

EPIGENETIKA

Od prevence k léčbě

Jaroslav PETR
VÚŽV v.v.i.

Lidské tělo

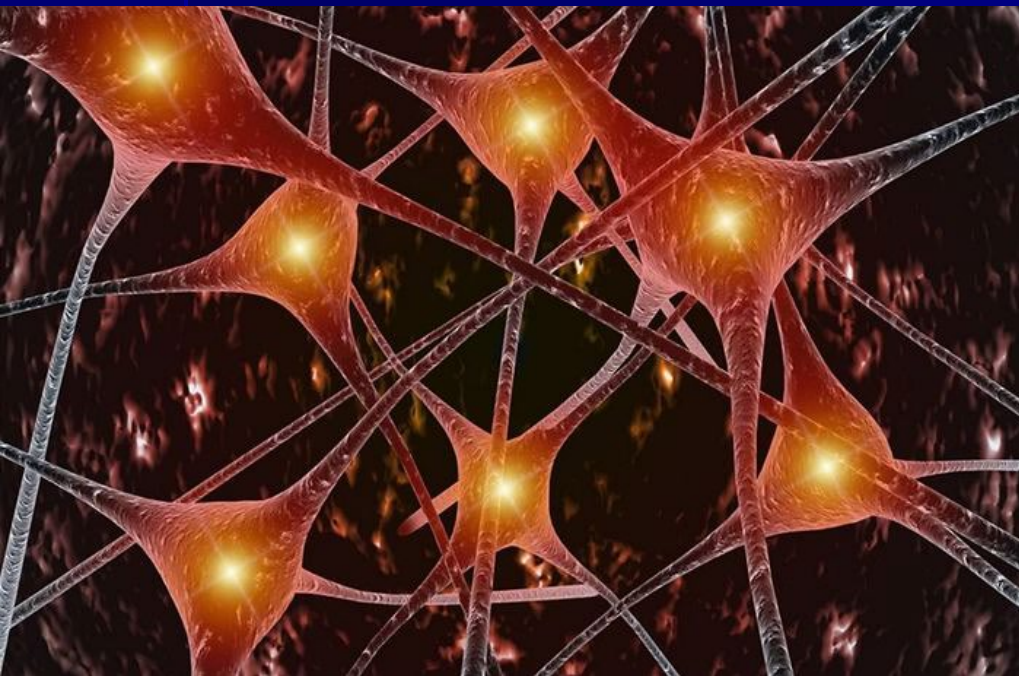
30 bilionů buněk

- Všechny jsou potomky
vajíčka oplozeného spermií
- Mají stejnou DNA
3,3 mld. písmen = 2 metry
- 25 bilionů červených krvinek bez DNA

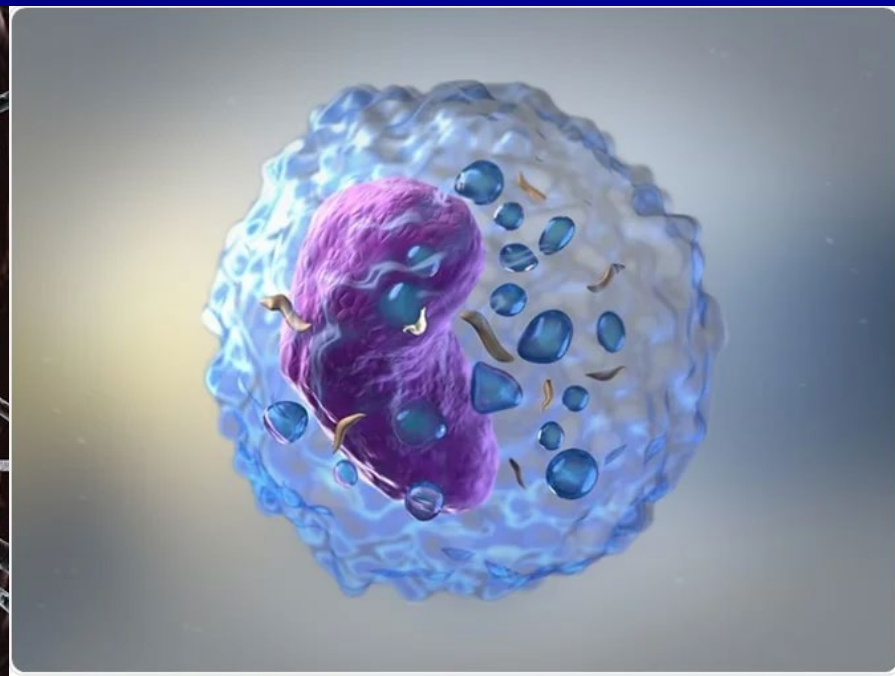


Stejná DNA – různé buňky

Neuron



Bílá krvinka



Změna aktivity genů

- Některé geny zajišťují základní funkce buněk a ty pracují ve všech buňkách

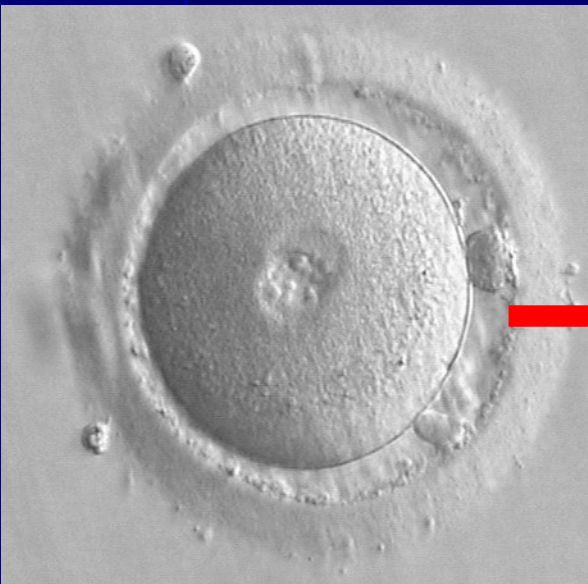


- Jiné geny zajišťují speciální funkce a ty pracují jen ve vybraných buňkách



Diferenciace buněk

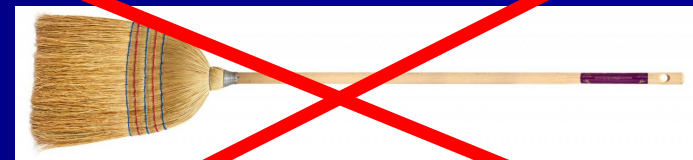
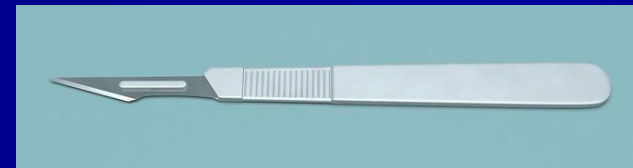
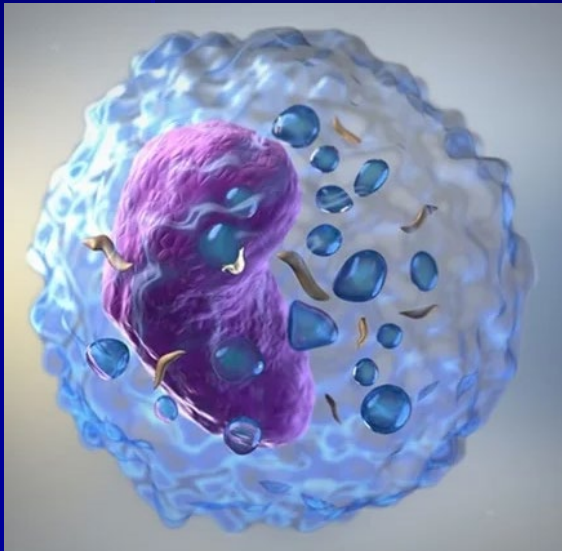
- Oplozené vajíčko má před sebou nejméně 230 různých základních buněčných „profesí“



Diferenciace buněk

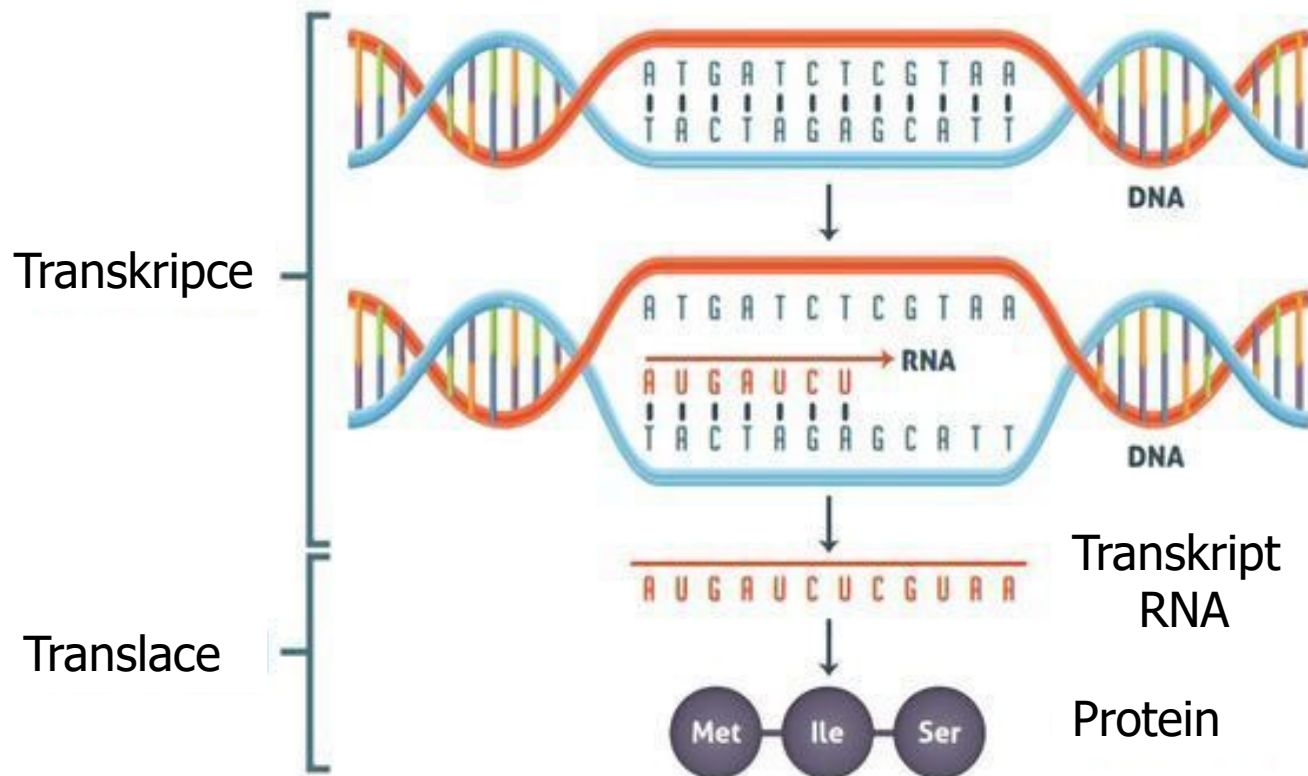
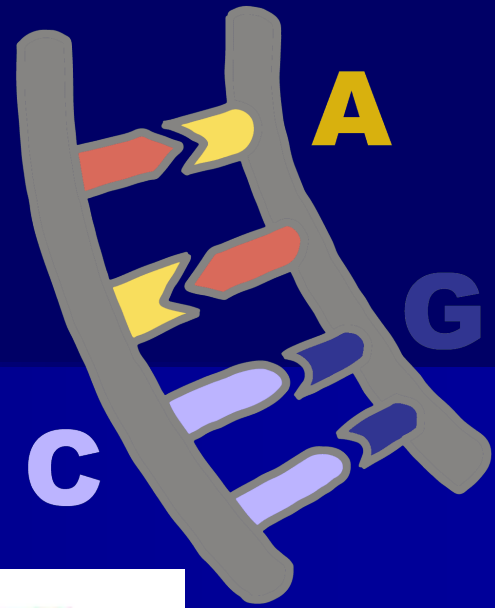
Specializovaná buňka aktivuje vybranou sadu genů.

- Má profesi a k tomu potřebné nástroje



Jak pracuje gen?

DNA → RNA → protein



Geny – liší se aktivitou



Inaktivní



Aktivní



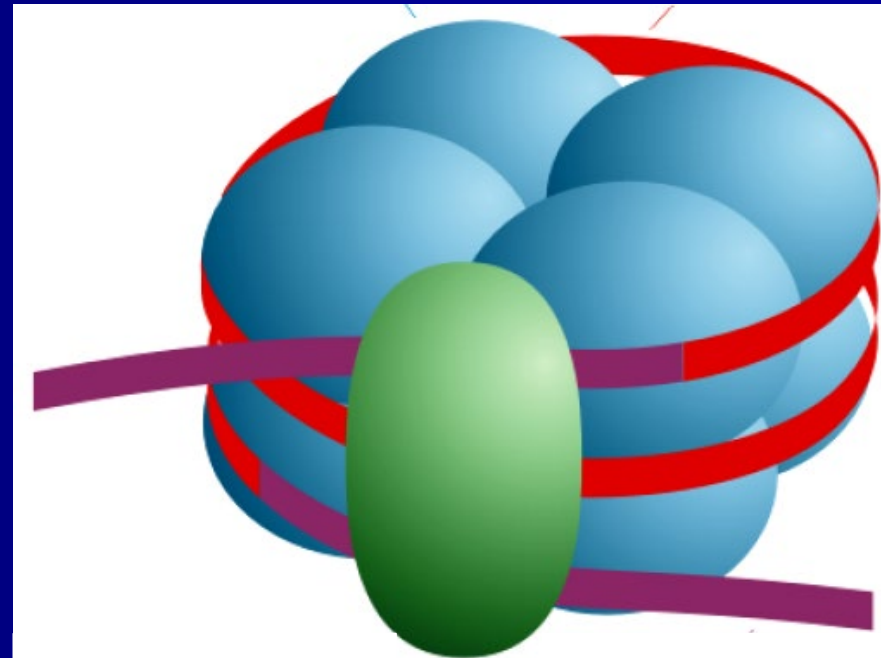
Poničené mutací



Nadměrně aktivní

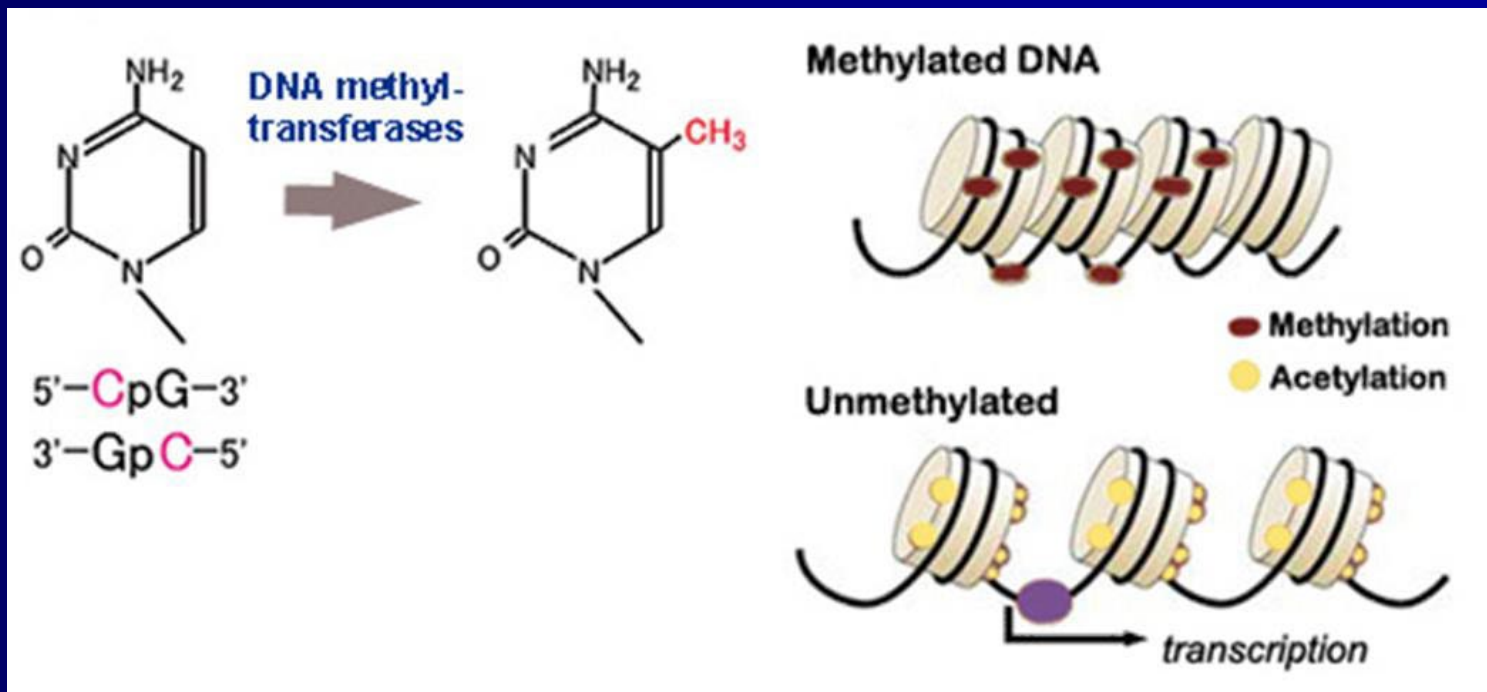
Aktivita genů je dána „obalením“ DNA

- Na povrchu – epi
 - Epigenetika – změny v aktivitě genů
- Buňky obalují DNA různým způsobem
- Metylace DNA
 - Změna histonů
 - Malé RNA



Metylace DNA

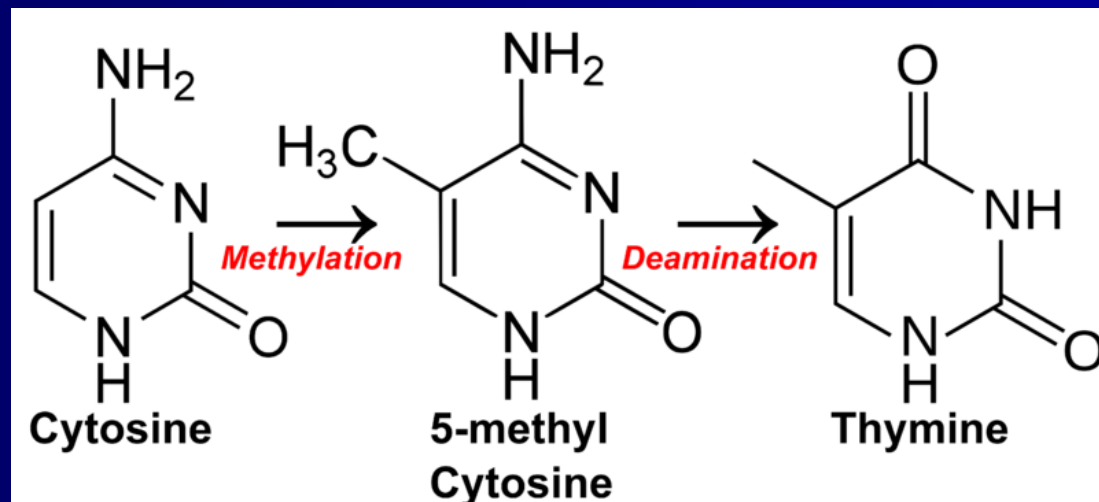
Metylcytosin – na úsecích CG
Cytosin s metylovou skupinou CH_3



Metylace DNA

Úseky s metylcytosinem jsou náchylnější k mutacím

Vratná změna (metylace) se mění na nevratnou **C se mění na T**

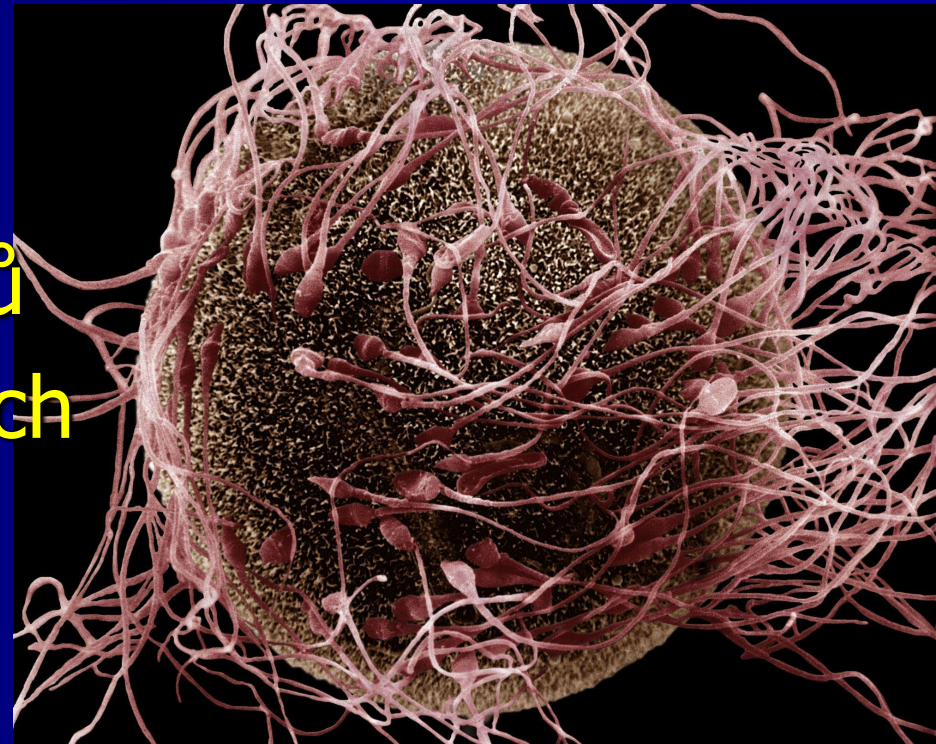
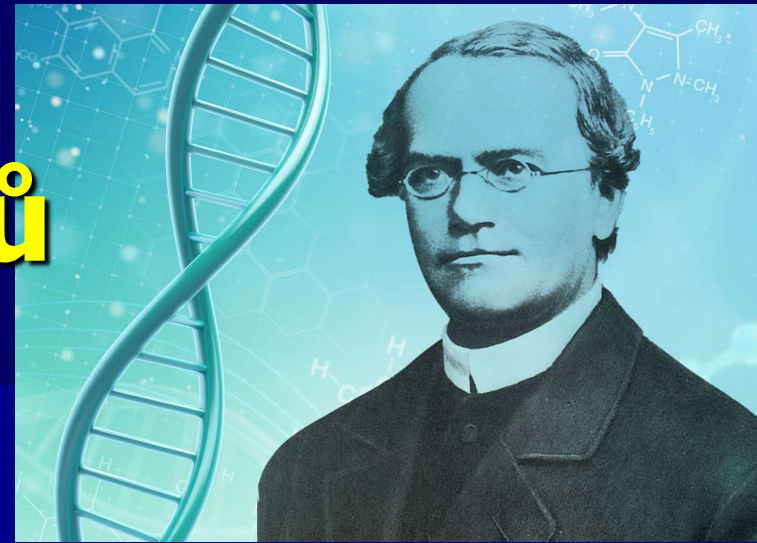


Imprinting genů

Matka a otec

nepředávají stejně aktivní geny
řádově stovky genů

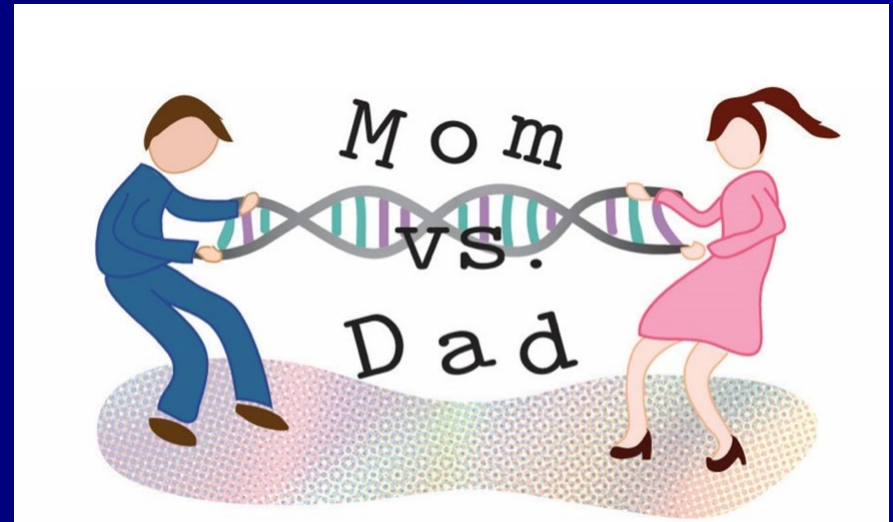
Změna aktivity genů
v pohlavních buňkách



Imprinting genů

Potomek dědí aktivní a neaktivní gen

Matka + Otec -
Matka - Otec +
Potomek: + -



++ nebo -- poruchy vývoje

Imprinting genů

Geny pro růst

- Otec – posílení růstu
- Matka – tlumení růstu

Člověk - sociální vztahy

- Otec antisociální
- Matka prosociální



Epigenetika

Částečně založena geneticky
(např. diferenciaci buněk v těle)

Částečně výsledkem vlivu prostředí
(např. civilizační choroby)



Epigenetika na úrovni organismu

Včela medonosná

Dělnice

Žije týdny

Neplodná



Matka

Žije roky

2000 vajíček/den



V buňce – souhra genů



S věkem souhra mizí

Stárnutí

- Nejde jen o poškození genů
- Dochází k „rozladění“ genů
- Mizí metylace

Geny – „utržené z řetězu“

- Alzheimerova choroba
- Kardiovaskulární choroby



Potomci stoletých



Jiná epigenetika než potomci lidí,
kteří se nedožili 100 let.

Podobná epigenetika jako století lidé

Biologické stáří

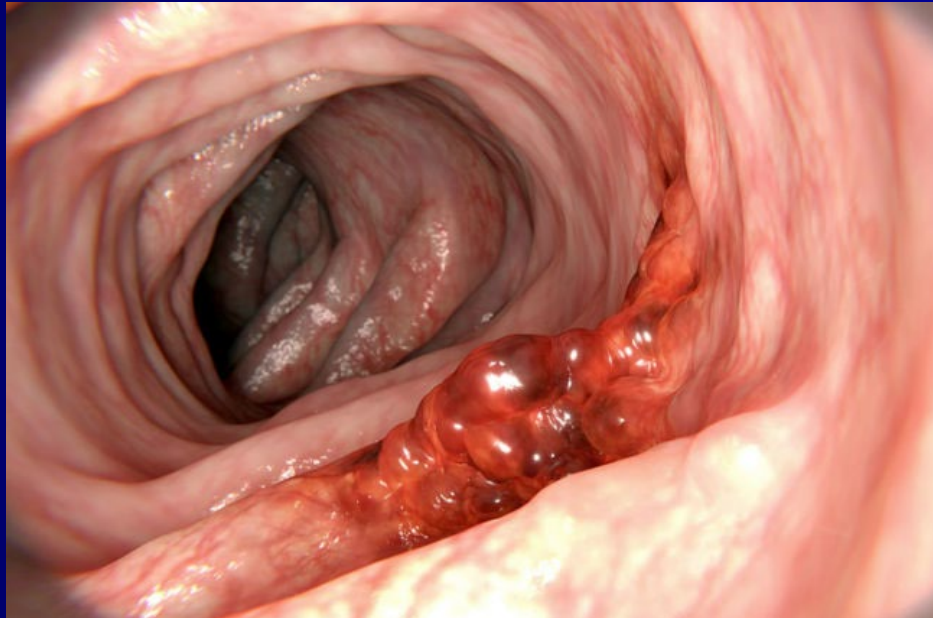


Metylace DNA se mění životním stylem
Vliv psychické a fyzické zátěže

Těhotenství =	+ 2 až 3 roky
Kojení =	- 3 až 4 roky
Dítě na náhražce =	- 1 až 2 roky

Některé nádory vznikají narušením souhry genů

- Karcinom tlustého střeva
- Úbytek metylcytosinu
- Geny „jedou zakázanou rychlostí“



Epigenetika a vznik nádorů

Zánět - mění aktivitu genů

Posun směrem k nádorovému bujení

Uzdravení – návrat zpět

Není však úplný a buňka má zvýšenou
dispozici k nádorovému bujení



Epigenetika a vznik nádorů



3D konfigurace genů v jádru buňky

**K sobě se dostávají geny, které
vzájemně ovlivňují svou aktivitu**

**3D rozmístění genů není dáno mutací,
ale epigenetickými změnami**

Nádory rezistentní k chemoterapii

- Obvykle se připisují nové mutaci
- V rezistentních nádorech ale takové mutace vždycky nejsou
- Změna aktivity genů nádorových buněk



Intergenerační epigenetická dědičnost

Vlivy působí na rodiče

Efekty jsou patrné i u dětí

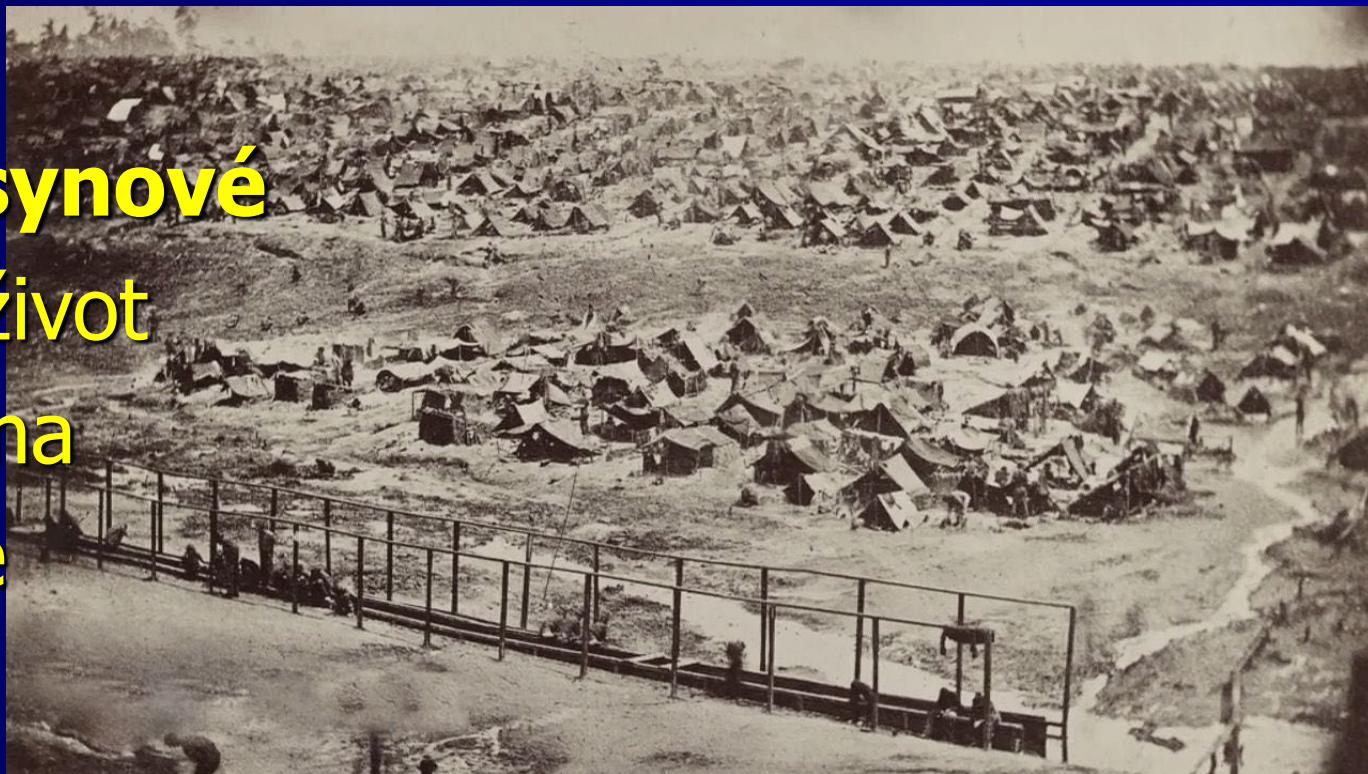


Válka Severu proti Jihu

Muži v jižanských zajateckých táborech
Kratší život oproti jiným vojákům

Jejich synové

- Kratší život
- Rakovina
- Mrtvice



Hladová zima 1944-45

Nizozemí

- Německá blokáda měst
- Hladomor

Děti narozené po hladomoru

- Diabetes II. typu
- Kardiovaskulární choroby

Přenos na další generace



Švédsko 1890-1920

Venkov - střídavě hladomory a hojnost

- děti rodičů dobře živených před pubertou vyšší šance na cukrovku
- děti rodičů hladovějících před pubertou méně srdečních chorob



Sýrie 1980 a 2011

Lidé vystavení násilí mají 21 odlišně
metylovaných úseků DNA

Dědění změn v metylaci - děti 21

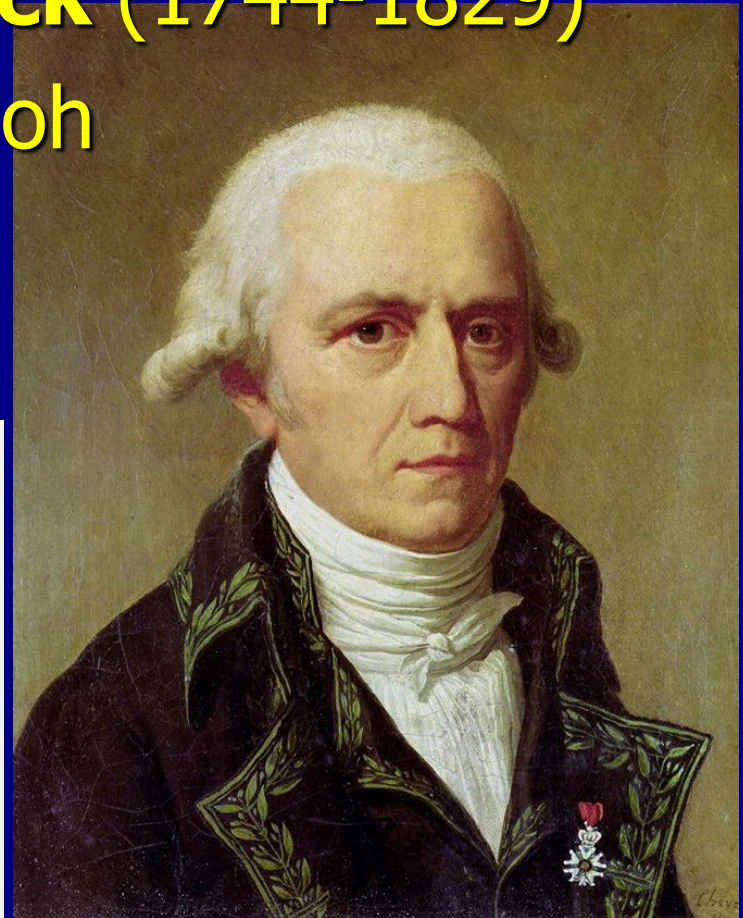
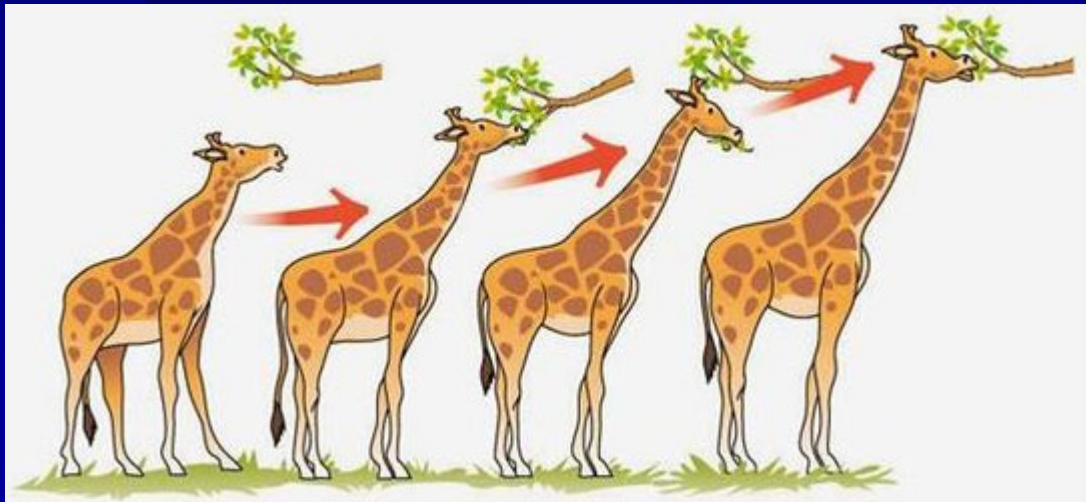
- vnoučata 14



Návrat lamarckismu?

Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829)

- Dědičnost získaných vloh
- Mylná teorie



Epigenetická dědičnost

- Životní podmínky - na celý organismus
- Včetně pohlavních buněk
- Změny v nastavení genů
- Přenesou se na potomky



Epigenetické změny

- Dovolují rychlou a vratnou adaptaci na změnu životních podmínek



Dědičnost podmíněného reflexu

- Reflex – strach z vůně acetofenonu
- Dědí se
- Dědí i mlád'ata z IVF
- Změny v čichovém mozku a amygdale



Dědičnost obezity

- Obézní otcové mají potomky se sklonem k obezitě



Dědičnost stresu



- Potomci stresovaných otců mají změněnou reakci na stres – nižší hladiny kortizolu
- Změny v expresi stovek genů v hypothalamickém jádru nucleus paraventricularis – řídí reakci na stres

Malé RNA

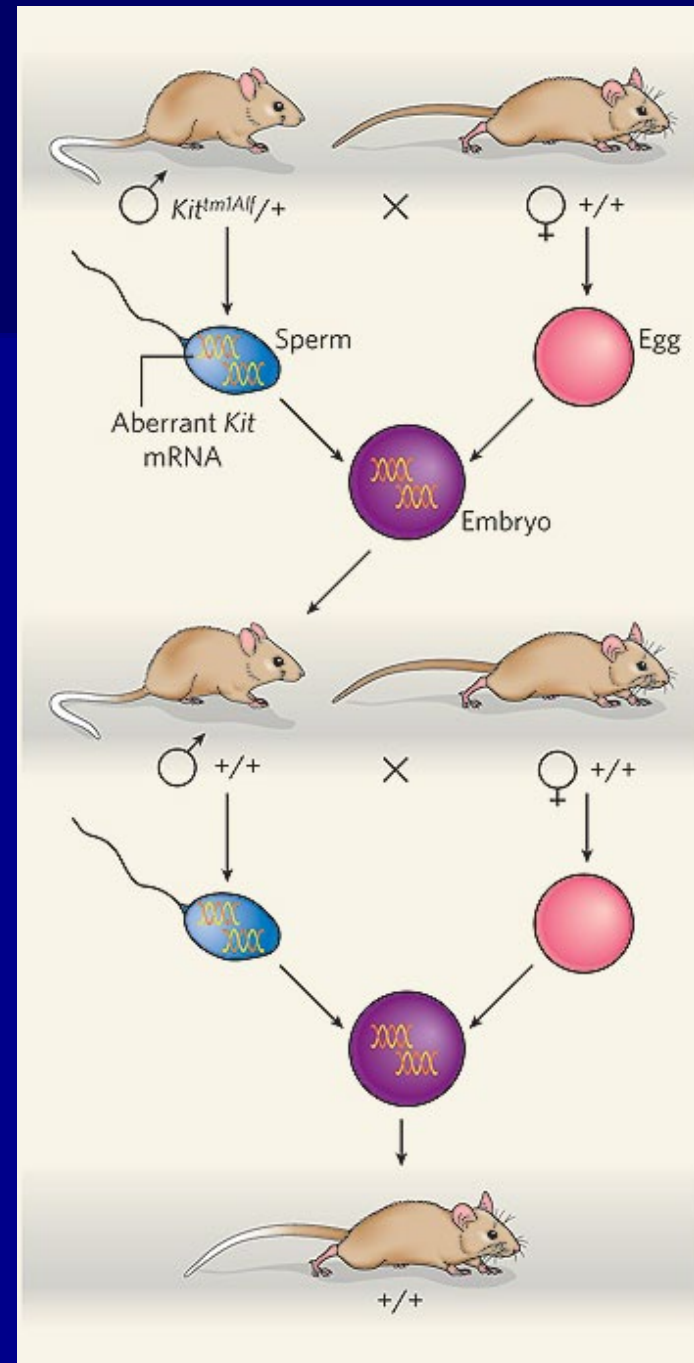


- Samci vystavení stresu – změny spektra miRNA (9) ve spermiích
- miRNA vstupují do spermie v nadvarleti
- Injekce miRNA se spermií
- Zvýšená reakce na stres

Paramutace

Mutace genu Kit

- Vznik aberantní RNA ve spermiích
- Aberantní RNA ovlivní gen Kit u potomků
- Mutace mizí
- Vlastnost zůstává



Změny v metylaci DNA

Prozradí životní podmínky

Analýzy metylace DNA jsou náročné

Zatím se nehodí pro rutinní testy



Prozradí životní podmínky zvířat – kontrola původu

Lze odlišit lososy chované v
akvakulturách od lososů ulovených ve
volné přírodě.



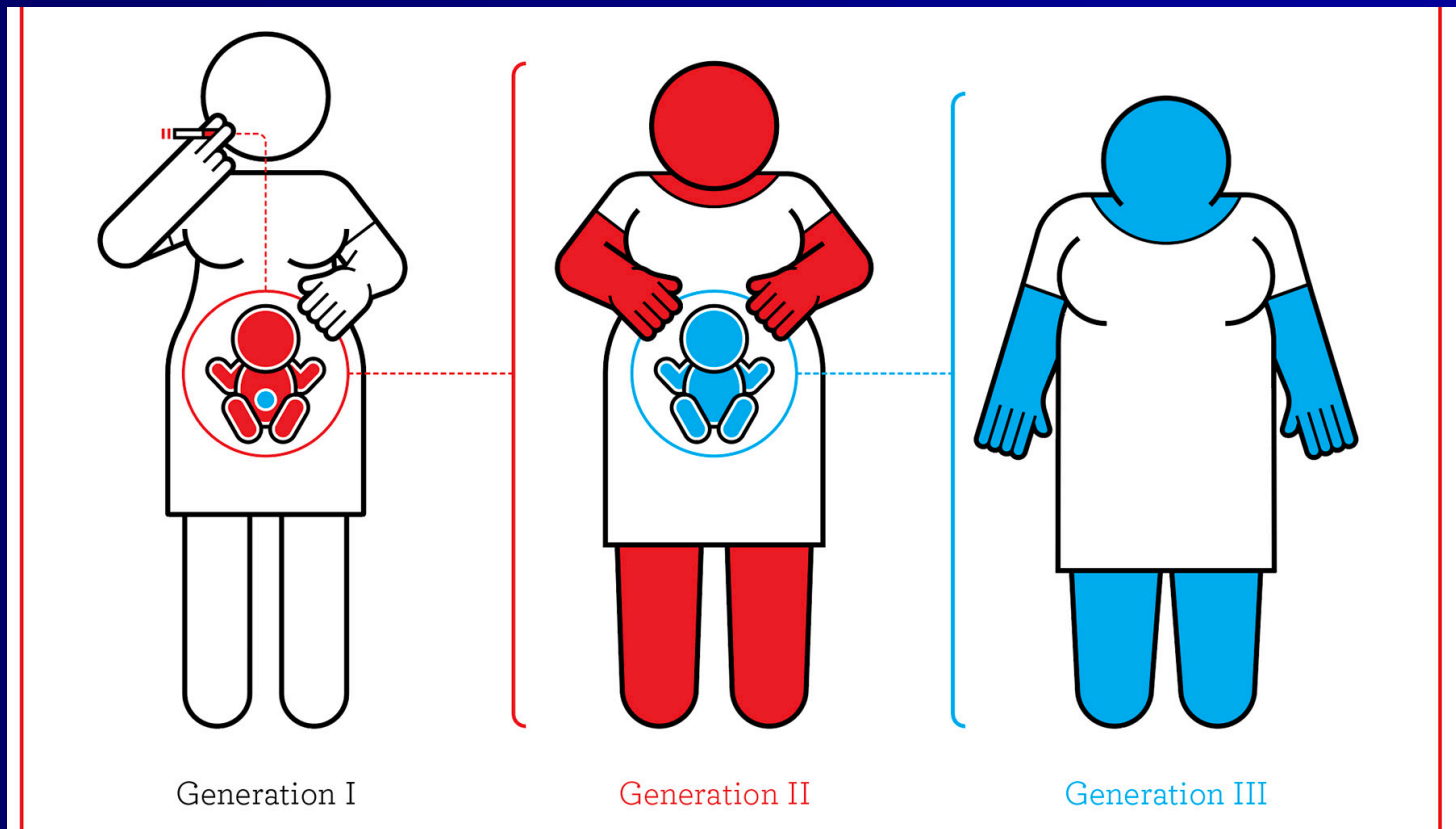
Prozradí životní podmínky zvířat – kontrola welfare

Lze odlišit kuřata pocházející z výběhového chovu od kuřat odchovaných v halách.



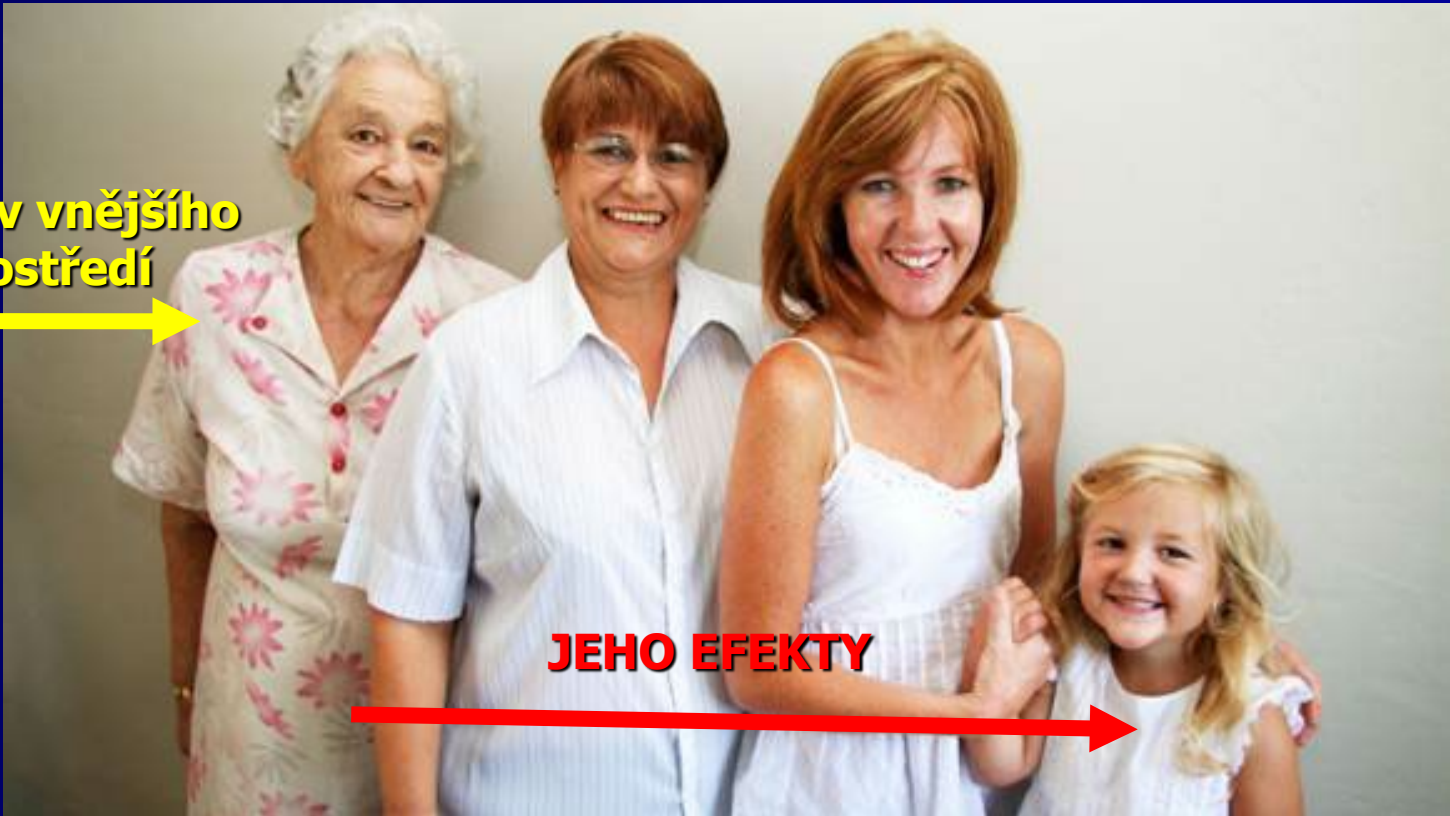
Intergenerační dědičnost

Kouřící nastávající matka

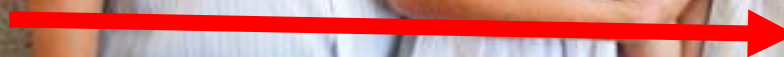


Transgenerační dědičnost

Vliv vnějšího
prostředí



JEHO EFEKTY



Dědičnost epigenetických změn dalšími generacemi

- Epigenetické změny se dědí i po několik generací
- Mizí postupně
- U živočichů – minimálně 4 generace
- U rostlin - 30 generací



Pampeliška *Taraxacum brevicorniculatum*

Růst ve velké konkurenci

- Potomci jsou vyšší, aby se dostali na slunce a získali víc živin

- V kořenech o 30 % víc živin

I když rostou o samotě



Jetel plazivý

Opakovaně vystaven suchu

Potomci

- mohutnější kořeny

- omezený růst

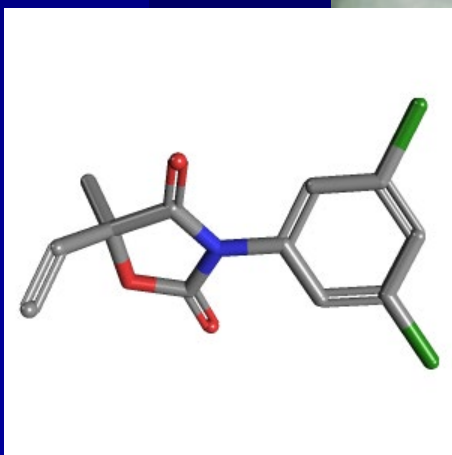
i v dobrých podmínkách



Endokrinní disruptory

Vinclozolin - fungicid

- Snížená plodnost samců
- Na 3 generace



Můžeme zlepšit souhru genů?

- Zcela jistě ano
- Návod?
- Zdravý životní styl



Můžeme urychlit „rozladění“ genů?

Negativní vlivy nezdravého životního
stylu



Tabák vs. e-cigarety

Dopady kouření tabáku a e-cigaret na metylaci DNA jsou srovnatelné



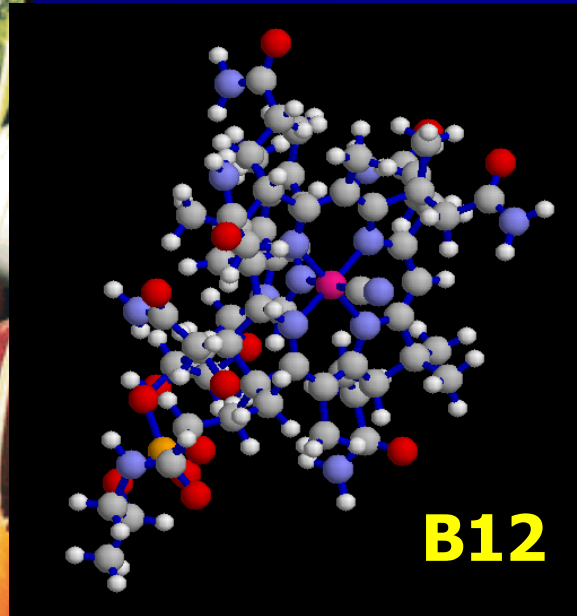
Úprava epigenetiky

Nadměrná aktivita genu agouti

- Rezavá srst
- Obezita
- Nádory



Březí samice - konzumace metylujících látek



B12



Kyselina listová

**Matka s nadměrně aktivním
genem má potomky s
normálně aktivním genem**



Výživa a epigenetika

Taurin

Aminokyselina

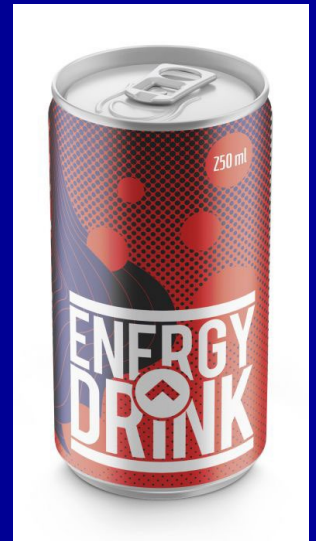
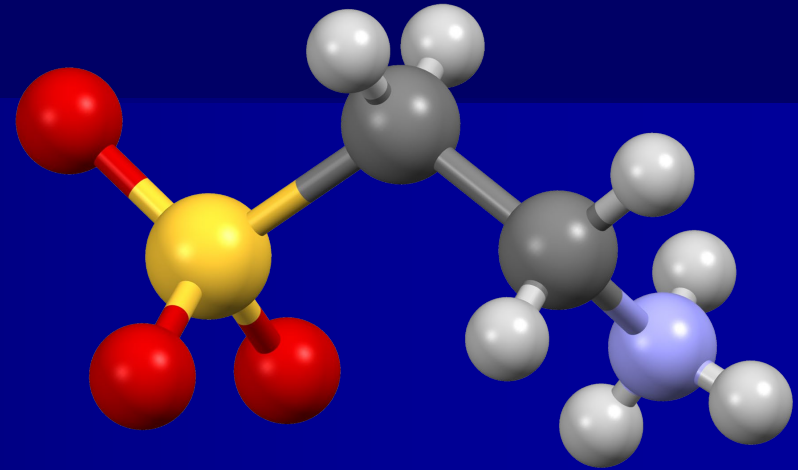
Není součástí proteinů

U pokusných zvířat

prodlužuje život

snižuje riziko obezity

kvalita kostí, svalů, mozku



Nutrigenomika

Výživa zohledňující dědičné dispozice
Má racionální základ

ALE

Nemáme dost informací
Pozor na šarlatány



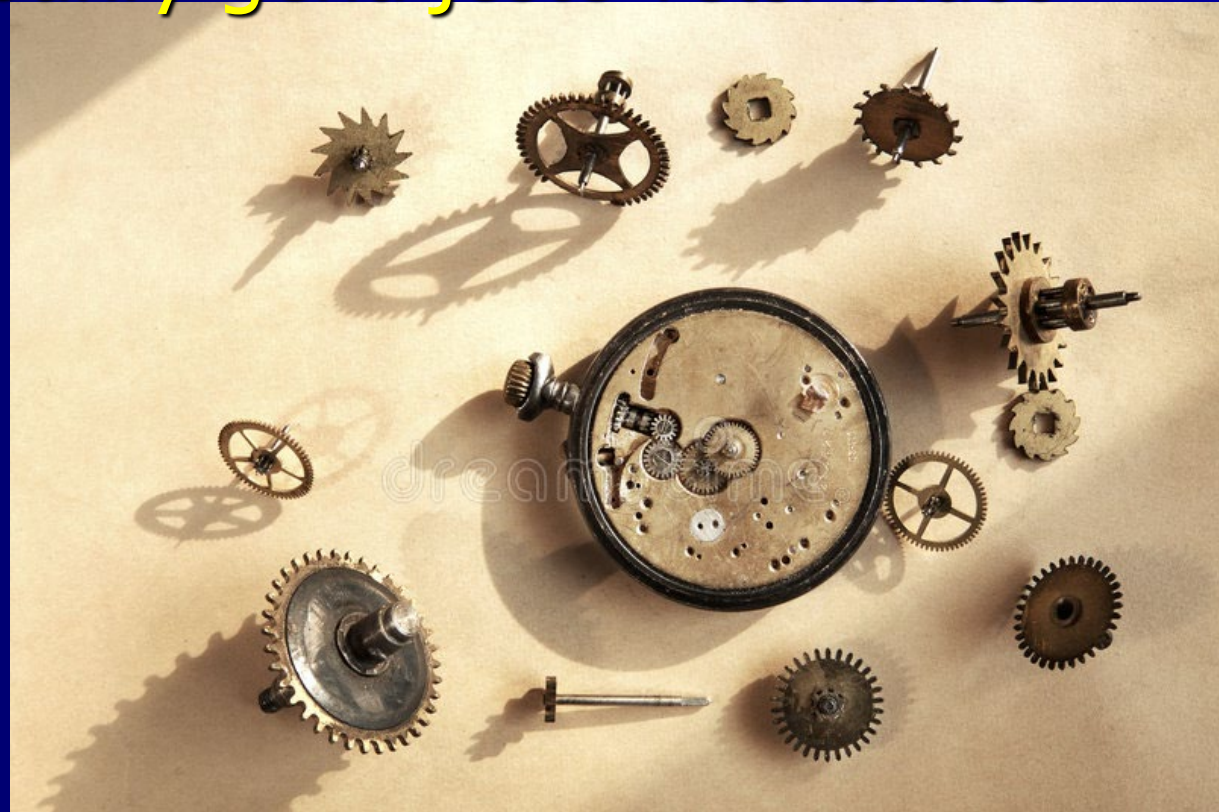
Cílené epigenetické změny?

- Neznáme detailně genom
- Neznáme dostatečně epigenom
- Prostředky pro zásah - nespecifické



Cílené epigenetické změny?

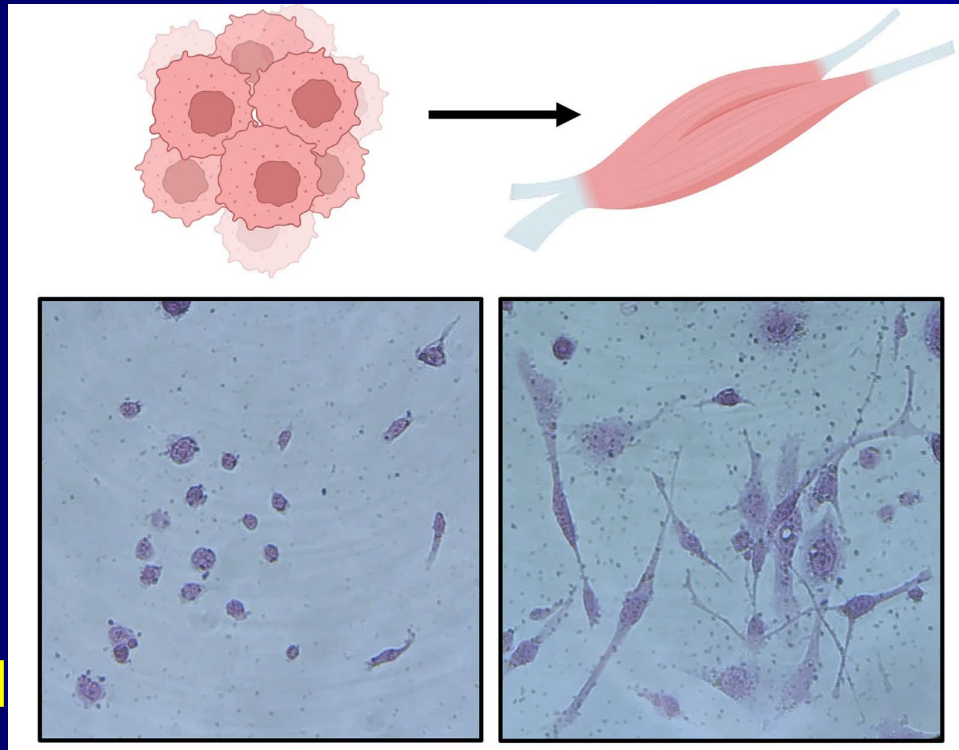
Neuvážený zásah může vnést do
narušené souhry genů ještě větší chaos



Rýsuje se naděje

Uzdravení nádorových buněk?

Dětský nádor rhabdomyosarkom
Změna v aktivitě genů



Buňky
nádoru

Buňky
svalu

Léčba nádorů

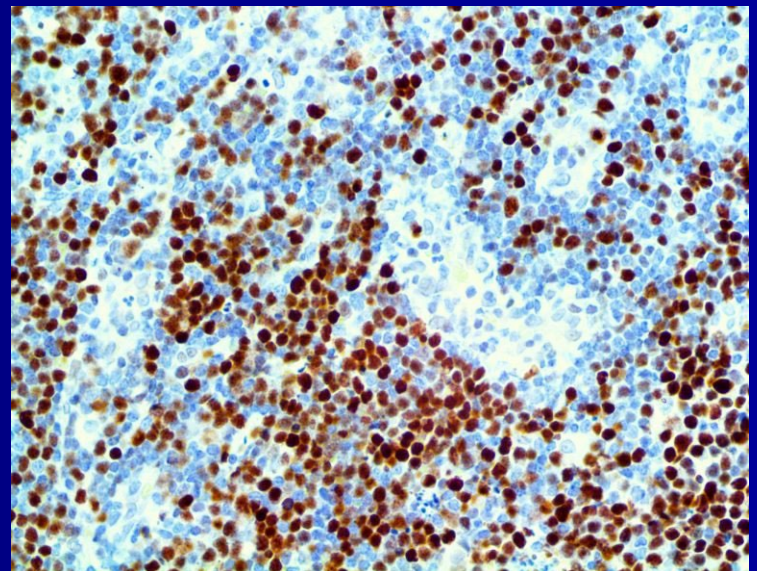
Onkogen MYC

Nadměrně aktivní u zhoubných nádorů

Je těžko kontrolovatelný léky

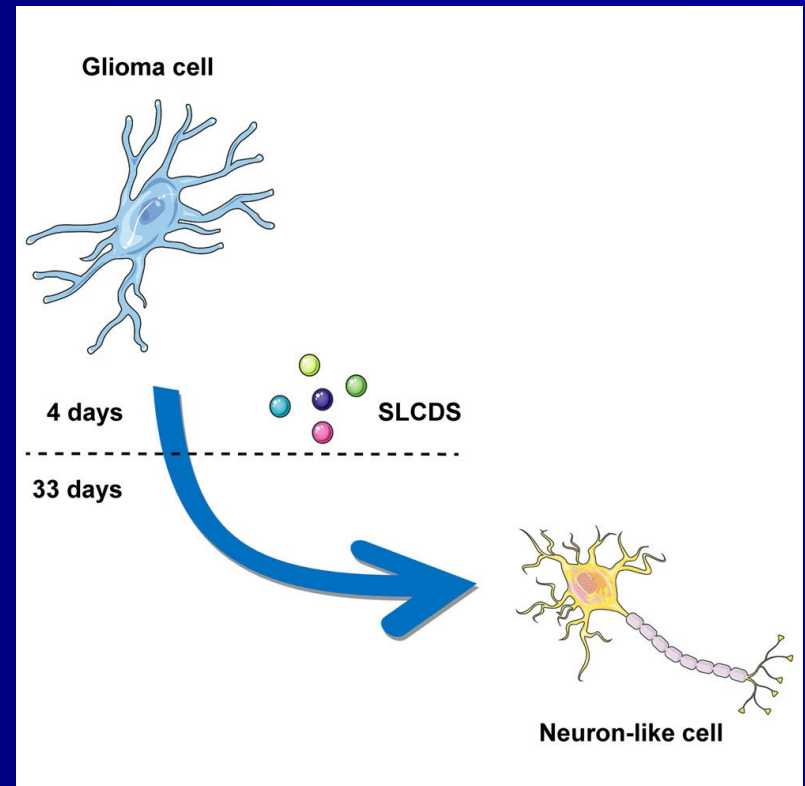
Pokusy na opicích

Potlačení aktivity



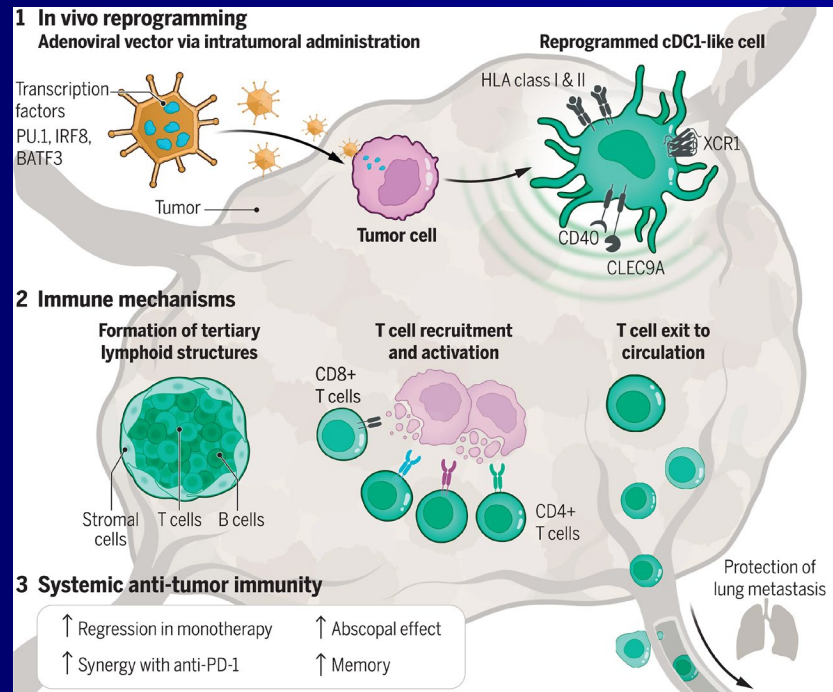
Rediferenciace gliomu na neurony

Působením 5 malých molekul se mění gliom na neuron.



Rediferenciace melanomu na dendritické buňky

Trojice transkripčních faktorů mění nádorovou buňku na dendritické buňky. Ty spustí destrukci nádoru.



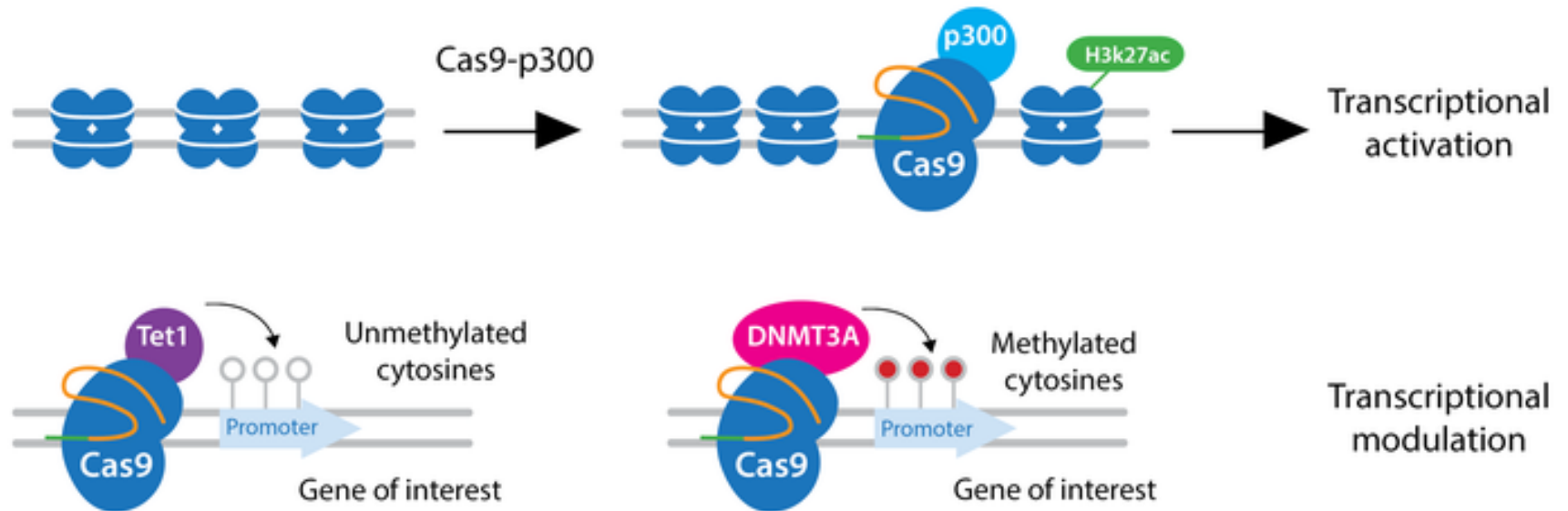
CRISPR-Cas9

Vyhledávací člen Molekulární nůžky



Cílené změny

Využití CRISPR



Budoucnost

Konzumace alkoholu u mladistvých
snižuje aktivitu genu ARC v mozku

Následky – úzkostné stavy
sklon ke konzumaci alkoholu



Budoucnost

Pokus na potkanech

Alkohol (4 – 6 týdnů) tj. 10-18 let člověk

Pokles aktivity genu ARC

V dospělosti – injekce viru s CRISPR

Dosedne do regulační oblasti ARC

Navodí změnu histonů

Zvýšení aktivity ARC



Snížení hladin cholesterolu

PCSK9 – cíl léčby

alirocumab (Praluent)

evolocumab (Repatha)

Cílená metylace genu

Zatím jen u myší

Pokles proteinu PCSK9

Pokles cholesterolu

déle než rok



Děkuji za pozornost