

Genetika és epigenetika: gének és környezet. Az ikerkutatások epigenetikai vonatkozásai

Melicher Dóra

Ikerkutatás, epigenetika és radiogenomika

PhD kurzus 2015/16

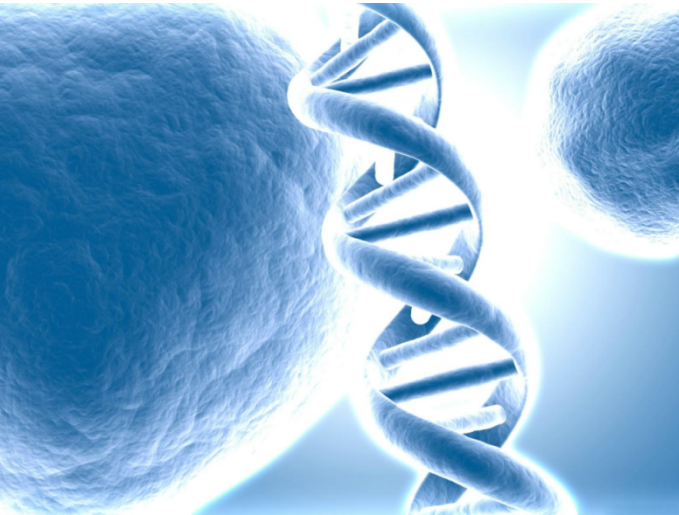
7-8. óra

2016.02.23



Az emberi genom

Az örökítő anyag a DNS



2m/sejtmag

Genom: egy sejt teljes örökítőanyag-mennyisége



$\sim 10^{13}$ sejt

**A szervezet egészére nézve a Hold-Föld
távolság 651x-e!**

Bázissorrend

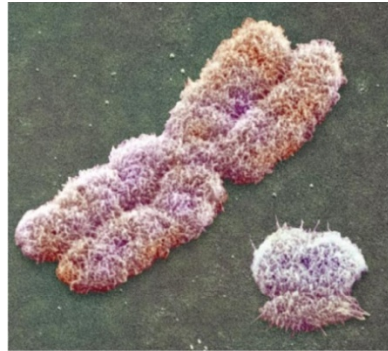
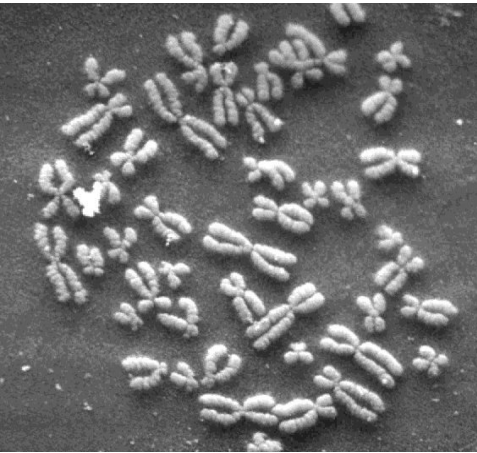


Két személy genomja 99,5%-ban azonos.

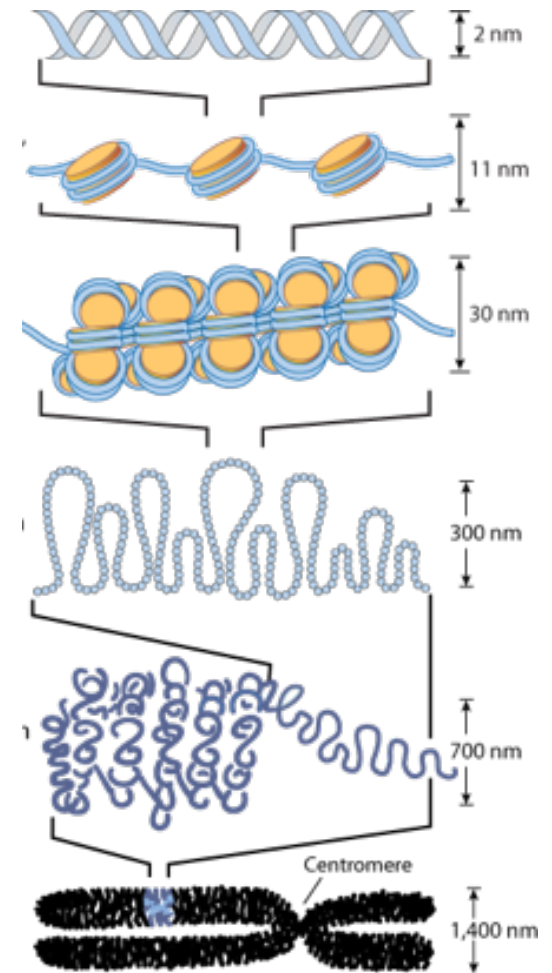
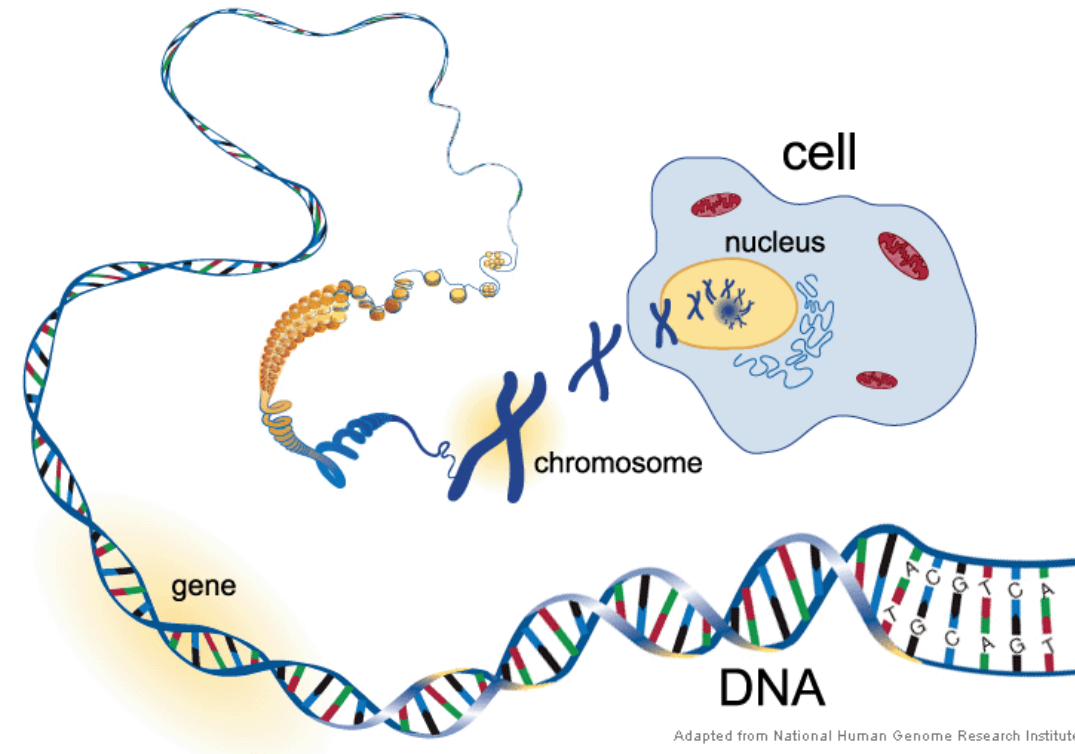
[illegible]

Az ember genomja alig (1,6%-ban) különbözik a csimpánzétól

Az emberi genom

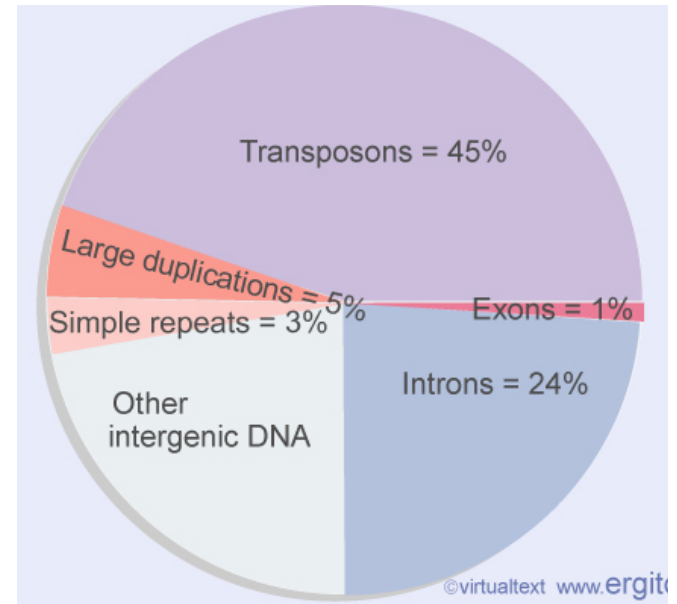
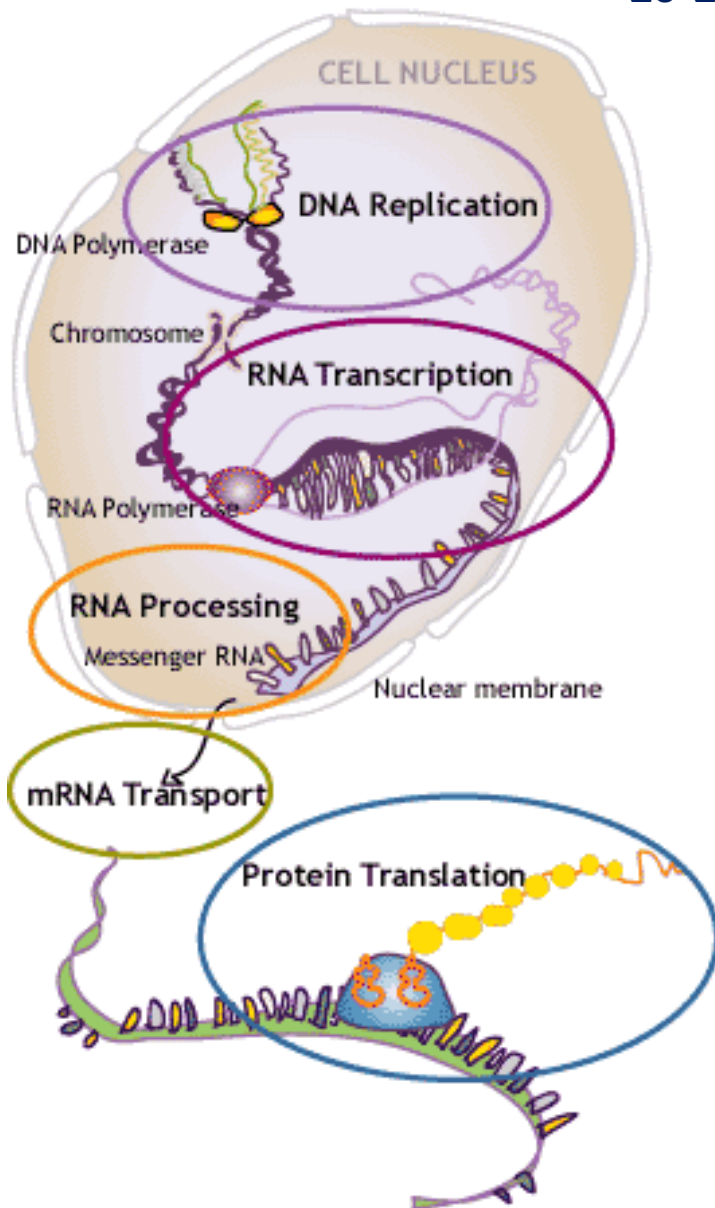


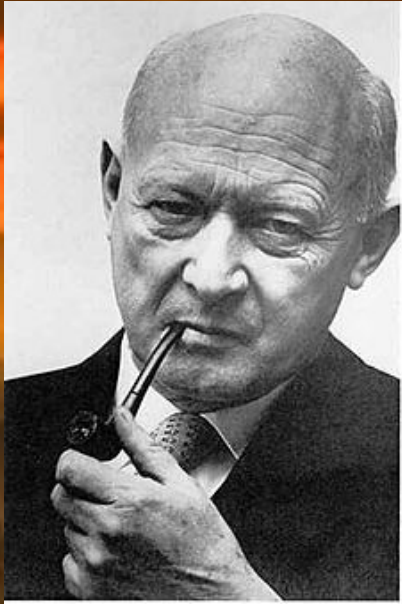
(22+1) pár kromoszóma/testi sejt



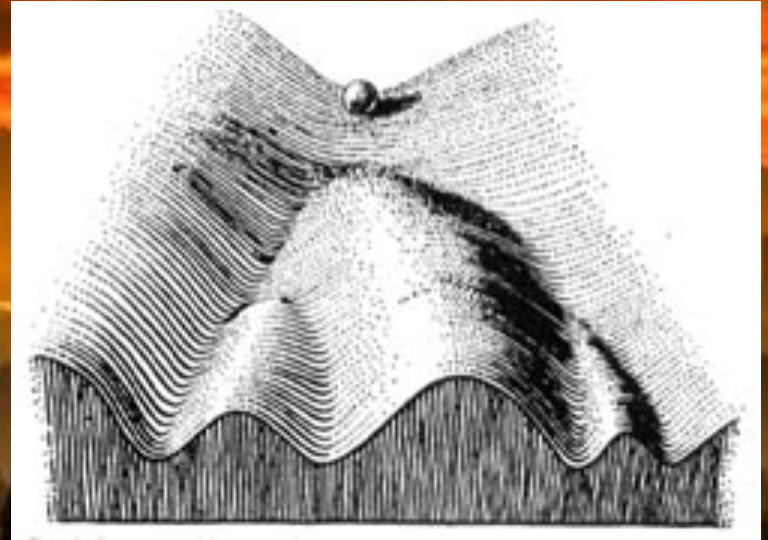
~ 3 milliárd bázispár/genom

20-23 ezer fehérje kódoló gén (genom 1,2 %-a)





Conrad Hal Waddington
1905-1975



Hogyan határozza meg ugyanaz a genetikai összetétel az embrionális differenciálódás során létrejövő sokféle sejt fenotípust és a környezeti hatások hogyan alakítják tovább ezt a fenotípust

totipotens

pluripotens

multipotens

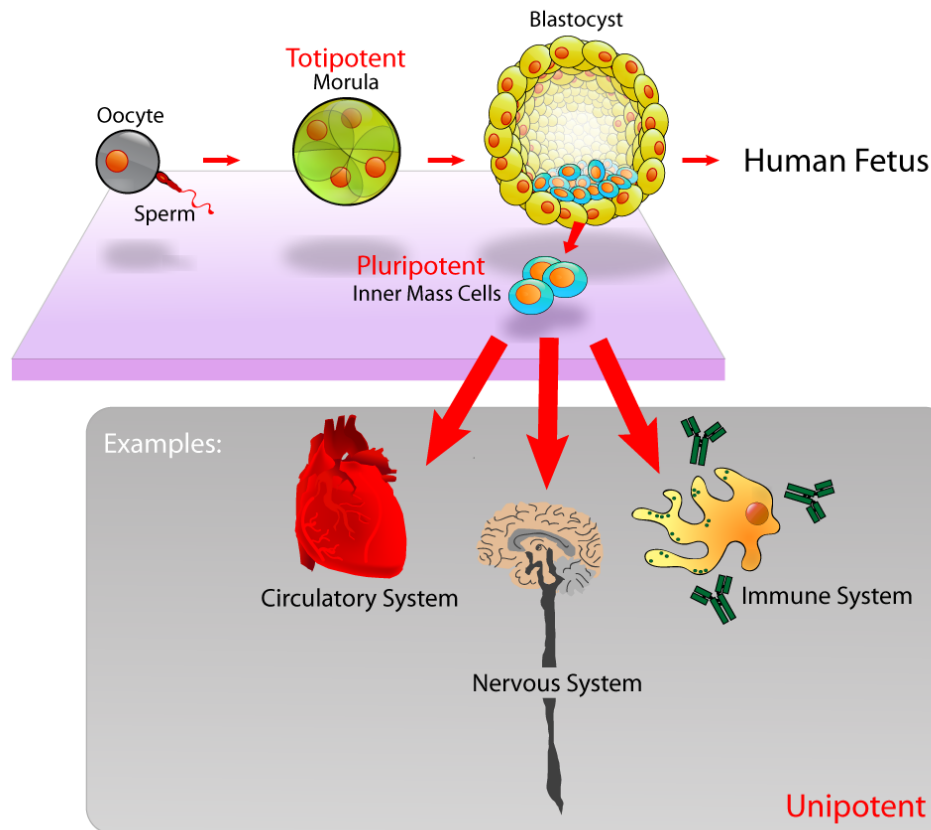
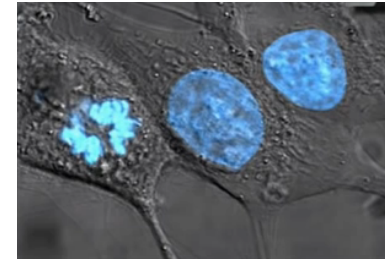
unipotens



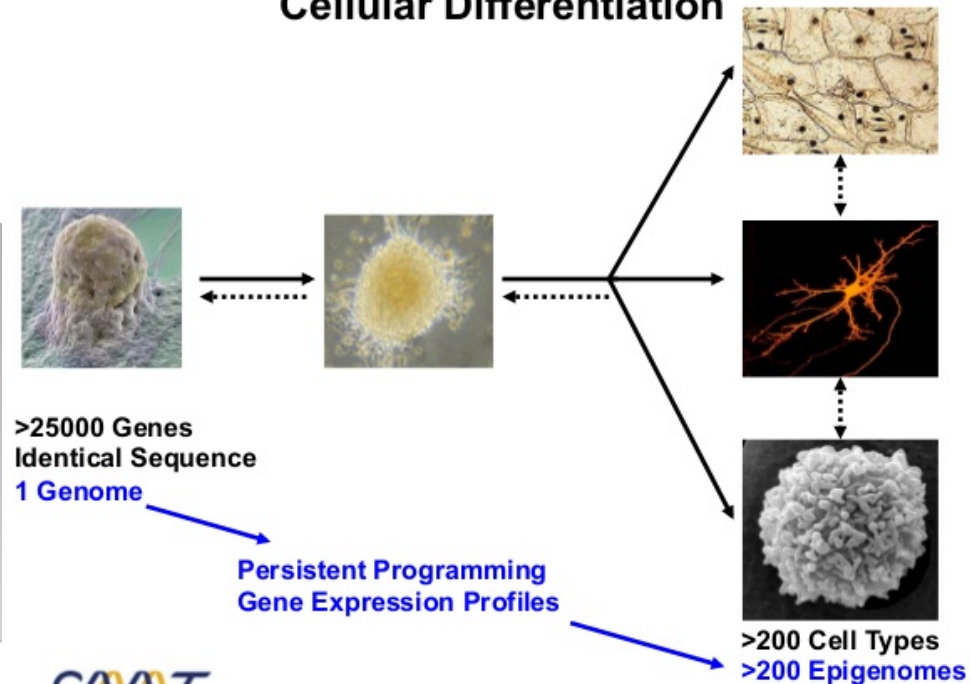
Az egyedfejlődés irreverzibilis

?

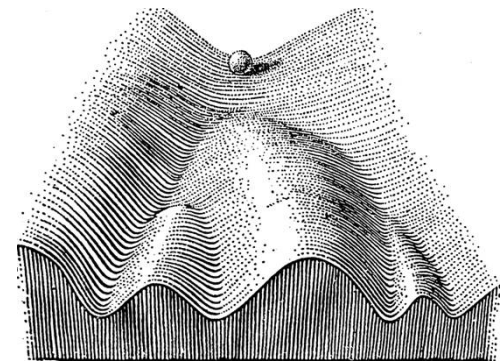
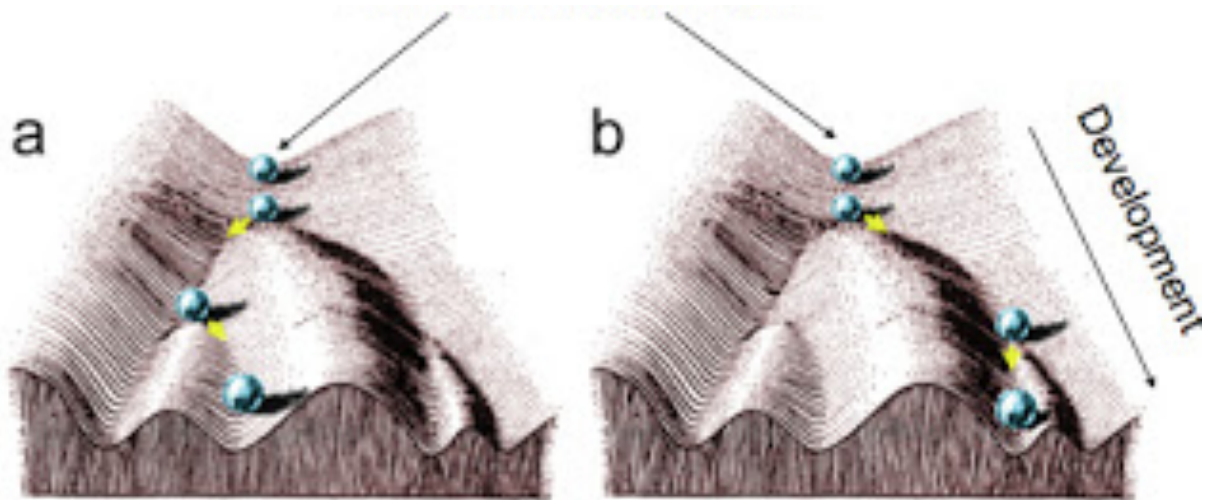
Ugyanaz a DNS tartalom, de > 200 sejtípus



From Genome to Epigenomes – Cellular Differentiation

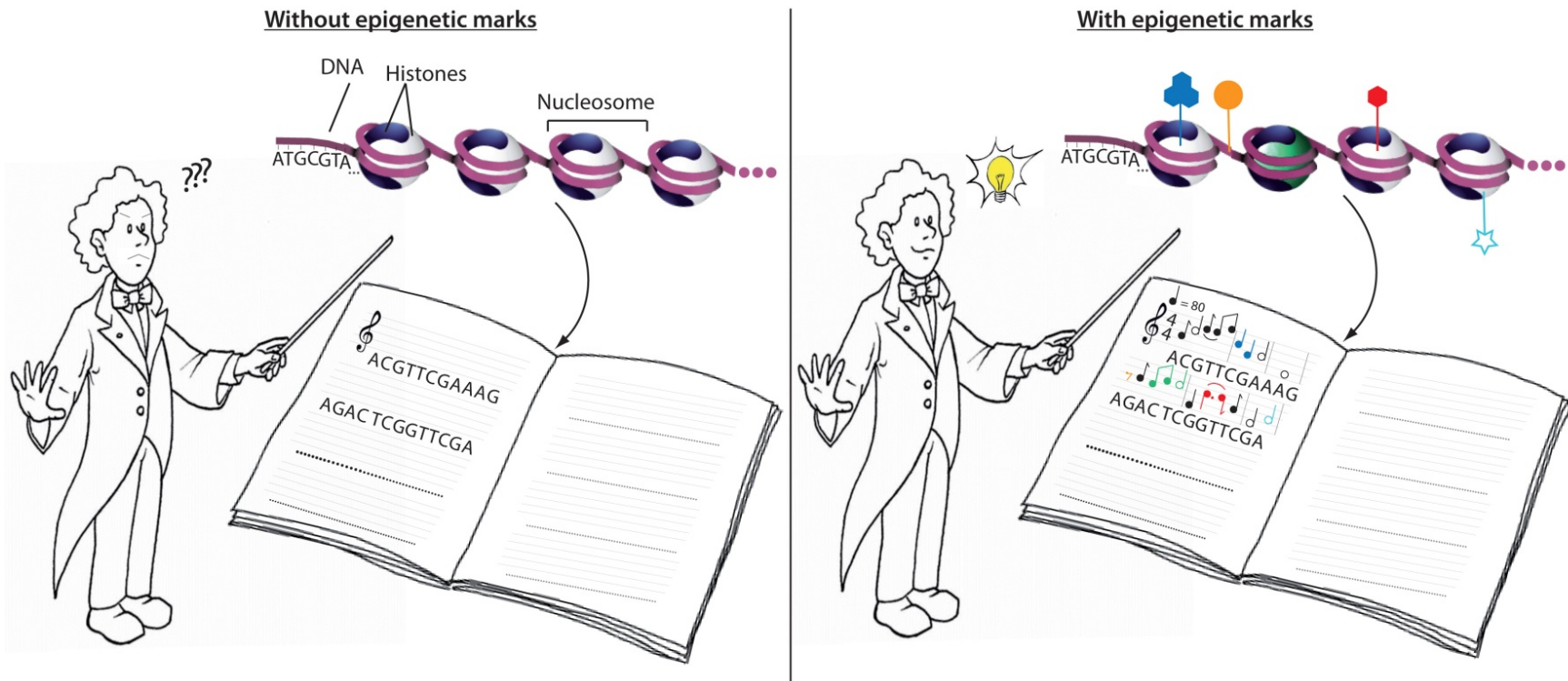


Epigenetikai „tájkép”

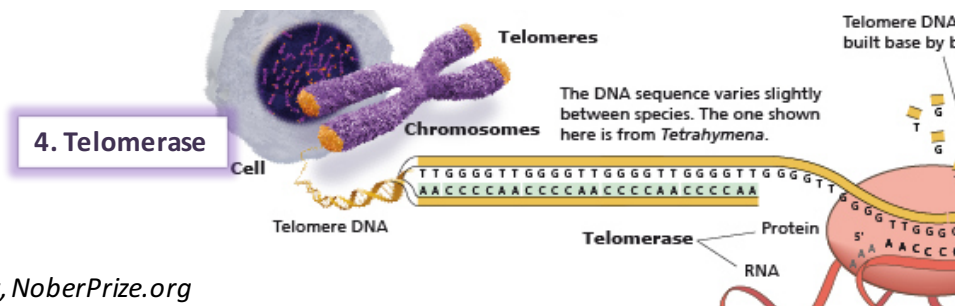
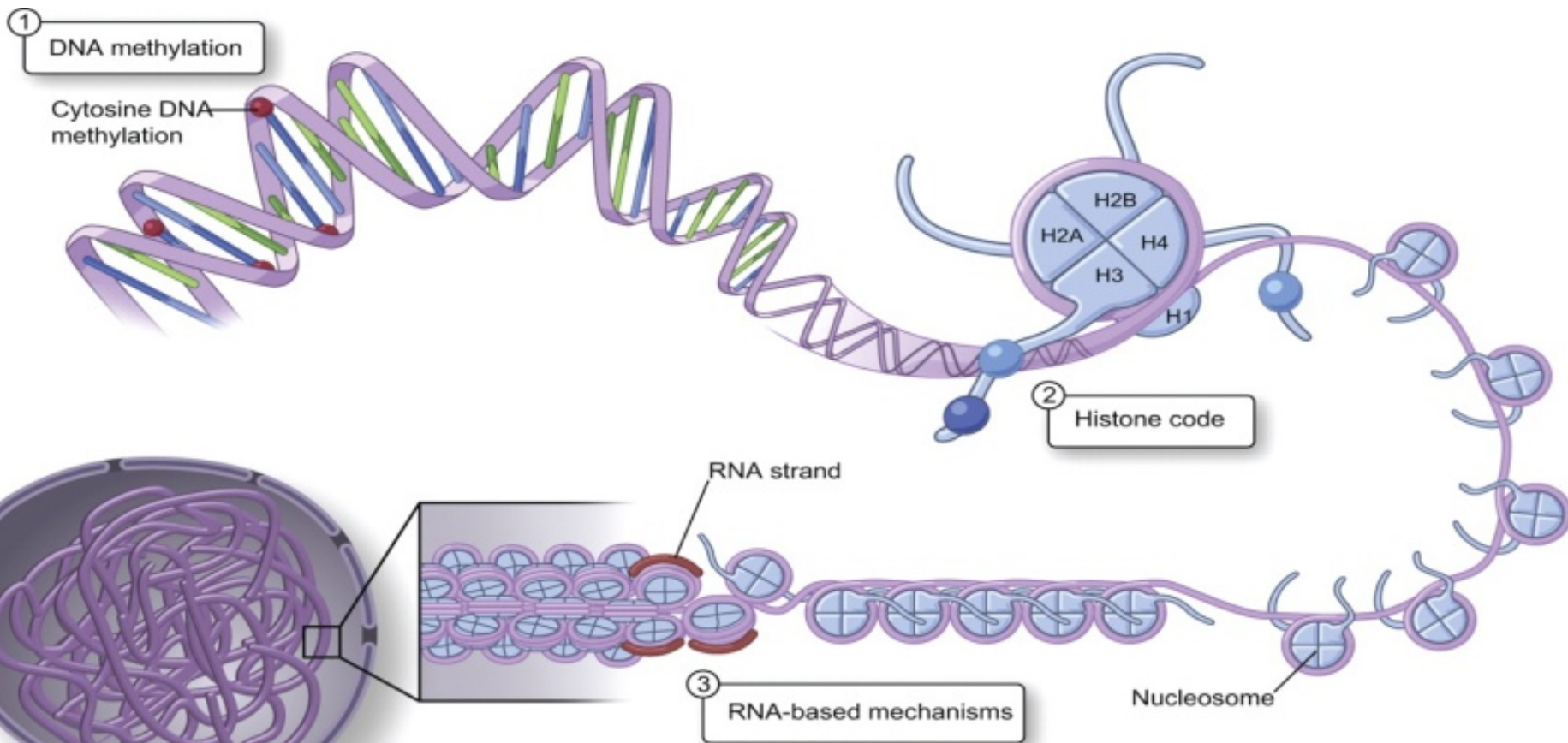


Epigenetikai szabályozás

- A genom **kovalens** és **reverzibilis** módosítása, az örökölt DNS nukleotid sorrendjének változása **nélkül**
- A gének aktivitására hat (erősítés, csökkentés)
- Öröklődhet (mitózis, meiózis)



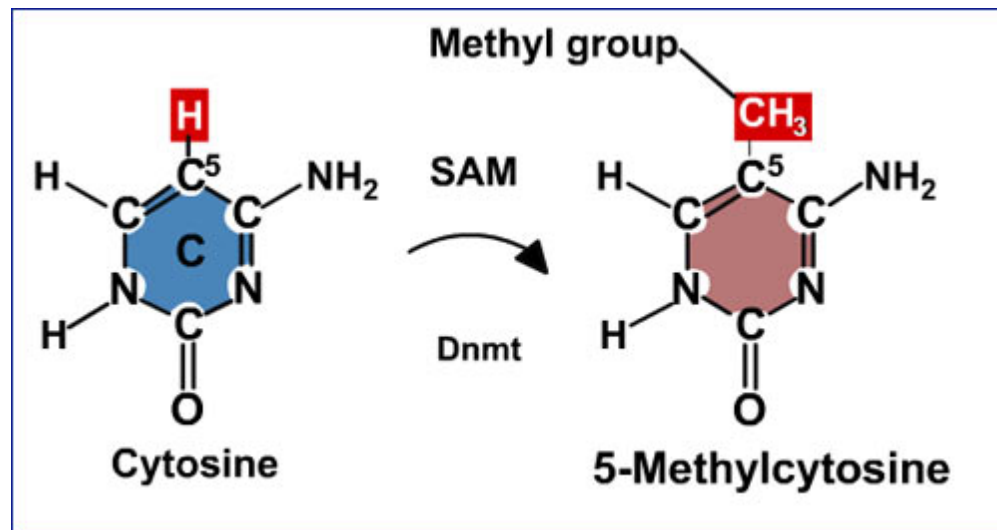
A génszabályozás epigenetikai tényezői

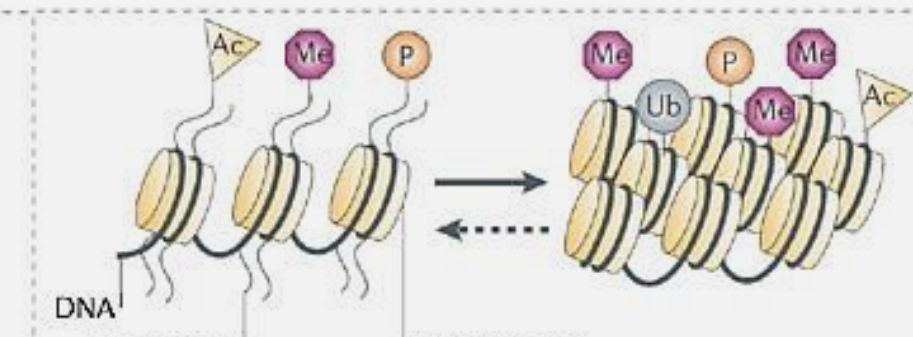
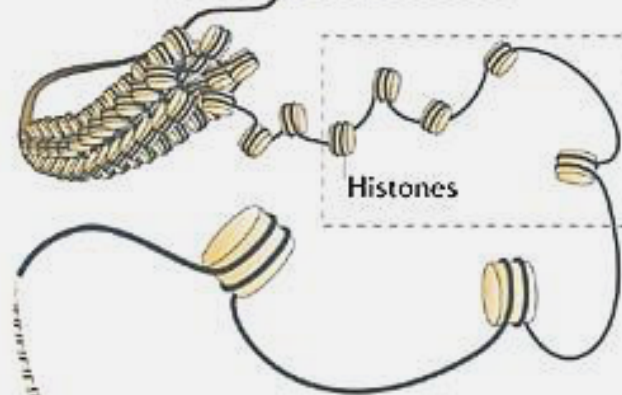
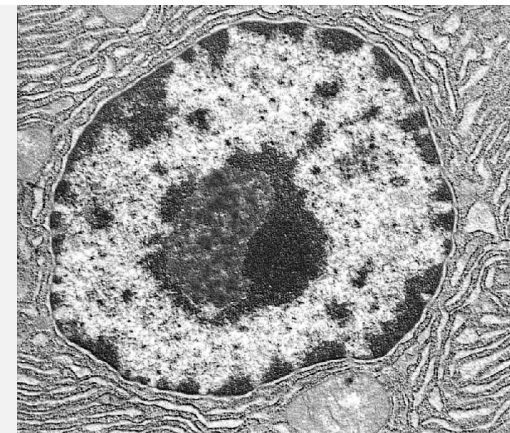
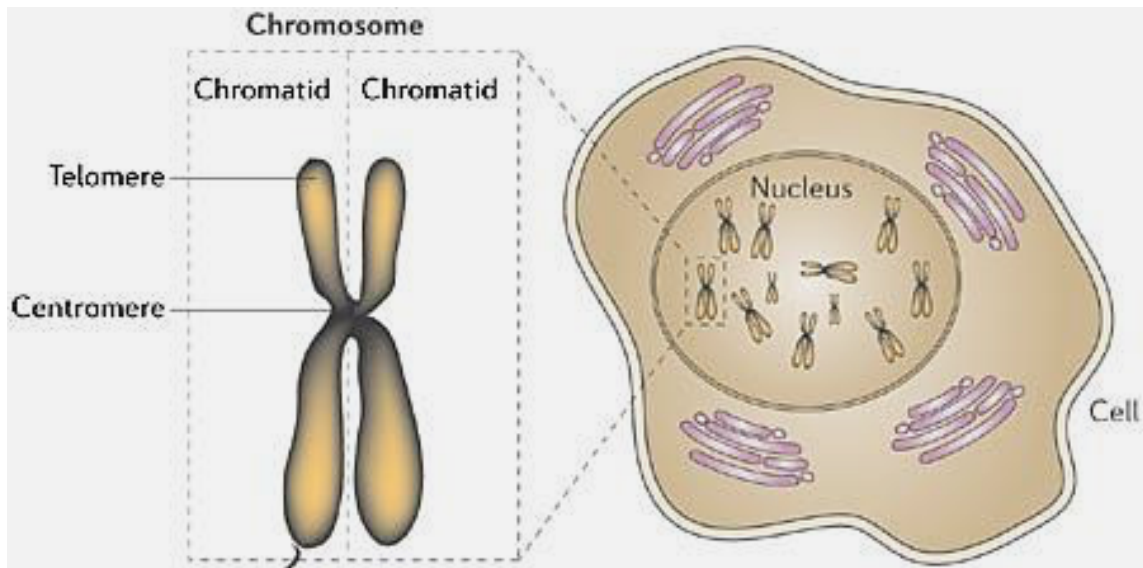


DNS metiláció

3 humán DNS metil-transzferáz:

- DNMT1 - *Fenntartó metiltranszferáz*
- DNMT3A } *de novo metiltranszferázok* – fokozott expresszió az embrió
- DNMT3B } beágyazódásakor, amikor egy de novo metilációs hullám éri a genomot



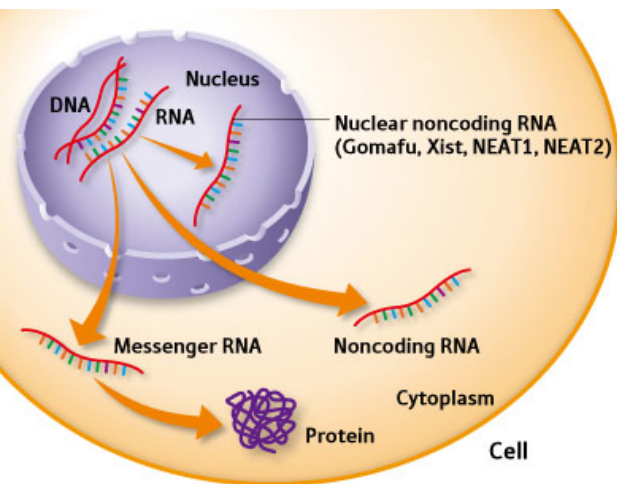
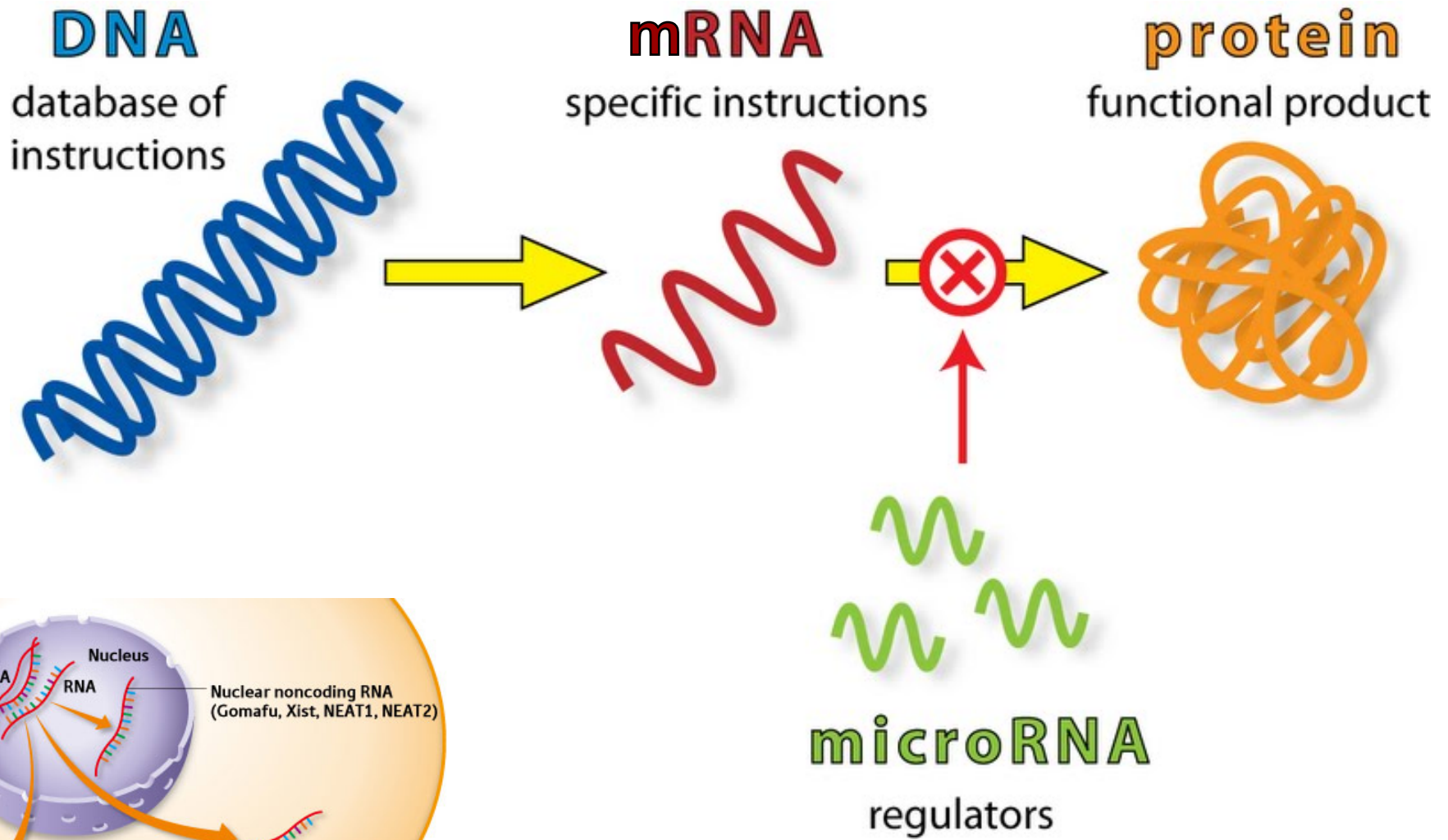


Transzkripcionálisan
aktív kromatin (eukromatin),
hozzáférhető

Kondenzált kromatin
(heterokromatin), zárt :
transzkripcionálisan

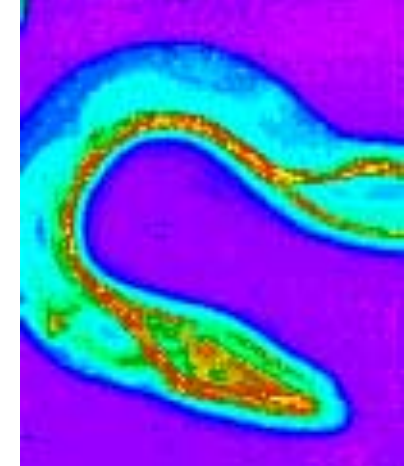
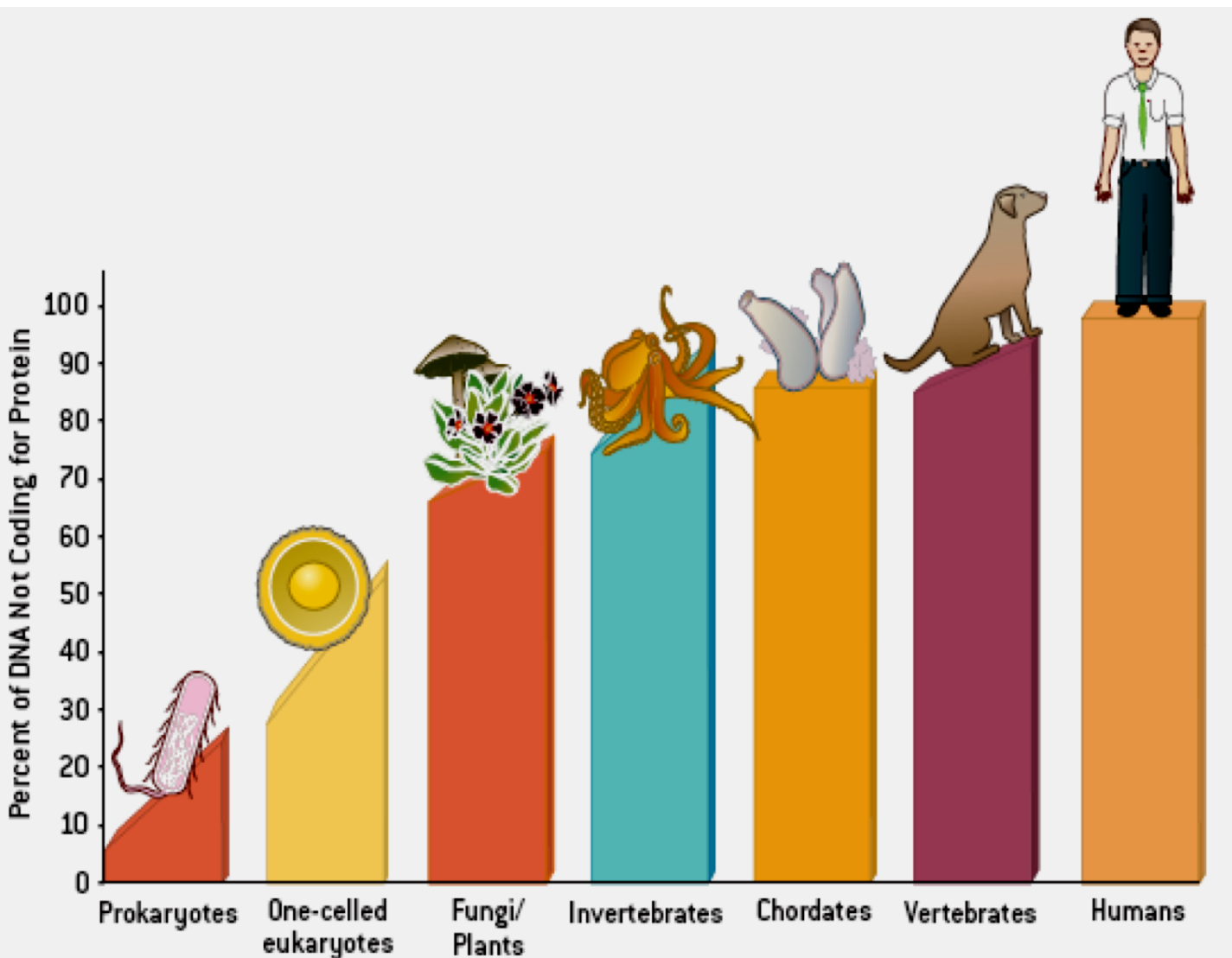
DNA (double helix)

miRNS-ek

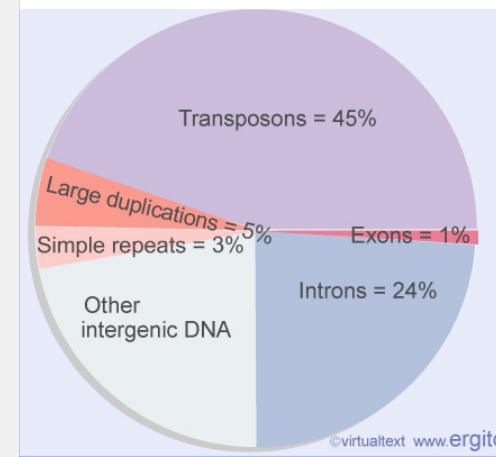


A „Szemét” DNS cáfolata

A gének száma *C. elegans*-ban: 20.060
(vs. Human: 20.364)



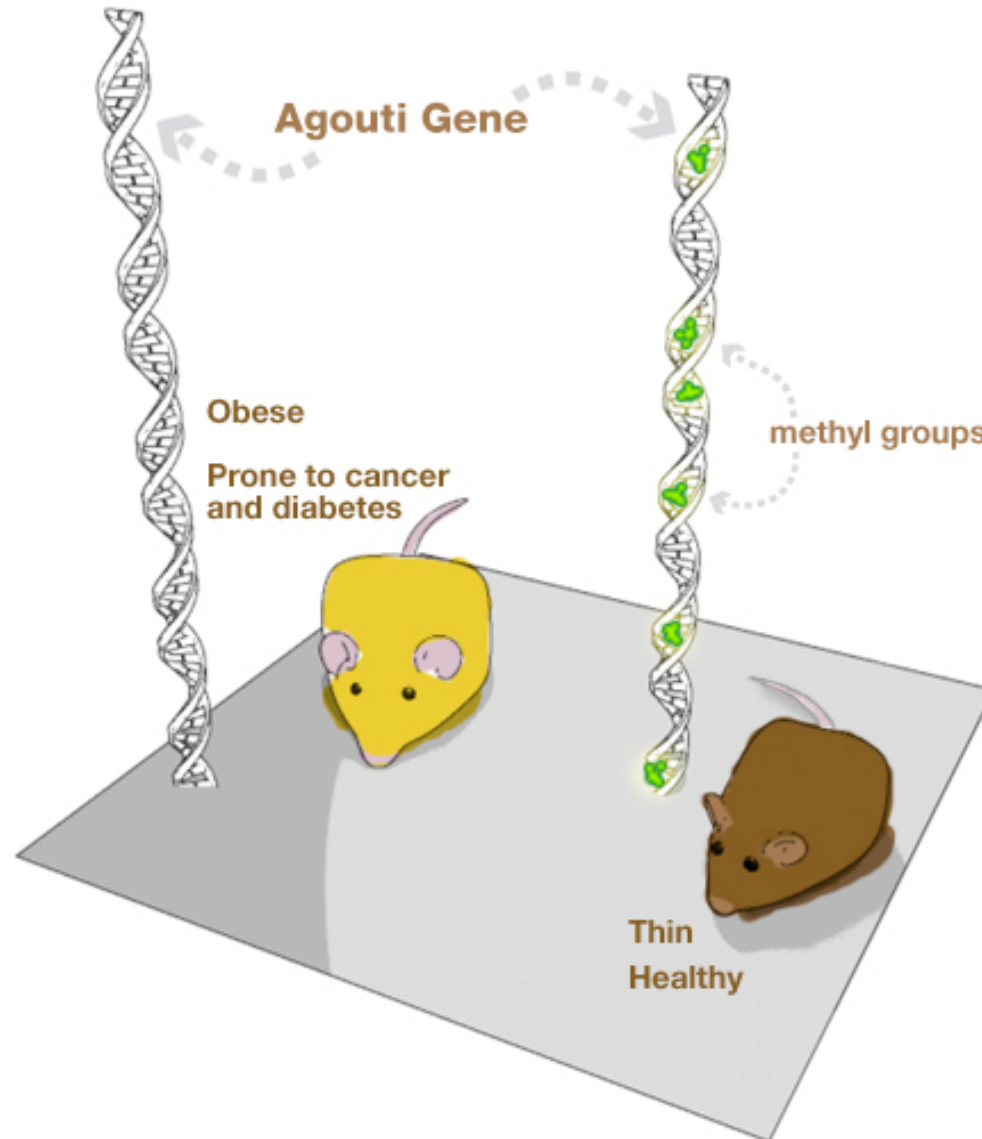
**Minél komplexebb
egy élőlény, a
genomjának annál
nagyobb része
nem-kódoló.**

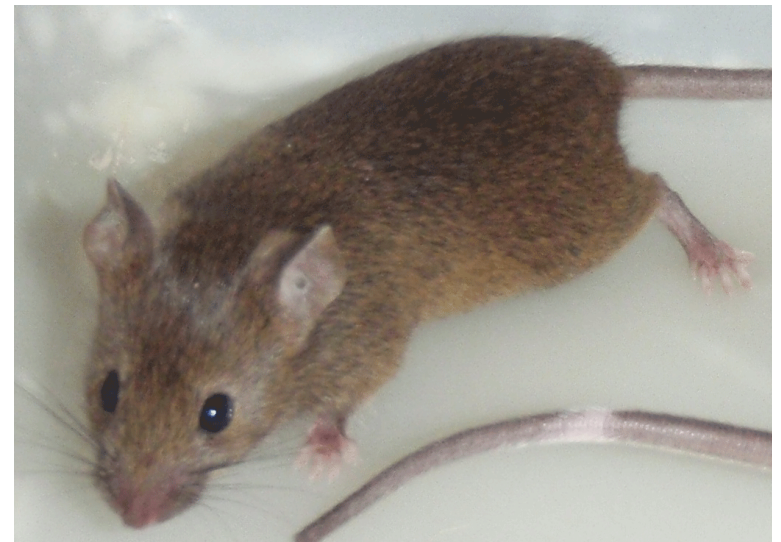
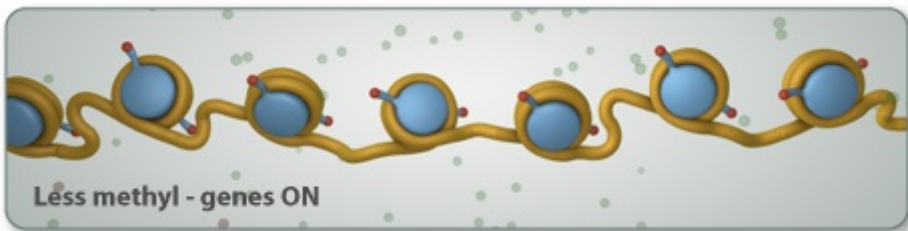


Agouti egerek –azonos génállománnyal

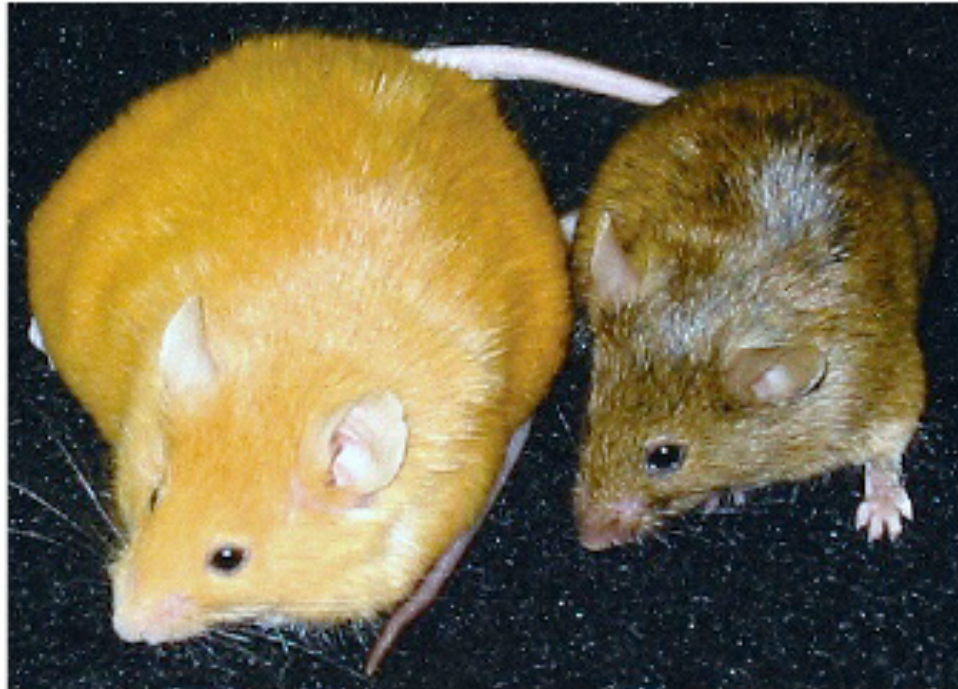


Az anya táplálkozása és az epigenom





These Two Mice are Genetically Identical and the Same Age

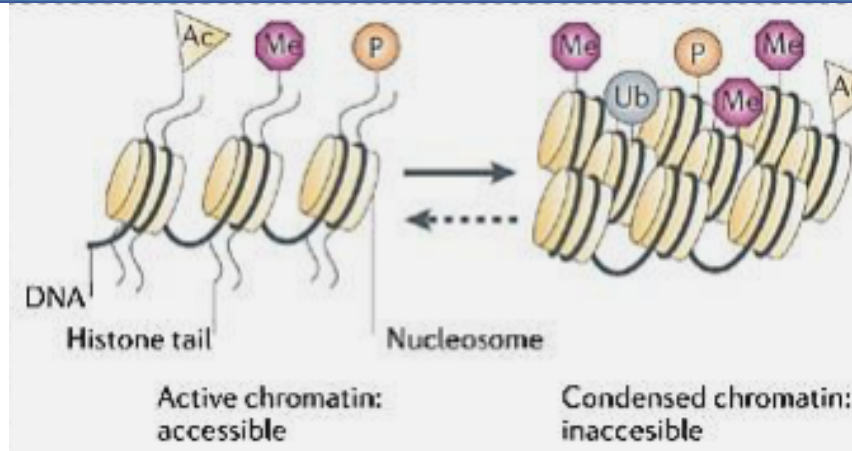


While pregnant, both of their mothers were fed Bisphenol A (BPA) but **DIFFERENT DIETS**:

The mother of this mouse received a **normal mouse diet**

The mother of this mouse received a diet **supplemented** with choline, folic acid, betaine and vitamin B12

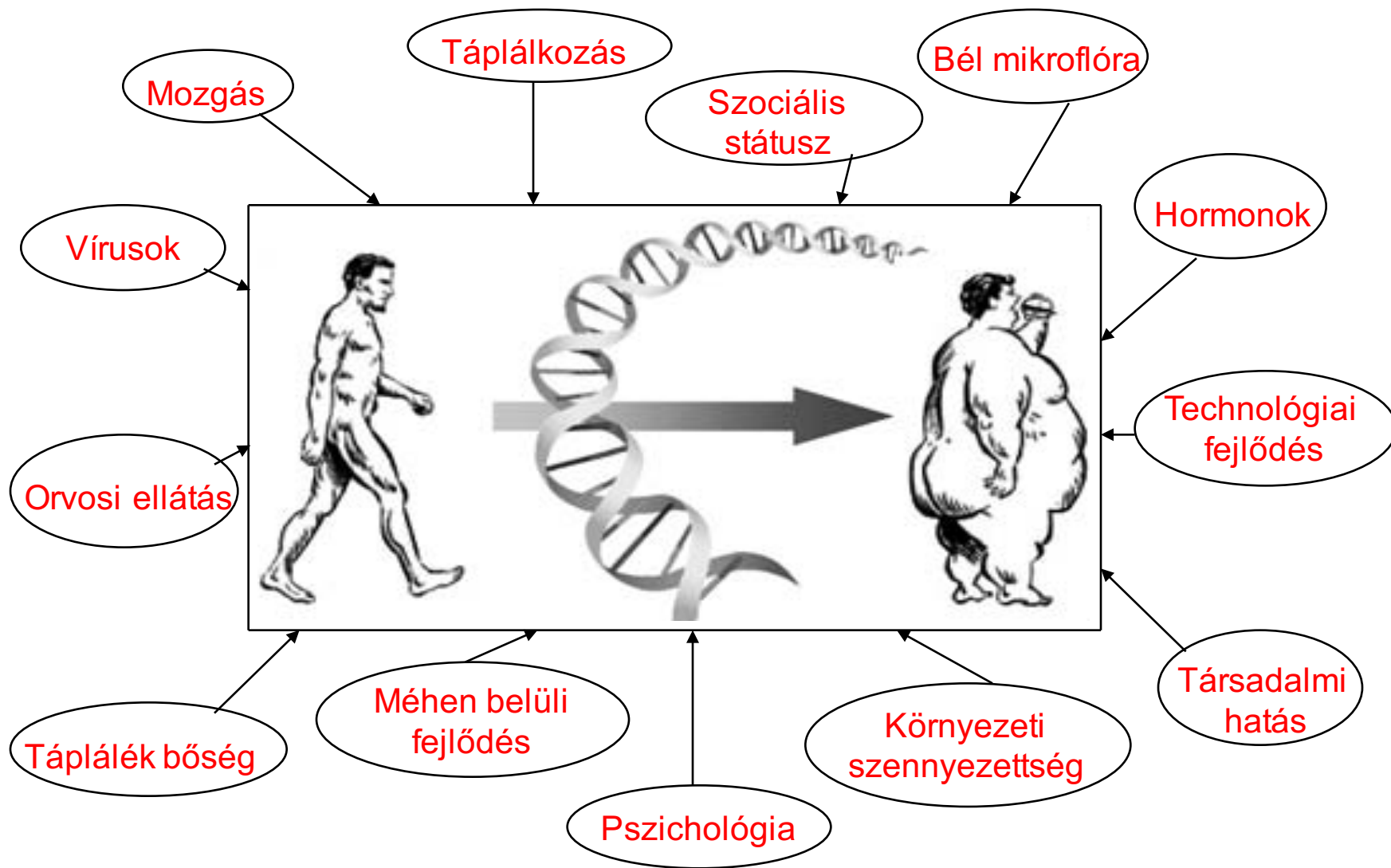
Bundájuk „színkódként” jelzi a DNS metiláció mértékét



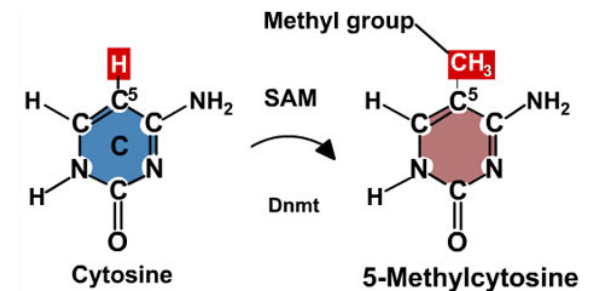
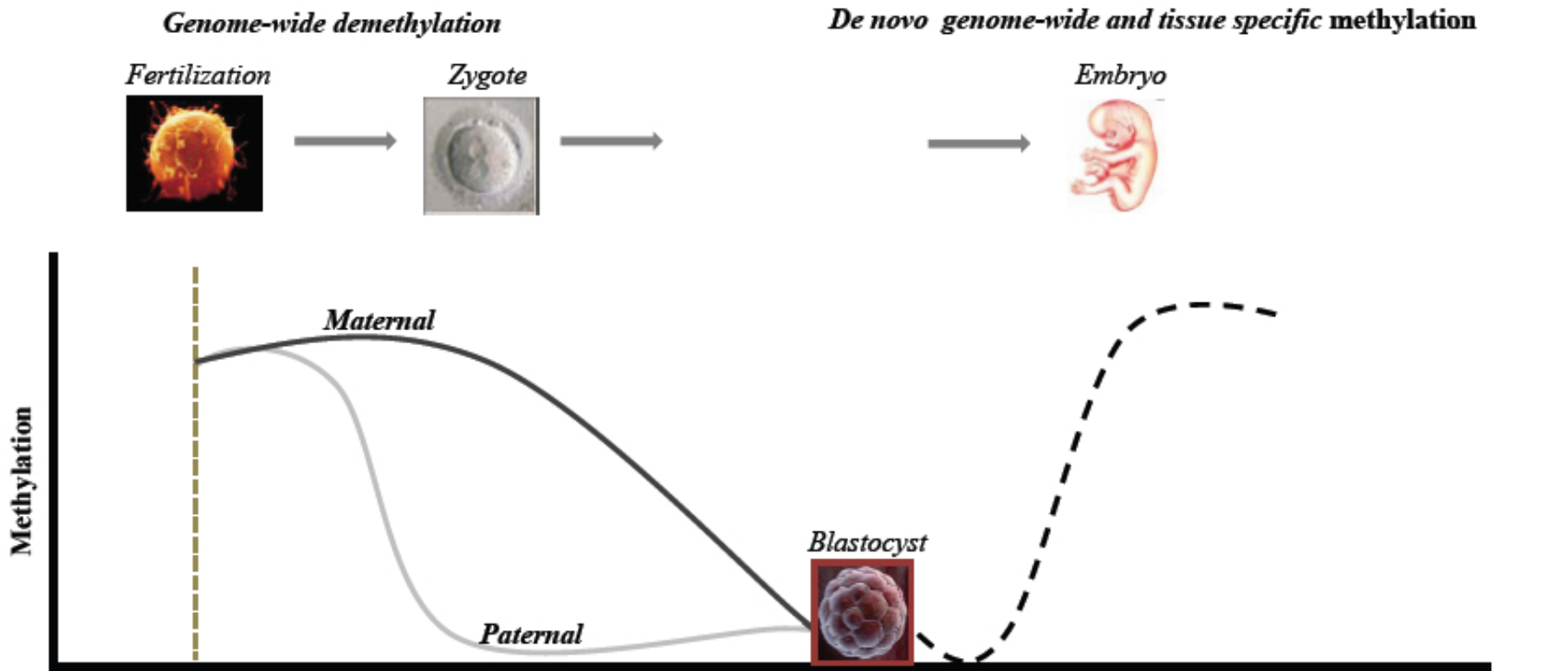
Anyai táplálkozás hatása a gének kifejeződésére



A genetikán „túli” elhízásra ható epigenetikai tényezők



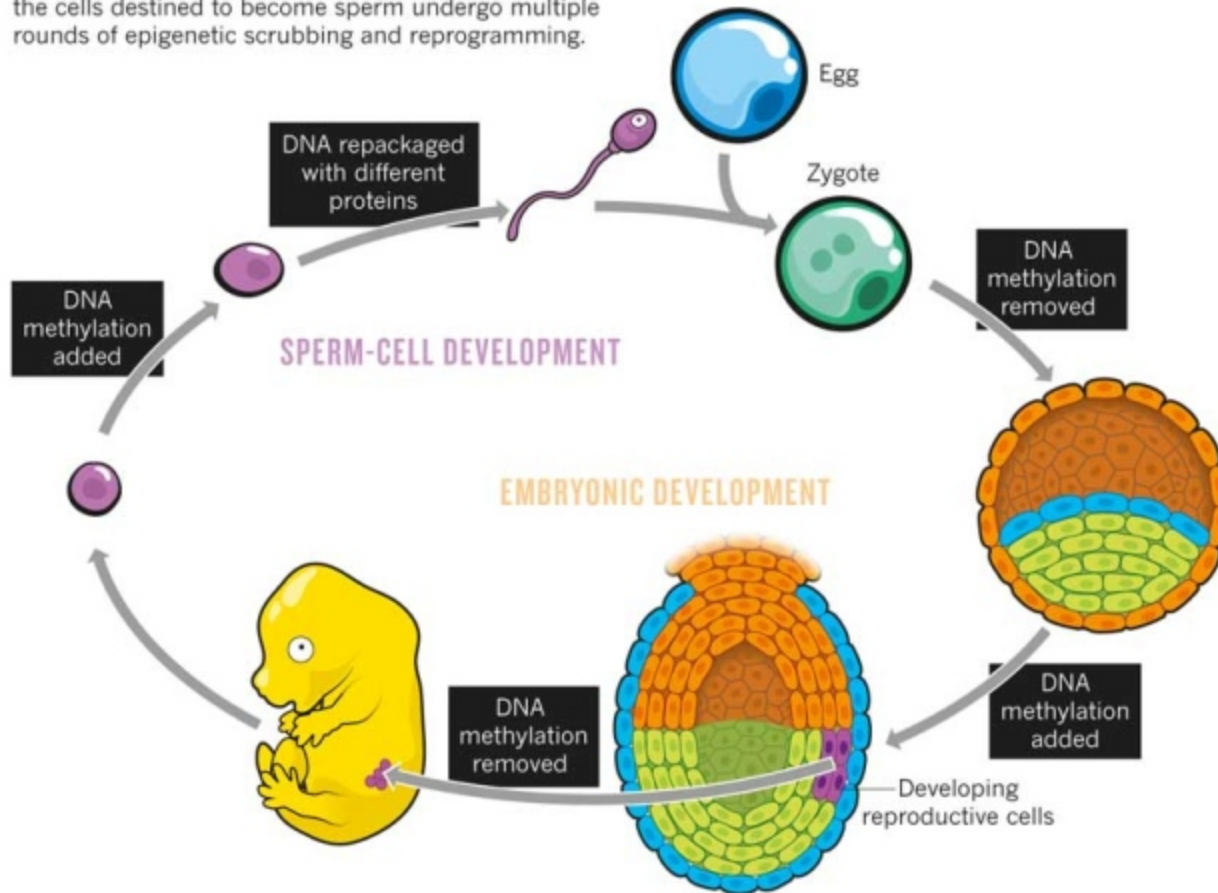
Epigenetikai változások



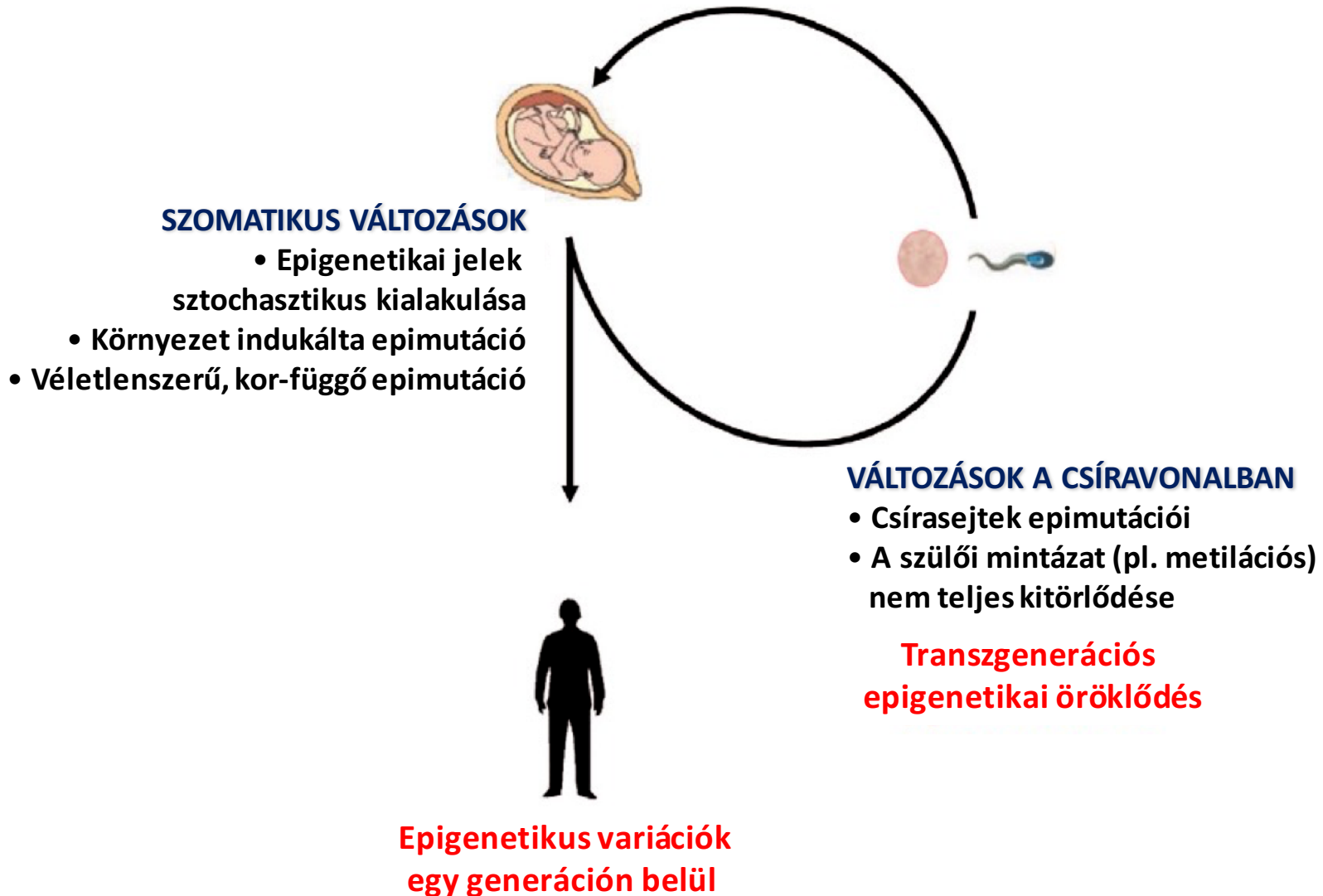
Epigenetikai változások

WITHOUT A TRACE

Researchers are struggling to understand how epigenetic marks, such as DNA methylation, could pass from one generation to the next in mammals. During development, the cells destined to become sperm undergo multiple rounds of epigenetic scrubbing and reprogramming.

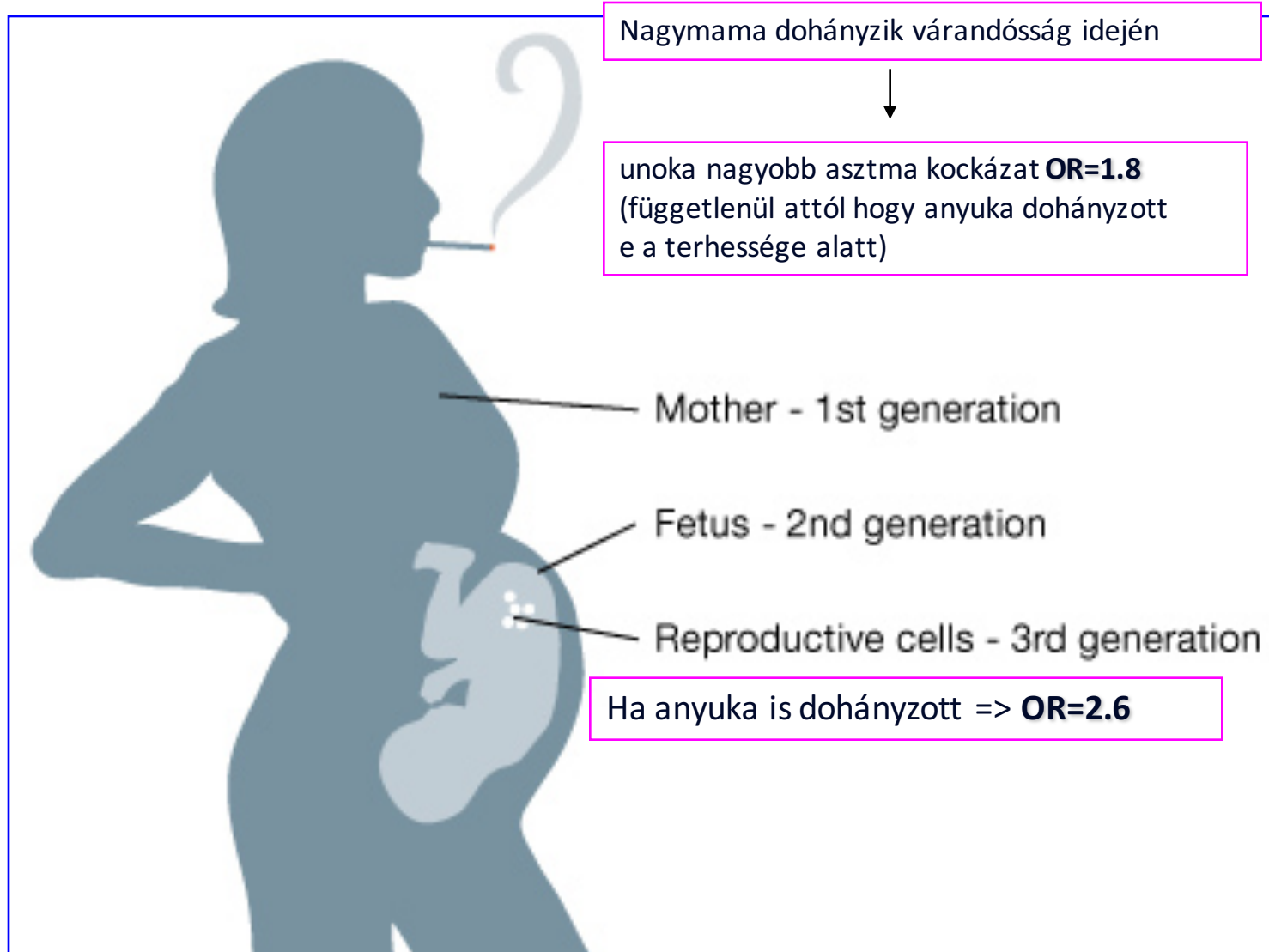


Epigenetikai változások és következményei



Többgenerációs hatás

A dohányzás hatására kialakuló megnövekedett asztma-kockázat a második generációban is jelen van.



Betegségek eredete

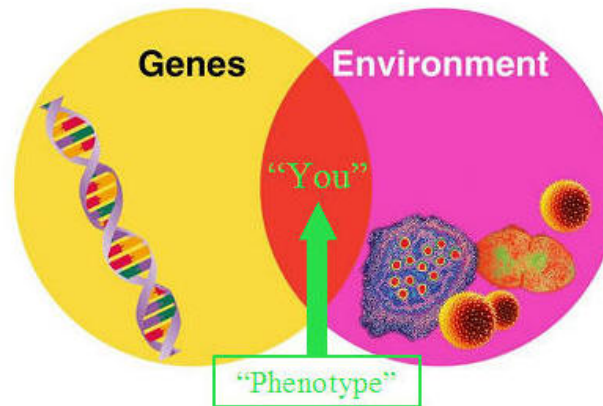
Öröklődő betegségek

- ▶ (mindig van **környezeti** komponense)



Nem öröklődő betegségek

- ▶ (mindig van **öröklődő** komponense)



Fertőzés (?), Baleset, Rákkeltő anyagok(??)

Epigenetikai hatások

- ✓ ontogenesis-anyai hatás
- ✓ táplálkozás, hidratáció
- ✓ fizikai aktivitás
- ✓ gyógyszerek
- ✓ mérgek, dohányzás
- ✓ fertőzés, sugárzás
- ✓ fény
- ✓ zene
- ✓ stressz
- ✓ magatartási, lelki, meditatív hatások
- ✓ szociális környezet
- ✓ microbiota – együttélő mikróbák





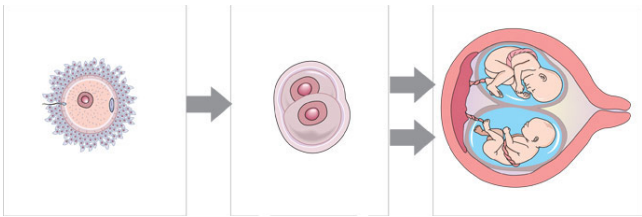
IKREK *górcső* alatt



Ikervizsgálatok

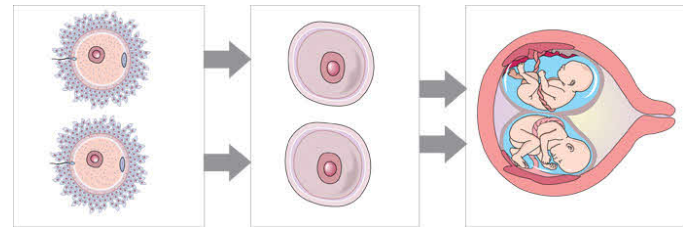
Egypetájú ikrek

- egy megtermékenyített petesejt kettéosztódik,
- és két magzat fejlődik belőle
- génjeik 100%-a azonos



Kétpetájú ikrek

- két petesejt termékenyül meg,
- majd két embrió és két magzat fejlődik belőle
- génjeik 50%-a azonos



Ikervizsgálatok

MENNYIRE HASONLÍTANAK?

- Egypetējű ikrek?
- Kétpetējű ikrek

Ha MZ hasonlóság >> DZ hasonlóság



a kérdéses vonás részleges genetikai kontroll alatt áll.

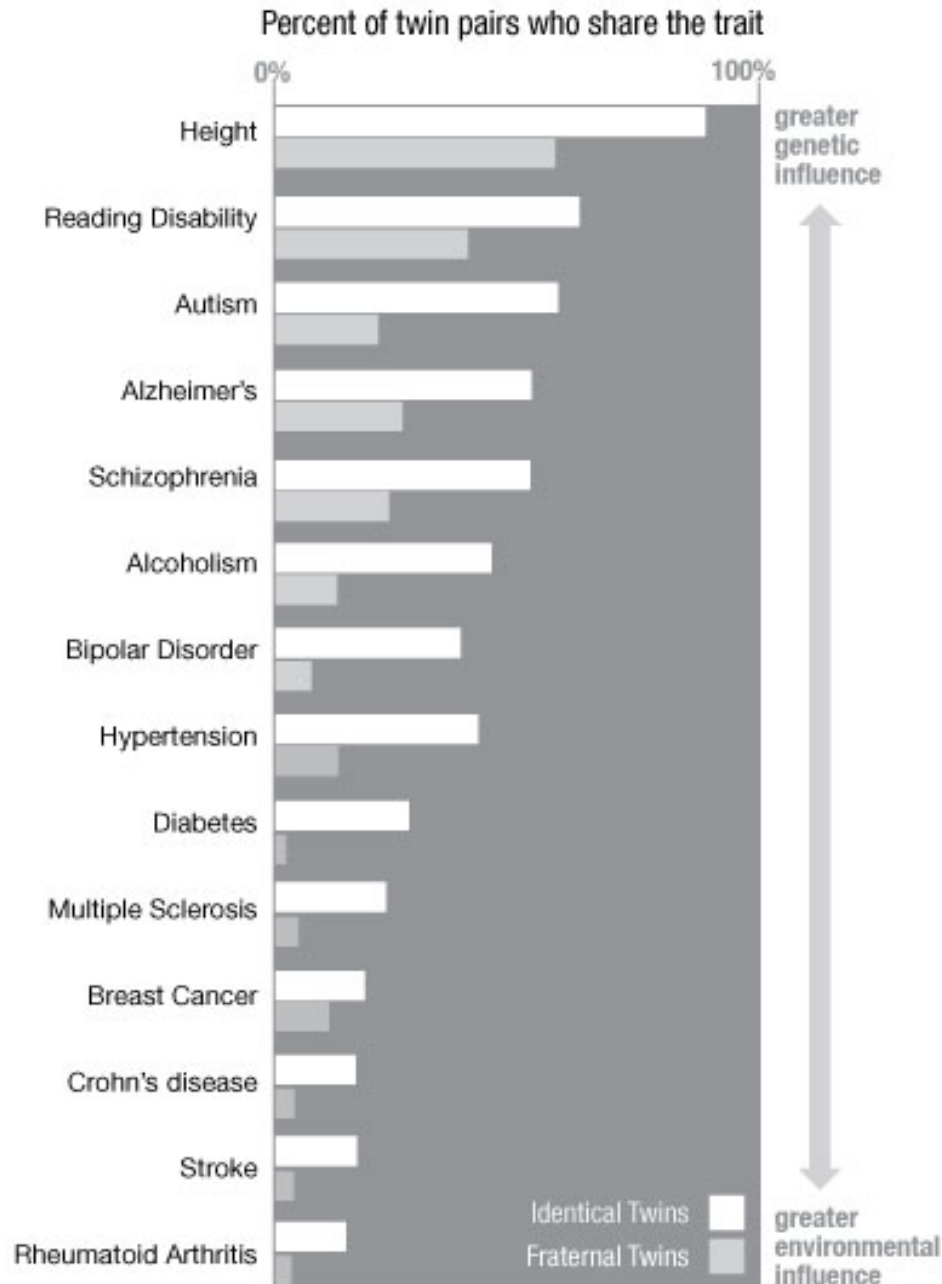
IKERVIZSGÁLATOK

Konkordancia egypetējű és kétpetējű ikrek között %-ban

	egypetējű Mennyire tér el a 100%-tól	kétpetējű Mennyire tér el az 50%-tól	Konkordancia: az ikerpárok hány %-a azonos az adott tulajdonság tekintetében.
bőrléc	95	49	
Ajak-,száypad hasadék	40	4	
pylorus stenosis	22	2	
skizofrénia	46	14	
Inzulin dep. diabetes mellitus	30	6	
Mániás depresszió	70	15	
csípőficam	41	3	
Reumatoid artr.	30	5	
IQ	90	60	
testmagasság	95	52	

Minél nagyobb a konkordancia érték, annál hangsúlyosabb a gének szerepe

MZ és DZ különbségek



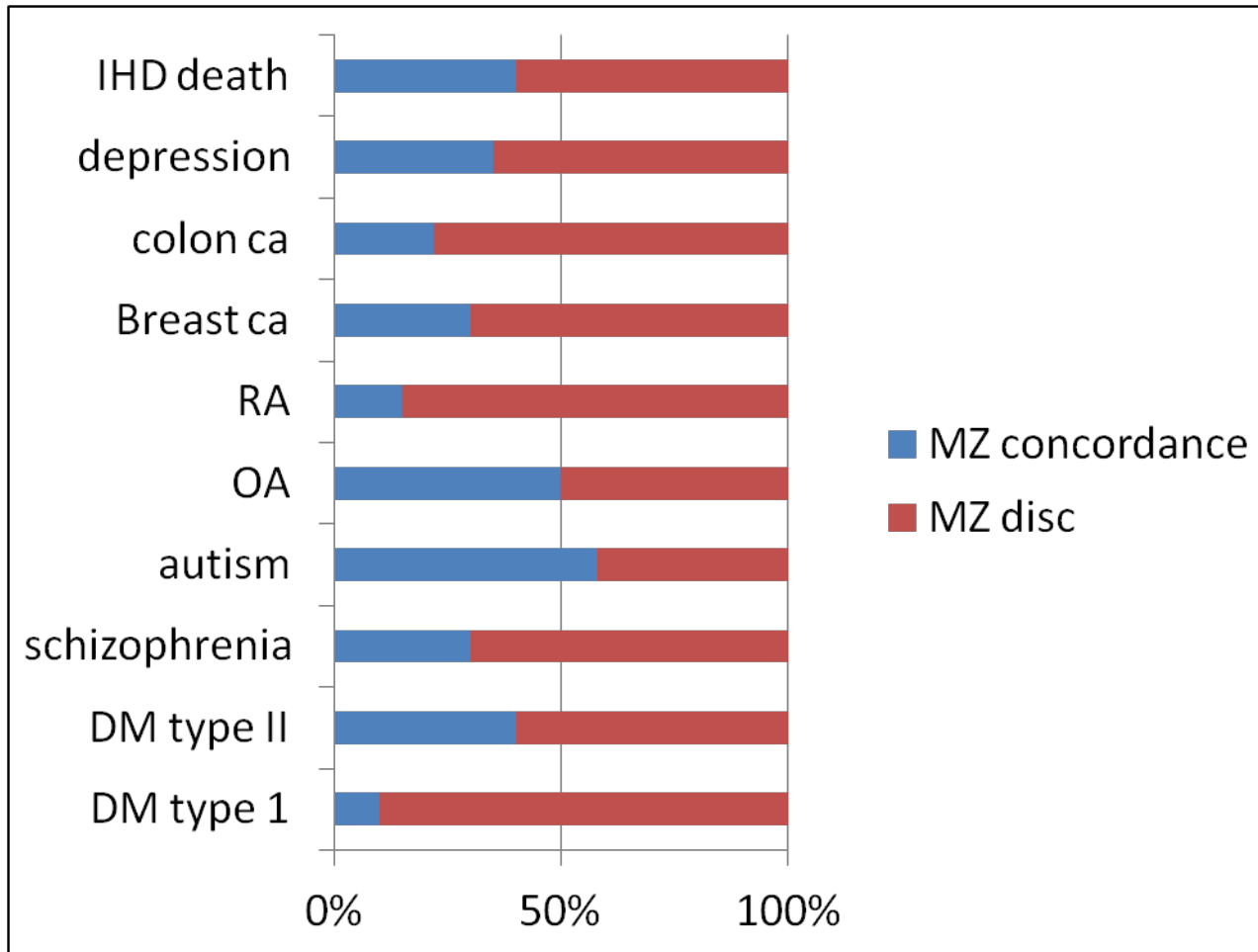
Konkordancia: az ikerpárok hány %-a azonos az adott tulajdonság tekintetében.

Table 3 | **MZ and DZ twin concordance for complex disease**

	Probandwise concordance* (%)		Refs
	MZ twins	DZ twins	
Type 1 diabetes	42.9	7.4	129
Type 2 diabetes	34	16	130
Multiple sclerosis	25.3	5.4	149
Crohn's disease	38	2	150
Ulcerative colitis	15	8	150
Alzheimer's disease	32.2	8.7	134
Parkinson's disease	15.5	11.1	151
Schizophrenia	40.8	5.3	152
Major depression	31.1 [‡] or 47.6 [§]	25.1 [‡] or 42.6 [§]	153
Attention-deficit hyperactivity disorder	82.4	37.9	154
Autism spectrum disorders	93.7	46.7	155
Colorectal cancer	11	5	114
Breast cancer	13 [§]	9 [§]	114
Prostate cancer	18	3	114

Identical but different-

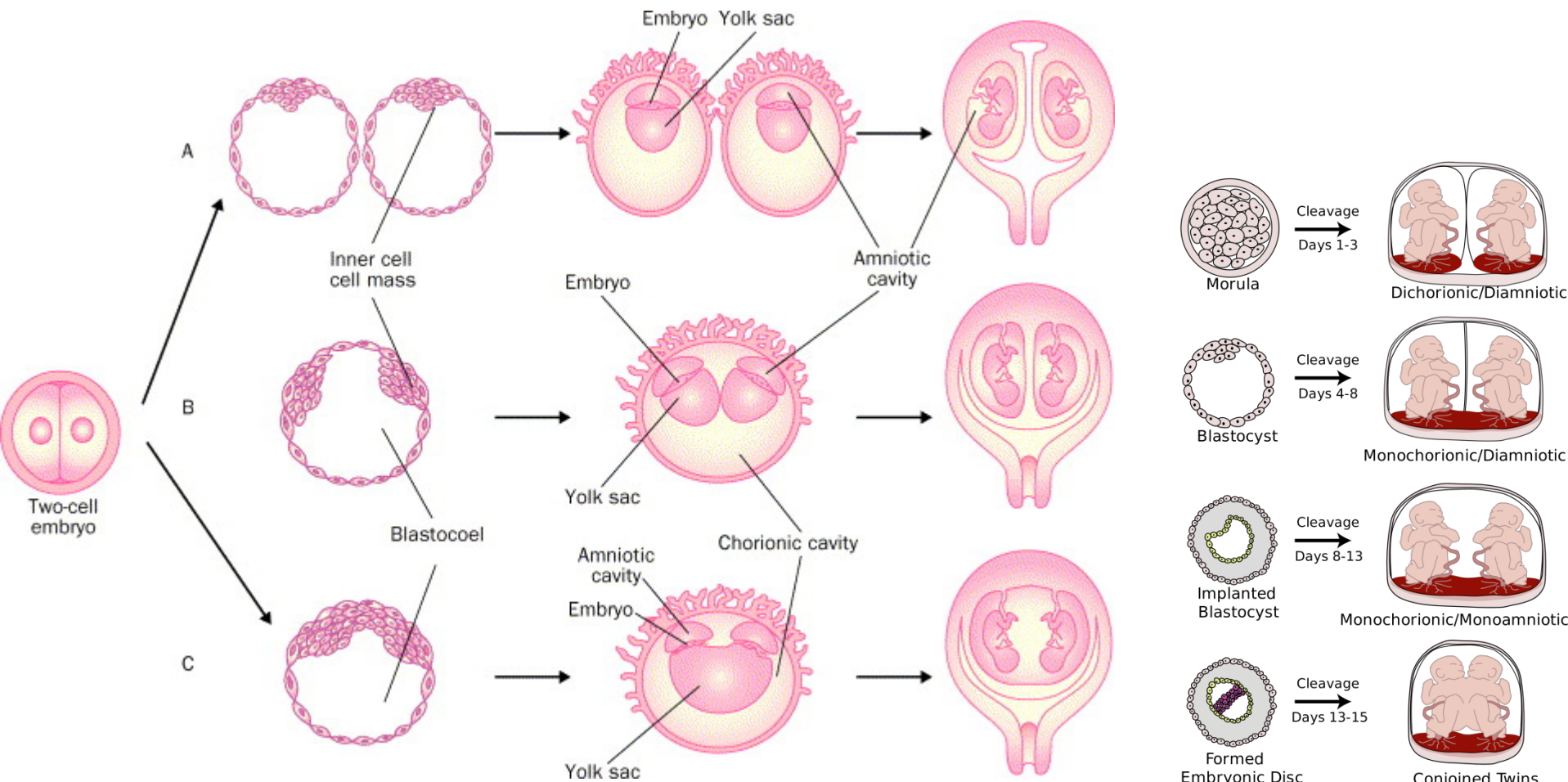
low concordance rates for common disease in MZ twins



Epigenetikai eltérések lehetséges forrásai

- Epimutációk
- In utero hatások
 - Chorionicity
 - Twin-to-twin transfusion syndrome
- Környezeti tényezők
- Pontmutációk
 - SNPs, CNVs

Three types of monozygotic placenta and membranes



A=dichorionic diamniotic pregnancy. B=monochorionic pregnancy. C=monochorionic monoamniotic pregnancy.

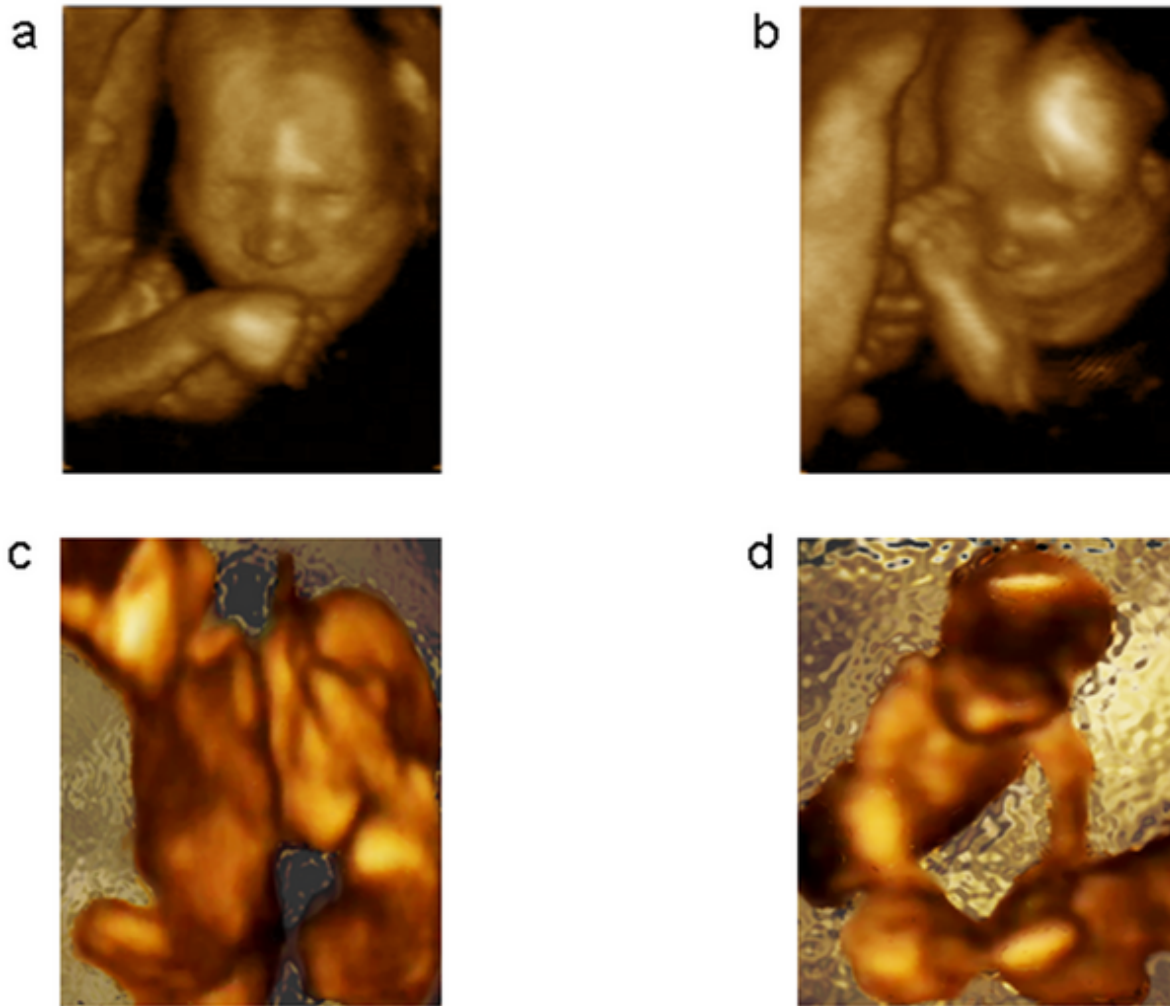
Ikrek és epigenetika



Valóban 100%-ban azonosak az egypetjűek?

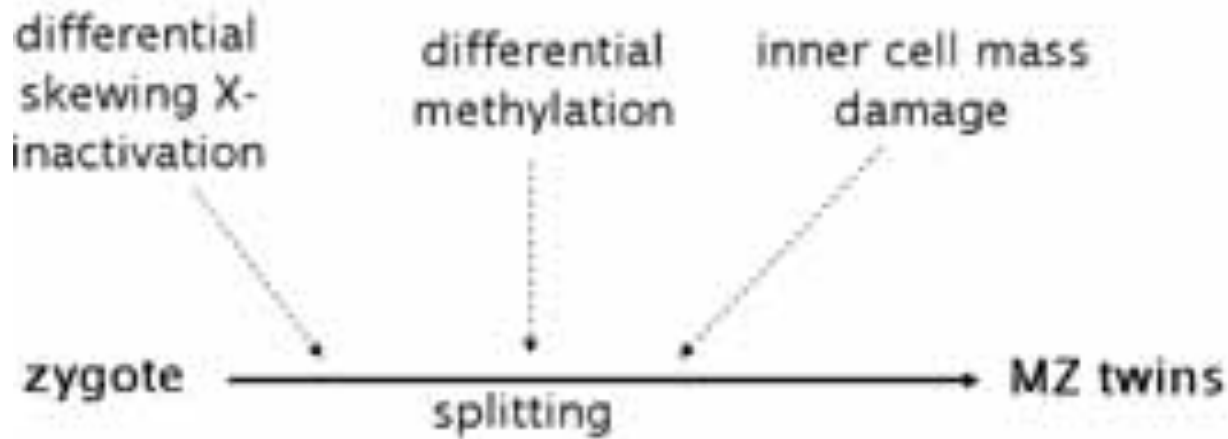
- Specifikus pontmutációk, uniparentalis diszómia, triplet ismétlődés vastagodás, kromoszomális mozaicizmus stb.
- Kópiaszám és telomér hosszúságban lévő különbségek
- Aszimmetrikus X-kromoszóma inaktiváció

Figure 1. Types of movements.



Castiello U, Becchio C, Zoia S, Nelini C, Sartori L, et al. (2010) Wired to Be Social: The Ontogeny of Human Interaction. PLoS ONE 5(10): e13199. doi:10.1371/journal.pone.0013199
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0013199>

Az iker magzatok kialakulás



A zigóta szétválásának lehetséges kiváltói

Az iker magzatok kialakulás

genetic mechanisms → discordance

post-zygotic chromosomal non-disjunction

post-zygotic mutation

differential triplet repeat expansion

different levels of mosaicism or heteroplasmy

copy-number variations (CNVs)

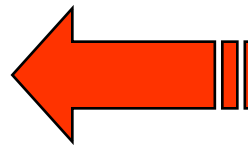
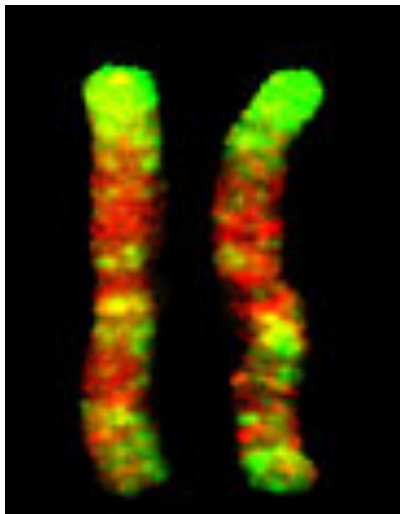
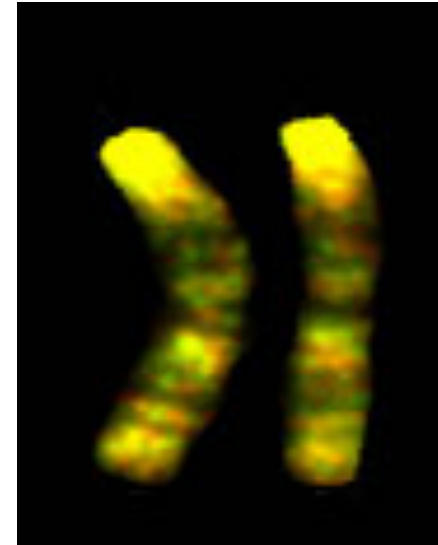
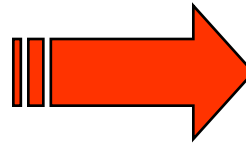
differential telomere length reduction

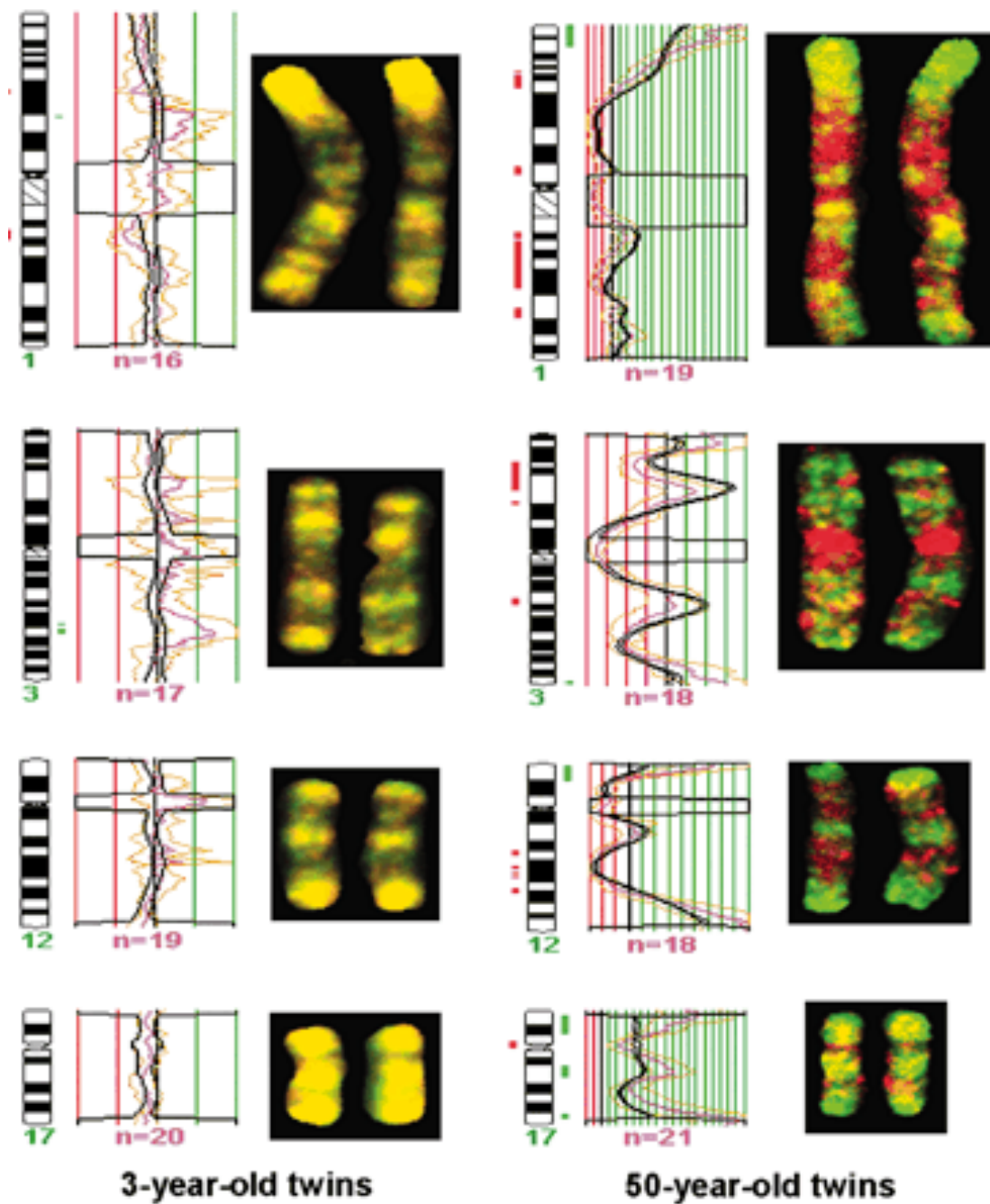
differential methylation

skewed X-inactivation

Az MZ diszkordancia lehetséges okai háttérben álló (epi)genetikai mechanizmusok

Epigenetikai változások az idő előrehaladtával egyre kifejezettebbek

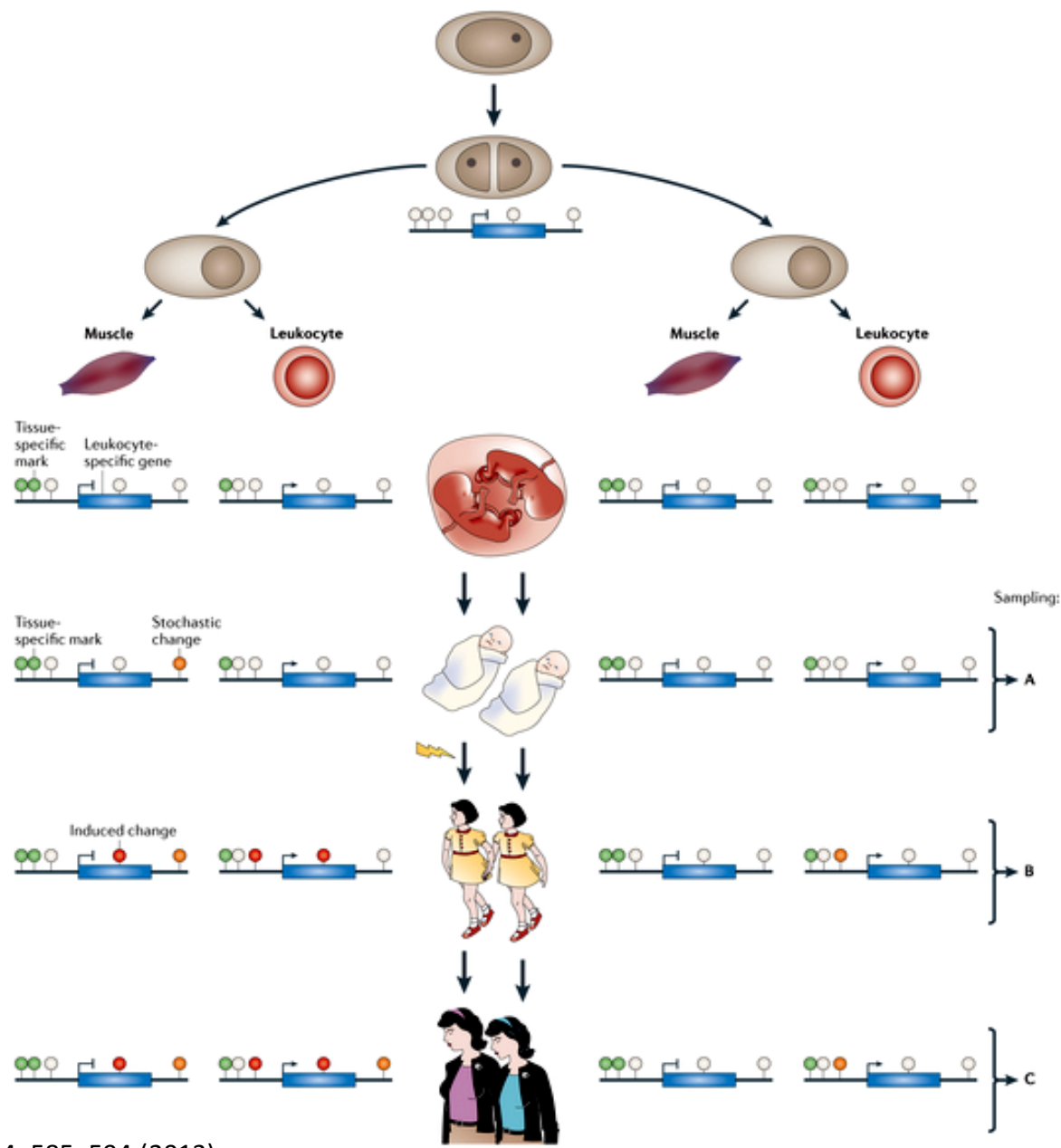




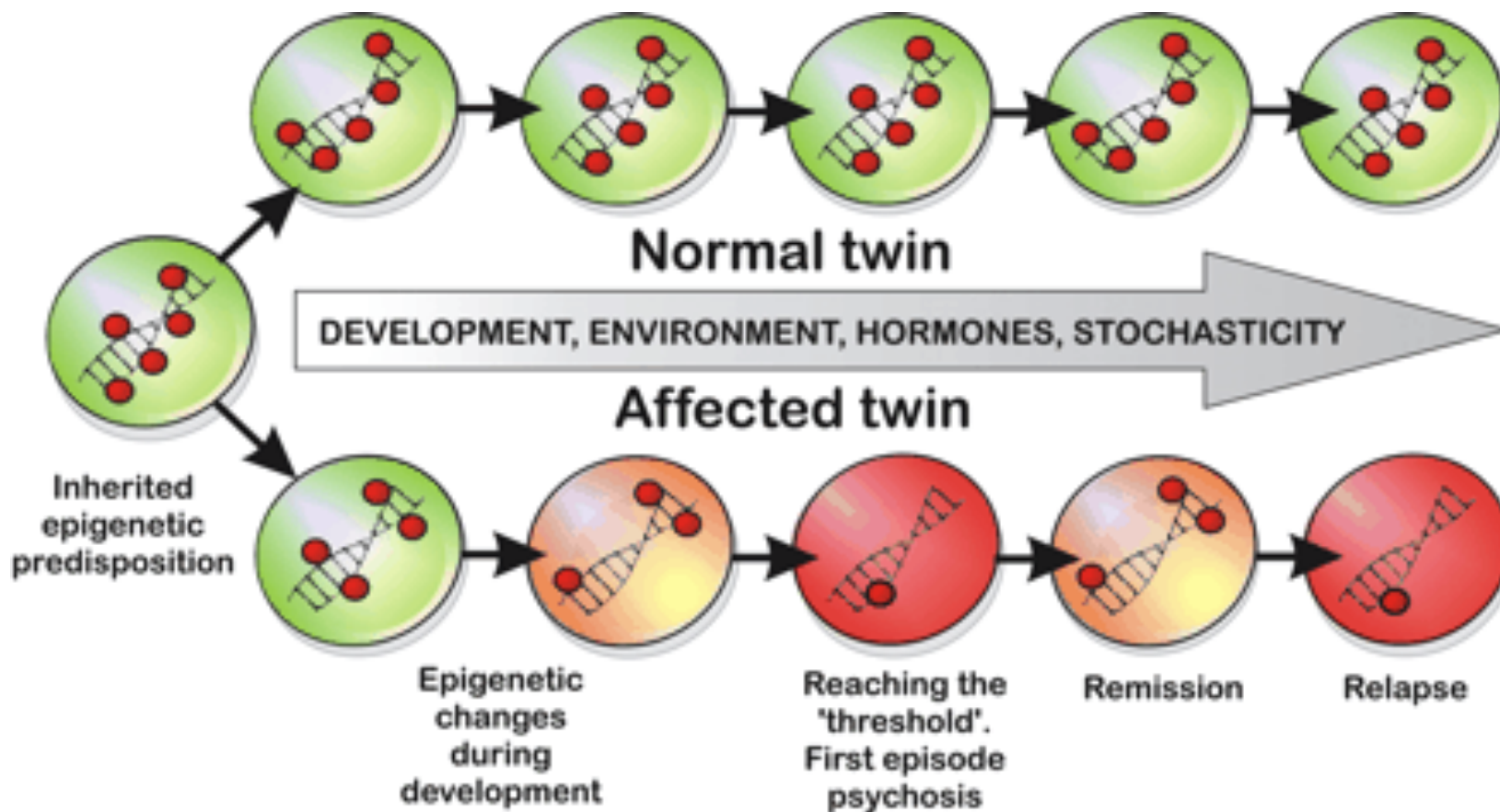
3-year-old twins

50-year-old twins

Longitudinal analysis of epigenetic changes in a population cohort of monozygotic twins.



Az egyetértő iker diszkordancia epigenetikai modellje a komplex megbetegedésekben (pl. schizofrenia)

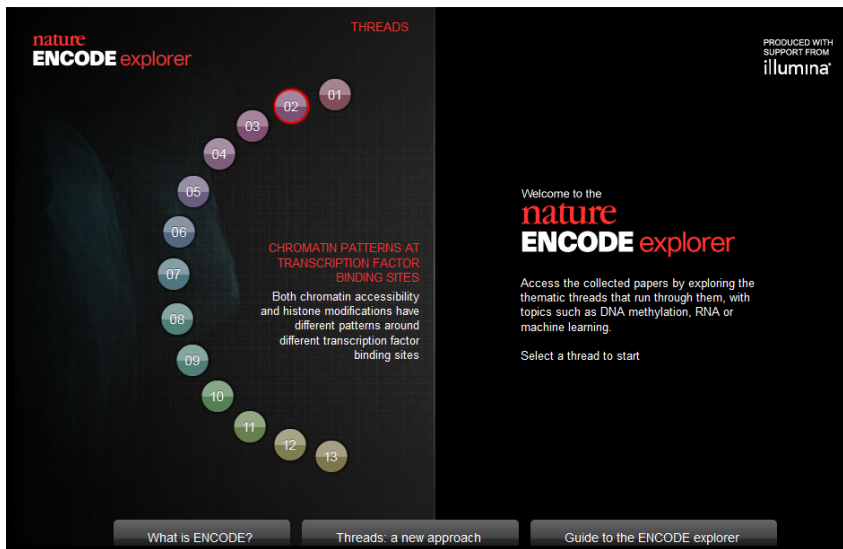


Summary of epigenetic studies using MZ twin pairs discordant for disease or trait.

Table 1. Summary of epigenetic studies using MZ twin pairs discordant for disease or trait

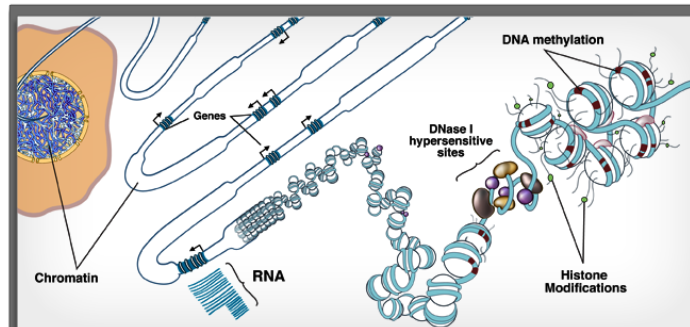
Study	Year of publication	Sample size (pairs)	Coverage	Laboratory method	Statistical method	Discordant trait	Finding
Weksberg et al.	2002	10	<i>KCNQ1OT1</i> gene	Southern blotting	Descriptive	BWS	Loss of imprinting predisposes to BWS
Petronis et al.	2003	2	<i>DRD2</i> gene	Bis-seq	Descriptive	Schizophrenia	High epigenetic similarity in affected twins
Oates et al.	2006	1	<i>AXIN1</i> gene	Bis-seq	Descriptive	Caudal duplication	High methylation at promoter region of <i>AXIN1</i> gene in affected twin
Mill et al.	2006	12	<i>COMT</i> gene	Bis-seq	Descriptive	Birth weight	Epigenetic variation in MZ twins may play a key role in the etiology of psychopathology
Kuratomi et al.	2008	1	Genome-wide	MS-RDA	Descriptive	Bipolar	Altered DNA methylation of PPIEL is associated with bipolar
Kaminsky et al.	2008	1	Genome-wide	Array	Descriptive	Risk-taking behaviour	Some DNA methylation differences may have developmental and behavioural implications
Mastroeni et al.	2009	1	Genome-wide	Immunohisto-chemistry	<i>t</i> -test	Alzheimer's disease	Low levels of DNA methylation observed in temporal neocortex neuronal nuclei of diseased twin
Javierre et al.	2010	5	Genome-wide	Array	Paired <i>t</i> -test	Systemic lupus erythematosus	Twin discordance is associated with widespread changes in DNA methylation
Baranzini et al.	2010	3	Genome-wide	Array	Descriptive	Multiple sclerosis	Very few changes in CpG methylation between siblings
Nguyen et al.	2010	3	Genome-wide	Array	SAM	Autism	Epigenetic contributions to autism confirmed
Harder et al.	2010	8	NF1 regions	Bis-seq	Paired <i>t</i> -test	NF1	DNA methylation of normal NF1 allele responsible for modification of NF1 phenotype.
Tierling et al.	2011	1	Candidate regions	Bis-seq	Descriptive	BWS	KvDMR1 was exclusively hypomethylated in all cell types of the affected BWS twin
Souren et al.	2011	8	Candidate regions	Bis-seq	Paired <i>t</i> -test	BMI	DNA methylation variability at nine regions does not contribute to discordancy in BMI
Dempster et al.	2011	22	Genome-wide	Infinium array	Paired <i>t</i> -test	Bipolar	Further evidence for DNA methylation in the etiology of major psychoses
Gervin et al.	2012	27	Genome-wide	Infinium array	Paired <i>t</i> -test	Psoriasis	Epigenetic alteration potentially contributes to the development of psoriasis
Runyon et al.	2012	21	Selected loci	Bis-seq	Paired <i>t</i> -test	Asthma	Differential function of T cell subsets is regulated by changes in DNA methylation
Souren et al.	2013	17	Genome-wide	Infinium array	Rank test	Birth weight	No distinguishable genome-wide DNA methylation differences due to birth weight discordance
Wong et al.	2014	50	Genome-wide	Infinium array	Paired <i>t</i> -test	Autism	Numerous differentially methylated regions associated with autism

MZ, monozygotic; BWS, Beckwith–Wiedemann syndrome; NF1, neurofibromatosis type 1.



Encyclopedia of DNA Elements

Roadmap Epigenomics Project



NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium

The NIH Roadmap Epigenomics Mapping Consortium was launched with the goal of producing a public resource of human epigenomic data to catalyze basic biology and disease-oriented research. The Consortium leverages experimental pipelines built around next-generation sequencing technologies to map DNA methylation, histone modifications, chromatin accessibility and small RNA transcripts in stem cells and primary ex vivo tissues selected to represent the normal counterparts of tissues and organ systems frequently involved in human disease. The Consortium expects to deliver a collection of normal epigenomes that will provide a framework or reference for comparison and integration within a broad array of future studies. The Consortium also aims to close the gap between data generation and its public dissemination by rapid release of raw sequence data, profiles of epigenomics features and higher-level integrated maps to the scientific community. The Consortium is also committed to the development, standardization and dissemination of protocols, reagents and analytical tools to enable the research community to utilize, integrate and expand upon this body of data.

VIEW/DOWNLOAD QUICK LINKS

UCSC Browser Mirrors

- <http://www.epigenomebrowser.org>
- <http://genomebrowser.wustl.edu/>

Data Repositories

- [NCBI Epigenomics Gateway](#)
- [Epigenome Atlas](#)

NEWS

6 OCT Epigenome effort makes its mark

7 JUL Epigenomics of Human Health and Disease

Archives

While **epigenetics** refers to the study of single genes or sets of genes,

epigenomics refers to more global analyses of epigenetic changes across the entire genome.

<http://www.nature.com/encode/>

HONNAN TUDHATÓ, HOGY EGY BETEGSÉG ÖRÖKLŐDŐ VAGY SEM?

Családi halmozódás

PROBLÉMÁK A CSALÁDI HALMOZÓDÁS ÉRTÉKELÉSÉBEN

Az emberek nemcsak **génjeiket**, hanem a **környezetüket** is átadják gyermekeiknek.
Nehéz megkülönböztetni ezeket.

Örökbefogadottak
vizsgálata

Iker
vizsgálatok

„memetika”

Örökbefogadási vizsgálatok

Kire hasonlít jobban betegségei tekintetében?

Az örökbefogadó, vagy a biológiai szülei?

➤ **Erős konkordancia az örökbefogadó szülőkkel**

➡ a közös környezet a felelős

➤ **Erős konkordancia a biológiai szülőkkel**

➡ a betegség genetikailag meghatározott

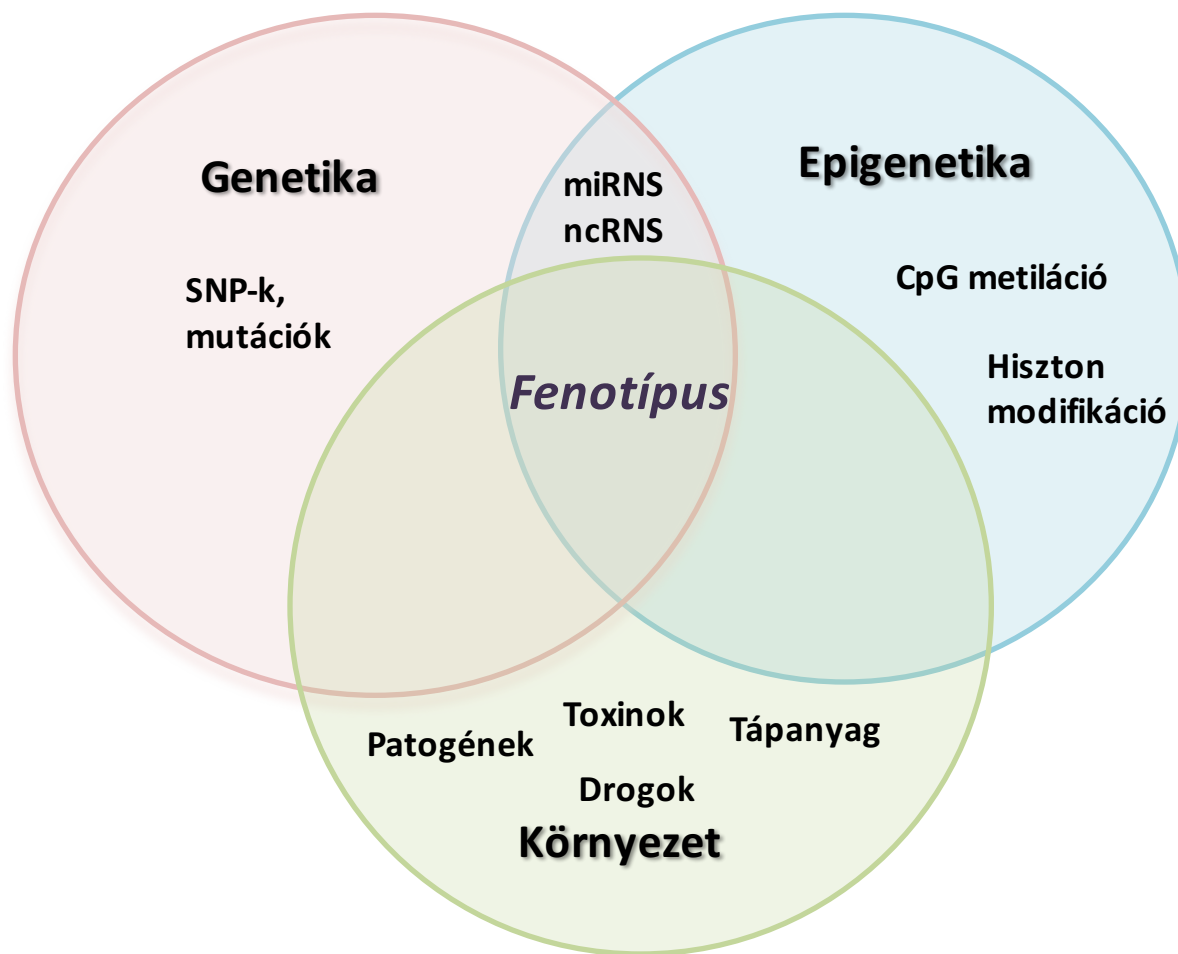
- **Külön nevelt ikrek**

- Teljesen azonos gének,
- eltérő családi környezet

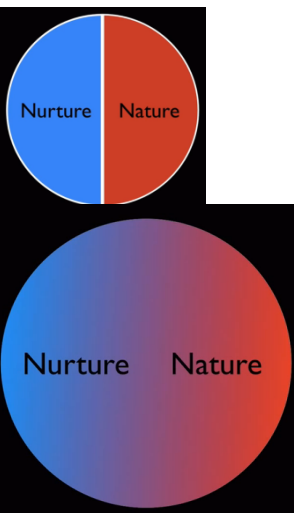
- **Együtt nevelkedett, de genetikailag teljesen különböző emberek**

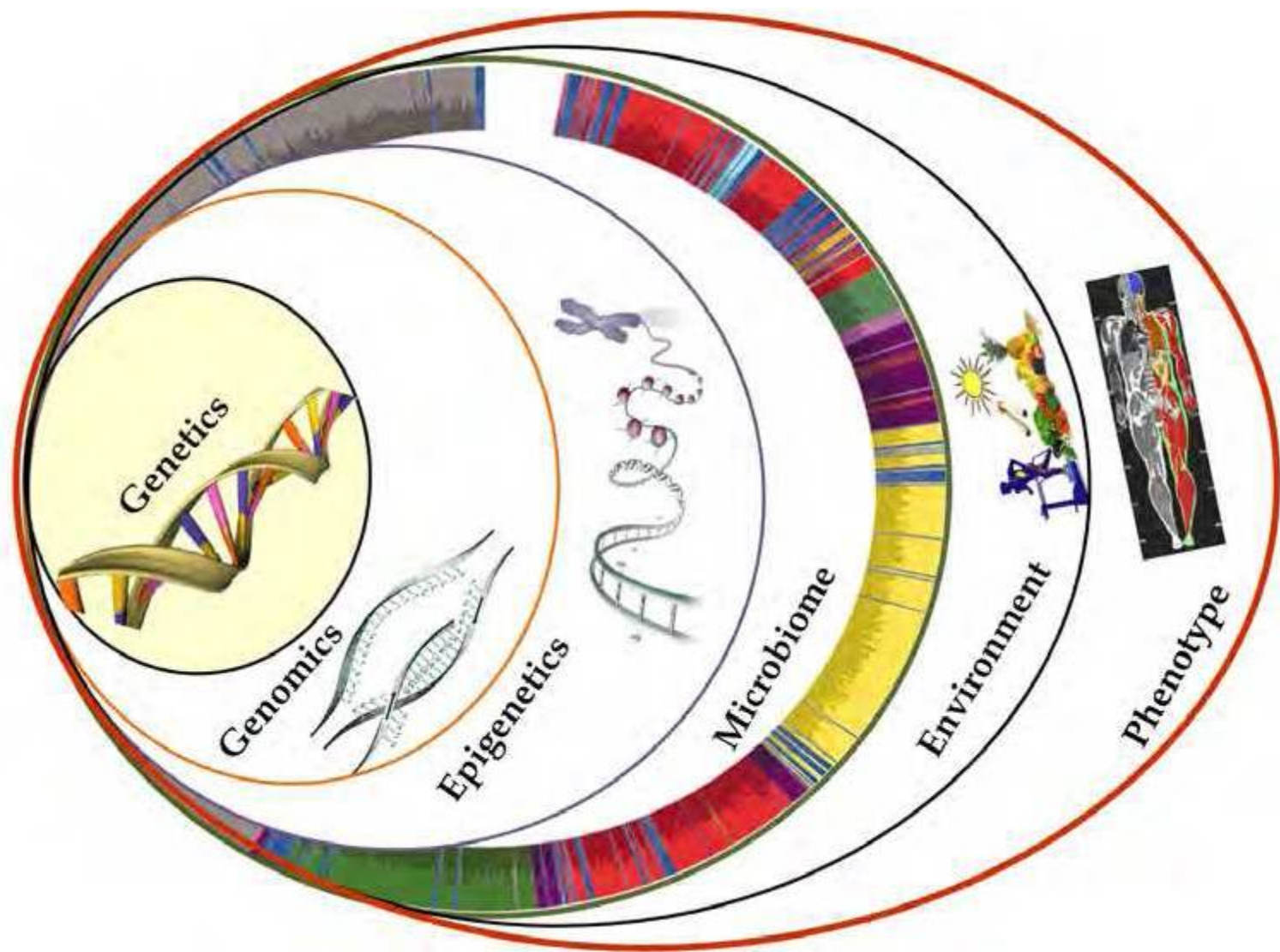
- Különböző gének,
- megegyező családi környezet.

Öröklés vagy Környezet?



Régebben:





Magyar Ikerregiszter



Dr. Tárnoki Ádám
Semmelweis Egyetem



Dr. Tárnoki Dávid
Semmelweis Egyetem



Dr. Littvay Levente
Közép-Európai Egyetem



Dr. Métneki Júlia
Országos Szakfelügyeleti
Módszertani Intézet



Melicher Dóra
Semmelweis Egyetem

Köszönöm szépen a figyelmet!

Melicher Dóra

ügyvezető

EDUVITAL NET Nonprofit Egészségnevelési Társaság

+36 (20) 421 7215

dora.melicher@eduvital.net



Értsd, Csináld, Szeresd!



PhD hallgató

Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola

SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Tanszék

melicher.dora@med.semmelweis-univ.hu

munkatárs, kutató

Magyar Ikrerregiszter

Hungarian Twin Registry

www.ikrek.hu

