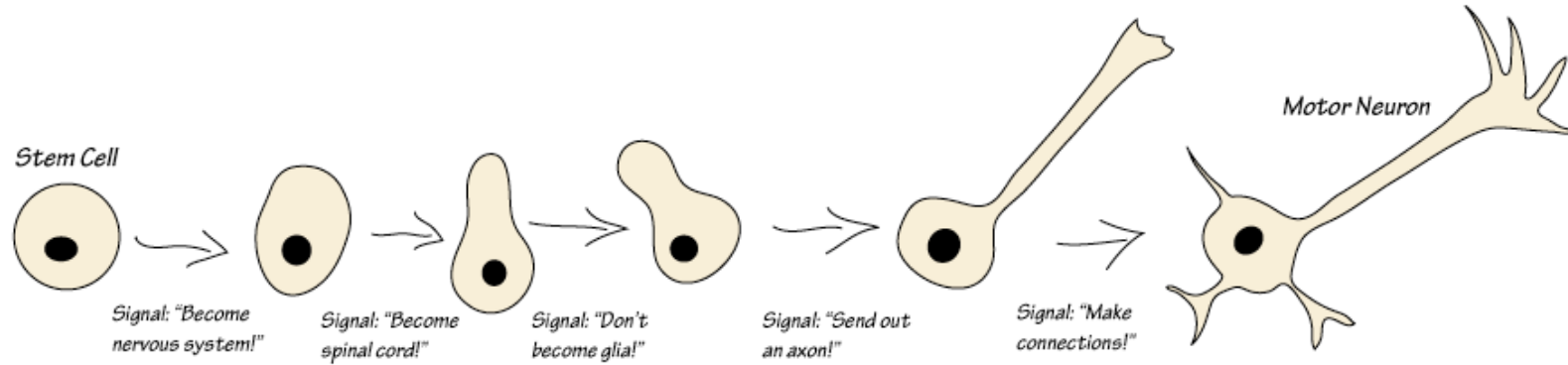


Διαγενεακή επιγενετική κληρονόμηση  
Γ. Παπανικολάου, MD, PhD

# Μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης



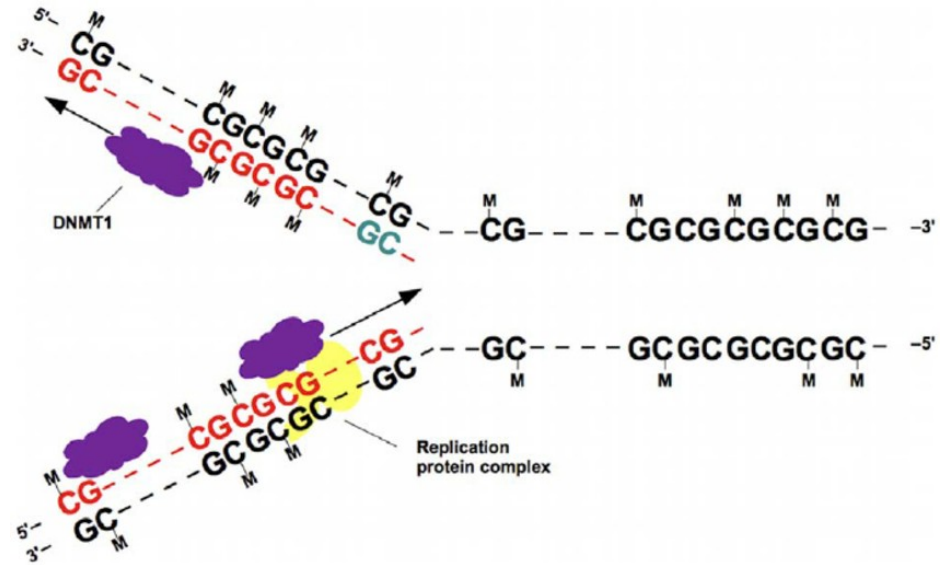
- Τα κύτταρα προσαρμόζουν την γονιδιακή έκφραση ανταποκρινόμενα στα ερεθίσματα του περιβάλλοντος
- Οι επιγενετικές τροποποιήσεις “επιβιώνουν” της μίτωσης και μεταφέρονται στα θυγατρικά κύτταρα

# Επιγενετικοί μηχανισμοί

- Μεθυλίωση του DNA
- Τροποποιήσεις των ιστονών. Μεταβολή του ηλεκτρικού φορτίου στις ουρές των ιστονών (από τις 100+ τροποποιήσεις ελάχιστες έχουν μελετηθεί σε μεγαλύτερο βάθος).
- Μη κωδικά RNA (NcRNAs), micro RNAs (miRNAs)

# Κυτταρική μνήμη

- Οι επιγενετικές αλλαγές μεταφέρονται στα θυγατρικά κύτταρα
  - Πχ DNMT1 μεθυλίωση κατά την αντιγραφή του DNA



# Περιβαλλοντικοί παράγοντες

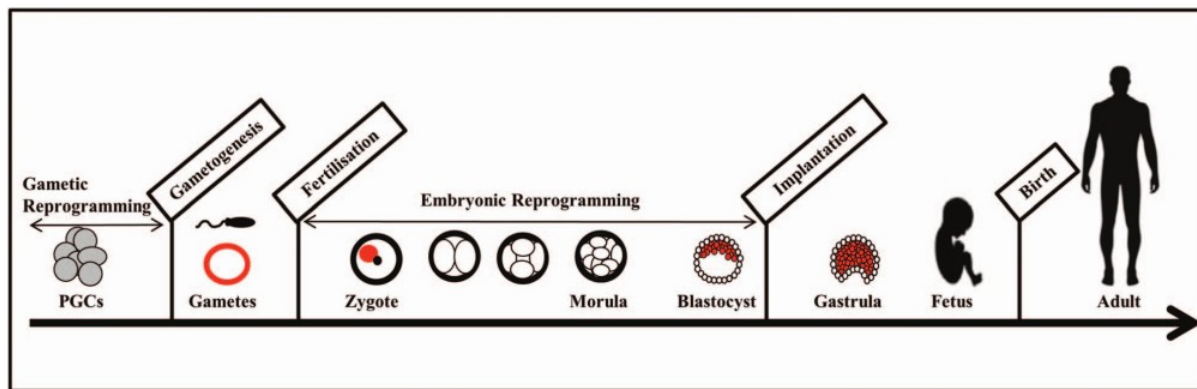
- Διατροφή
- Έκθεση σε χημικούς παράγοντες
  - Πχ κάπνισμα
- Έκθεση σε φυσικούς παράγοντες
  - Πχ θερμοκρασία
- Υπάρχει επίδραση των miRNA σε διαφορετικά είδη;
  - Διατροφή: Πειράματα με ρύζι, μπρόκολο, σιτάρι, πατάτες κ.ά.

Μπορούν οι επιγενετικές αλλαγές να “επιβιώσουν”  
της μείωσης, της γονιμοποίησης και της πρωϊμης  
ανάπτυξης του εμβρύου;

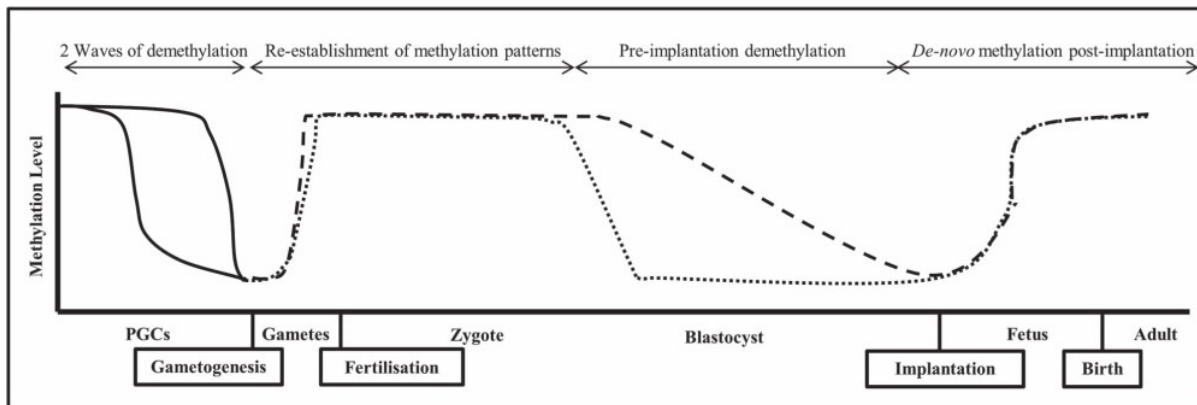
# Επαναπρογραμματισμός

Διαγραφή με  
απομεθυλίωση

Επαναμεθυλίωση – πρότυπα:  
Αρρενοειδικό  
Θηλεοειδικό

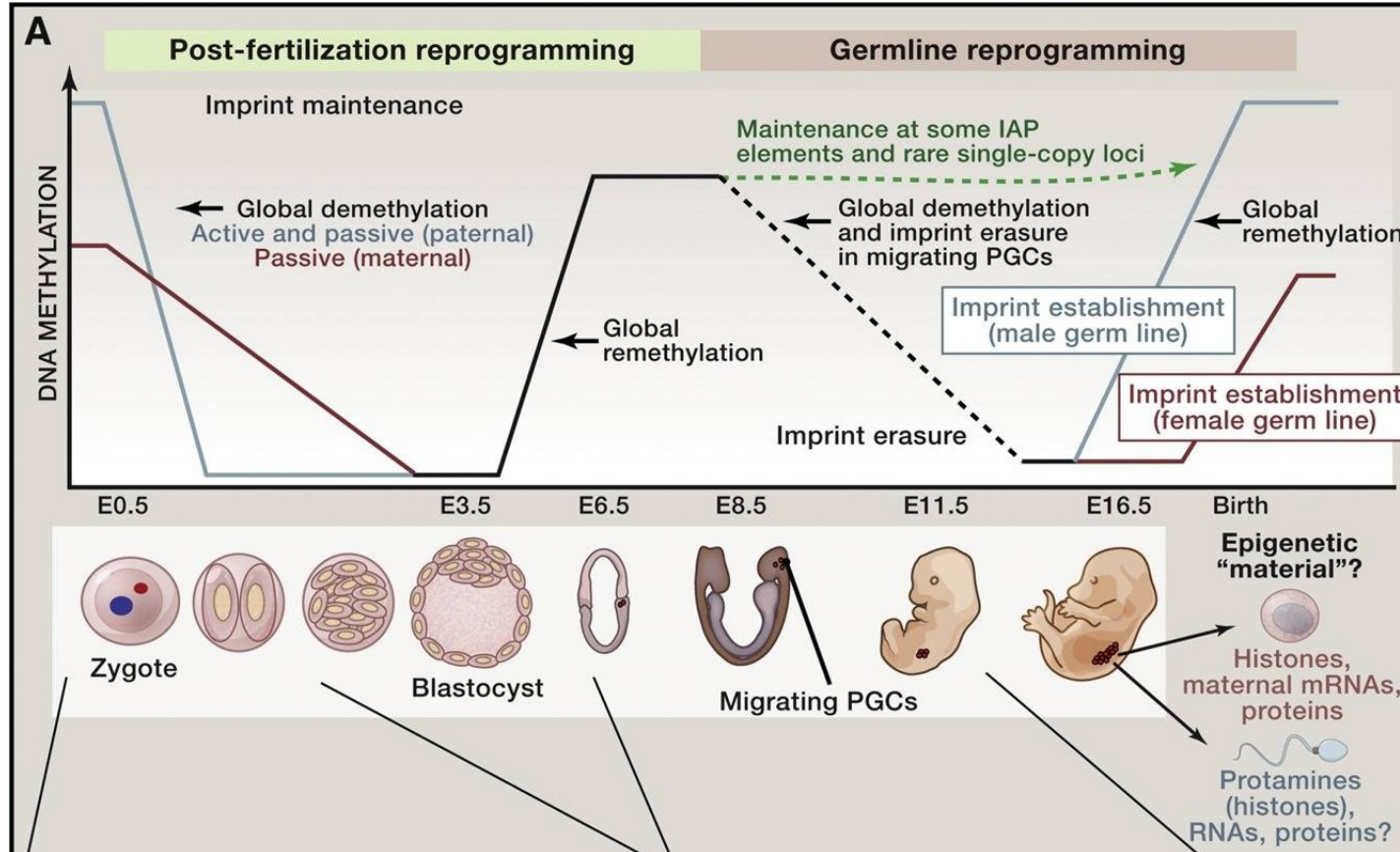


Ευρείας  
κλίμακας  
απομεθυλίωση  
πριν το στάδιο  
των 16  
κυττάρων



Επαναμεθυλίωση  
μετά την  
εμφύτευση

# Επαναπρογραμματισμός

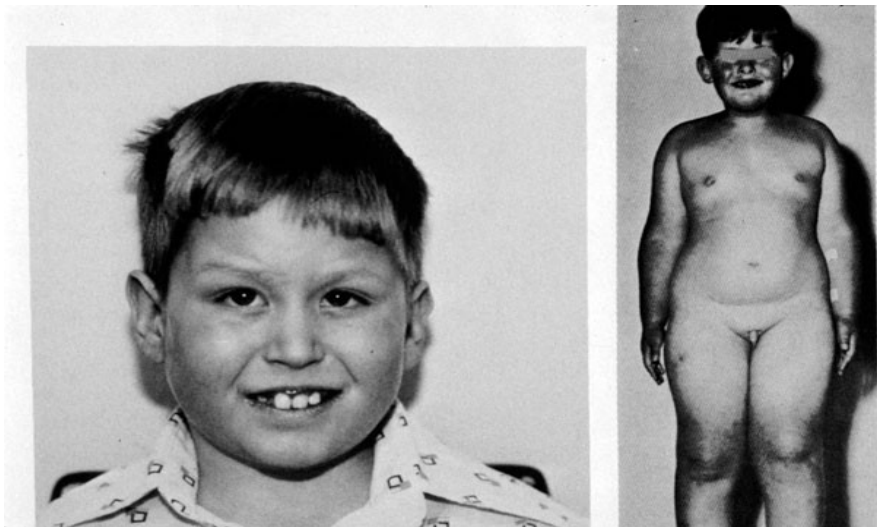


# Γονιδιωματικό εντύπωμα

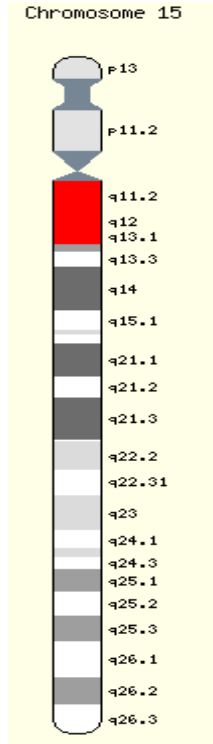
- Επιγενετική διεργασία κατά την οποία η έκφραση η αποσιώπηση των αλληλόμορφων εξαρτάται από την γονεϊκή τους προέλευση
- Διαφορική μεθυλίωση CpG και υποκινητών
- Πολλά εντυπωμένα γονίδια στον άνθρωπο σχετίζονται με την ρύθμιση αναπτυξιακών διεργασιών και την αύξηση

# Σύνδρομο Prader-Willi

- Ανάμεσα στις 10 συχνότερα απαντώμενες καταστάσεις
- 1:12.000-15.000 γεννήσεις
- Πρώτο αίτιο γενετικής παχυσαρκίας
- Μικρό βάρος γέννησης
- Υποτονία
- Προβλήματα σίτισης
- Καθυστέρηση ανάπτυξης
- Δυσμορφίες
- Πολυφαγία – Παχυσαρκία
- Βραχυακρία
- Κοντό ανάστημα
- Υπογοναδισμός
- Νοητική υστέρηση



# Σύνδρομο Prader-Willi και Angelman



«εντυπωμένο» γονίδιο (δεν εκφράζεται)



γονίδιο που εκφράζεται

Χρωμόσωμα 15q11-q13

Μητρικό  
χρωμόσωμα

Πατρικό  
χρωμόσωμα

Σύνδρομο  
Prader-Willi

Σύνδρομο  
Angelman

# Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann

- Beckwith-Wiedemann : Διαταραχές της μεθυλίωσης της περιοχής IC1 (κέντρο εντυπώματος) του μικρού βραχίονα του χρωμοσώματος 11. Φυσιολογικά είναι μεθυλιωμένα στα πατρικά χρωμοσώματα. Έλεγχος της μεθυλίωσης των γονιδίων IGF2 και H19.
- Διαταραχές μεθυλίωσης ή (σπανιότερα) διαγραφή στην περιοχή του IC1
  - IGF2 αύξηση/ανάπτυξη ειδικά στα πρώτα στάδια της ζωής
  - H19 μη κωδικό RNA πιθανά με ογκοκατασταλτική δράση
  - Αύξηση της δραστηριότητας του IGF2 (μητρικής προέλευσης) και μείωση της δραστηριότητας του H19 οδηγούν σε μεγαλοσωμία τα άτομα με σύνδρομο Beckwith-Wiedemann.
- Αύξηση σε γονιμοποίηση in vitro και ενδοκυτταροπλασματική ένεση σπέρματος

# Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann

Beckwith-Wiedemann syndrome



- Μεγάλο σώμα μέχρι την ηλικία των 8, μέσο ύψος κατά την ενηλικίωση
- Ημιυπερπλασία
- Ομφαλοκήλη / διαταραχή του κοιλιακού τοιχώματος
- Μακρογλωσσία
- Οργανομεγαλία
- Προδιάθεση για την ανάπτυξη όγκων όπως
  - Ραβδομυοσάρκωμα
  - Καρκίνο του νεφρού (όγκος του Wilms)
  - Ηπατοβλάστωμα

# Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann

(A)



(B)



# Γονεϊκές επιδράσεις

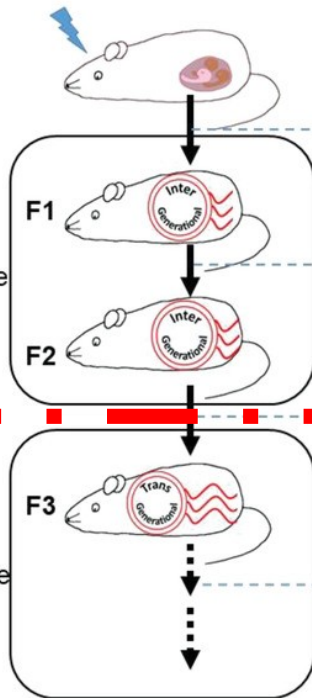
- ΓΥΝΑΙΚΕΣ
  - Έκθεση σε ορμονικά, στρεσογόνα, τοξικά ερεθίσματα κατά την κύηση
    - Επηρεάζει τα κύτταρα του εμβρύου
    - Επηρεάζει τα πρόδρομα γενετικά κύτταρα του εμβρύου
  - Η επίδραση μπορεί να επηρεάζει μέχρι και τα εγγόνια
- ΑΝΔΡΕΣ
  - Έκθεση επηρεάζει τα πρόδρομα γενετικά κύτταρα – γαμέτες
  - Η επίδραση μπορεί να επηρεάζει τα παιδιά τους

# Διαγενεακές επιδράσεις

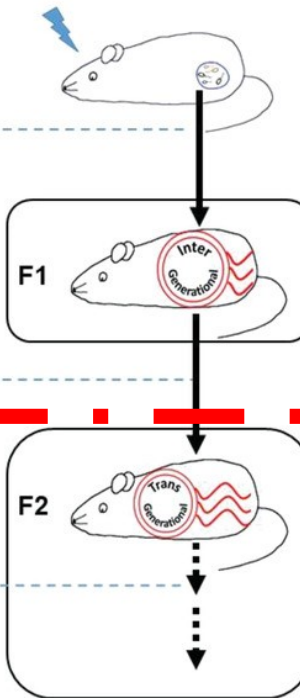
Αποτελέσματα  
έκθεσης

Intergenerational  
epigenetic inheritance

In utero exposure  
environmental cue



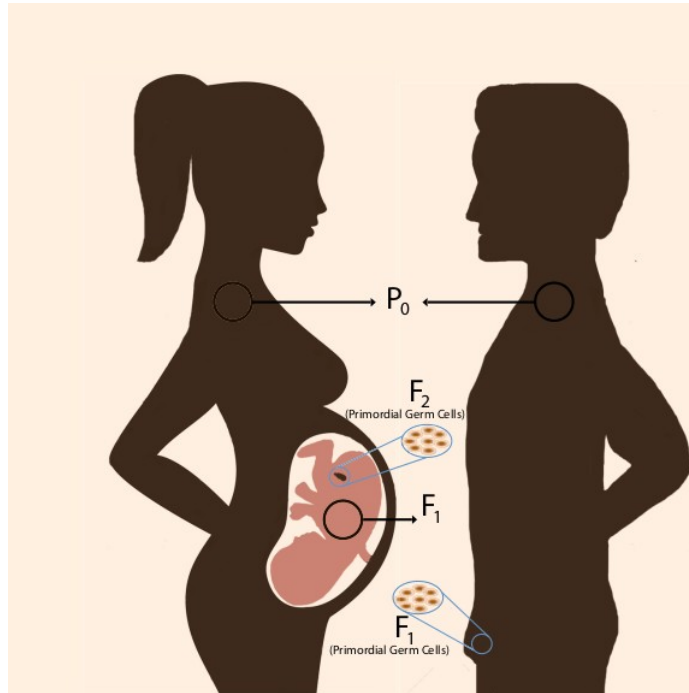
Paternal exposure to  
environmental cue



Διαγενεακή  
επιγενετική  
κληρονόμηση

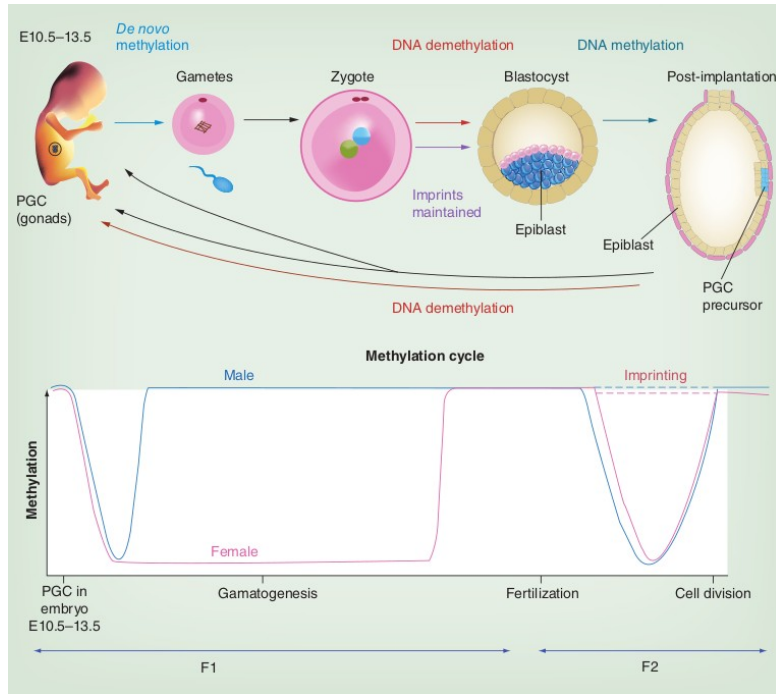
Transgenerational  
epigenetic inheritance

# Διαγενεακή κληρονóμηση



- Εκτείνονται σε γενιές που δεν έχουν εκτεθεί στο αρχικό περιβαλλοντικό ερέθισμα που προκάλεσε τις αλλαγές
  - F3 γυναίκες
  - F2 άνδρες
- Για να τεκμηριωθούν θα πρέπει να αποκλεισθεί η επίδραση του ίδιου ερεθίσματος στις επόμενες γενιές
- Εφικτό σε αυστηρά ελεγχόμενο πειραματικό περιβάλλον

# Περιοχές που αντιστέκονται στον επαναπρογραμματισμό

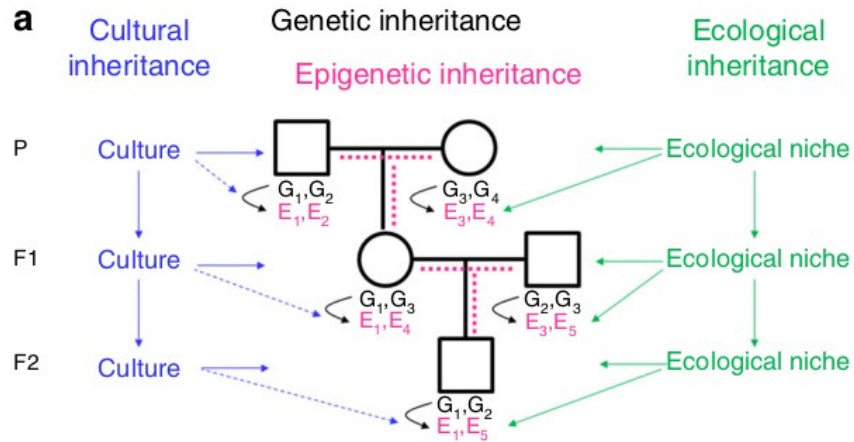


- Περιοχές με επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες
  - Πχ IAPs
- Εκκινητές κοντά σε IAPs
- Πιθανοί μηχανισμοί ΔΚ μέσω μεθυλίωσης

# Άλλοι μηχανισμοί

- Τροποποιήσεις ιστονών
  - Φτωχές πειραματικές ενδείξεις
  - Μεταβολές του μηχανισμού μεθυλίωσης των ιστονών προκαλούν κληρονομούμενες αλλαγές
- NcRNAs
  - Έγχυση σπερματικών ncRNA σε ωοκύτταρα αναπαράγει φαινότυπους
  - Εξοσώματα

# Δυσκολίες



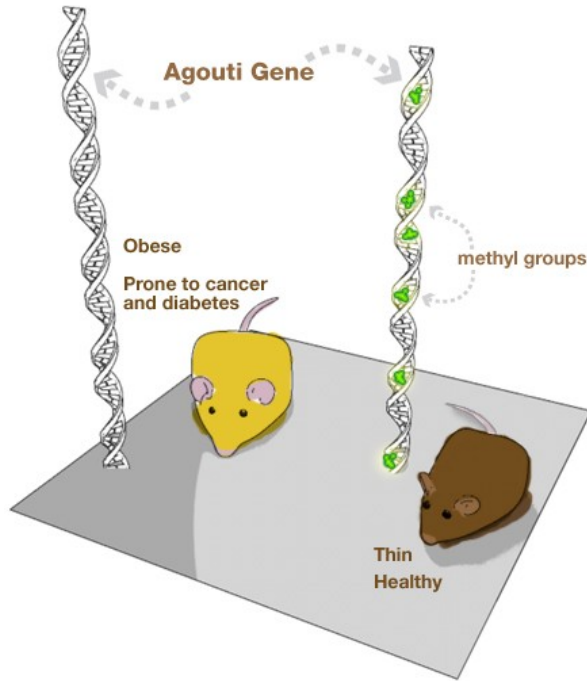
- Για να τεκμηριωθεί θα πρέπει η έκθεση να περιορίζεται στην πρώτη γενιά (πιθανό για πειράματα σε οργανισμούς μοντέλα – πρακτικά αδύνατο για ανθρώπους)
- Η επίδραση του πολιτισμού και του περιβάλλοντος είναι πολύ δύσκολο να ελεγχθεί
- Παράδειγμα: πειράματα με ποντίκια που φροντίζουν τα μικρά τους

# Επιμεταλλάξεις που συνδέονται με γενετικές μεταλλάξεις



- Οι επιμεταλλάξεις μπορεί να είναι δευτερογενείς και να οφείλονται σε γενετικές μεταλλάξεις πιθανώς σε γειτονικά γονίδια που έχει μεταλλαχθεί η αλληλουχία τερματισμού της μεταγραφής
- Στην τεκμηρίωση της διαγενεακής επιγενετικής κληρονομής η επιμετάλλαξη πρέπει να είναι πρωτοπαθής

# Ποντίκια με φαινότυπο agouti



- Αλληλόμορφο *Avy* που έχει προέλθει από την ένθεση ενός τρανσποζονίου κοντά στην θέση έναρξης της μεταγραφής του γονιδίου *Agouti*
  - Κίτρινο τοίχωμα, παχυσαρκία, διαβήτης και προδιάθεση για ανάπτυξη όγκων
  - Ο βαθμός μεθυλίωσης του εκκινητή καθορίζει τις διακυμάνσεις στον χρωματισμό των ποντικών και το σωματικό τους βάρος
- (κίτρινο = μη μεθυλιωμένος – ψευδο *agouti* μεθυλιωμένος)

# Ποντίκια με φαινότυπο agouti



- Χορήγηση διαίτας πλούσιας σε δότες μεθυλομάδων (π.χ. φυλικού) στις μητέρες οδήγησε στην μετατόπιση του φαινοτυπου σε ψευδο agouti
- Το φαινόμενο συνεχίστηκε για δύο γενιές
- Διαγενεακή;

# Ολλανδικός λιμός 1944-1945



- Μεταξύ Σεπτ. 1944 και Μαΐου 1945 περίπου 18.000 νεκροί
- 400-800 θερμίδες
- Dutch Famine Birth Cohort Study
- <https://www.hongerwinter.nl>

# Ενδείξεις από επιδημιολογικές παρατηρήσεις

## Dutch Famine Birth Cohort Study

- Τα παιδιά που γεννήθηκαν κατά τη διάρκεια του λιμού είχαν μικρότερο βάρος από αυτά που γεννήθηκαν πριν τον λιμό
- Τα άτομα αυτά είχαν επηρεασμένο μεταβολισμό γλυκόζης, παχυσαρκία και επίπτωση στεφανιαίας νόσου
- Τα εγγόνια των γυναικών που υποσιτίστηκαν είχαν αυξημένη εναπόθεση λίπους στην νεογνική ηλικία
- Τα παιδιά υποσιτισμένων πατεράδων (όχι μητέρων) ήταν περισσότερο βαριά και παχύσαρκα από τα παιδιά γονέων που δεν είχαν υποσιτιστεί προγεννητικά

- Overkalix – Σουηδία
- Αφθονία σε τροφή κατά την περίοδο αργής ανάπτυξης στους άνδρες συνδέεται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο θνητότητας στα εγγόνια και αυξημένο κίνδυνο ΣΔ

# Υπόθεση Barker

- Υπόθεση που προτάθηκε το 1990 από τον Βρετανό επιδημιολόγο David Barker  
Καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης,  
χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση και προωρότητα  
συνδέονται αιτιολογικά με την ανάπτυξη  
υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδη  
διαβήτη στη μέση ηλικία

# Πειραματική απόδειξη διαγενεακής κληρονομησης

- Πρέπει να αποκλειστούν η γενετική, οικολογική ή πολιτιστική κληρονομηση. Στα πειράματα με ποντίκια πρέπει να εξασφαλίζεται αυστηρός έλεγχος των περιβαλλοντικών πειραματικών συνθηκών. Αν μια επιμετάλλαξη δείχνει σημάδια μενδελικής κληρονομησης τότε θα πρέπει να ελεγχθεί γιατί πιθανότατα είναι δευτερογενής που οφείλεται σε κάποια γενετική μετάλλαξη.
- Πρέπει να αναδειχθεί ο υπεύθυνος επιγενετικός παράγοντας στα γαμετικά κύτταρα. Αυτό είναι εξαιρετικά δύσκολο για τα γαμετικά κύτταρα των θηλυκών ατόμων. Τεχνικά λάθη μπορούν να προκύψουν (π.χ. τα γενετικά κύτταρα να μπορεί να είναι επιμολυσμένα με σωματικό DNA ή κύτταρα).
- Πρέπει να αποδειχθεί ότι ο επιγενετικός παράγοντας στα γαμετικά κύτταρα είναι υπεύθυνος για τον φαινότυπο στην επόμενη γενιά. Αν είναι δυνατόν πρέπει να αφαιρείται ο παράγων από τα γαμετικά κύτταρα και να αποδεικνύεται ότι το αποτέλεσμα χάνεται.

# Συμπεράσματα

- Η διαγενεακή επιγενετική κληρονóμηση είναι τεκμηριωμένη στους στα φυτά στους νηματώδεις και στη μύγα.
- Υπάρχουν ερωτηματικά σε ποιο βαθμό ισχύει για τα θηλαστικά και ειδικά για τους ανθρώπους
- Το γεγονός ότι η διαγενεακή κληρονóμηση τροποποιήσεων της χρωματίνης παρατηρείται τόσο σπάνια στα θηλαστικά είναι πιθανώς αποτέλεσμα του εκτεταμένου επαναπρογραμματισμού που μπορεί να λειτουργεί σαν μηχανισμός πρόληψης της μετάδοσης στην επόμενη γενιά βλαβών που οφείλονται στο περιβάλλον και σε γεγονότα που συνέβησαν κατά τη διάρκεια της ζωής.
- Ο πολιτισμός αποτελεί ένα ισχυρό στοιχείο μετάδοσης πληροφορίας που διαφοροποιεί σημαντικά το ανθρώπινο είδος