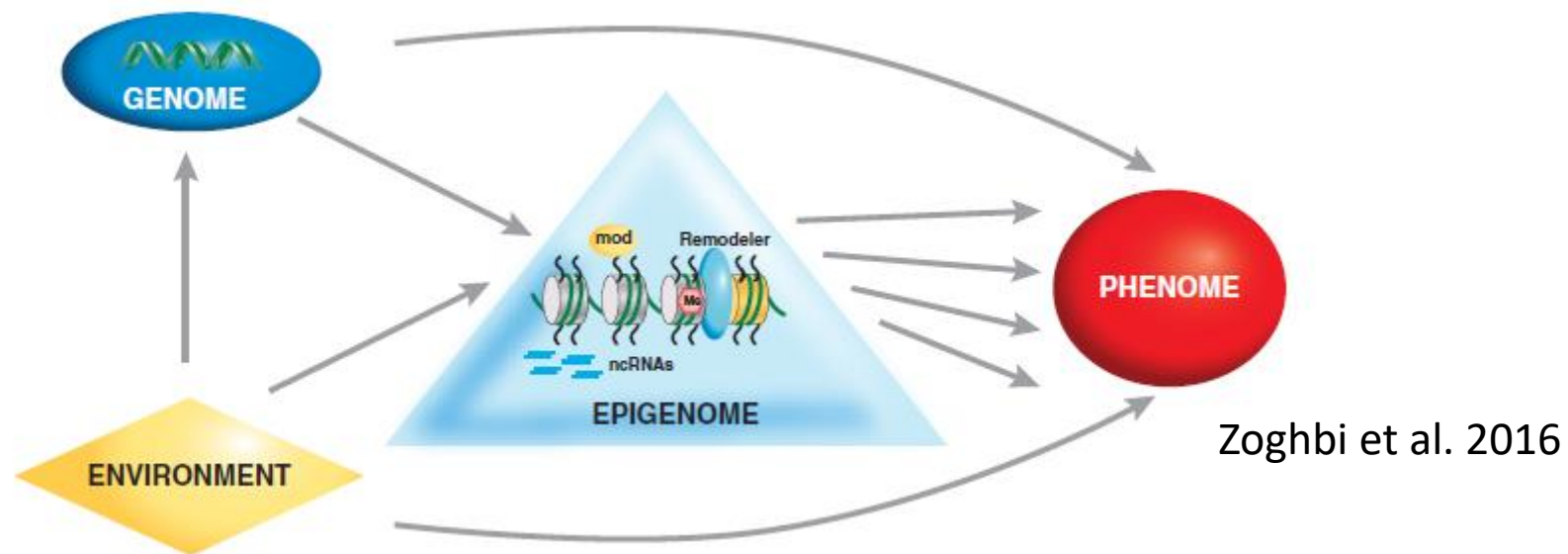


# Úloha DNA methylace v nádorovém bujení a progrese kolorektálního karcinomu

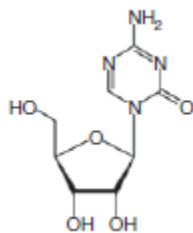


# Příklad povolených léčiv - chemoterapie

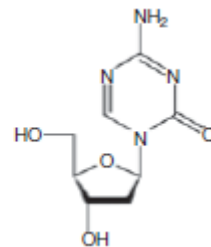
- Vliv chemoterapeutik na globální úrovni
- Aktivně proliferující buňky akumulují více látek nebo lokálně dodávané



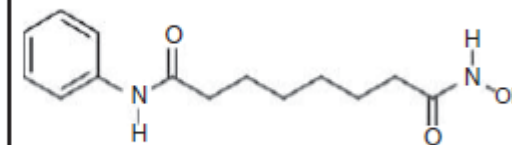
5-Azacytidine  
5-Aza-CR  
(Vidaza)



5-Aza-2'-  
deoxycytidine  
5-Aza-CdR  
Decitabine  
(Dacogen)



Suberoylanilide  
hydroxamic acid  
(SAHA)  
Vorinostat  
(Zolinza)



Inhibice DNA methyltransfáz (vazba na DNA)

Inhibice HDAT



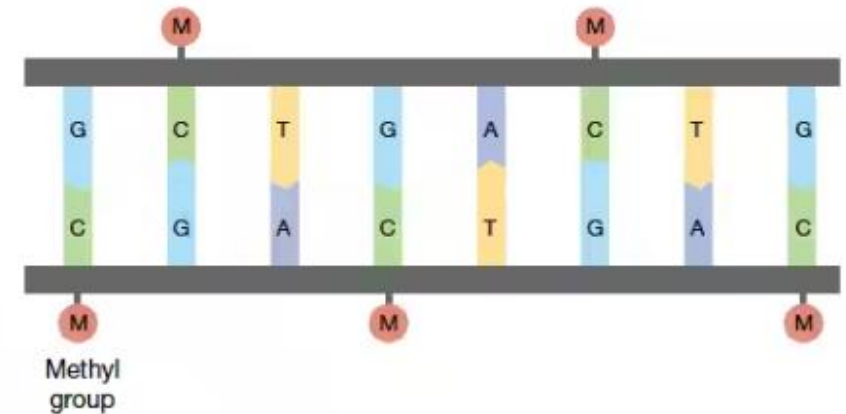
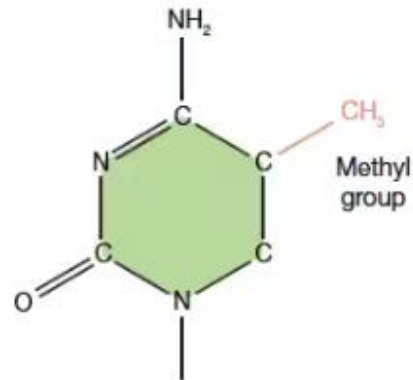


# Obsah

- ÚLOHA EPIGENETIKY V LIDSKÝCH CHOROBÁCH
  
- METODY

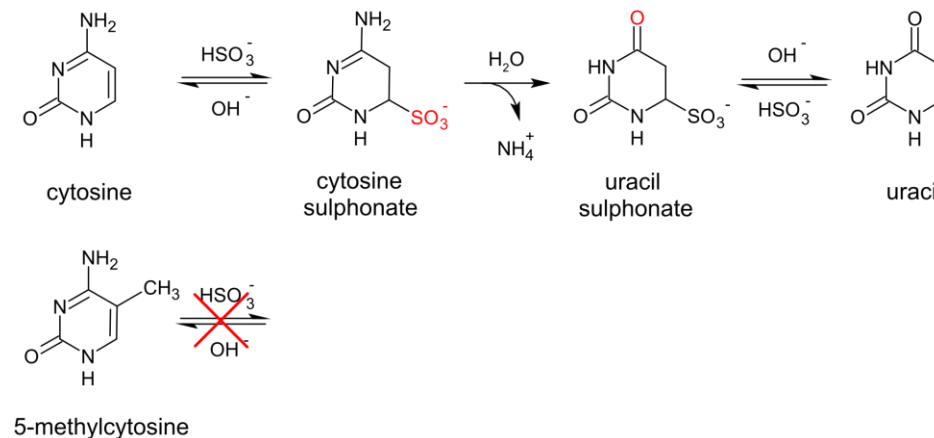
# Obecné rozdělení

- **DNA methylační analýza**
  - Bisulfitové sekvenování, MSAP....
- DNA-protein interakce
  - Imunolokalizace, Chip-seq
- Chromatinová analýza
  - ATAC-seq, MNase-seq
- Chemická genetika

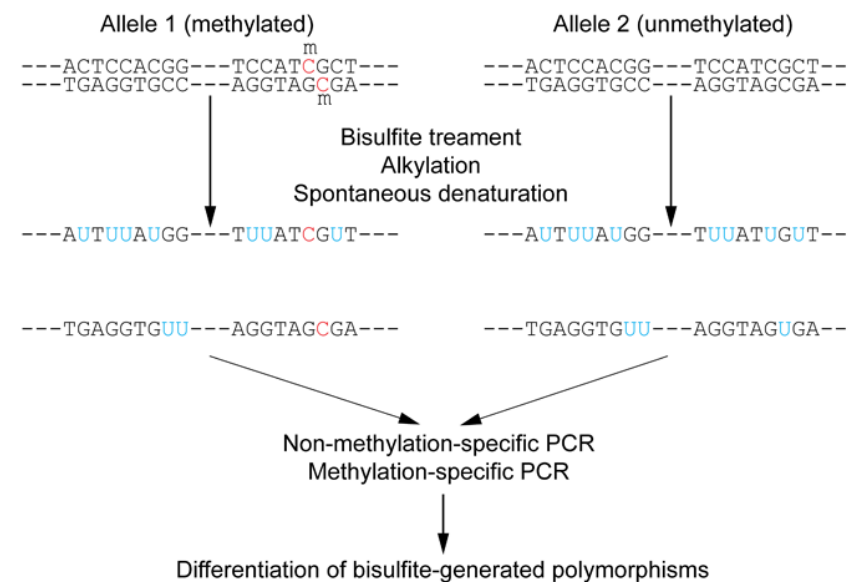


# Bisulfitové sekvenování

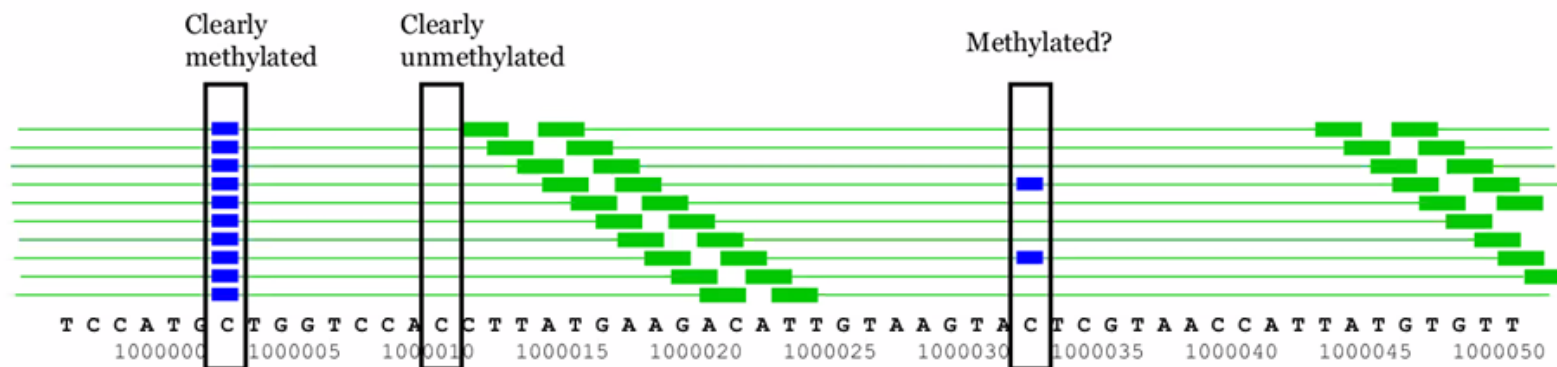
- Působení hydrogensířičitanu na cytosin=konverze na U (metylované C zůstávají stejné)



- Nutné porovnání proti referenční sekvenci, kterou analyzujeme
- Pro detekci ostatních modifikací (hmC, caC, fC) jsou nutné specifické reakce-konvenční bisulfitové sekvenování nerozlišuje mC a hmC a caC/fC od nemetylovaného C

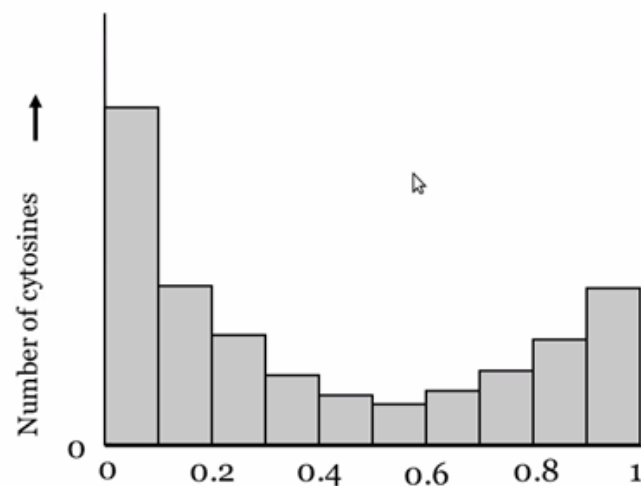


# Výstup bisulfitového sekvenování

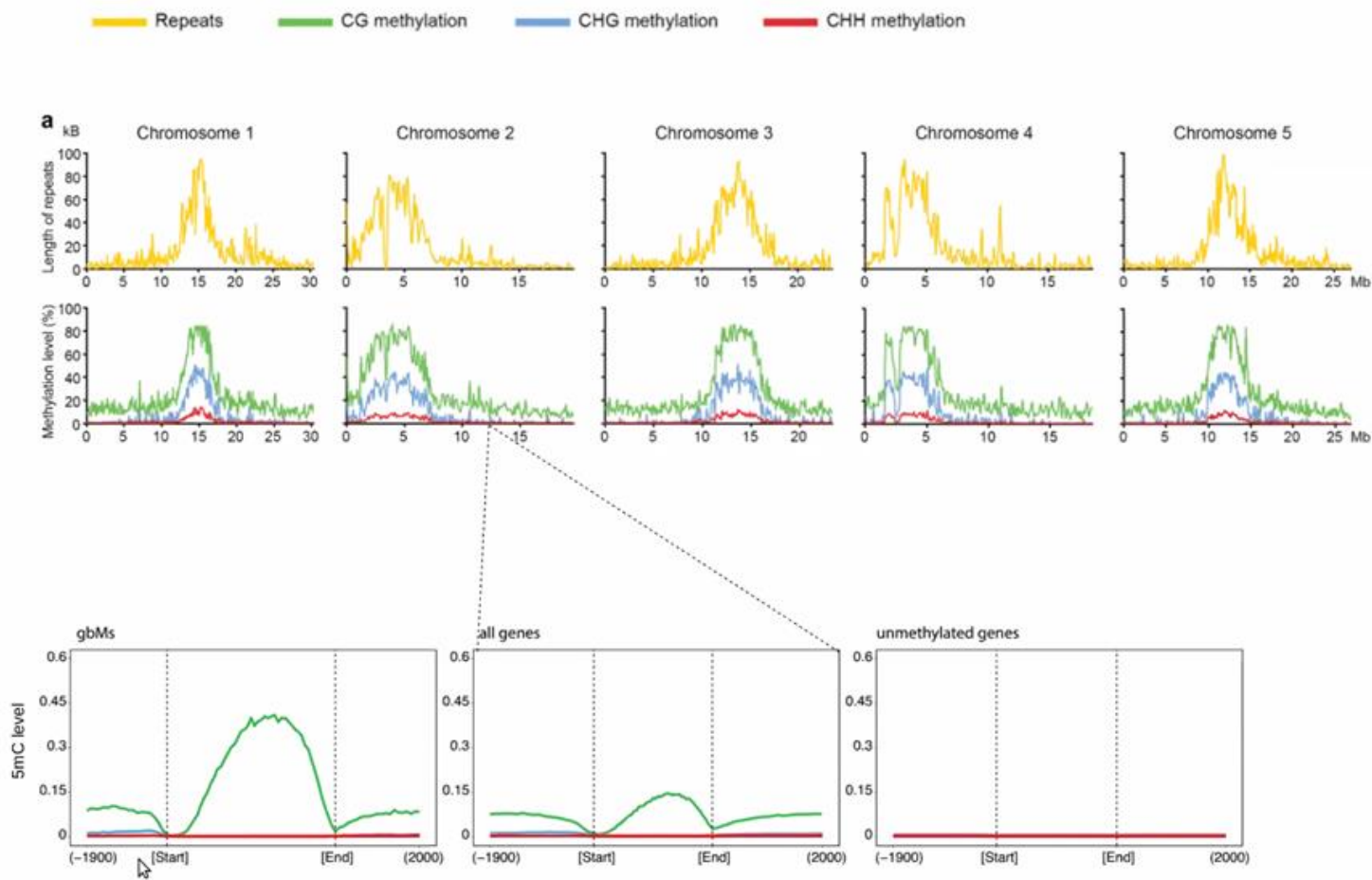


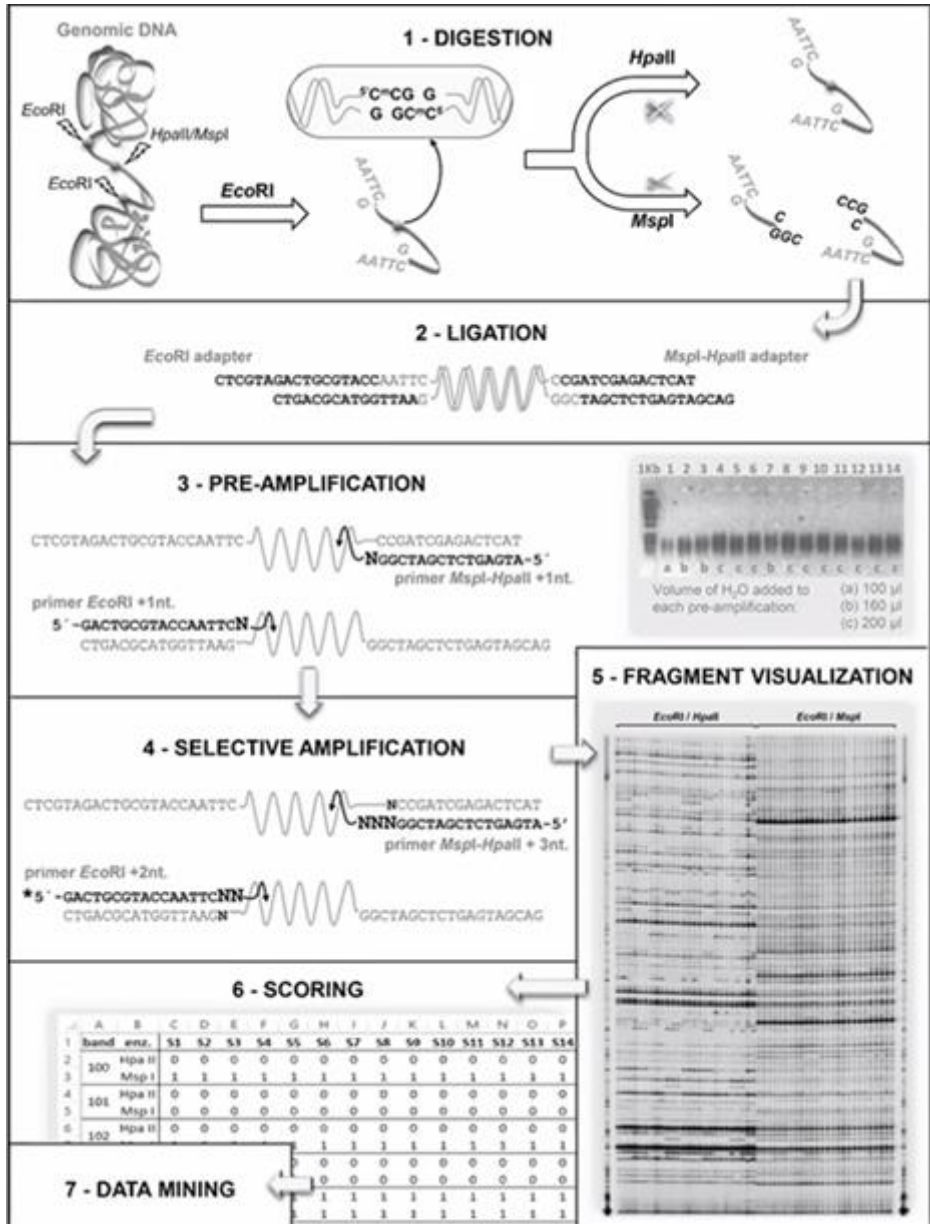
Methylation level of a cytosine =

$\frac{\text{Number of reads methylated}}{\text{Total number of reads (coverage)}}$



# Vytváření methylomových map





# MSAP

- **Pre-selektivní PCR amplifikace**
  - Ligace se specifickými primery
- **Selektivní PCR amplifikace**
  - Amplifikace specifických produktů
- **PCR produkt screening**
  - PAA nebo kapilárová elektroforéza
- **Výsledek**
  - Získání DNA methylace analyzovaných vzorků

# MSAP+NGS technologie

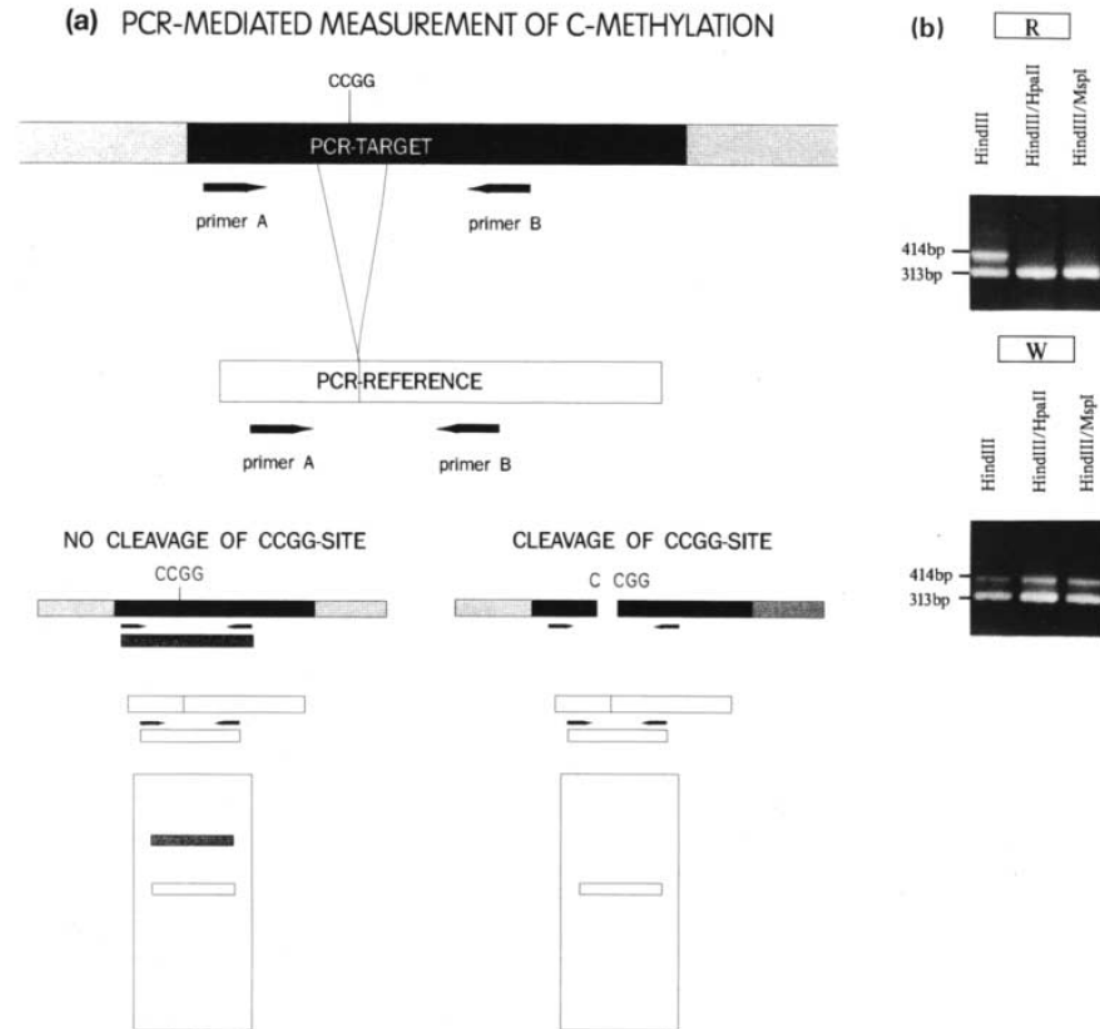
- Identifikace regionů s odlišnou methylací (DMRs)
- Nutnost specifických softwarů
- Po specifické PCR-preamplifikaci
  - Tvorba NGS knihovny
  - Sekvenování
  - Analýza produktů



**TABLE A4-1** Isoschizomer Pairs That Differ in Their Sensitivity to Sequence-specific Methylation

METHYLATED SEQUENCE <sup>b</sup>	ISOSCHIZOMER PAIRS <sup>a</sup>	
	CUT BY	NOT CUT BY
T <sup>m5</sup> CGGA	<i>AccII</i>	<i>BspMII</i>
TC <sup>m5</sup> CGGA	<i>AccII</i>	<i>BspMII</i>
GGWC <sup>m5</sup> C	<i>AflI</i>	<i>AvaII (Eco47I)</i>
TCCGG <sup>m6</sup> A	<i>BspMII</i>	<i>AccII</i>
C <sup>m5</sup> CWGG	<i>BstNI (MvaI)</i>	<i>EcoRII</i>
GGTAC <sup>m5</sup> C	<i>KpnI</i>	<i>Asp718I</i>
C <sup>m5</sup> CGG	<i>MspI</i>	<i>HpaII (HapII)</i>
C <sup>m4</sup> CGG	<i>MspI</i>	<i>HpaII</i>
G <sup>m6</sup> ATC	<i>Sau3AI (FnuEI)</i>	<i>MboI (NdeII)</i>
TGGCG <sup>m6</sup> A	<i>Sbo13I</i>	<i>NruI</i>
RG <sup>m6</sup> ATCY	<i>XhoII</i>	<i>MflI</i>
CC <sup>m5</sup> CGGG	<i>XmaI (Cfr9I)</i>	<i>SmaI</i>

# Methyl-sensitive PCR

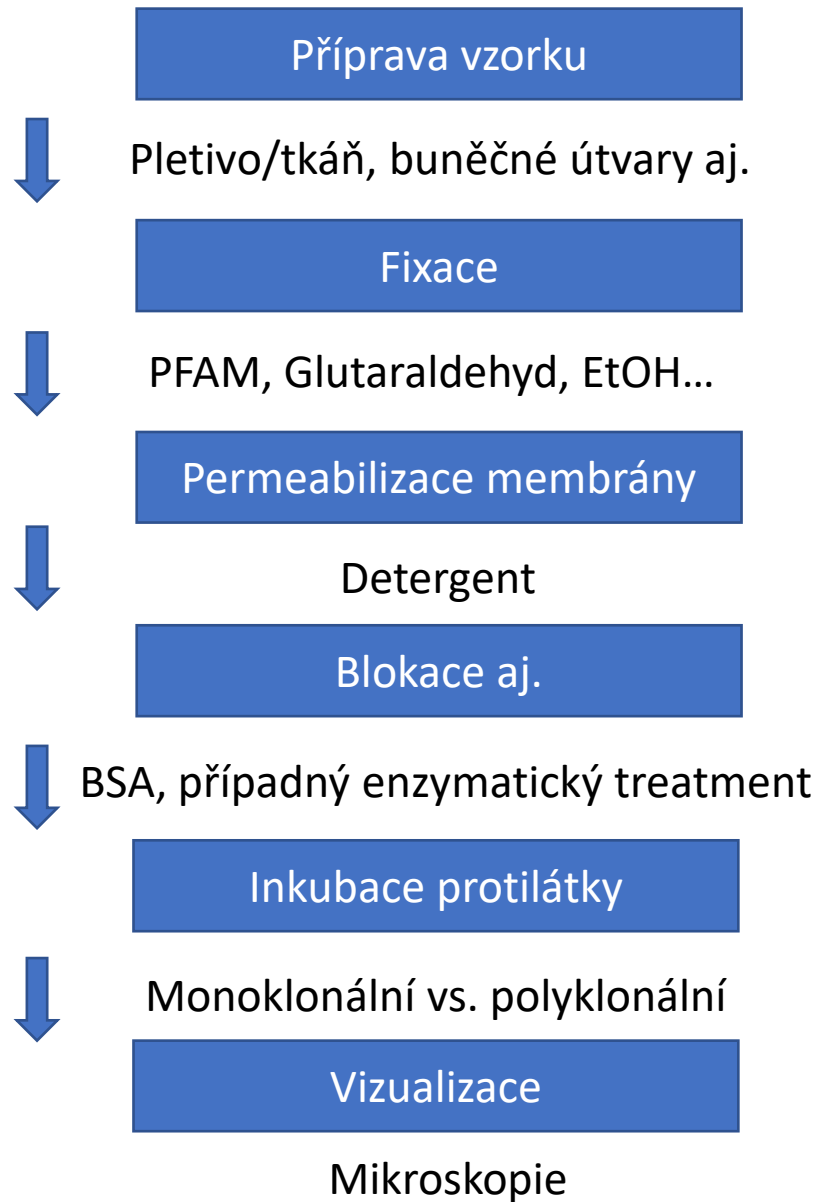




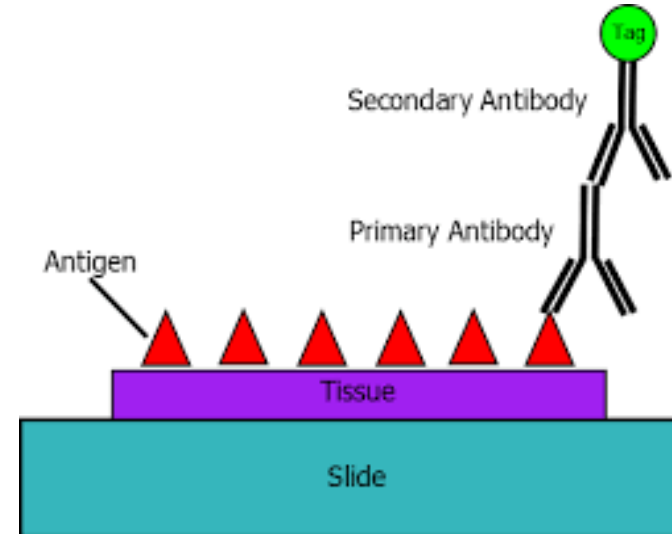
# Obecné rozdělení

- DNA methylační analýza
  - Bisulfitové sekvenování, MSAP....
- **DNA-protein interakce**
  - Imunolokalizace, Chip-seq
- Chromatinová analýza
  - ATAC-seq, MNase-seq
- Chemická genetika

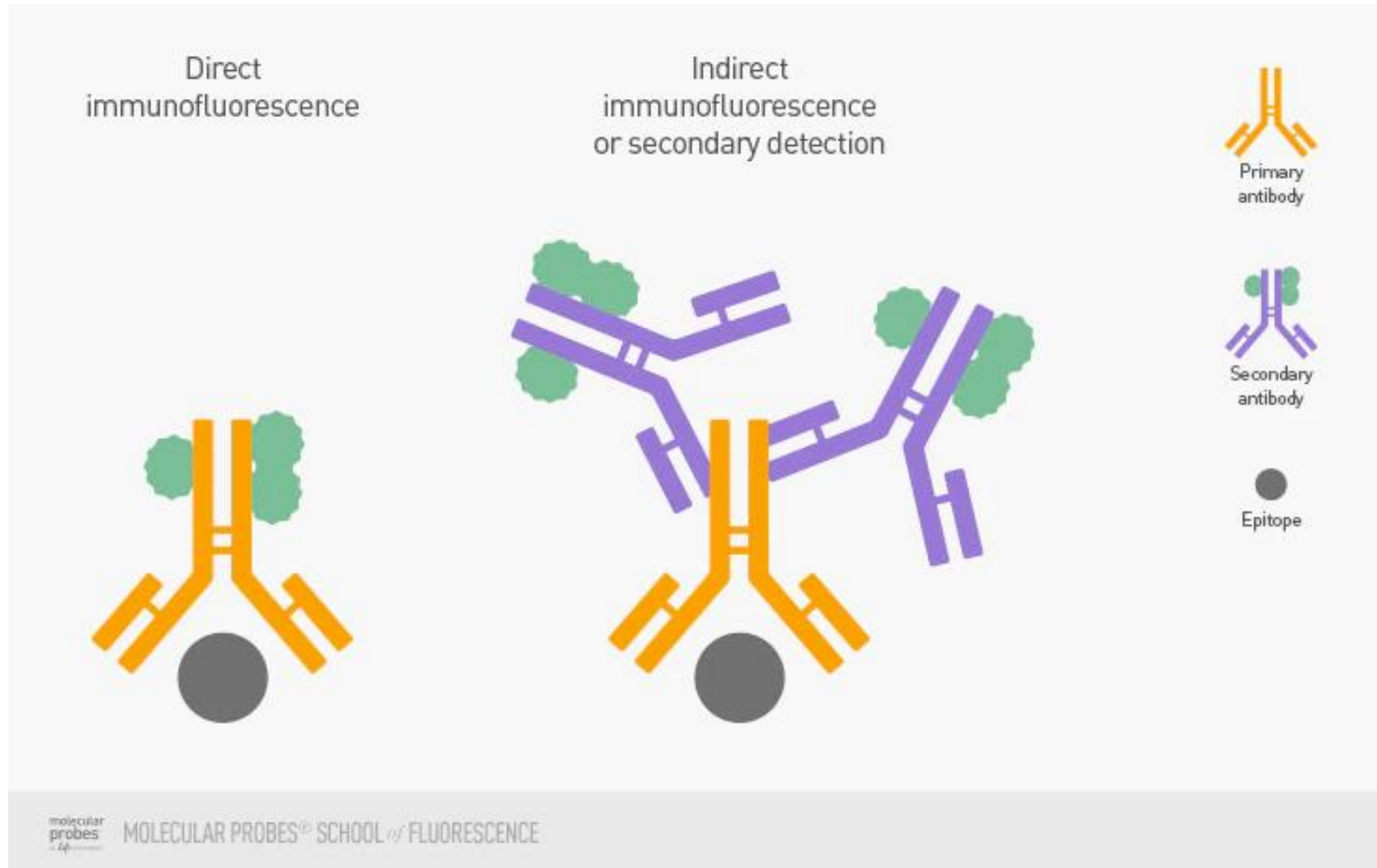


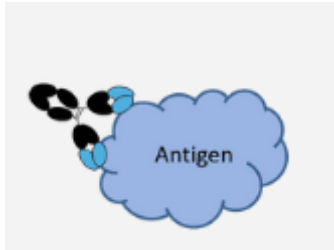


## Princip imunolokalizace



# Přímé a nepřímé barvení



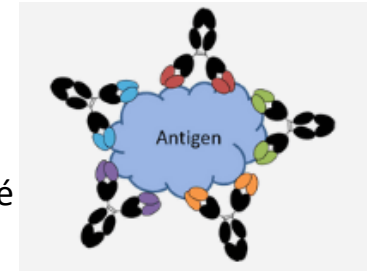


## Monoklonální protilátky

- Ve srovnání s pAbs draží
- Rozpoznají jeden epitop (váže se na specifické místo)
- Tvořeno jednou protilátkou

## Polyklonální protilátky

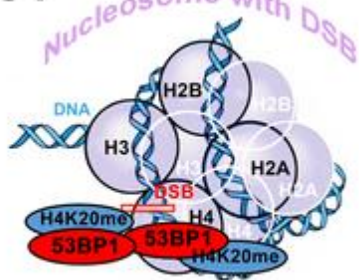
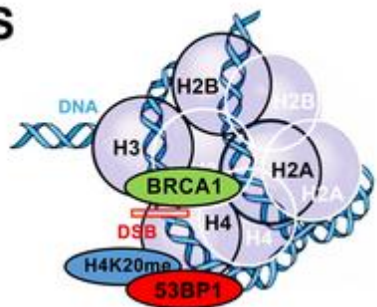
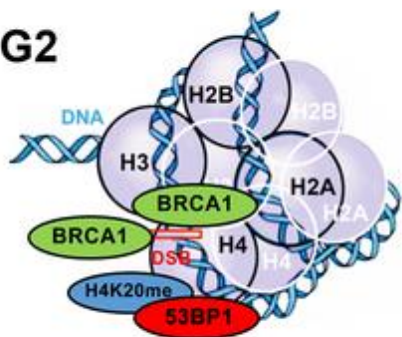
- Levné pro produkci
- Mix různých protilátek
- Váží se na různé oblasti jedné molekuly
- Tolerantní na malé změny v epitopu cílené molekuly



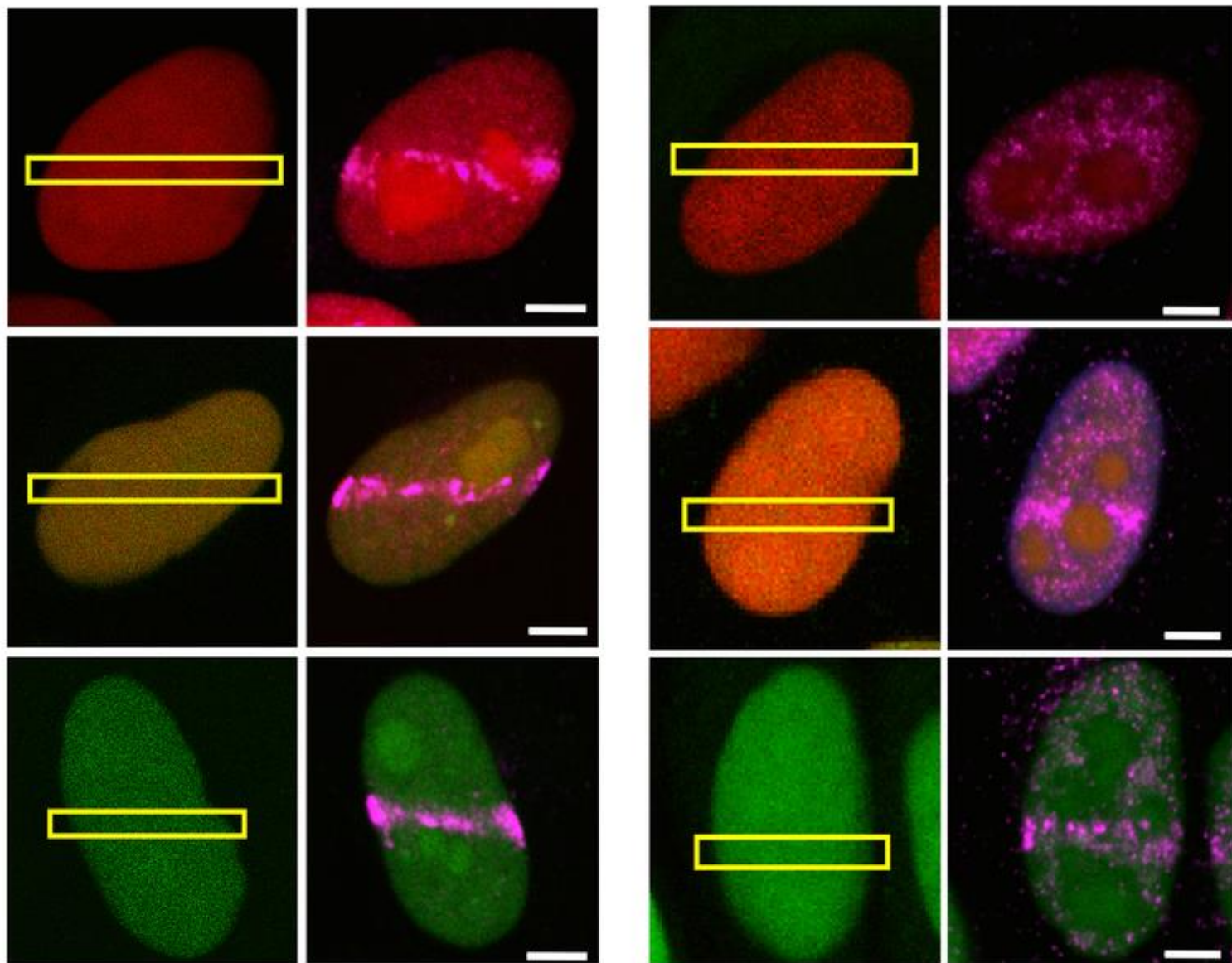
**Monoclonal Antibodies  
(mAbs)**



**Polyclonal Antibodies  
(pAbs)**

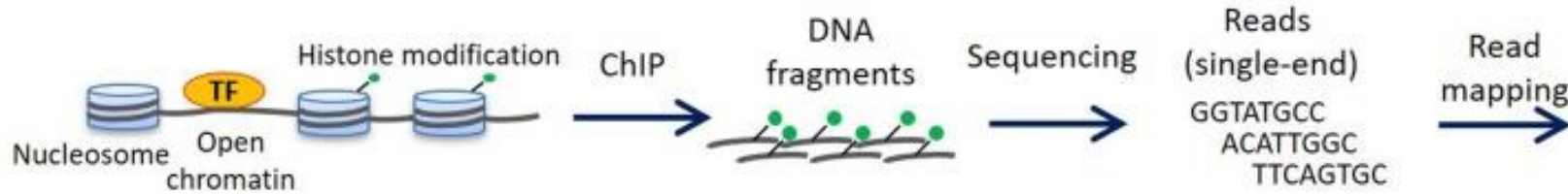
**A****53BP1 / H4K20me / BRCA1****G1****S****G2****B**

micro-irradiated chromatin in ROI

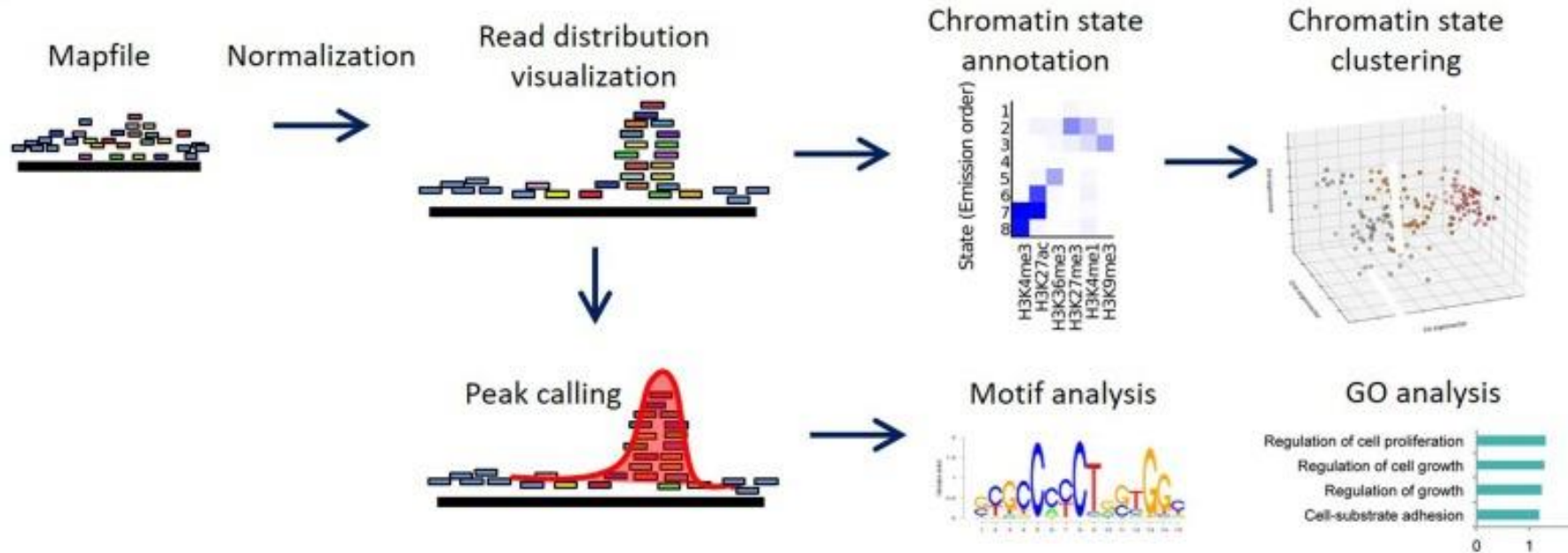
**G1 phase****S phase****G2 phase**RFP-cdt1  
GFP-gemininAlexa 647  
53BP1RFP-cdt1  
GFP-gemininAlexa 647  
BRCA1

# Chip-seq analýza

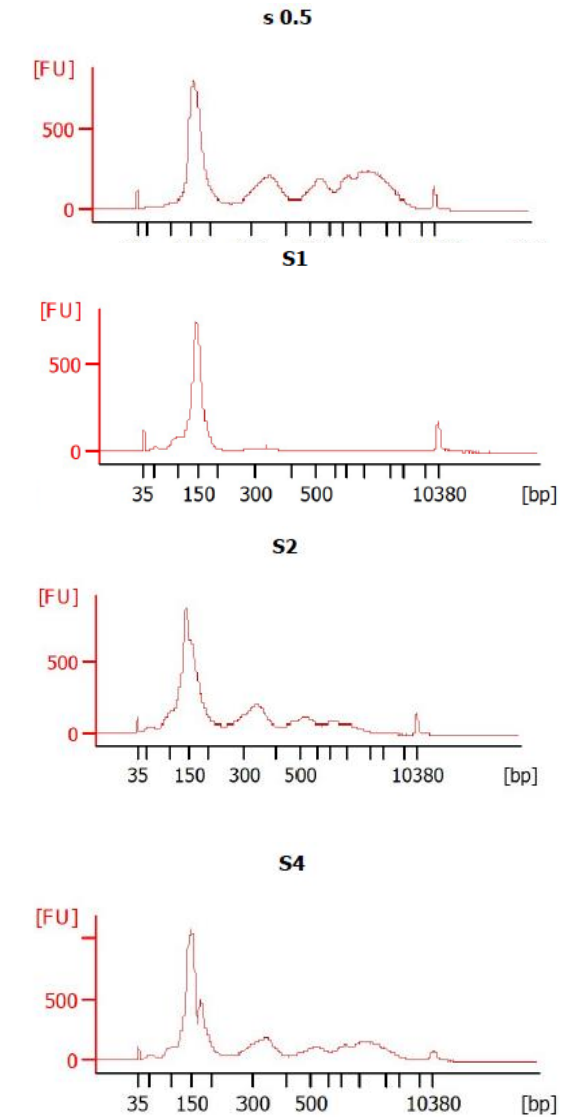
## (A) Sample preparation and sequencing



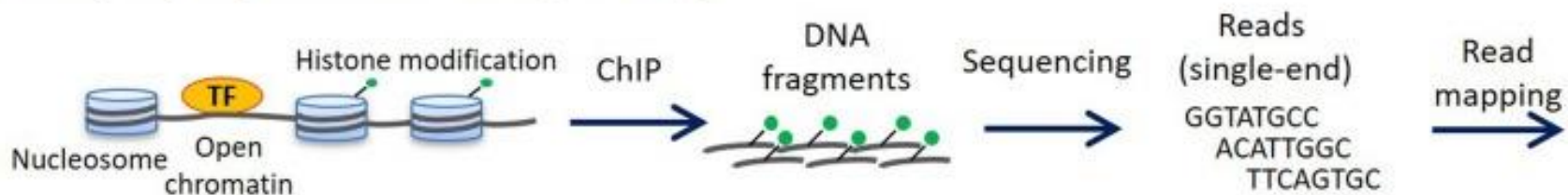
## (B) Computational analysis



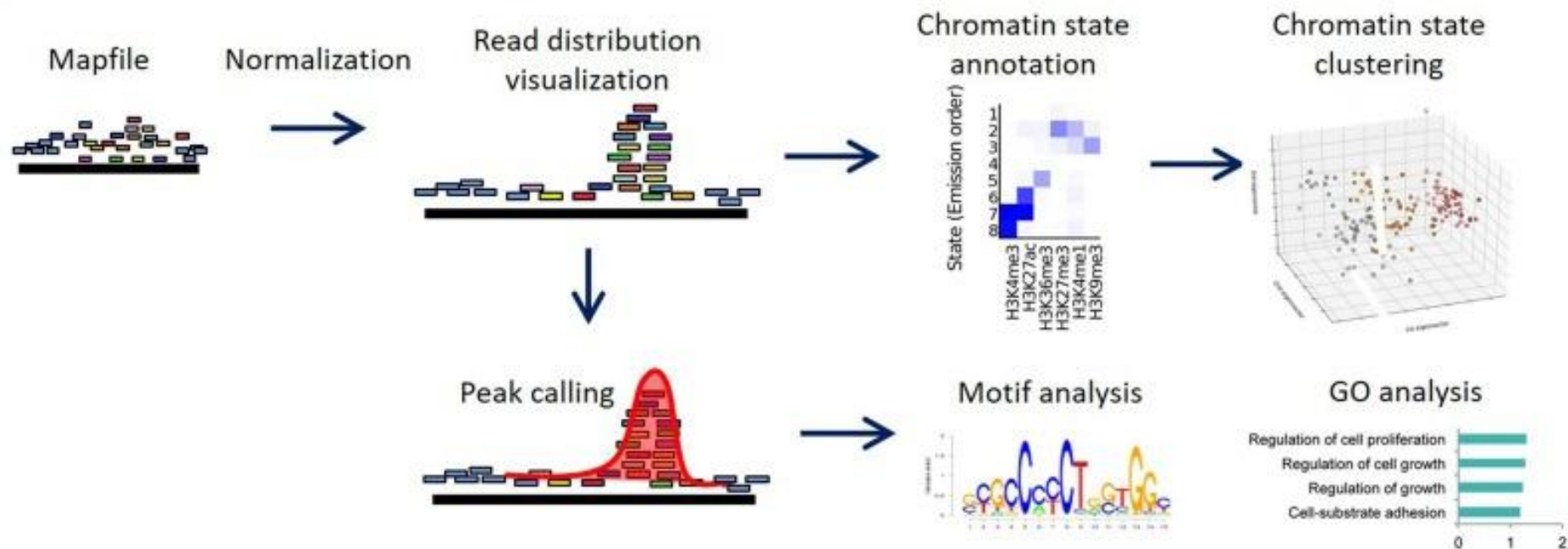
Koncentrační řada pro Mnasové štěpení



## (A) Sample preparation and sequencing

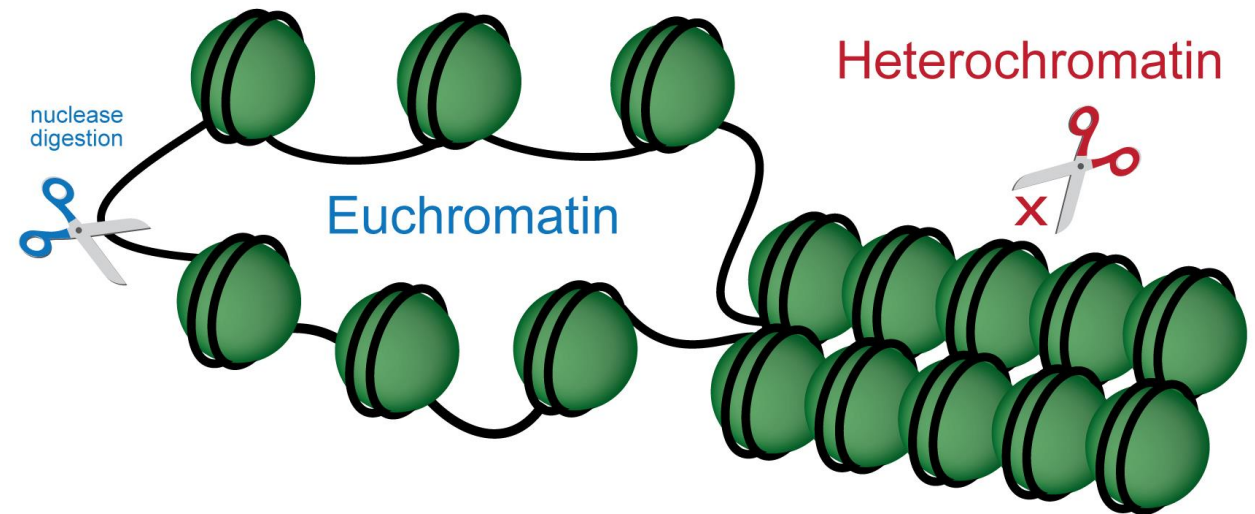


## (B) Computational analysis



# Obecné rozdělení

- DNA methylační analýza
  - Bisulfitové sekvenování, MSAP....
- DNA-protein interakce
  - Imunolokalizace, Chip-seq
- **Chromatinová analýza**
  - ATAC-seq, MNase-seq
- Chemická genetika





# ATAC-seq („assay for transposase-accessible chromatin“)

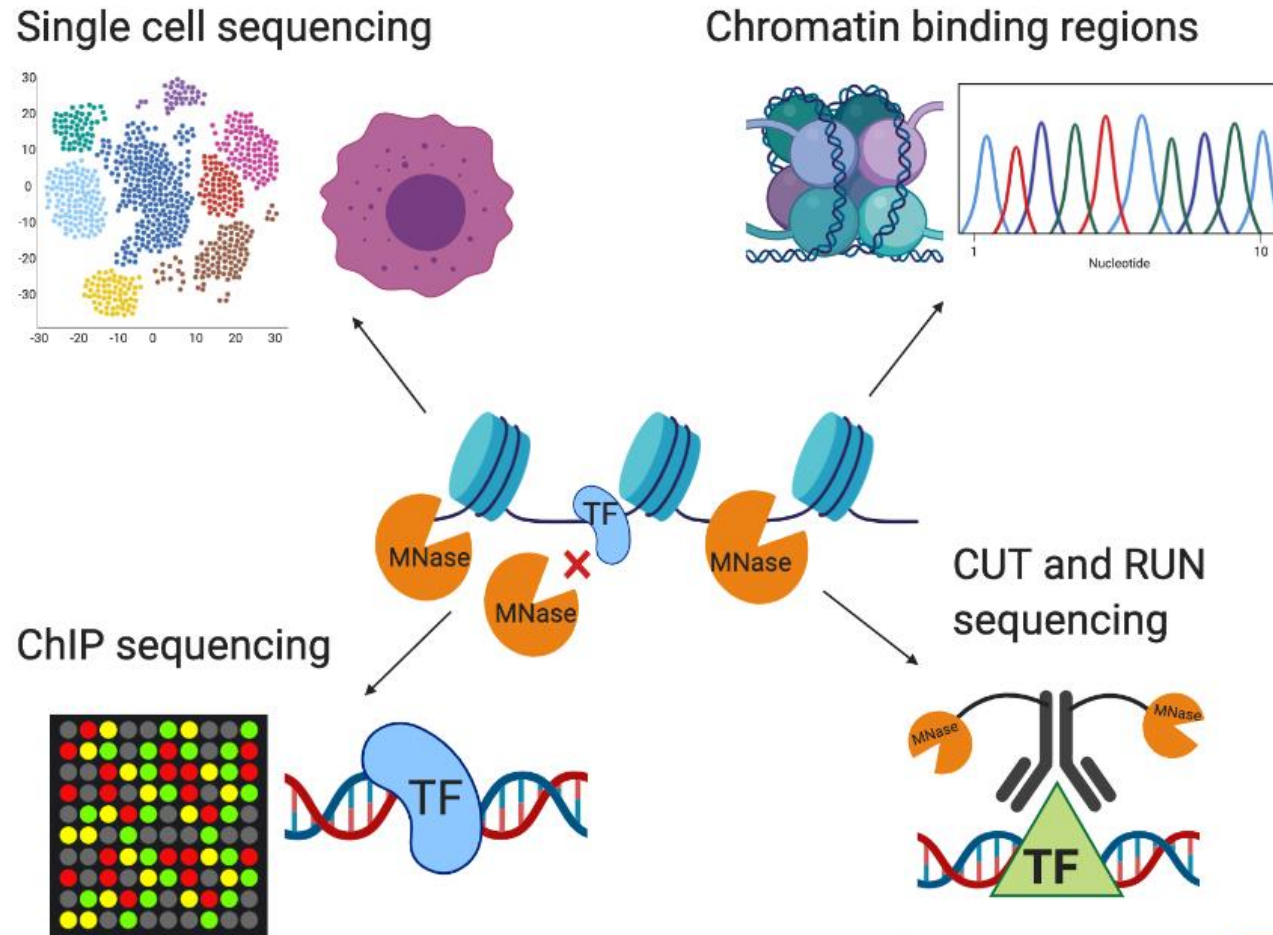
- Nukleozomové mapování
- Vazba transkripčních faktorů
- Detekce faktorů související s nemocemi
- Komparativní epigenomika
- Regulace buněčné specifikace



illumina official website

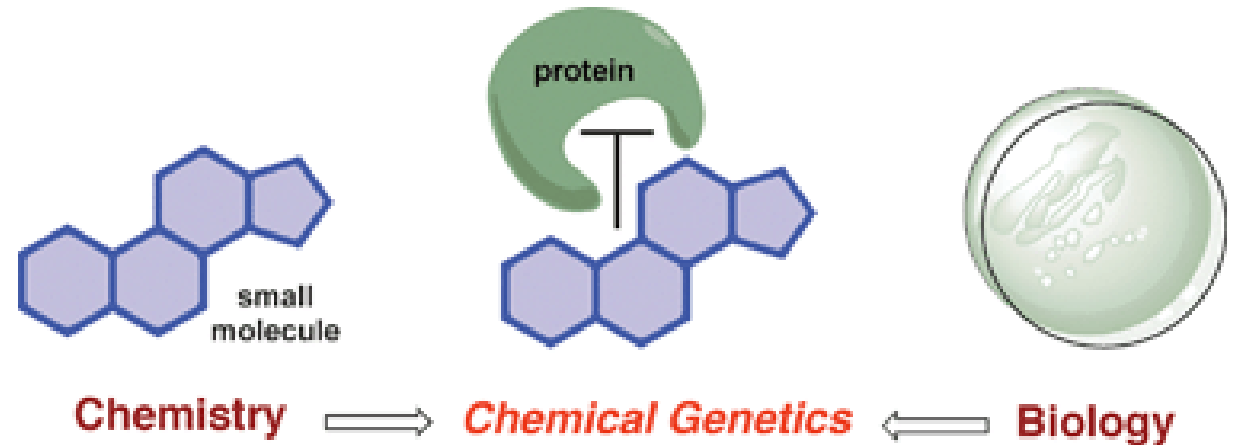
gDNA je exponována vysoce aktivní transposáze → fragmentace DNA v otevřených oblastech → tagování se sekvenčními primery

# MNase-seq („micrococcal nuclease digestion“)



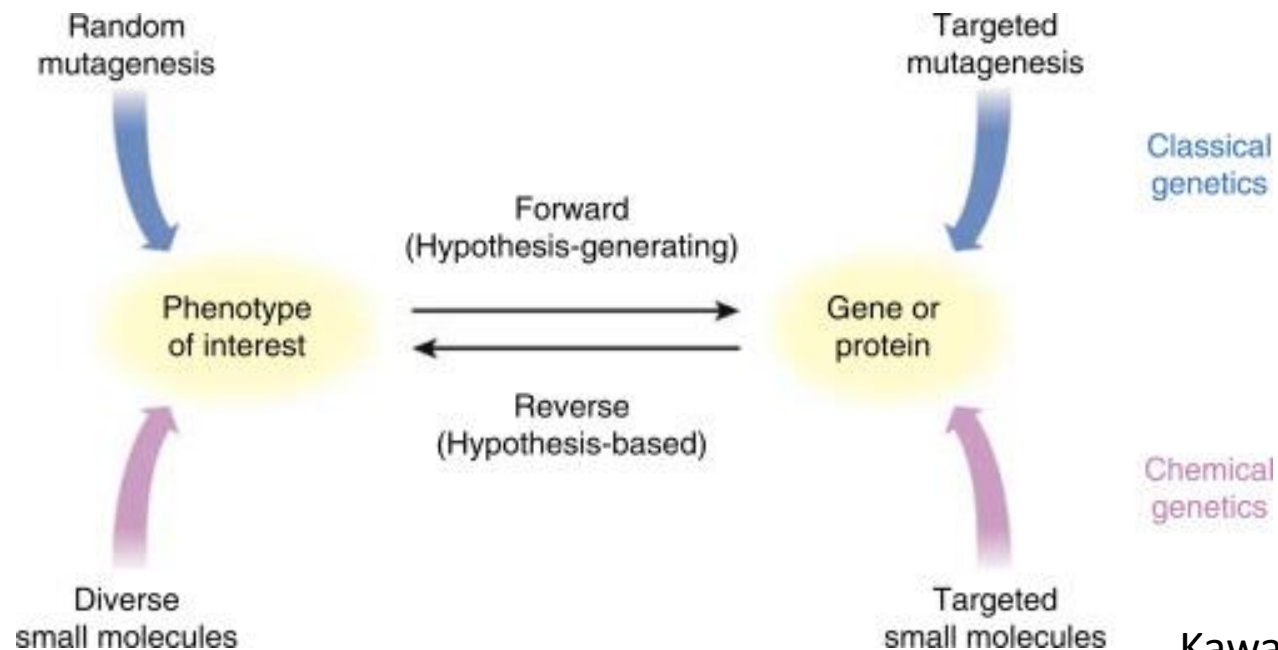
# Obecné rozdělení

- DNA methylační analýza
  - Bisulfitové sekvenování, MSAP....
- DNA-protein interakce
  - Imunolokalizace, Chip-seq
- Chromatinová analýza
  - ATAC-seq, MNase-seq
- **Chemická genetika**



# Chemická genetika

- Aplikace chemických látek pro studium fenotypu nebo genové regulační dráhy
- Chemická epigenetika neinterferuje s DNA (ne primárně)



# Chemické látky ovlivňující DNA

**Table 1.** Major drugs used in plant DNA damage repair studies

Drugs	Mechanism of action	Induced damage	Key references
<b>Replication blocking agents</b>			
Hydroxyurea (HU)	RIBONUCLEOTIDE REDUCTASE and CATALASE 2 inhibition	dNTP pool depletion	De Schutter et al., 2007; Cools et al., 2010; Spadafora et al., 2011
Aphidicolin	DNA POLYMERASE $\alpha$ inhibition	replication blocking	Cook et al., 2013
<b>Inhibitor of DNA synthesis in organelles</b>			
Novobiocin	inhibition of DNA GYRASE in organelles	replication blocking	Cappadocia et al., 2010
<b>Alkylating agents</b>			
1-Ethyl-1-nitrosourea	ethylation of bases (mostly T)	AT→TA transversions, AT→GC transitions	Gichner et al., 2003; Cooper et al., 2013
Ethyl methanesulfonate	ethylation of G→O <sup>6</sup> -ethylG	GC→AT transitions	Kim et al., 2006; Abe et al., 2012; Nordstrom et al., 2013
Methyl methanesulfonate	methylation of N7- and O <sup>6</sup> -dG, N3-dA and N4-dT	TA→GC transversions, AT→GC transitions	Bagherieh-Najjar et al., 2005; Mannuss et al., 2010
Mitomycin C	G-specific 5'-CpG-3' double-alkylation	G-G or G-A interstrand crosslinks	Bleuyard et al., 2005; Mannuss et al., 2010; Da Ines et al., 2013
Cisplatin	1,2-intrastrand d(GpG) and d(ApG) adducts	G-G or G-A intrastrand crosslinks	Jamieson and Lippard, 1999; Mannuss et al., 2010
<b>Radiomimetic drugs</b>			
Bleomycin (bleocin)	metal-dependent free radical production	DSB, SSB at 5'-GC-3' or 5'-GT-3' sequences	Ma et al., 2009; Pecinka et al., 2009; Lang et al., 2012
Zeocin	most likely similar to bleomycin	DSB	Adachi et al., 2011

DSB = Double strand break; SSB = single strand break.

# Chemické látky ovlivňující chromatin a DNA methylaci

**Table 2.** Drugs for chromatin research

Inhibitors	DNA methylation	Histone H3 modifications <sup>a</sup>			Chromatin condensation	Transposon expression	Gene expression	Pol II activity	Key references
		K4me3	K9me2	K27me3					
<b>Methyl-group biosynthesis inhibitors and methionine antagonists</b>									
Sulfamethazine	↓	n.a.	↓	n.a.	n.a.	↑	n.a.	n.a.	Zhang et al., 2012
S-Dihydroxypropyladenine	↓	↑	↓	n.a.	n.a.	↑	n.a.	n.a.	Baubec et al., 2010
3-Deazaneplanocin	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↑	n.a.	n.a.	Foerster et al., 2011
L-Ethionine	↓	n.a.	n.a.	n.a.	↓	n.a.	n.a.	n.a.	Fajkus et al., 1992
<b>DNA methylation inhibitors</b>									
Zebularine	↓	↑	↓	n.a.	↓	↑	n.a.	n.a.	Baubec et al., 2009
5-Azacytidine	↓	n.a.	↓	n.a.	↓	↑	↑ 73; ↓ 52 <sup>b</sup>	n.a.	Chang and Pikaard, 2005
<b>Histone deacetylase inhibitors</b>									
Trichostatin A and sodium butyrate	–	–	↓	n.a.	n.a.	–	↑ 2; ↓ 34 <sup>b</sup>	n.a.	Chang and Pikaard, 2005; Baubec et al., 2010
Sirtinol (putative)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↑ 138 <sup>c</sup>	n.a.	Grozinger et al., 2001; Zhao et al., 2003
<b>Inhibitors of RNA polymerase II</b>									
α-Amanitin	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↓	Haag et al., 2012
Actinomycin D	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↓	Narsai et al., 2007
<b>Unknown mode of action</b>									
Genistein	↓	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↑	n.a.	n.a.	Arase et al., 2012

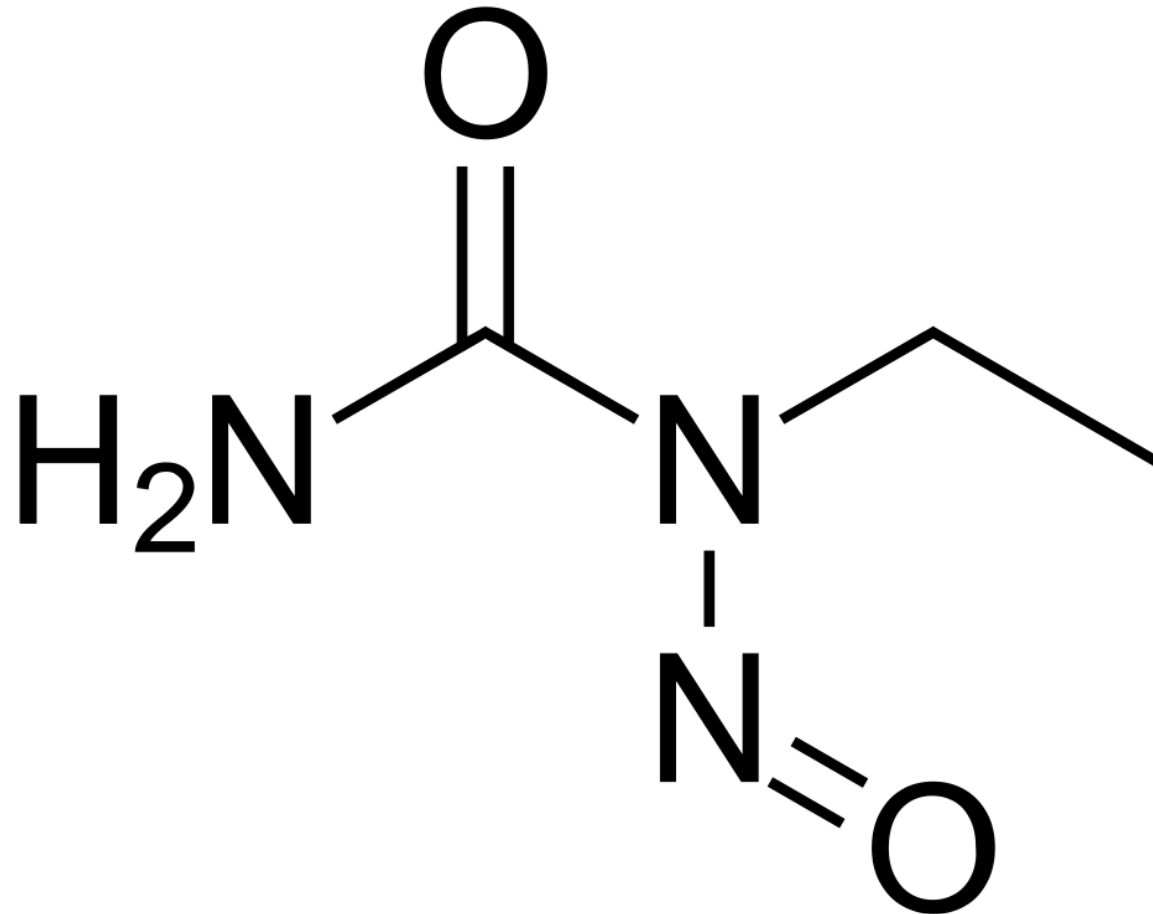
↑ = Increase; ↓ = decrease; – = no change; n.a. = not analyzed.

<sup>a</sup> At normally silenced loci.

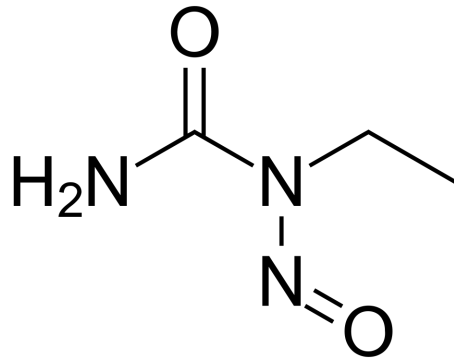
<sup>b</sup> Out of 7,800 *Arabidopsis* genes analyzed [Chang and Pikaard, 2005].

<sup>c</sup> Out of 23,000 *Arabidopsis* genes analyzed, number of down-regulated genes not specified [Zhao et al., 2003].

*Momme* –  
kombinace  
chemické  
genetiky a  
NGS metod

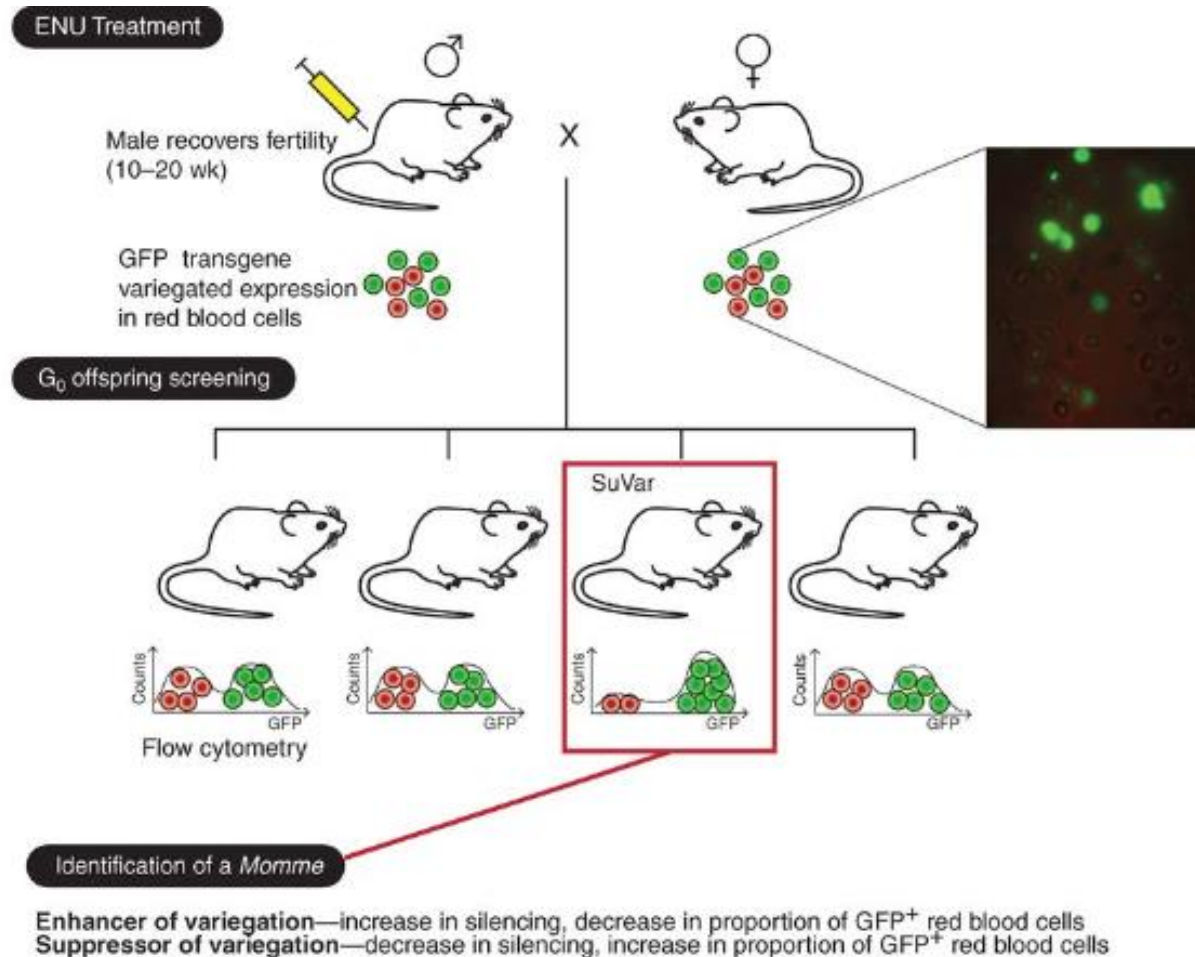


# Momme – hledání genů odpovědných za epigenetické reprogramování



## ENU

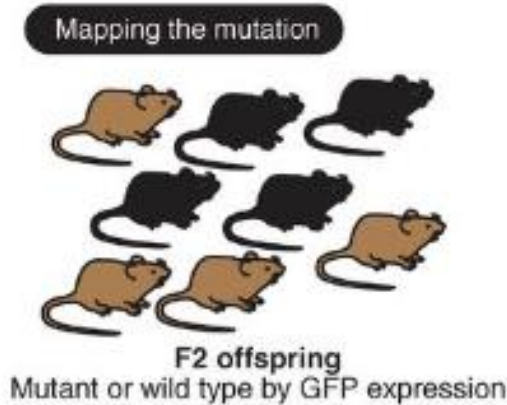
- vysoce toxický mutagen působící 1 mutaci/700 různých oblastí
- Účinky hlavně ve spermatocytech



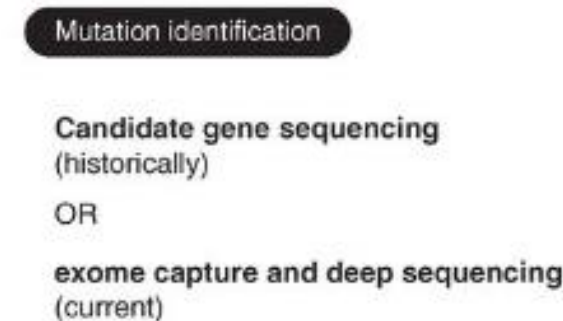


# Momme – genetické mapování kauzálních mutací

- Mutantní potomstvo s různou úrovní transgenní exprese je použito pro genetické mapování



- Bodová mutace je analyzována pomocí exomového čtení (myši DNA exonové sekvence jako proby pro odhalení lokusu v kombinaci s NGS)

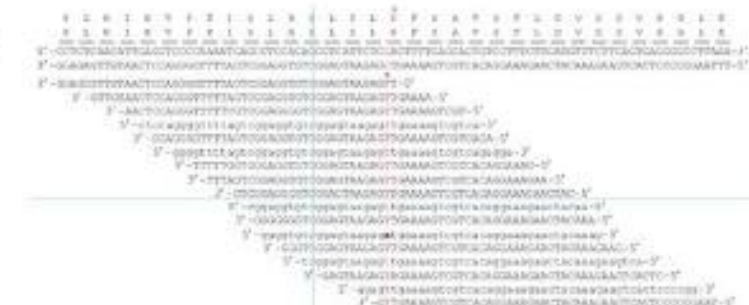
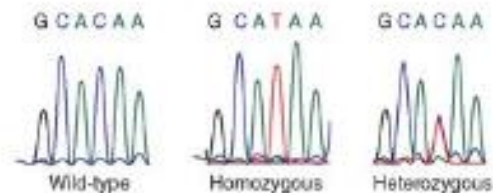


## Positional cloning

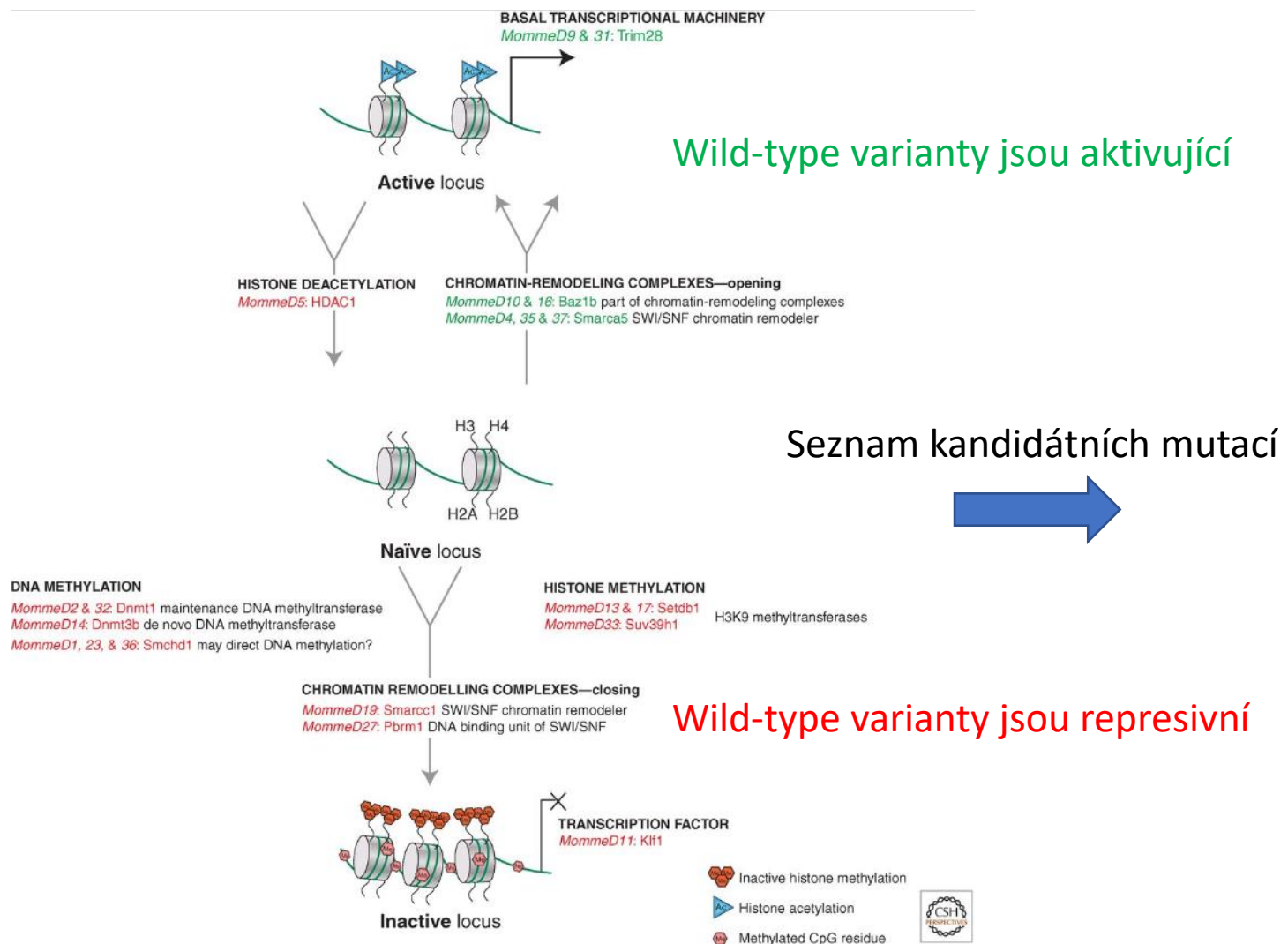
Microsatellite markers (historically)  
OR  
SNP array (current)

## Fine mapping

MARKER	CHR	MUTANT	WILD TYPE	
rs1238543	4	■	■	
rs9872356	4	■	■	
rs1238745	4	■	■	3.2 Mb
rs1238875	4	■	■	
rs1245349	4	■	■	
# mice		155 12 8 2	110 10 3 2	



# Výsledek Momme mutantní linie



Wild-type varianty jsou aktivující

Seznam kandidátních mutací

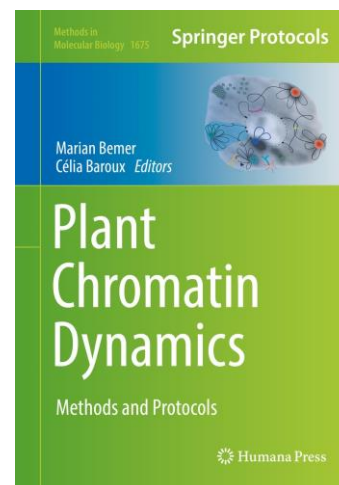
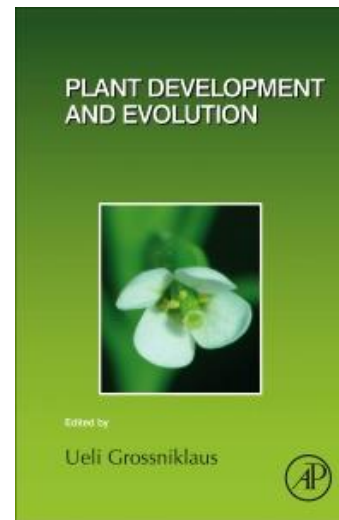
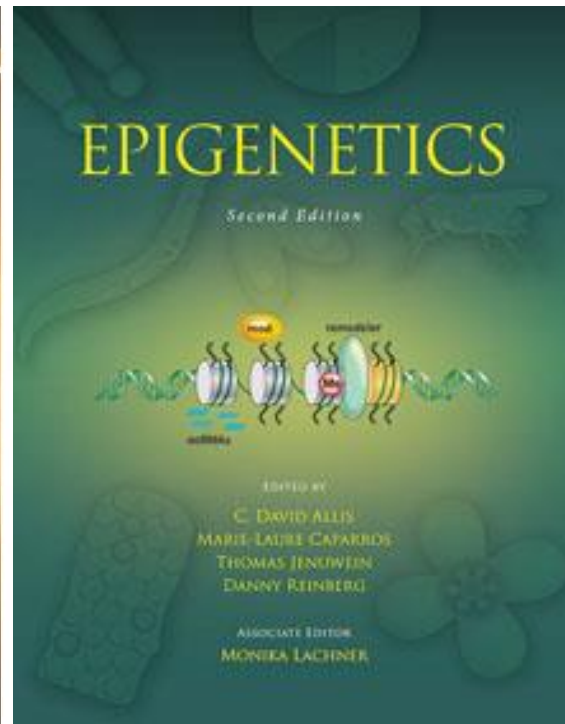
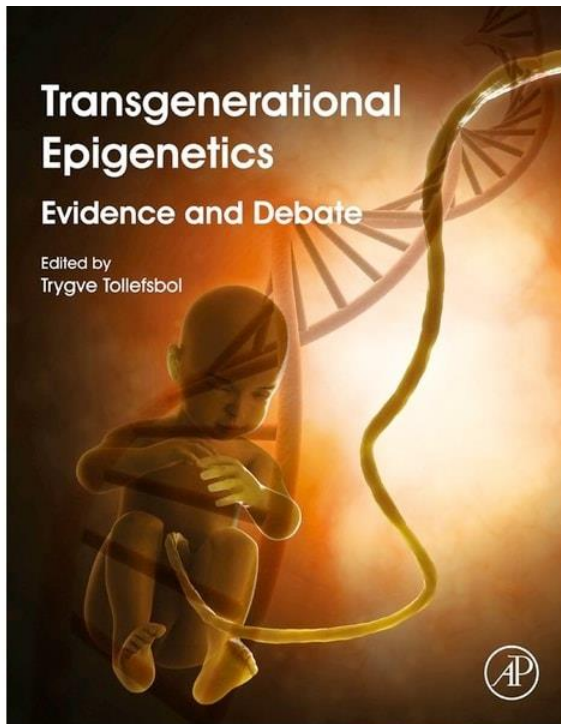


Table 1.

Summary of Momme mutants produced in dominant screen for modifiers of epigenetic reprogramming

Name	Effect on variegation	Homozygous lethality	Gene	Mutation	Chromosome	Reference(s)	Human homol
<i>MommeD1</i>	Suppressor	Females E10, some male adults viable	<i>Smcnd1</i>	C → T makes Stop	Chr 17	Blewitt et al. 2005, 2008	SMCHD1, mutated FSHD2
<i>MommeD2</i>	Suppressor	E8-E9	<i>Dnmt1</i>	C → A in Exon 25, Thr → Lys	Chr 9	Chong et al. 2007	DNMT1
<i>MommeD4</i>	Enhancer	E17-E18	<i>Smarca5</i>	T → A in Exon 12, Trp → Arg	Chr 8	Blewitt et al. 2005; Chong et al. 2007	SMARCA5
<i>MommeD5</i>	Enhancer	E8-E9	<i>Hdac1</i>	7 bp Del in Exon 13, Frameshift	Chr 4	Blewitt et al. 2005; Ashe et al. 2008	HDAC1
<i>MommeD6</i>	Suppressor	E6-E8	<i>D14Abbie</i>	T → C in Exon, Leu → His	Chr 14	Blewitt et al. 2005; Ashe et al. 2008; L Daxinger and E Whitelaw, pers. comm.	FAM208A
<i>MommeD7</i>	Enhancer	E18.5	<i>Hbb</i>	T → C in poly (A) signal	Chr 7	Brown et al. 2013	HBB β-thalassa
<i>MommeD8</i>	Enhancer	Some viable adults	<i>Rlf</i>	G → T Exon 8, Cys-Phe in Zn finger	Chr 4	Ashe et al. 2008; L Daxinger and E Whitelaw, pers. comm.	RLF

# Doporučená literatura/online kurzy



100% Free

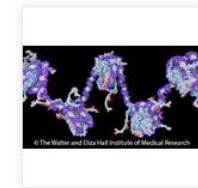
## Start Learning with Free Courses

Free online courses from the world's top universities and companies.

**coursera**

Explore ▾

epigenetics



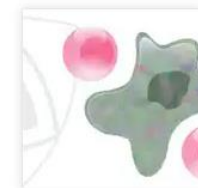
### Epigenetic Control of Gene Expression

The University of Melbourne

Course

★★★★★ 4.8 (732) | 41k students

Mixed



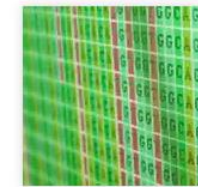
### Cancer Biology

Johns Hopkins University

Specialization

★★★★★ 4.8 (7 724) | 200k students

Beginner



### Plant Bioinformatic Methods

University of Toronto

Specialization

★★★★★ 4.7 (1 764) | 100k students

Beginner

# Dostupné kurzy pro začínající vědce

- **ACADEMIC WRITING SKILLS**

- January to March 2022
- 2-hour seminars, 6 seminars total, intervals 2 weeks
- On-line using ZOOM platform, the host: Premedix Academy

- **BIOMEDICAL RESEARCH COURSE**

- January to March 2022
- On-line using ZOOM platform, the host: Premedix Academy

**50 euro:** if paid by the participant

**100 euro:** if paid by the university, research institute or hospital

**150 euro:** if paid by a company/ sponsor

**COURSE ON BIOMEDICAL RESEARCH AND ACADEMY WRITING**

Learn from the BEST! 

Our course will be taught only by the most experienced lecturers

 MUDr. Ljuba Bachárová  
DrSc., MBA.

 Agnes Simon,  
PhD.

 **prof. Eric Leo Eisenstein**

Premedix Academy  
Precision medicine

Starting from January 2022  
Contact: [courses@premedix.org](mailto:courses@premedix.org)  
[www.premedixacademy.org](http://www.premedixacademy.org)

# IRIS 2020



# Dostupné kurzy pro začínající vědce

- Kurzy se liší náročností, délkou-cena dle kurzu

**CENTRUM  
AKADEMICKÉHO  
PSANÍ**  
KABINET STUDIA JAZYKŮ ÚJČ AV ČR, v. v. i.

Akademie věd  
České republiky

Ústav pro jazyk český  
Akademie věd ČR, v. v. i.

Úvod Kurzy Konzultace Semináře Reference Lidé Kontakt Facebook

Centrum  
akademického  
psaní

Děkuji za pozornost!