

# 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-Williův syndrom a Angelmanův syndrom

 Podrobnější informace naleznete na stránkách [Prader-Williho syndrom](#), [Angelmanův syndrom](#).

**Prader-Williův 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. Lék. čes.*. 2005, roč. 144, vol. 4, s. 245-250, ISSN 1803-6597.