

Genový imprinting a lidské patologie

Genový imprinting obecně

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Genový imprinting*.

Imprinting genů je mechanismus regulace genové exprese. Imprintované geny se liší od genů děděných mendelovsky, u kterých, s výjimkou genů na pohlavních chromozomech, jsou za normálních okolností exprimovány (transkribovány) obě alely. Imprintované geny jsou transkribovány **pouze z jedné alely**, a to alely **určitého rodičovského původu**. Druhá alela genu je **neaktivní – imprintovaná**. Imprintované geny se normálně podílejí na **embryonálním vývoji**, regulaci proliferace, mají funkci i při vývoji chování. Deregulace imprintingu je příčinou četných lidských patologií, jako je **gestační trofoblastická choroba**, syndromy **Prader-Williho**, **Angelmanův** a **Beckwith-Wiedemannův** a hraje významnou roli i **při vzniku nádorů**.

Patologie spojené s poruchou imprintingu

Četné lidské patologie jsou důsledkem dysregulace imprintingu.

Hydatiformní mola

Hydatiformní mola úplná vzniká **dispermii** nebo **duplikací spermie** v enukleovaném vajíčku, **ovariální teratom** je důsledkem partenogenetického vývoje neoplozeného vajíčka. V obou případech je přítomen pouze jediný rodičovský genom, ale **důsledky jsou odlišné**, je-li otcovský nebo mateřský.

Triploidie

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Numerické chromozomální abnormality*.

Rozdíly v projevu **triploidie** v závislosti na rodičovském původu nadpočetné sady chromozomů rovněž svědčí o různé aktivitě otcovských a mateřských alel. Je-li nadpočetná sada chromozomů v triploidii **otcovská**, je důsledkem této abnormality **hypertrofie trofoblastu** (hydatiformní mola částečná), je-li nadpočetná sada chromozomů **mateřská**, extraembryonální tkáně jsou **redukované**.

Je zřejmé, že na počátku embryonálního vývoje se aktivní **otcovské alely** přednostně podílejí na **vývoji obalů**, **mateřské** aktivní alely se přednostně uplatňují při **vývoji embrya** a ke zdárnému vývoji jedince je nutné vyvážené působení obou rodičovských genomů.

Prader-Williho syndrom a Angelmanův syndrom

 Podrobnější informace naleznete na stránkách *Prader-Williho syndrom, Angelmanův syndrom*.

Prader-Williho syndrom (PWS) a **Angelmanův syndrom (AS)** jsou dva klinicky odlišné syndromy:

- **PWS**: obezita, malý vzrůst, malé ruce a nohy, hypotonie, hypogonadismus, mentální retardace
- **AS** též "happy puppet syndrome": dysmorfie obličeje, těžké opoždění vývoje, trhavé pohyby, záchvaty nepatřičného smíchu

Oba syndromy jsou spojené se dvěma **reciproce imprintovanými oblastmi** v proximální oblasti dlouhých ramen **15. chromozómu** (15q11-13), s aktivními geny v PWS oblasti na otcovském chromozómu a s aktivním genem, nebo geny na mateřském chromozómu v sousední AS oblasti. Asi u 70% pacientů obou syndromů je nacházena stejná nebo téměř stejná **mikrodelece** (ztráta části chromozómu) v oblasti 15q11-13, **u pacientů s PWS je vždy na otcovském chromozómu, u pacientů s AS je vždy na chromozómu mateřském**.

U části pacientů bez této delece je zjišťována **uniparentální dizomie** (UPD = přítomnost obou chromozomů v páru od jednoho rodiče), mateřská u pacientů s PWS a otcovská u pacientů s AS. U malého procenta pacientů s AS byla zjištěna klasická mutace genu (gen pro ubiquitin ligázu). Klasická mutace genu nebyla zjištěna u žádného pacienta s PWS, zřejmě proto, že v etiologii PWS hraje roli více genů.

Přibližně u 5% pacientů obou syndromů byla zjištěna porucha – chybný imprint – v důsledku mutace nebo delece řídicího elementu, tzv. centra imprintingu (IC). Ve všech případech je podstatou onemocnění chybění funkce aktivních alel, **otcovských v PWS oblasti**, což **vede k PWS syndromu**, zatímco **chybění funkce aktivní mateřské alely** nebo alel v sousední AS oblasti **vede k AS syndromu**.

Beckwithův-Wiedemannův syndrom



Chlapec s Prader-Williho syndromem ve věku 15 let

Beckwithův-Wiedemannův syndrom (BWS) též **EMG syndrom** (exomphalos, makroglosie, gigantismus), nebo lépe zapamatovatelný **OMG syndrom** (omfalokéla, makroglosie, mikrocefalie, (visceromegalie), gigantismus) je syndrom spojený s **nadměrným růstem** a **zvýšeným rizikem nádorů**. Je spojen s dysregulací imprintingu některé ze dvou skupin imprintovaných genů. Nejlépe prostudovanou je oblast zahrnující dva reciproce imprintované geny – gen pro růstový faktor **IGF2**, exprimovaný z otcovské alely, a gen **H19**, exprimovaný z mateřské alely. U pacientů s BWS jsou nacházeny otcovské duplikace na krátkých ramenech 11 chromozómu (oblast **11p15**), otcovská UPD, delece nebo translokace mateřské alely H19 (důsledkem je pak aktivace mateřské alely IGF2), nebo mutace či delece řídicího elementu, tzv. centra imprintingu. To vše vede k **nadměrné produkci IGF2 produktu** a tedy k **projevům nadměrného růstu** a k riziku nádorů. Část BWS pacientů má dysregulaci druhé imprintované oblasti na 11p15, kde je několik genů, včetně mateřsky exprimovaného genu pro inhibitor cyklin dependentní kinázy (CDK).

Nádorová onemocnění

Porucha imprintingu je spojena i se **vznikem nádorů**. Geny podílející se na regulaci buněčného dělení a proliferace – protoonkogeny, jsou **mnohé imprintovány**, tím je regulována jejich správná funkce v buňce. **Dysregulace imprintingu** vede k aktivaci protoonkogenů a tedy k jejich nadměrné aktivitě, nebo k inaktivaci nádorových supresorových genů. Protože v populaci existuje i **polymorfismus imprintingu** některých těchto genů znamená to **predispozici k nádorům**, např. u osob s monoalelickou expresí tumor supresorových genů (WTI).

Mechanismus inaktivace imprintované alely

Klíčovou roli v inaktivaci imprintované alely hraje **metylace**, s ní související **deacetylase histonů** a **remodelace chromatinu** do inaktivní podoby. V imprintovaných oblastech se uplatňují i další regulační mechanismy, jako je např. **jaderný vazebný faktor CTCF**, který se váže na nemetylované sekvence řídicího elementu imprintingu a **brání tak přístupu enhancerů** k IGF2 na mateřském chromozomu. Inaktivace otcovských alel zase může být zajištěna tzv. **antisense transkripty**, přepisovanými z otcovské alely, a to v opačném směru k sense alele. V imprintovaných oblastech se vyskytují i geny, které nemají proteinový produkt a fungují jako mRNA, zřejmě mají též regulační funkce (např. gen H19).

Regulace imprintovaných oblastí genů zahrnuje rozličné mechanismy. Úloha metylace v inaktivaci alel je **klíčová** a hraje roli v regulaci nejen imprintovaných genů. Je známo, že **porucha** metylace, zejména demetylace genomu **provází proces karcinogeneze** a jejím důsledkem je genomová nestabilita. Demetylace genomu provází i **proces stárnutí** a v tom můžeme vidět i příčinnou **souvislost vyššího věku s nádory**. Na druhé straně je metylace, na rozdíl od mutací, reverzibilní proces a je reálný předpoklad, že v budoucnu bude možno využít farmakologické manipulace metylace k **léčbě nádorů**, spojených s defektem metylace nebo imprintingu. Další nadějí je možnost využití inhibičních proteinů a interferenční RNA k inhibici genové aktivity, to by mohlo být mnohem cílenější než manipulace metylace. Dokonalejší poznání mechanismů regulace genové exprese, včetně imprintingu, je nezbytným předpokladem využití těchto nadějných postupů v léčbě nádorů.

Odkazy

Související články

- Genový imprinting
- Chromozomální abnormality
- Prader-Williho syndrom
- Angelmanův syndrom

Zdroj

- POLÍVKOVÁ, Z. Imprinting genů a lidské patologie. *Čas. Léč. čes.*. 2005, roč. 144, vol. 4, s. 245-250, ISSN 1803-6597.