

TRANSZGENERÁCIÓS EPIGENEZIS

2016. 03. 29.

Dr. Tóth Sára

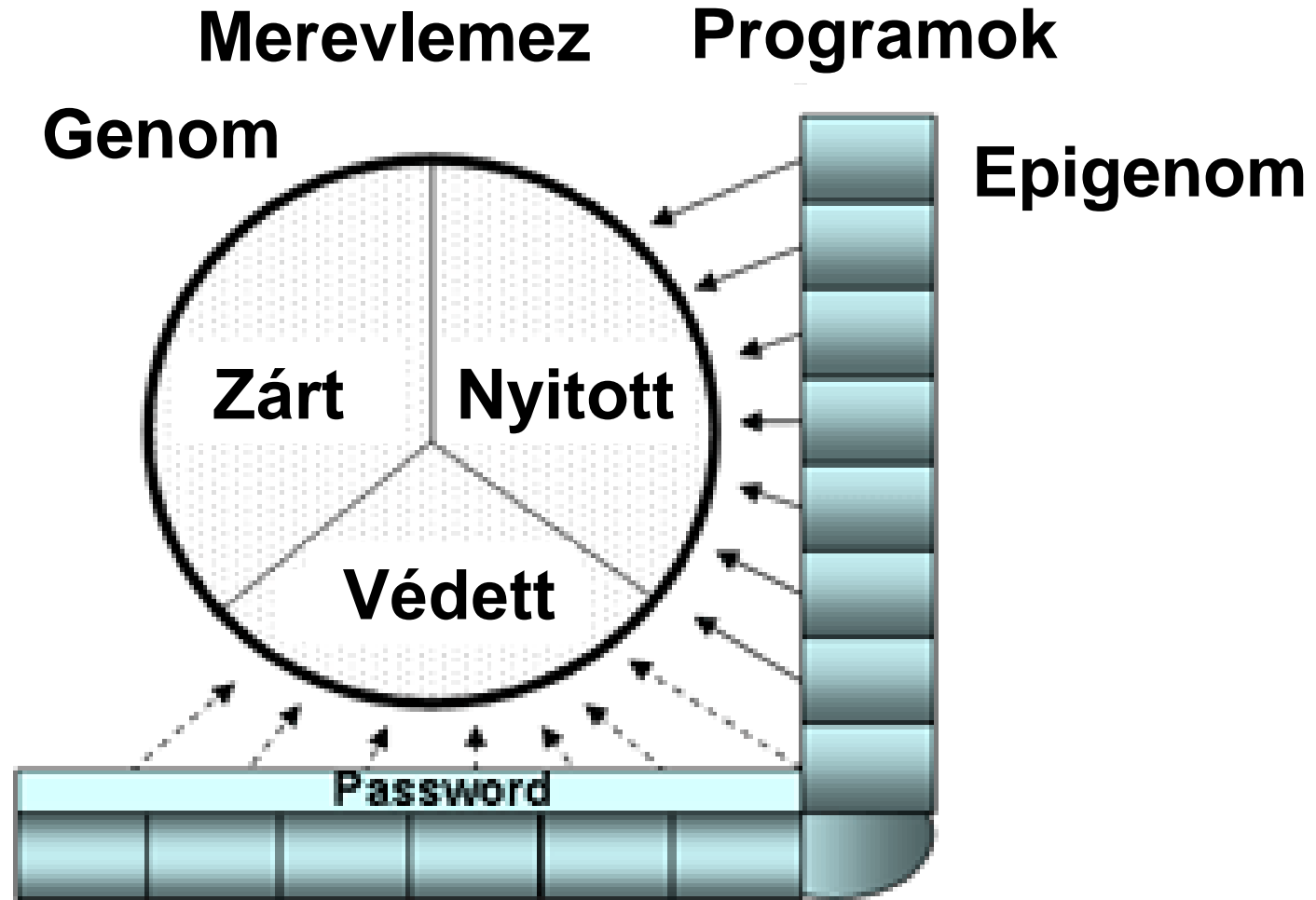
Semmelweis Egyetem

Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

EPIGENETIKA

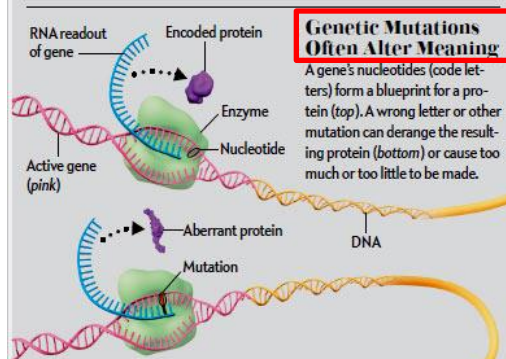
Olyan jelenségekkel foglalkozik, amelyek következtében anélkül nő a genom genetikai sokféleséget létrehozó képessége, hogy a DNS szekvenciája változna, azaz mutáció történne.

EPIGENETIKA, MINT SZOFTVER



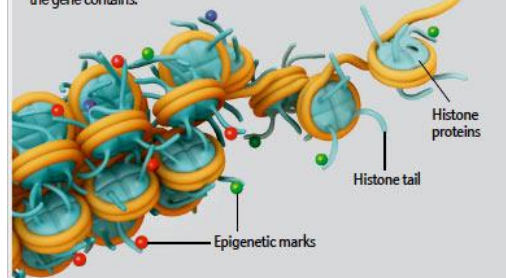
Genetics vs. Epigenetics

Many new insights into mental illness have come from studying epigenetic modifications of genes, which differ from genetic mutations (below). Both kinds of alterations can disturb the functioning of the brain and other tissues.

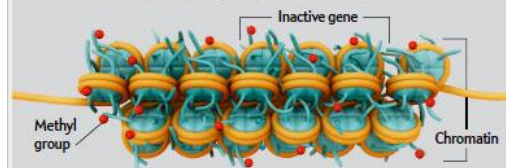


Epigenetic Changes Alter Activity

Chemical tags known as epigenetic marks sit atop genes, either on the DNA itself or on the histone proteins around which DNA is wrapped (below). Changes in the mix of these marks can alter a gene's behavior, turning the gene off, so that protein synthesis is inhibited, or turning it on—all without changing the information the gene contains.



Gene off: Some epigenetic marks inhibit genes by inducing tight folding of chromatin (DNA complexed with histones and other proteins) and thus keeping genes from being read; methyl groups sometimes play that role.



Gene on: Other marks, such as acetyl groups, tend to spur gene activity by helping to unfurl the chromatin.



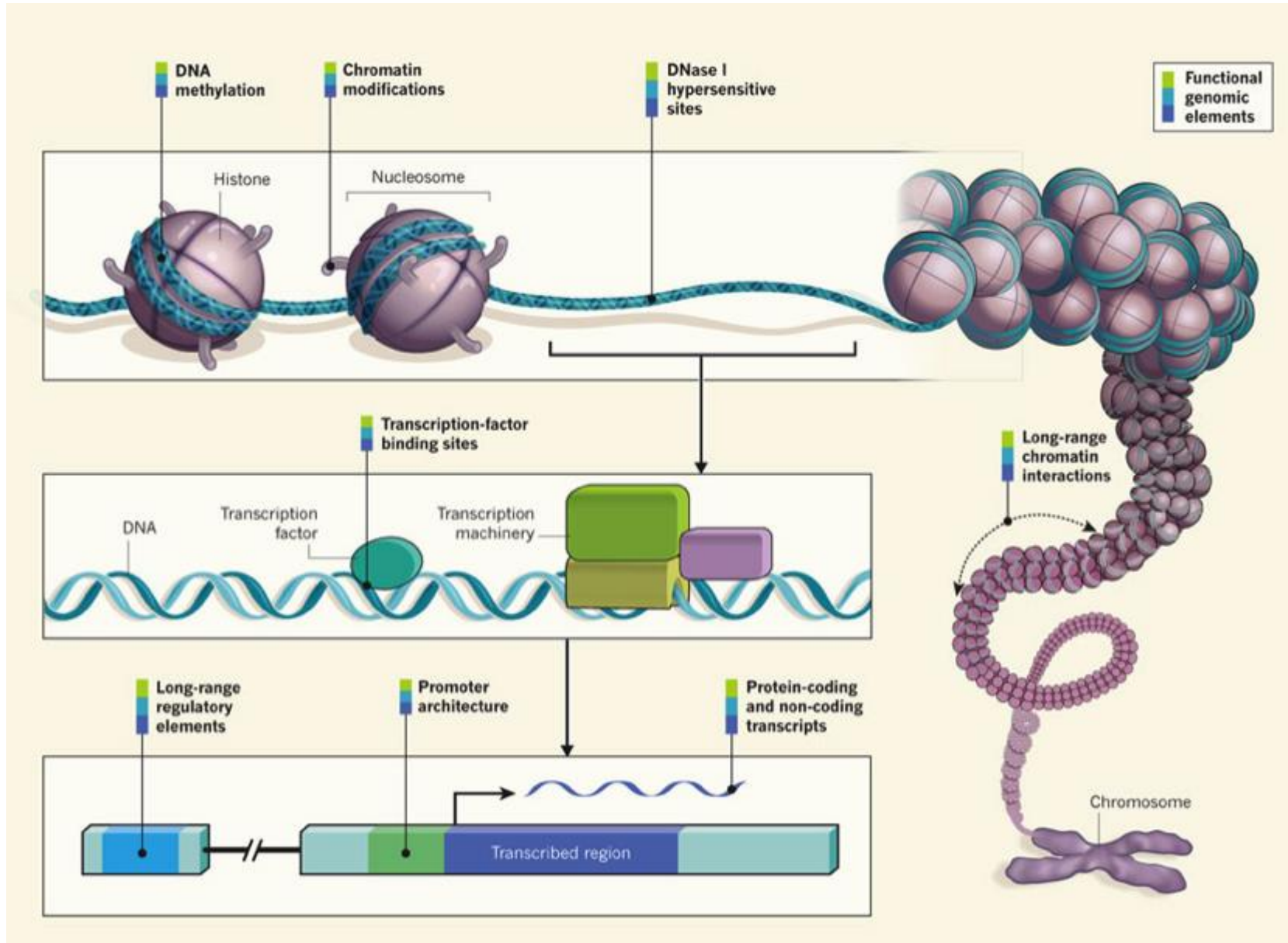
A mutációk gyakran a szekvencia értelmét változtatják meg

Az epigenetikai változások az aktivitást módosítják

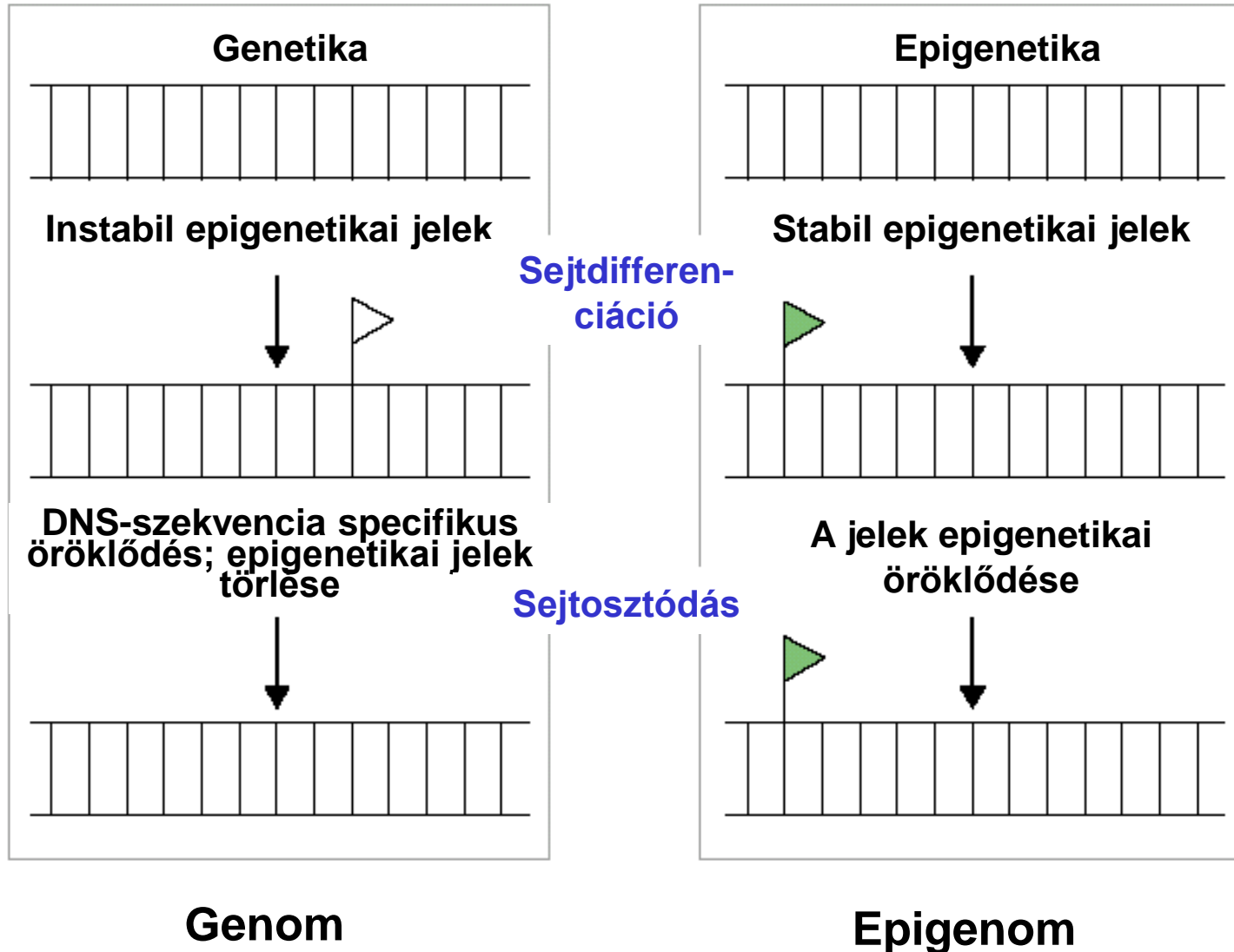
Epigenetika



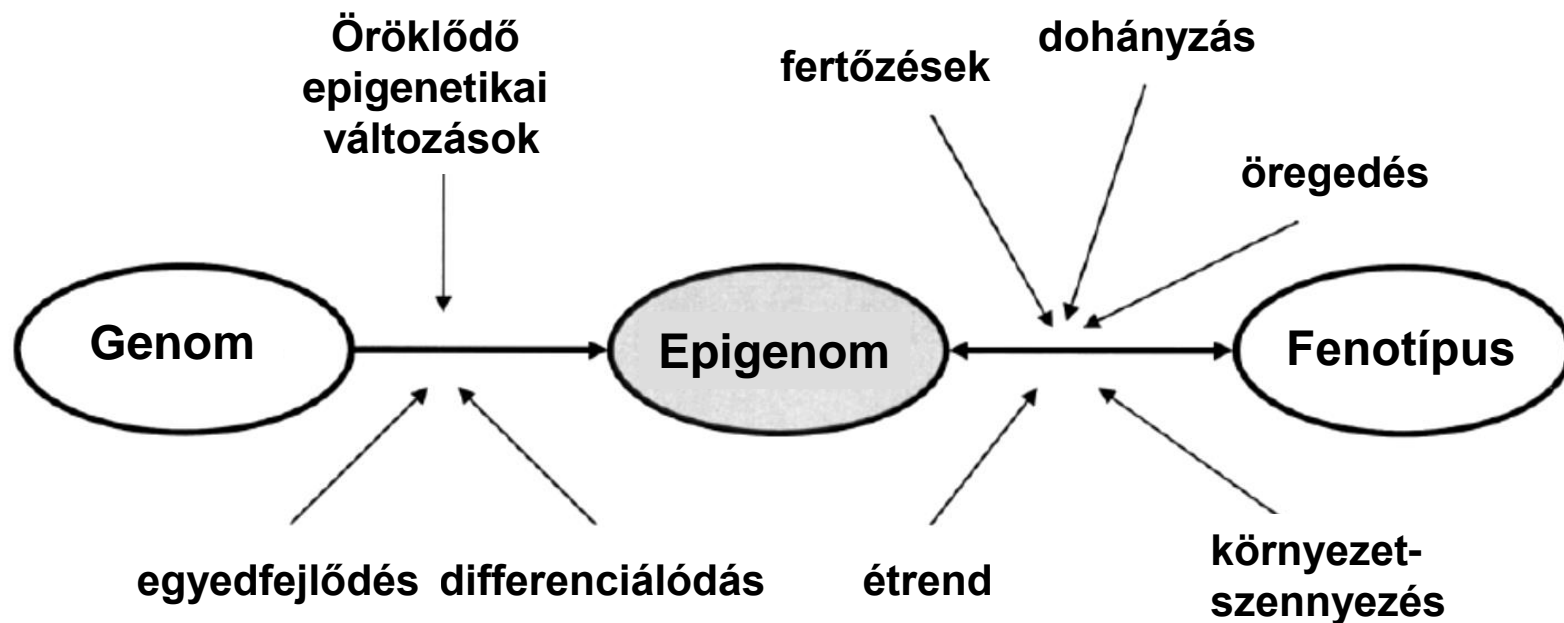
Gén expresszió szabályozás



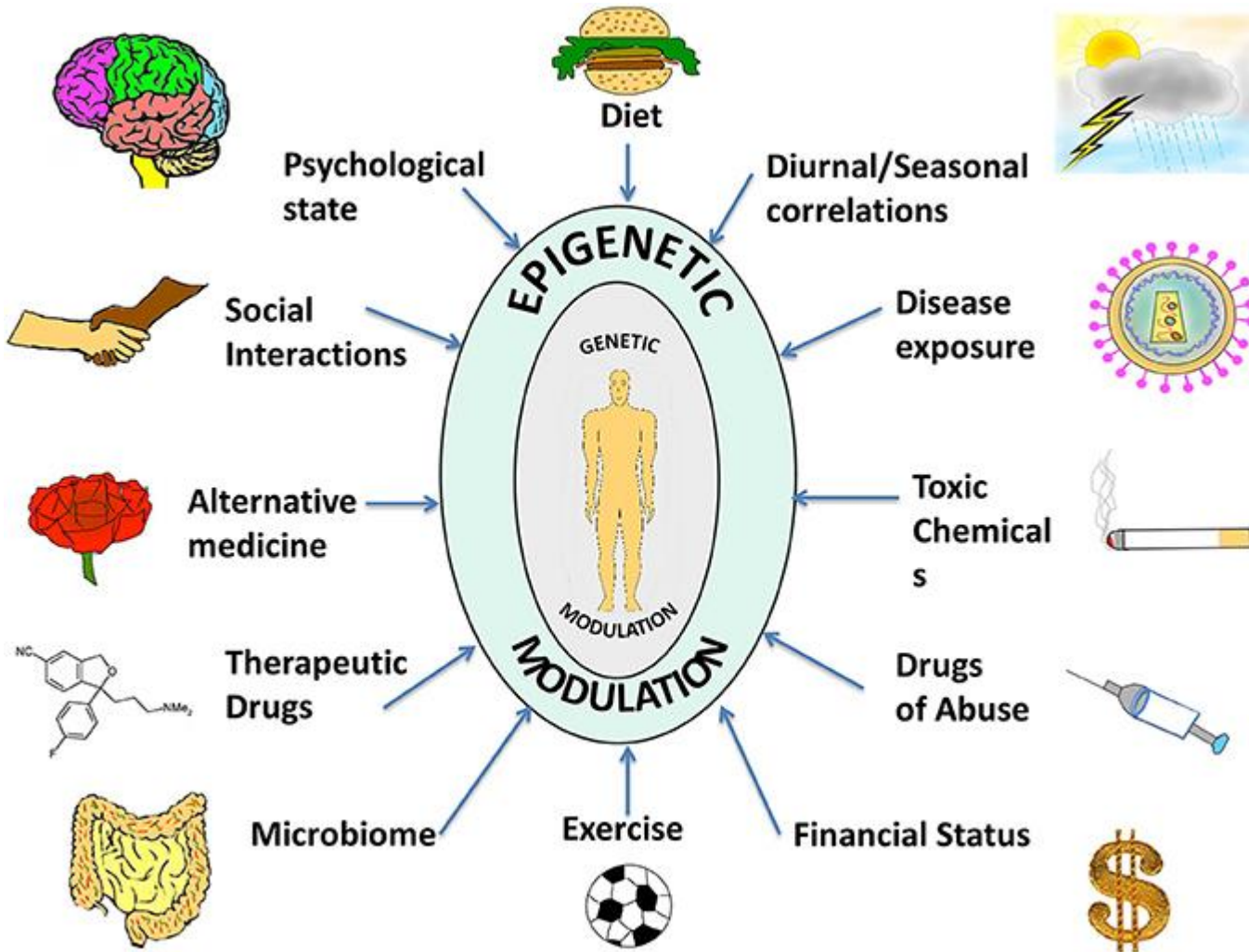
Genetika és epigenetika



A genetika, az epigenetika és a fenotípus kapcsolata



Az embert érintő epigenetikai hatások



Epigenetikai eltérések

Öröklött

Epimutáció

Szerzett/szomatikus

Étrend

Életkor

Nem

Gyógyszerek

Fertőzések

Stressz faktorok

Anyai utódgondozás

Transzkripciós változások



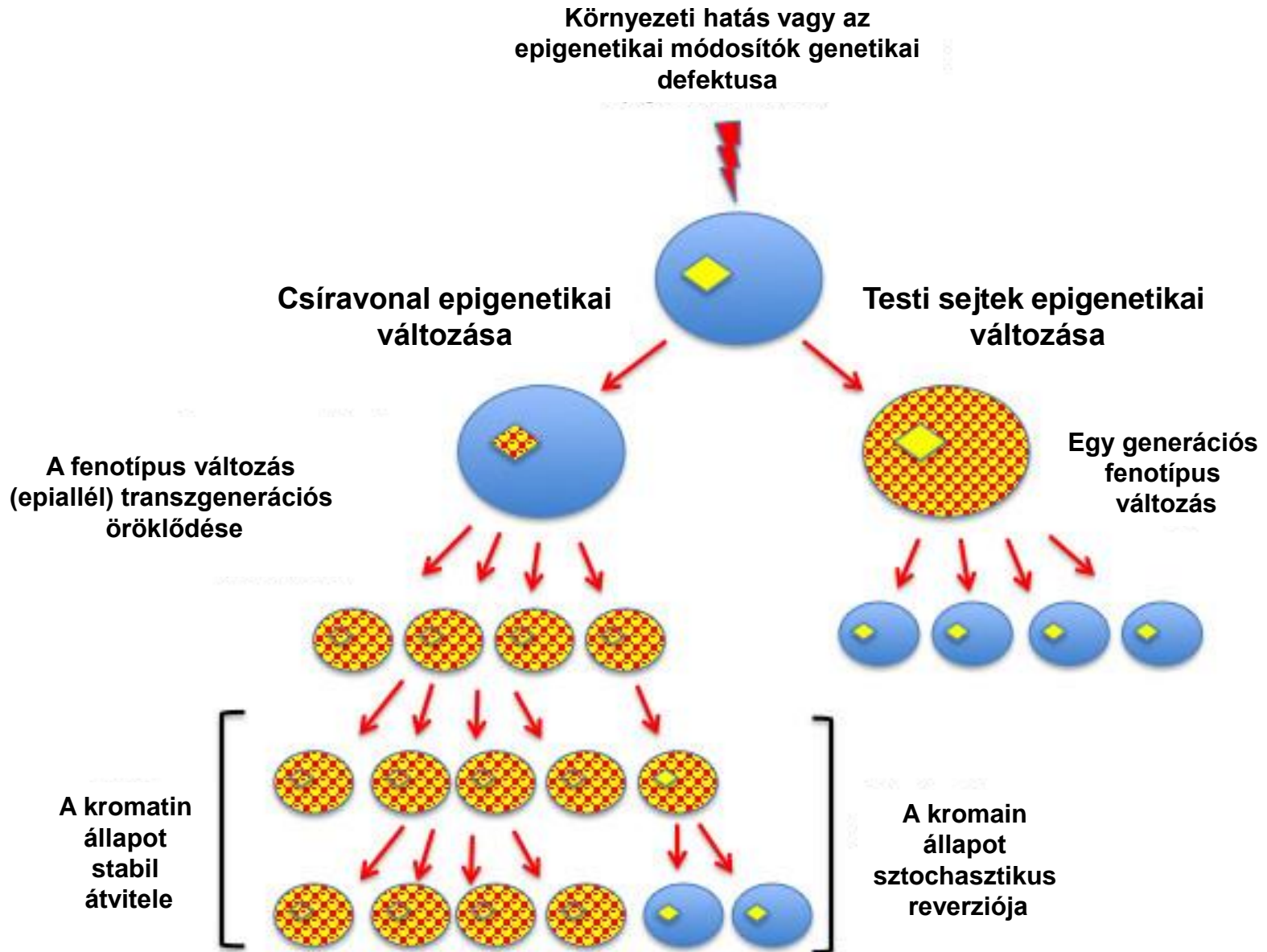
DNS metiláció

Hisztin módosulások

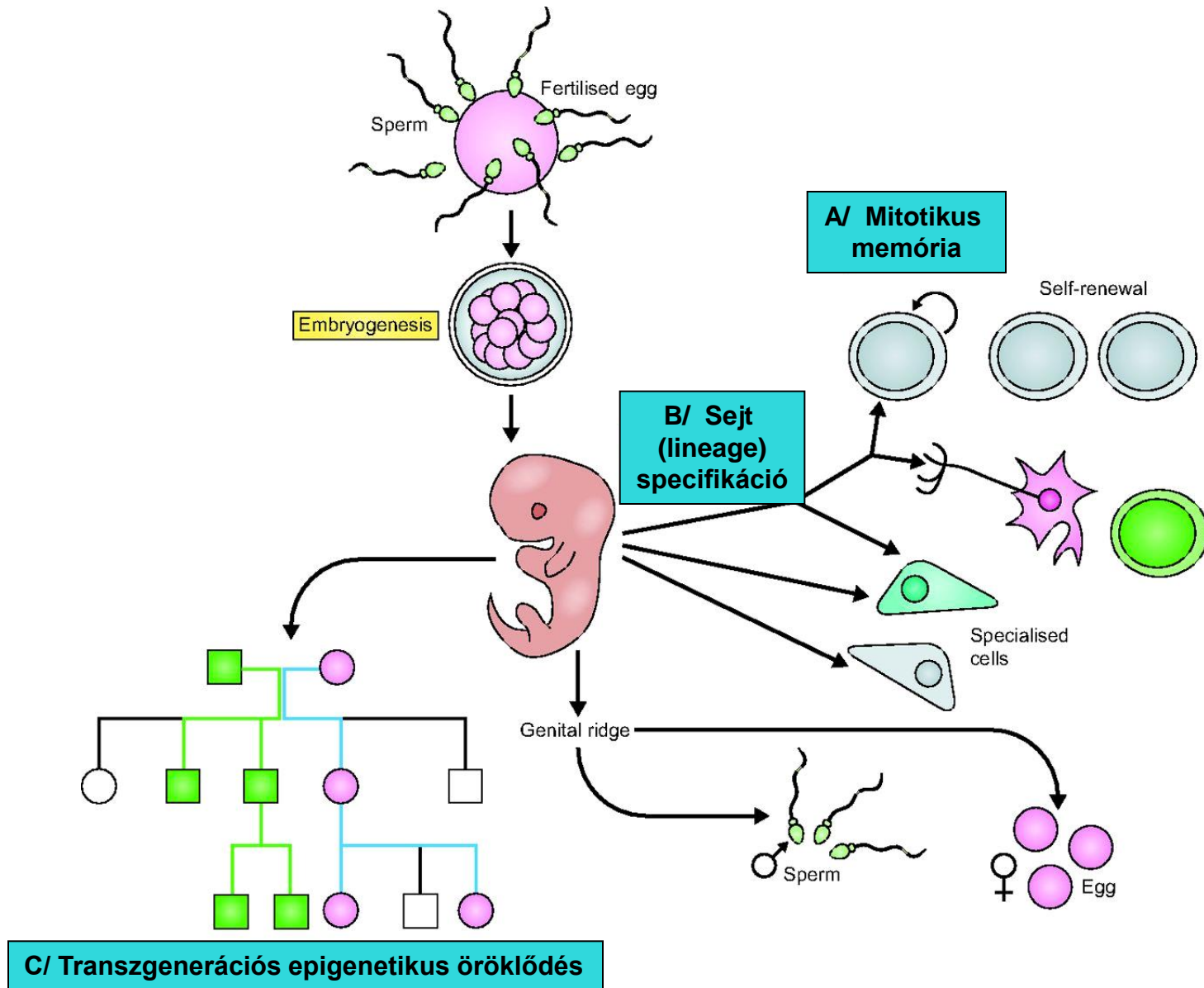
Nem-kódoló RNS-ek

Kromatin remodellezés

Transzgenerációs epigenetikai memória

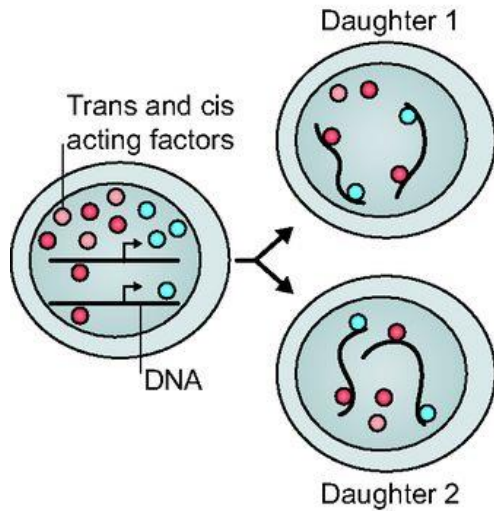


Az epigenetikai memória főbb kérdései

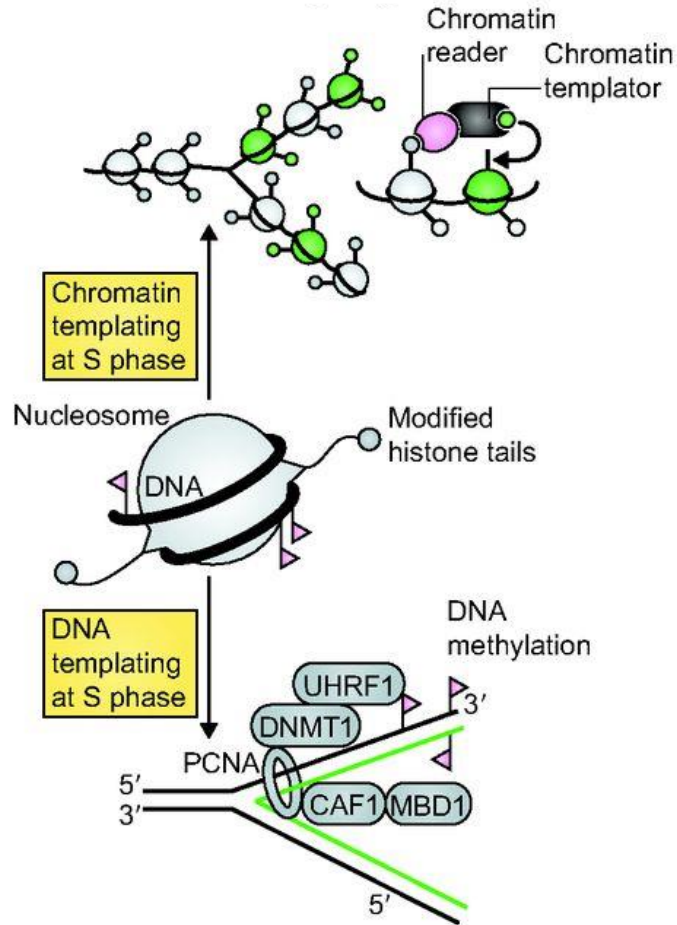


A géneexpresszió sejtosztódások során át történő átadásának lehetséges mechanizmusai

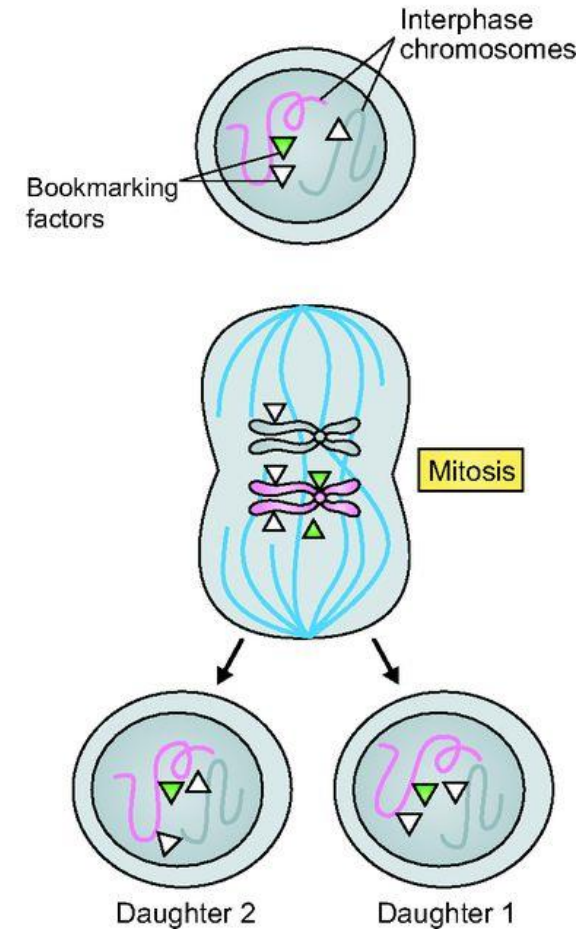
A/ Transzkripciósfaktorok és ncRNS-ek általi géneexpresszió átadás



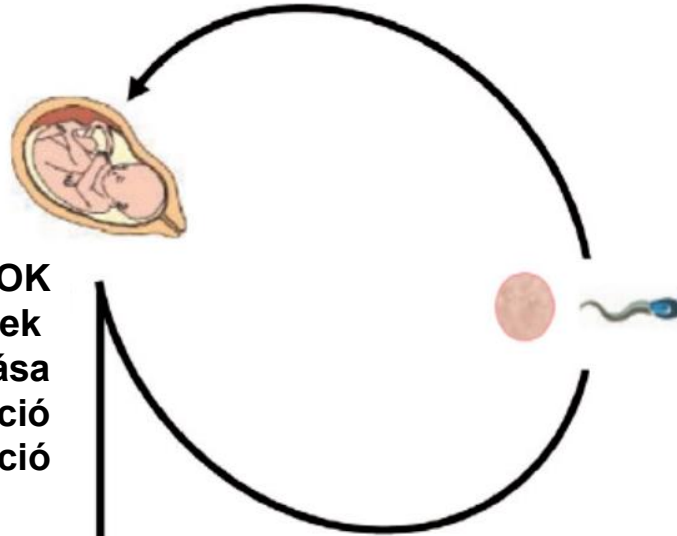
B/ Templátként szolgáló DNS és kromatin



C/ Bookmarking



Epigenetikai változások és következményeik



SZOMATIKUS VÁLTOZÁSOK

- Epigenetikai jelek sztochasztikus kialakulása
- Környezet indukálta epimutáció
- Véletlenszerű, kor-függő epimutáció



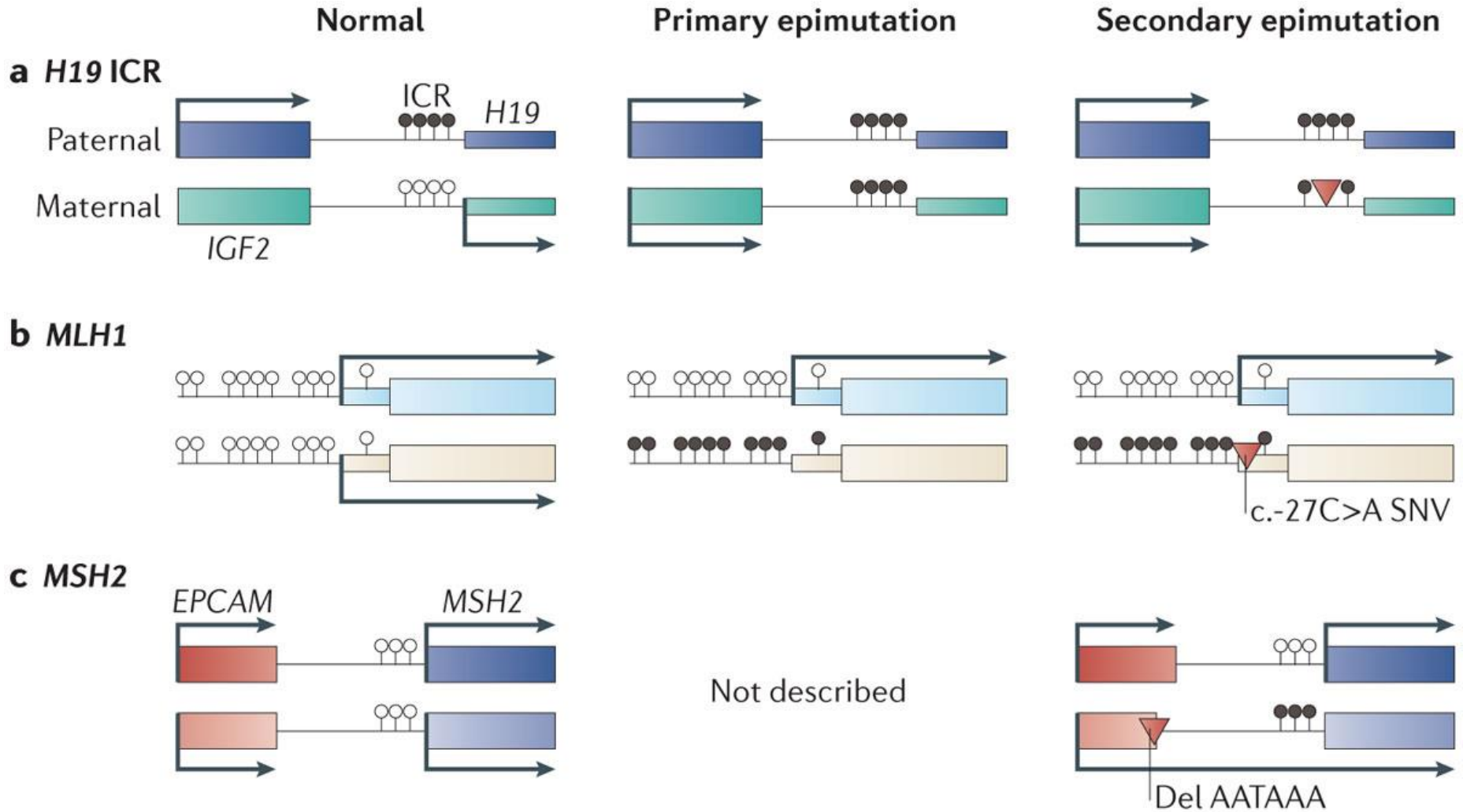
Epigenetikai variációk egy generáción belül

- VÁLTOZÁSOK A CSÍRAVONALBAN
- Csírasejtek epimutációi
- A szülői mintázat (pl. metilációs) nem teljes kitörlődése

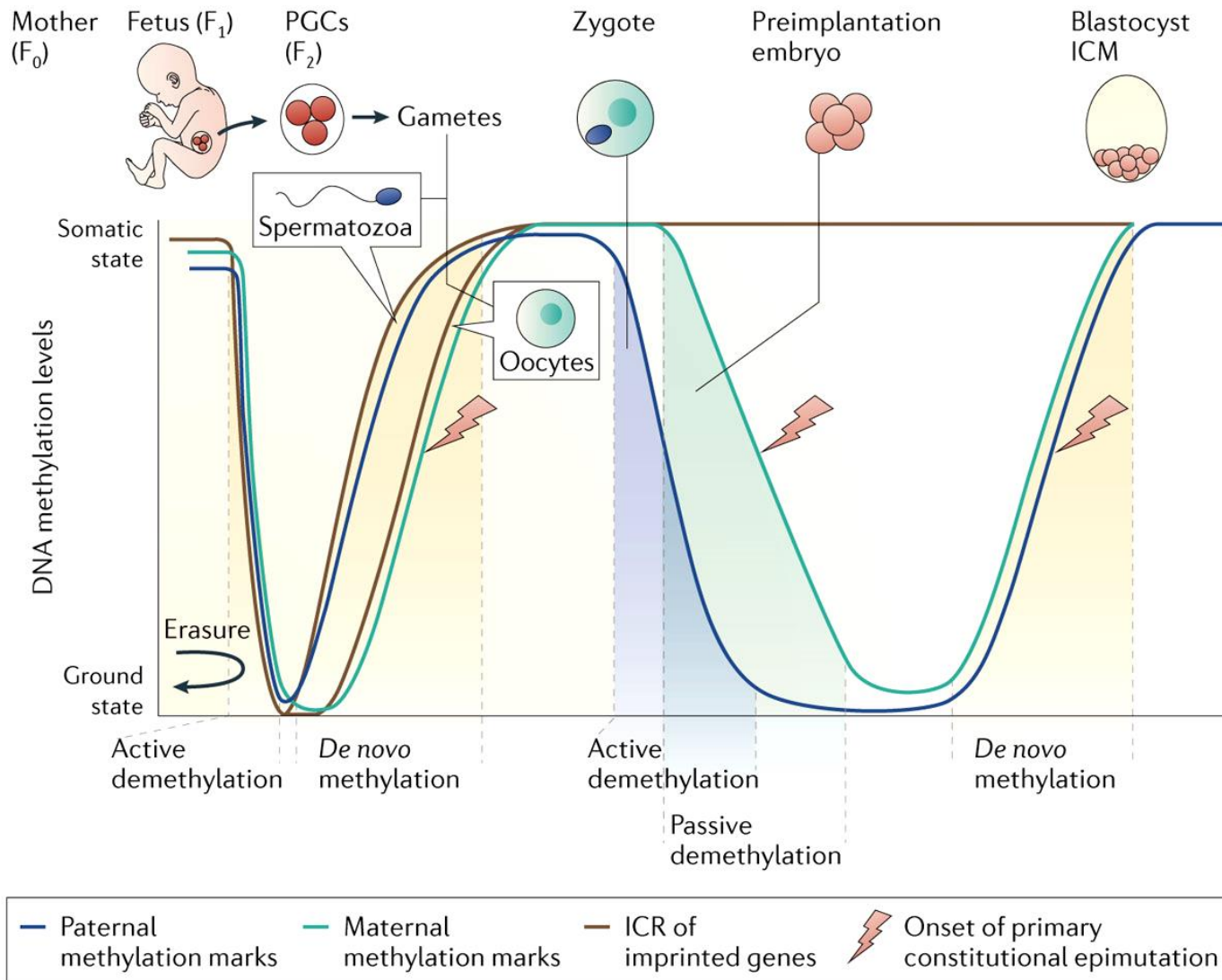
Transzgenerációs epigenetikai öröklődés



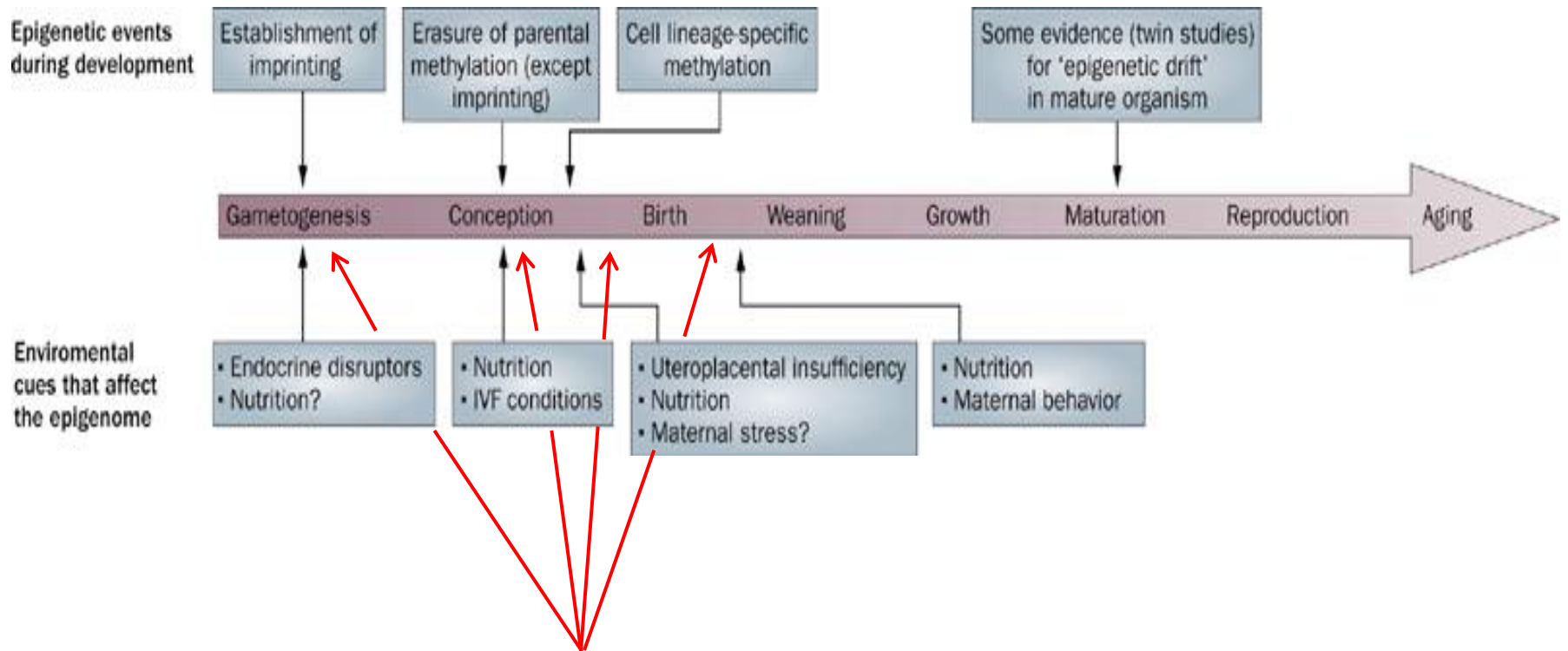
Példák a primer illetve szekunder epimutációkra.



A korai egyedfejlődés alatti epigenetikai reprogrammozás: a konstitutív epimutációk kialakulása és letörlődése

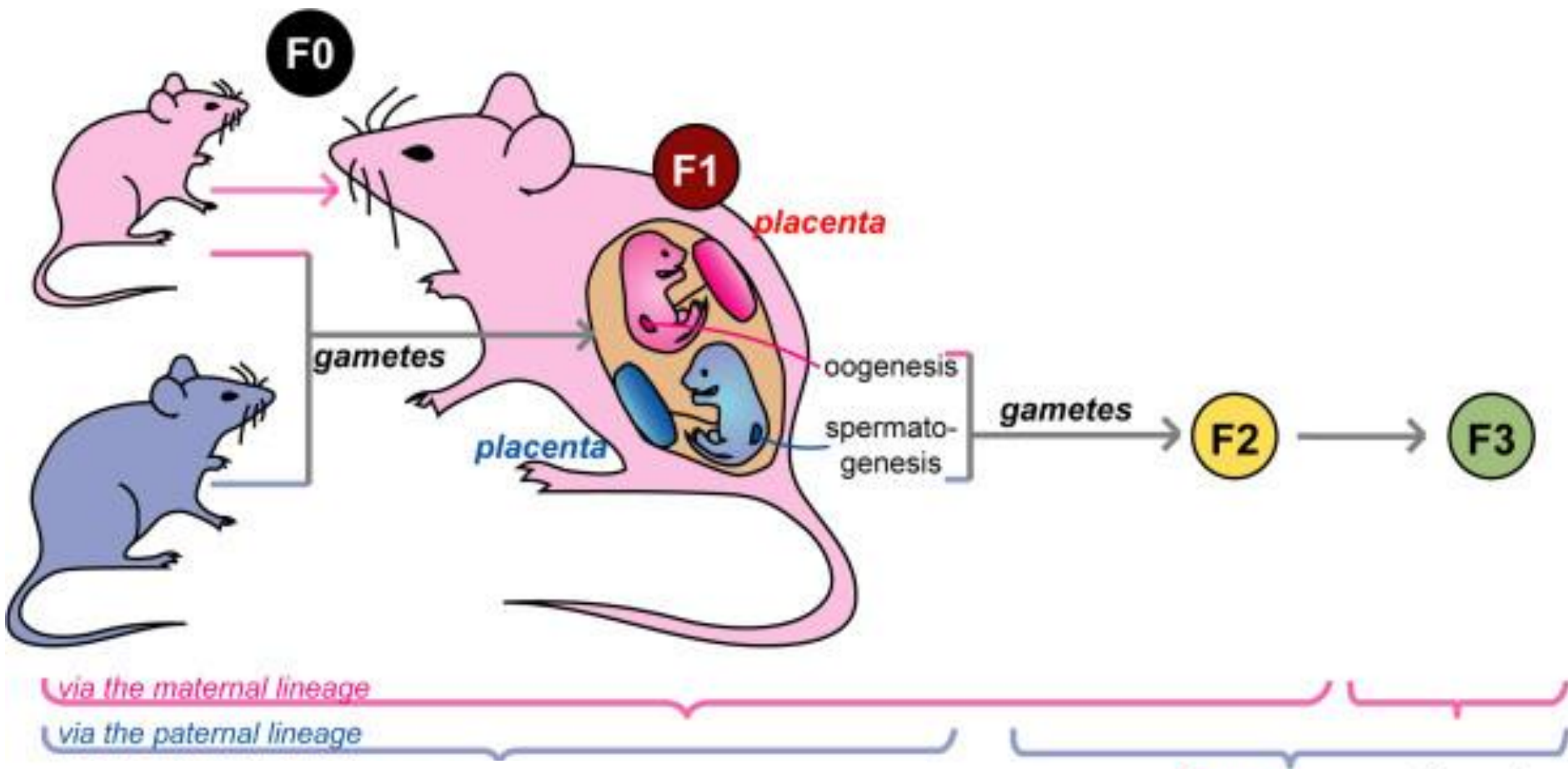


AZ EPIGENOM ÉLETHOSSZIGLAN ÉRZÉKENY A KÖRNYEZETI HATÁSOKRA



De vannak különösen érzékeny időszakok

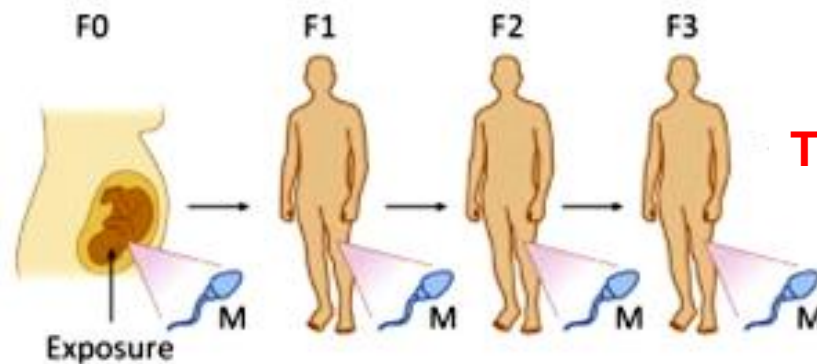
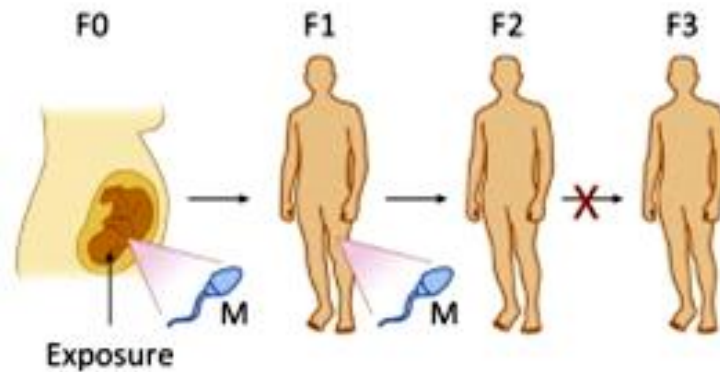
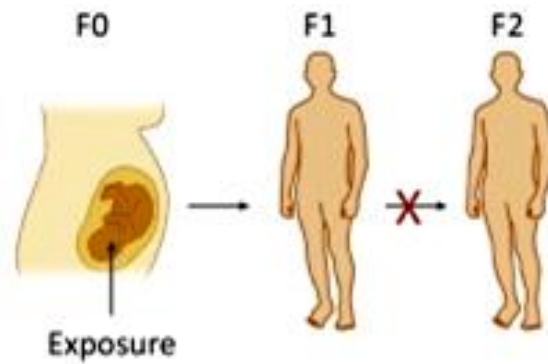
Multigenerációs vagy transzgenerációs-e az epigenetikai hatás?


















Multigenerációs expozíció
endogén, exogén környezeti hatások
kritikus periódusok

Transzgenerációs
fenotípus?

Többgenerációs öröklődési módok

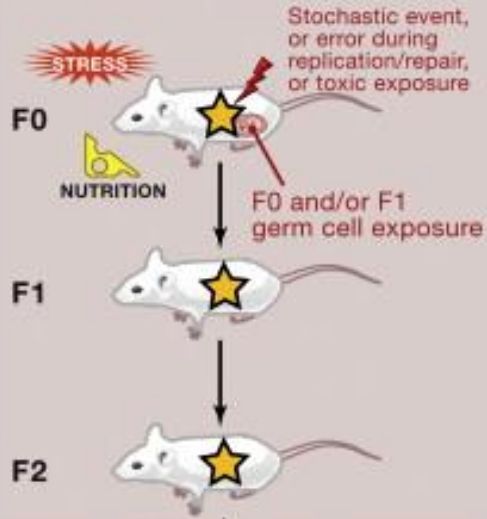


Az apai illetve anyai transzgenerációs epigenetikai átvitel lehetőségei

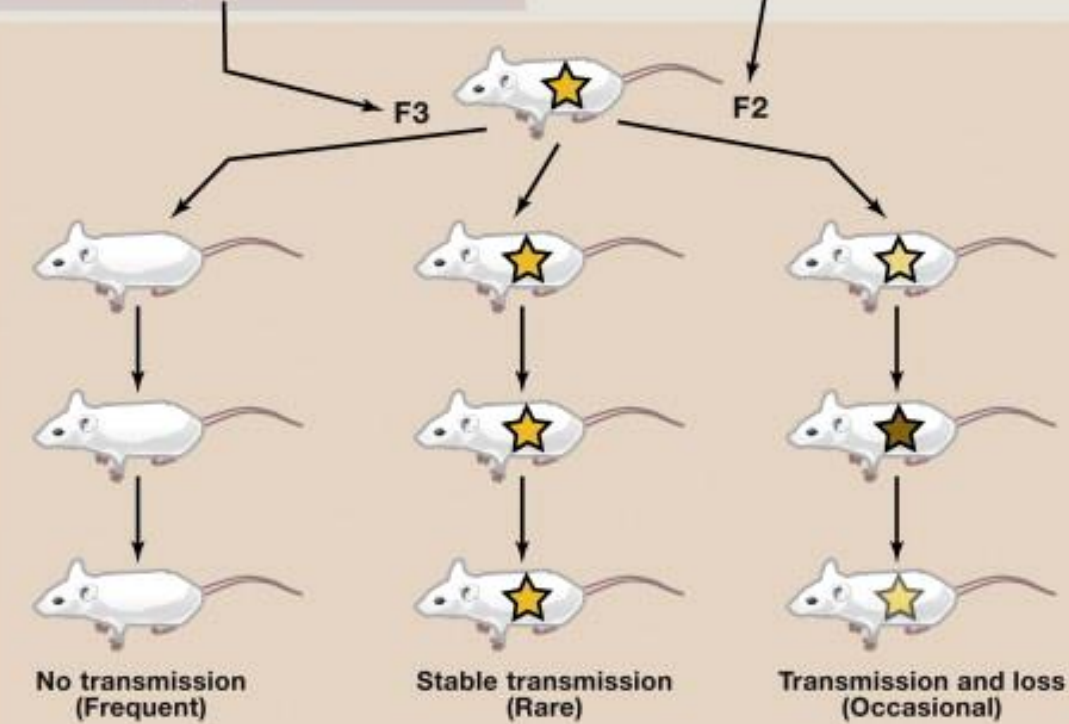
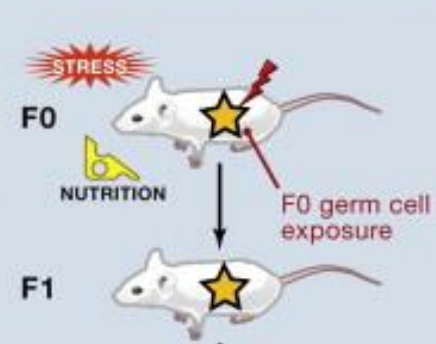
		F1	F2	F3
a	Terminal somatic programming <i>in utero</i>			
b	Somatic and primordial germ cell programming <i>in utero</i>			
c	Stable germline inheritance			
d	Transgenerational perpetuation of maternal exposure			
e	Transgenerational perpetuation of paternal exposure			



**Intergenerational
Future F1 in utero exposure**

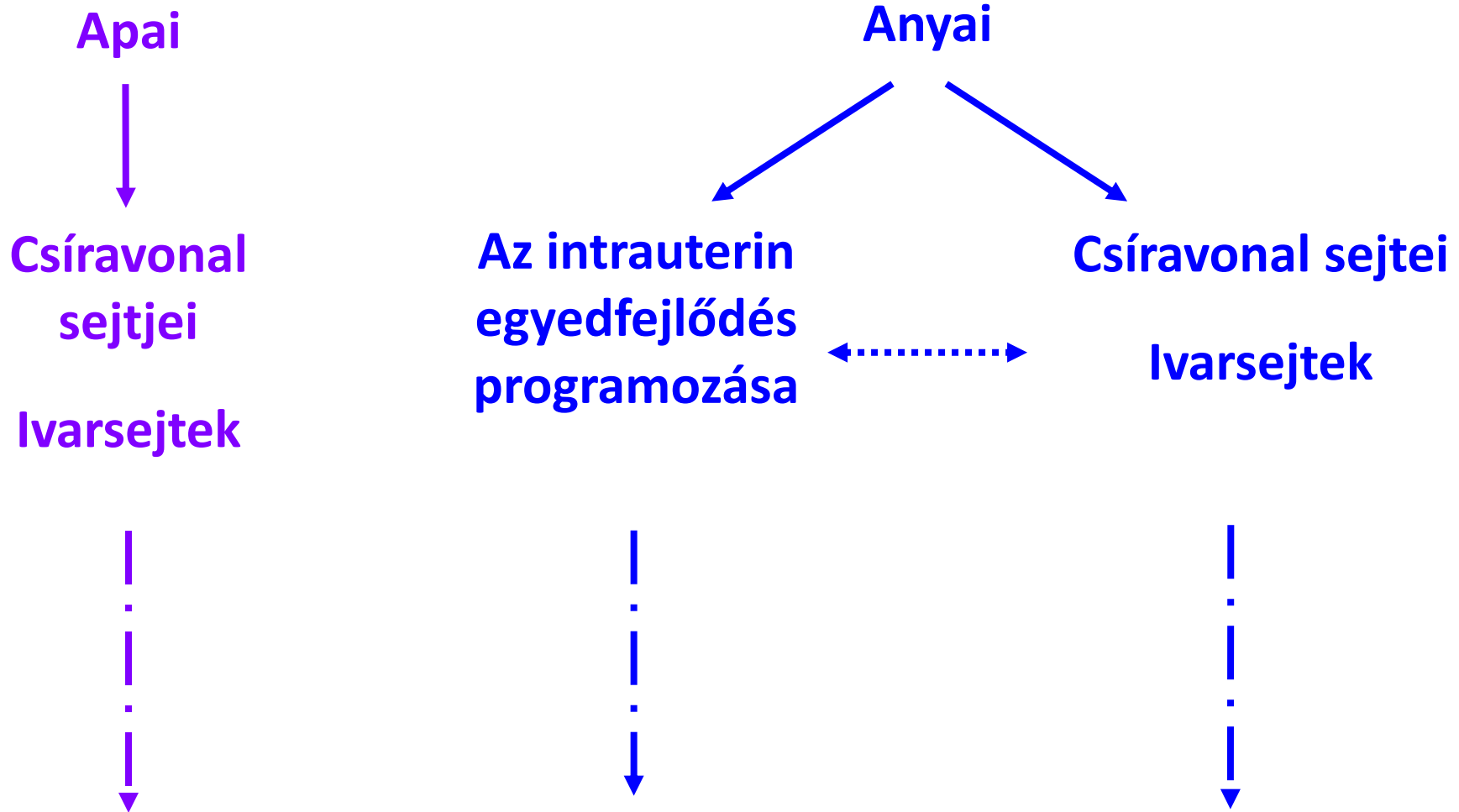


**Intergenerational
Inheritance via the male germ line**



Transgenerational effects after F3 (mother exposed) or F2 (father exposed)

Átviteli utak



F0

Epigenetikai programozó hatás

Nőnemű utód

Hímnemű utód

F1 fenotípus

F1 fenotípus

Csírvonal
epigenetikai
mintázat

Szomatikus
epigenetikai
mintázat

Intrauterin
környezet

Csírvonal
epigenetikai
átvitel

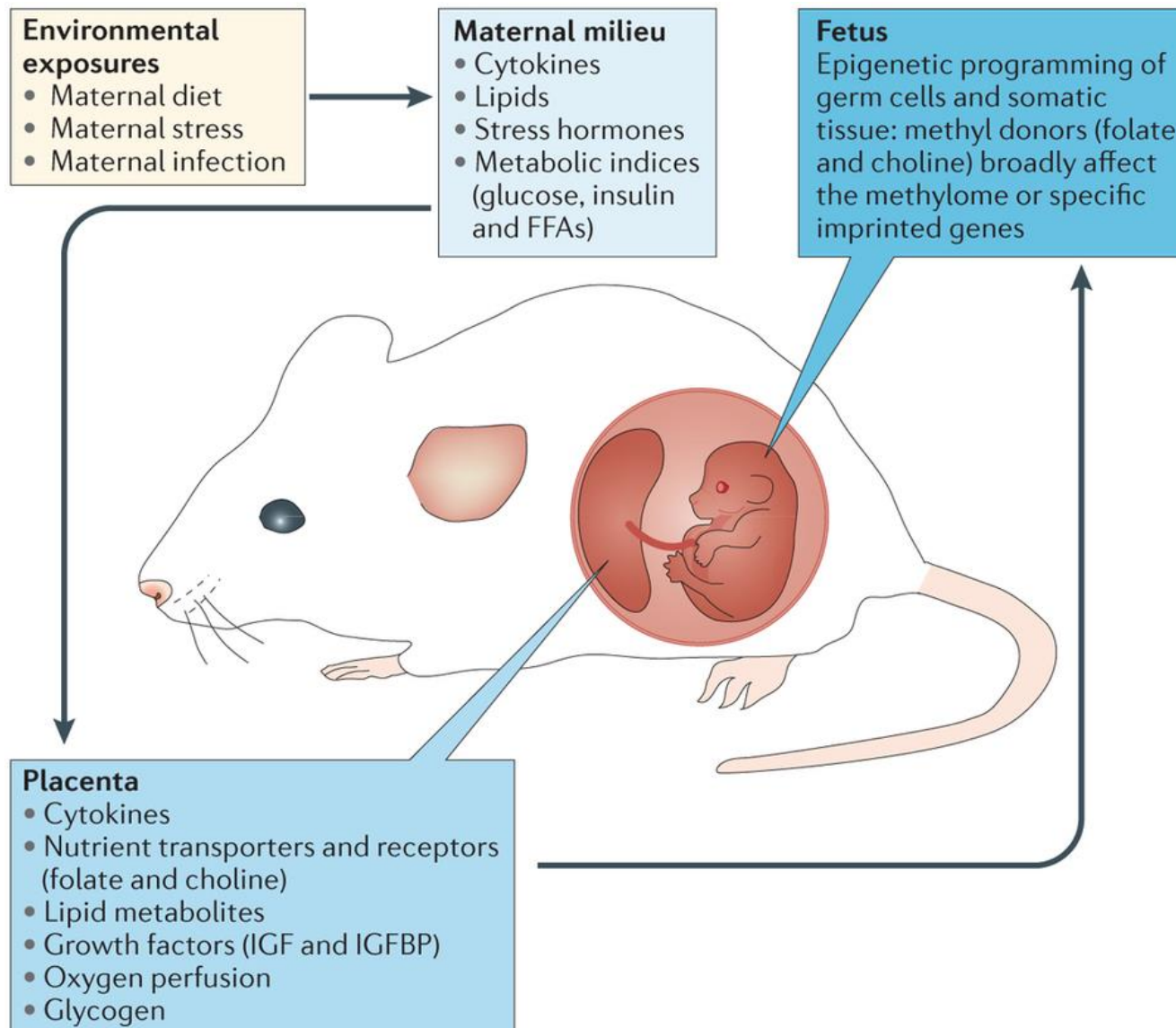
ncRNS-ek,
prion,
vírus

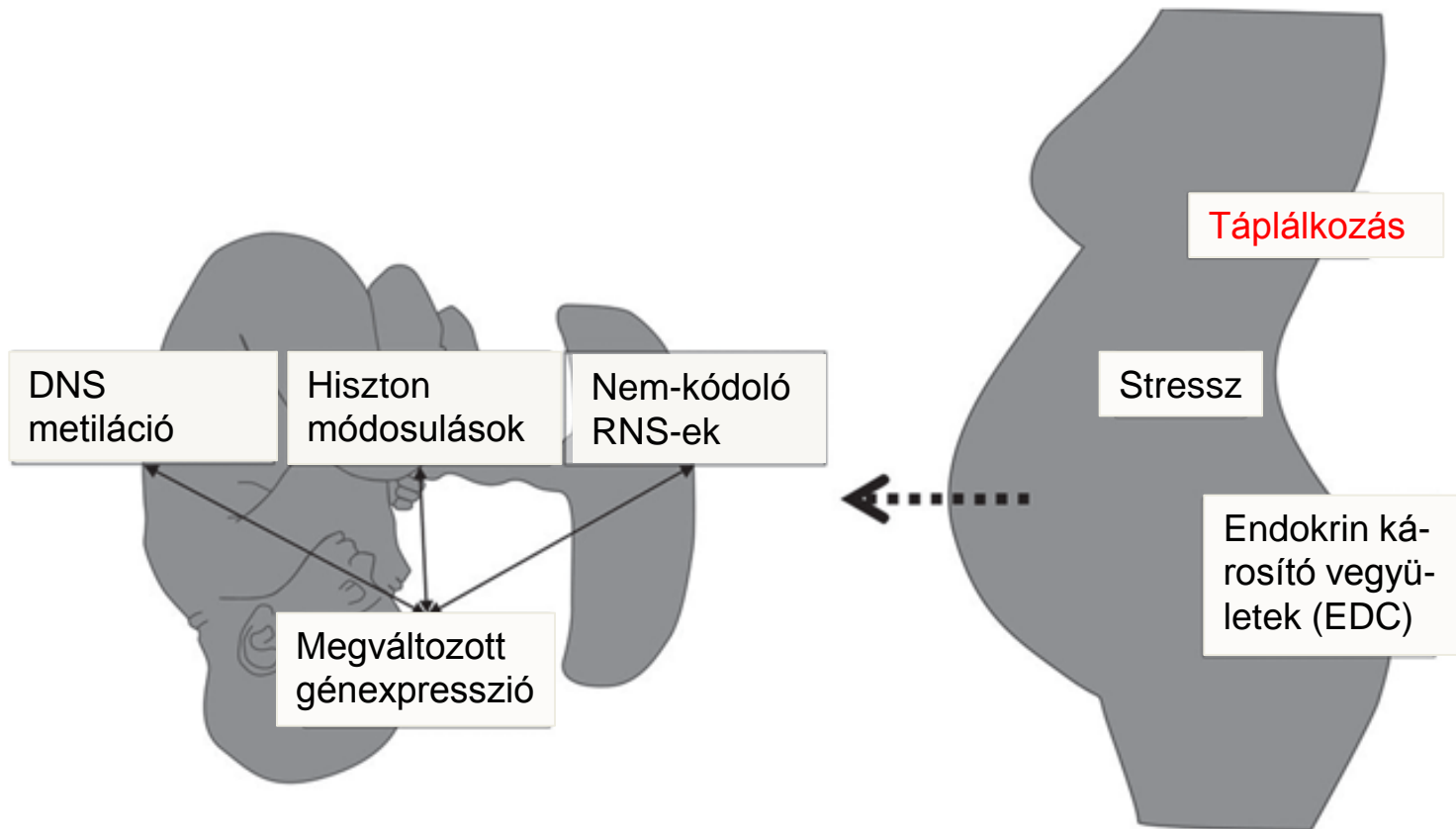
F2 fenotípus

F2 fenotípus

Transzgenerációs átvitel a következő generációkra

Terhesség alatti komplex kölcsönhatások az anyai milieu, a placenta és a magzat között





KÖVETKEZMÉNYEK

Magzat

- Növekedési visszamaradás
- Anyagcsere változások
- Megváltozott idegrendszeri fejlődés
- Módosult hormonális rendszer

Placenta

- Abnormális invázió
- Tökéletlen vascularizáció
- Megváltozott sejtdifferenciálódás
- Gyenge növekedés

Anya

- Preeclampsia
- Terhességi cukorbetegség
- Ismétlődő vetélések

Nem csak a terhesség időszaka számít

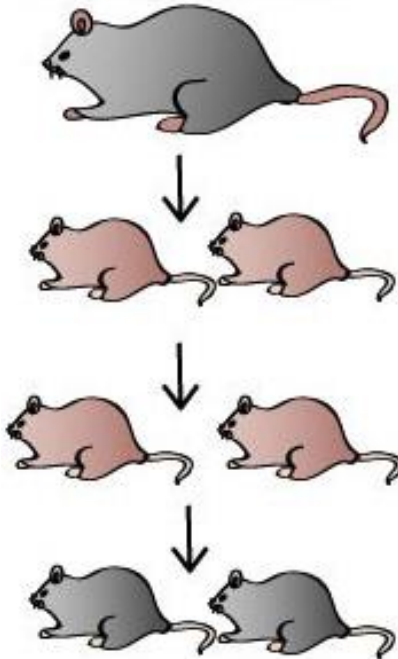
Korlátozott fehérjebevitel a terhesség alatt

Korlátozott fehérjebevitel a terhesség és a szoptatás alatt

Csökkentett fehérjetartalmú étrend a terhesség alatt

Feltételezett mechanizmus: megváltozott metiláció, ami a gének megváltozott expressziójához vezet

Magas szisztolés vérnyomás és csökkent nefron szám; feltehetően magas vérnyomásra hajlamosít

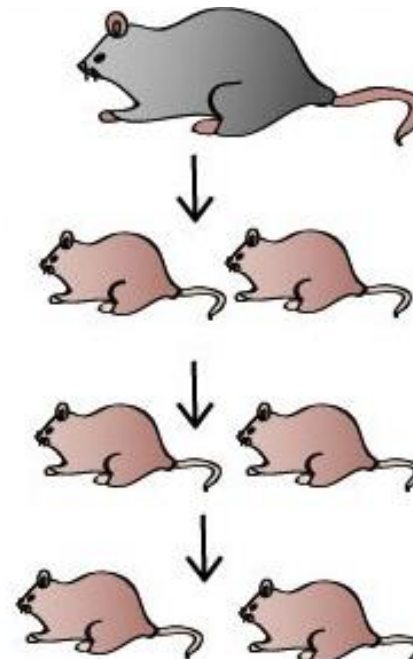


F0 Generation

F1 Generation - normal diet

F2 Generation - normal diet

F3 Generation - normal diet



Csökkentett fehérjetartalmú étrend a terhesség és a szoptatás alatt

Feltételezett mechanizmus: megváltozott metiláció, ami a glükóz metabolizmusban érintett gének megváltozott expressziójához vezet

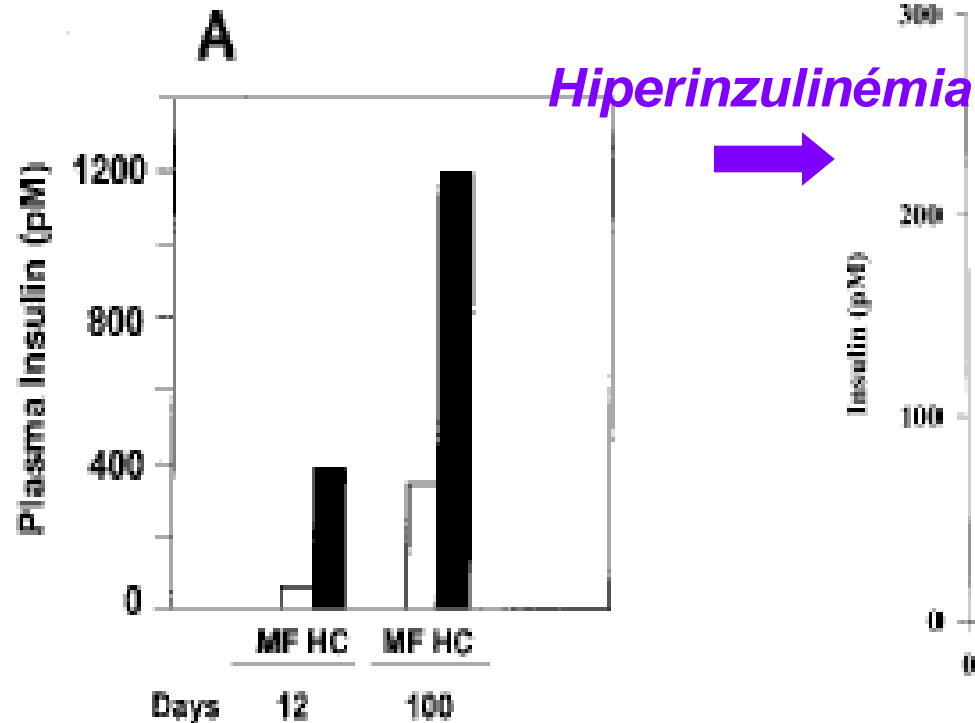
Megváltozott glükóz anyagcsere ; hajlamosíthat a cukorbetegségre

Anyai hatás

Terhesség alatti – születés utáni - laktációs

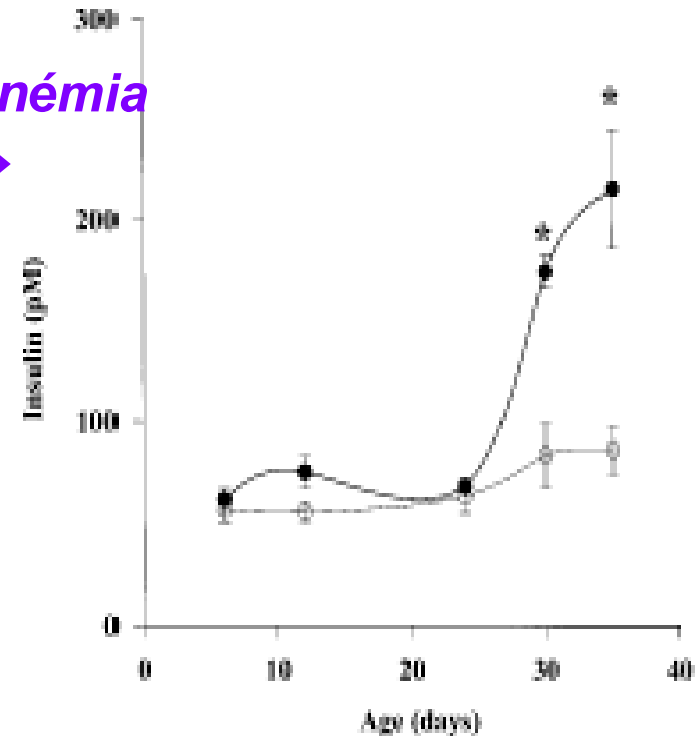
F0 generáció

Szénhidrát-dús diéta a szoptatás alatt



F1 generáció

Kontroll diéta (HC anya)

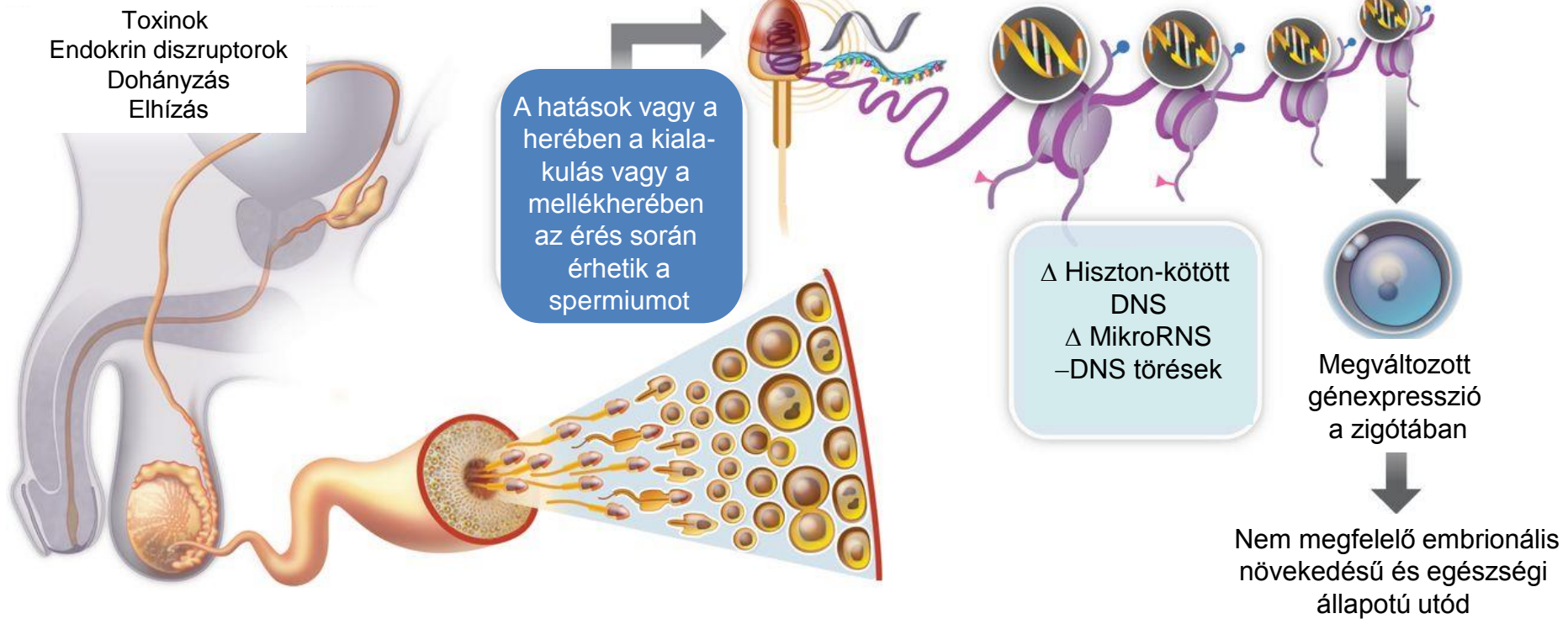


(Srinivasan et al Diabetes 2003)

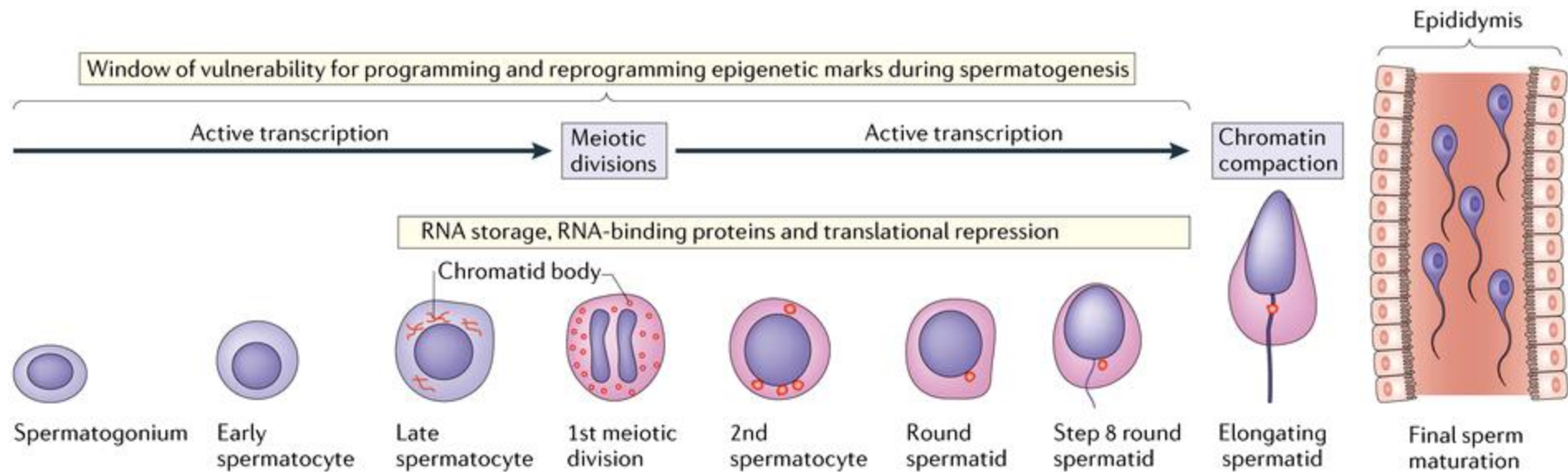
A környezet hatása az apai epigenomra

Környezeti / életmód hatások

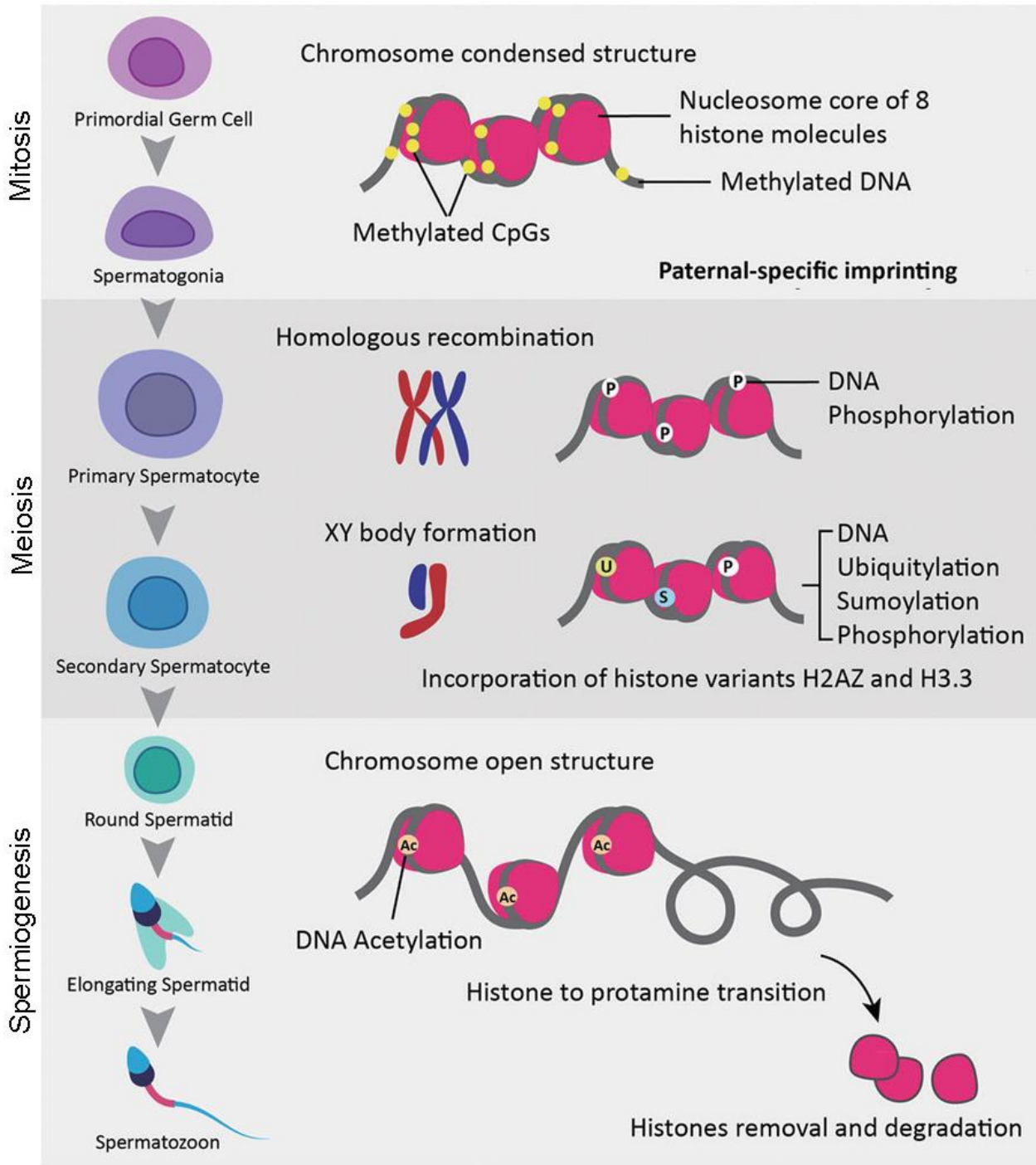
- Toxinok
- Endokrin diszruptorok
- Dohányzás
- Elhízás



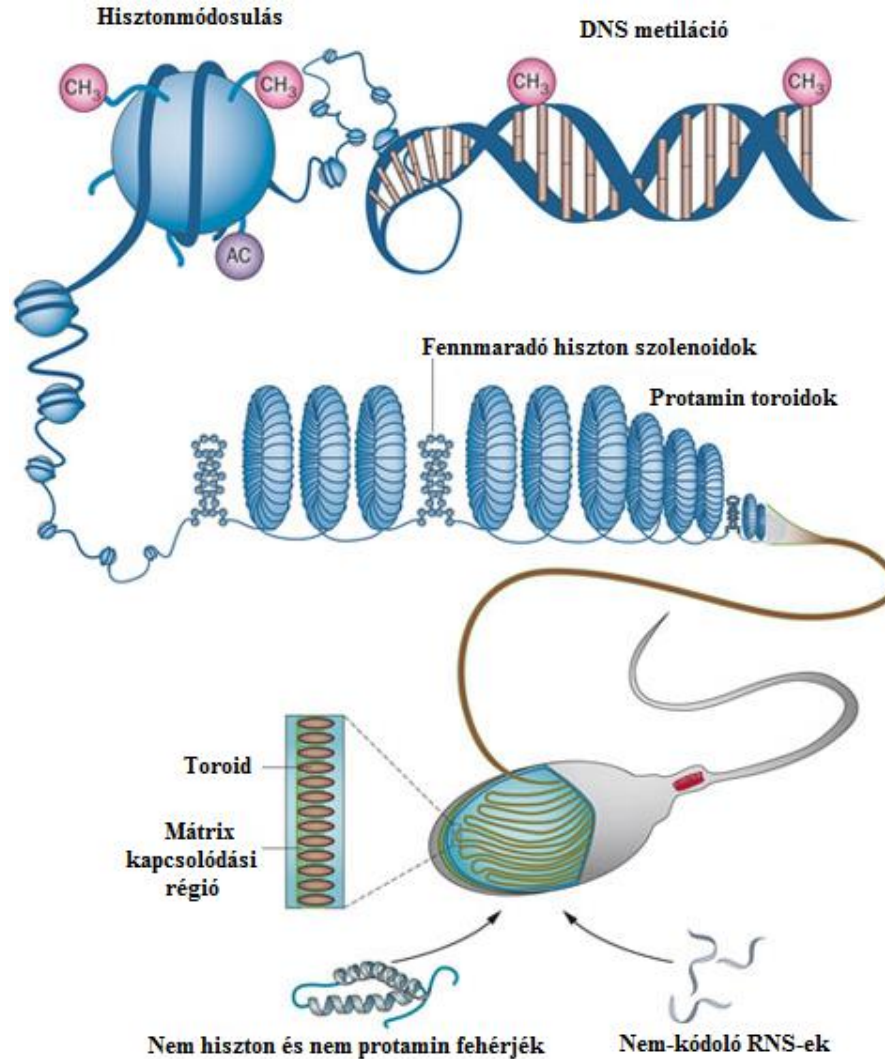
A környezet általi reprogrammozás kritikus szakaszai a spermatogenezis alatt



Nature Reviews | Neuroscience



Spermium epigenetika



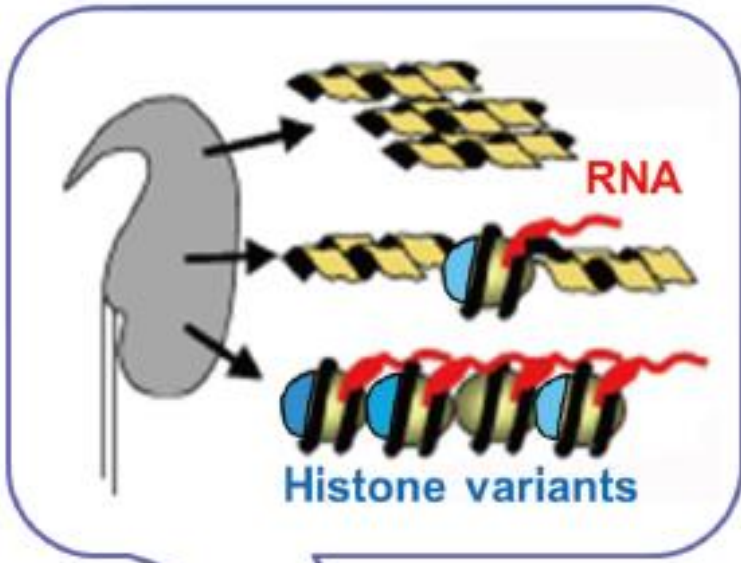
A gametogenesis epigenetikai érintettsége

Table 1 | **Impaired meiosis caused by defects in epigenetic modifiers**

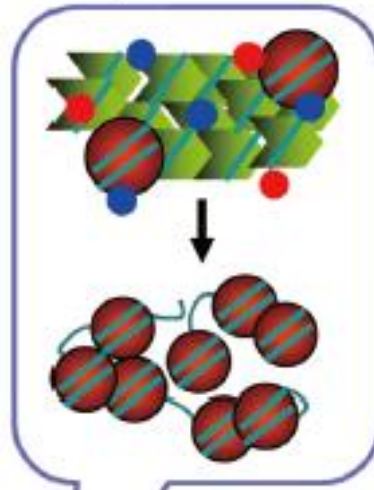
Gene	Function of protein	Mutant phenotype	Refs
<i>Suv39h1</i> and <i>Suv39h2</i>	H3K9 trimethyltransferase	(Male) Arrest at mid to late pachytene and apoptosis in double mutants; impaired chromosome synapsis; impaired modification of pericentric heterochromatin	79
<i>Ehmt2</i>	H3K9 mono- and dimethyltransferase	(Male and female) Arrest at early pachytene and apoptosis; impaired chromosome synapsis; deregulation of target genes	80
<i>Prdm9</i>	H3K4 trimethyltransferase	(Male and female) Arrest at early pachytene and apoptosis; impaired chromosome synapsis and recombination; impaired activation of meiosis-specific genes; impaired XY body formation	81
<i>Dnmt3a</i>	<i>De novo</i> DNA methyltransferase	(Male) Arrest at pachytene and apoptosis; imprinting failure	52
<i>Dnmt3L</i>	Regulator of DNA methylation	(Male) Arrest at pachytene and apoptosis; impaired chromosome synapsis; imprinting failure; derepression of retrotransposons	53, 54, 68
<i>Lsh</i>	Chromatin remodelling protein of SNF2-helicase family	(Female) Arrest and apoptosis at diplotene; impaired chromosome synapsis and recombination; demethylation of retrotransposons and tandem repeats	76
<i>Scmh1</i>	Polycomb group protein	(Male) Apoptosis at late pachytene; abnormal chromatin modifications at XY body	86
<i>Mili</i>	Piwi family protein; small RNA regulation	(Male) Arrest at early pachytene and apoptosis; derepression of retrotransposons	70, 71

Dnmt3a, DNA methyltransferase 3a; *Ehmt2*, euchromatic histone-lysine *N*-methyltransferase 2, also known as *G9a*; *Lsh*, lymphoid-specific helicase; *Prdm9*, PR domain-containing 9, also known as *Meisetz*; *Scmh1*, sex comb on midleg homologue 1.

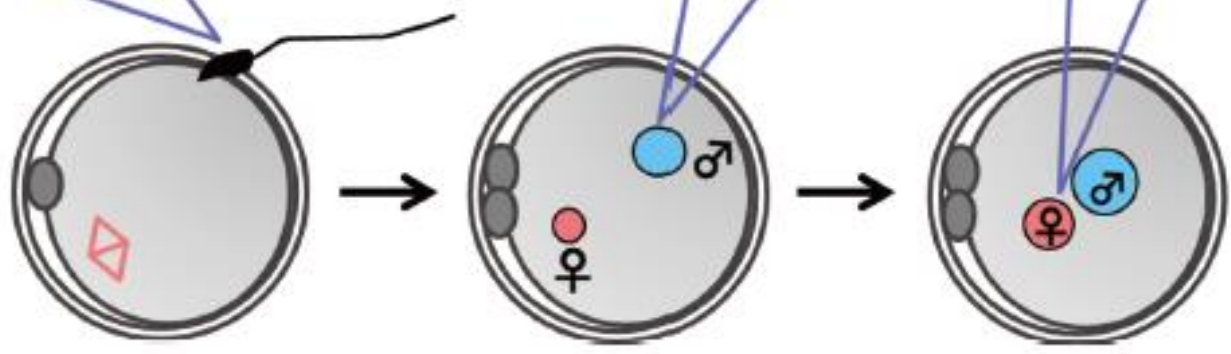
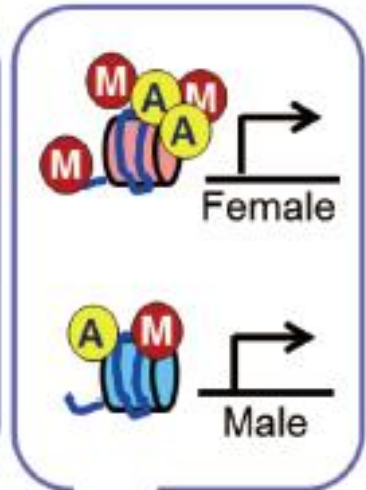
A) Histone retention in sperm



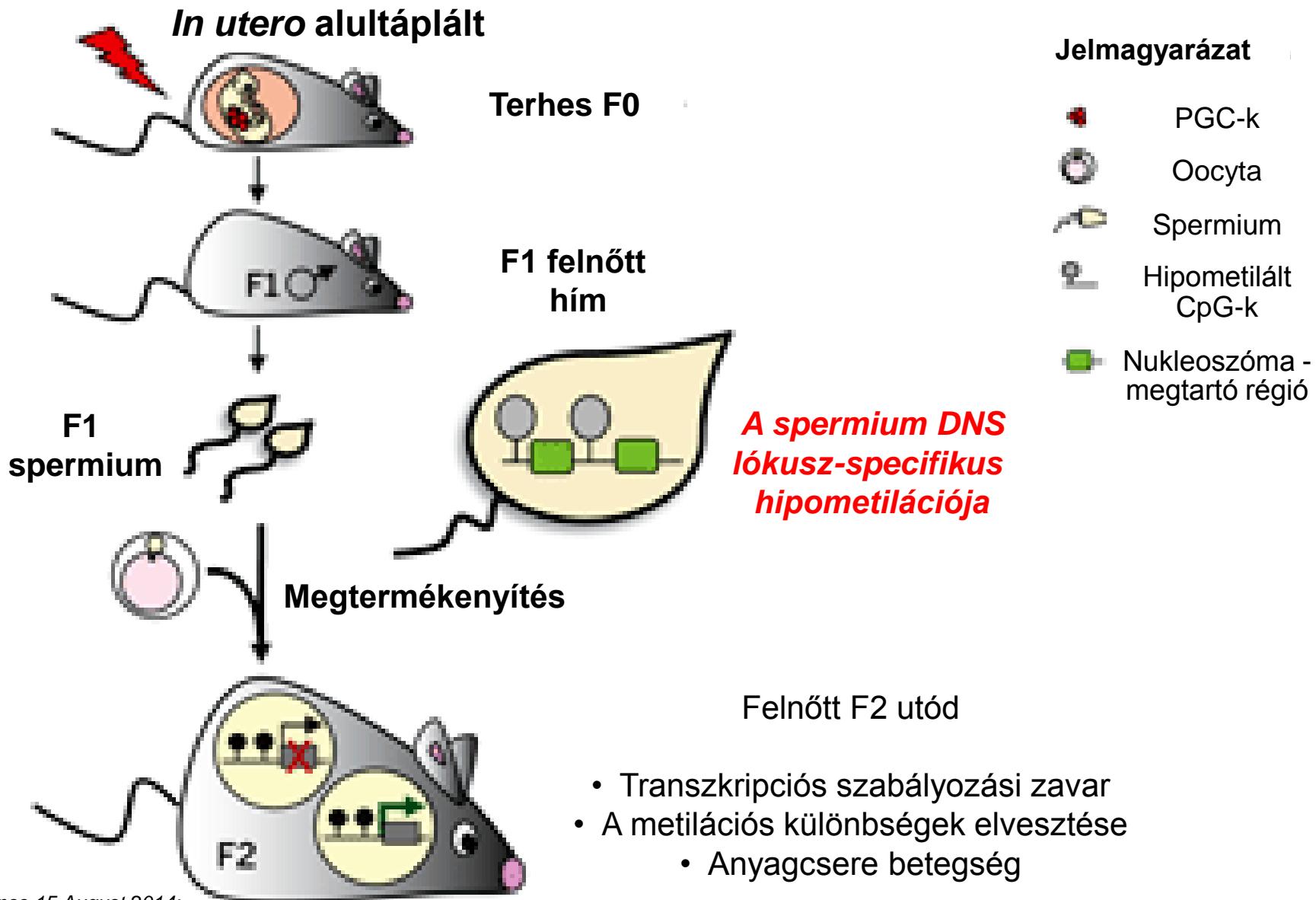
B) Protamine-Histone replacement



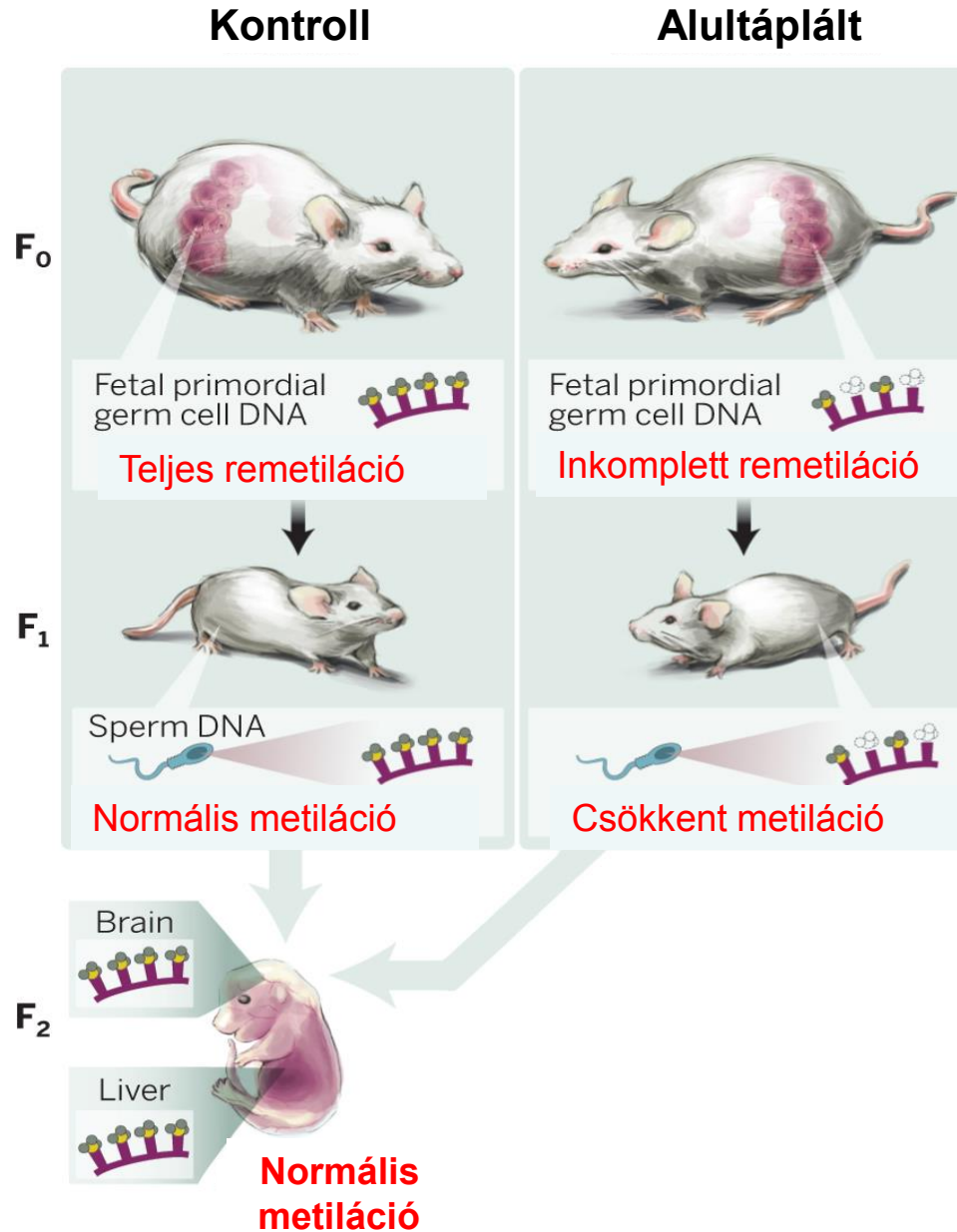
C) Asymmetric transcription



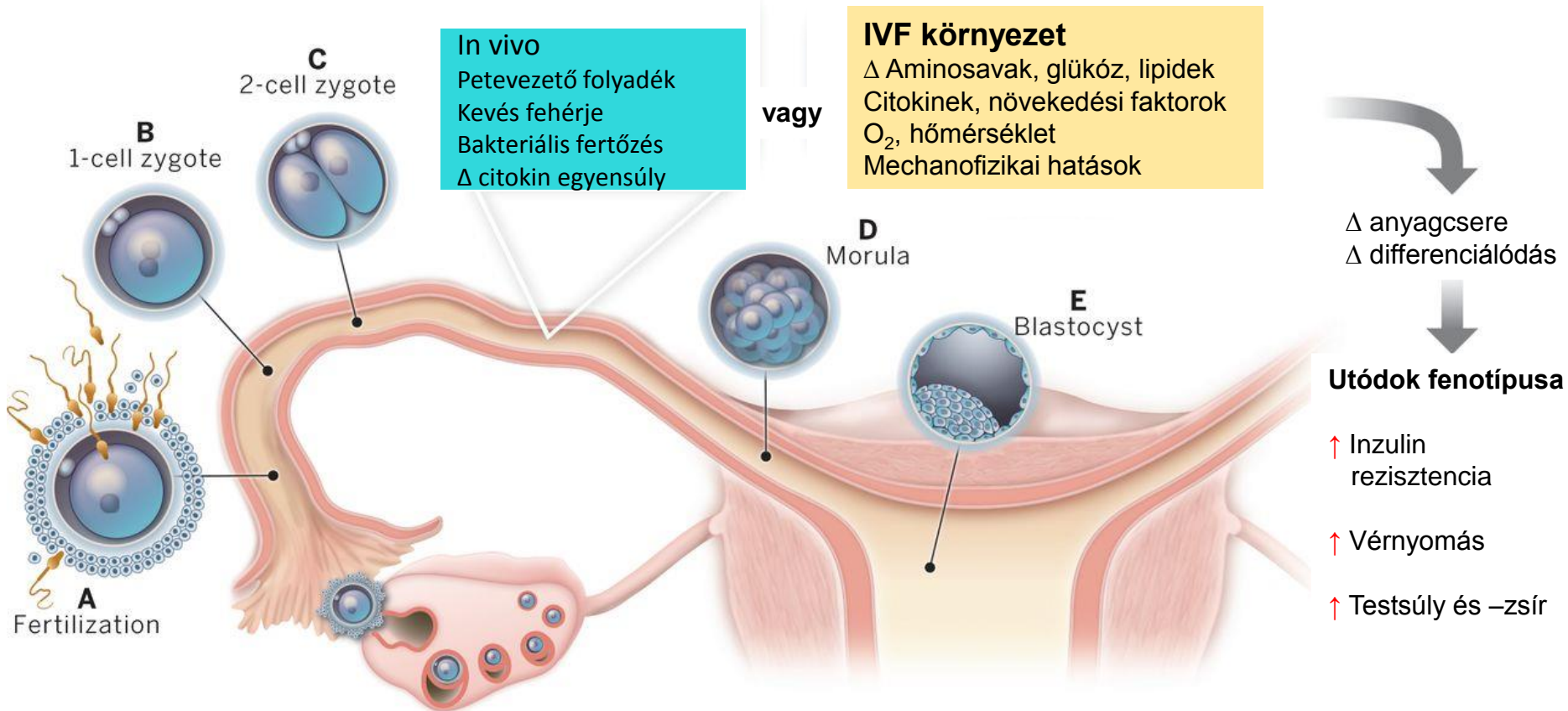
A méhen belüli alultápláltság megváltoztatja a felnőtt csírasejt metilomját



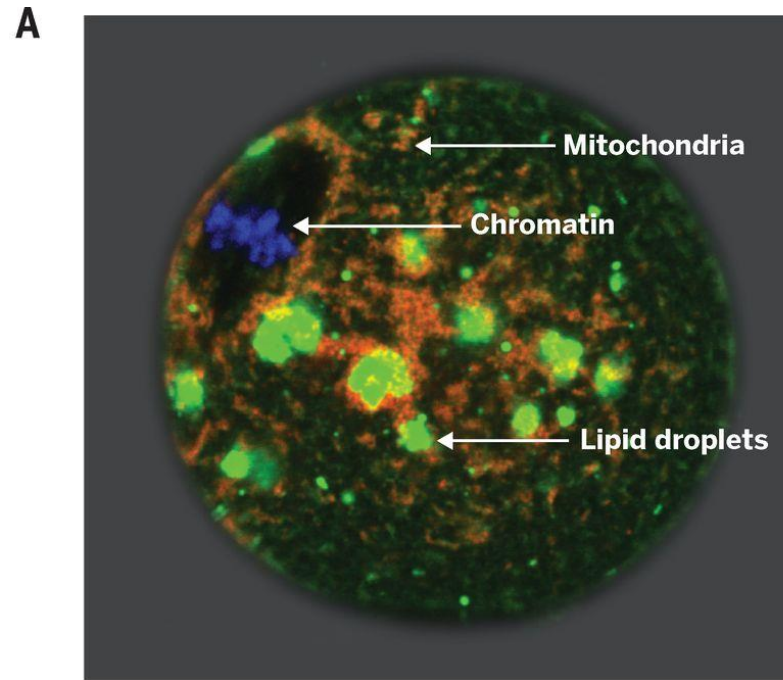
A DNS metiláció önmagában nem elég a transzgenerációs fenotípus létrehozásához



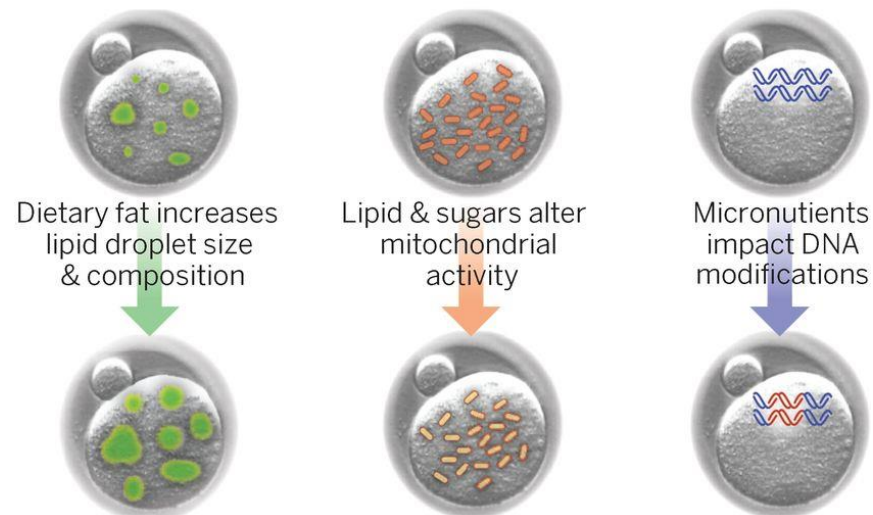
A környezet hatása az embriogenezisre



Anyai táplálkozás befolyásolja petesejt tartalékképzését

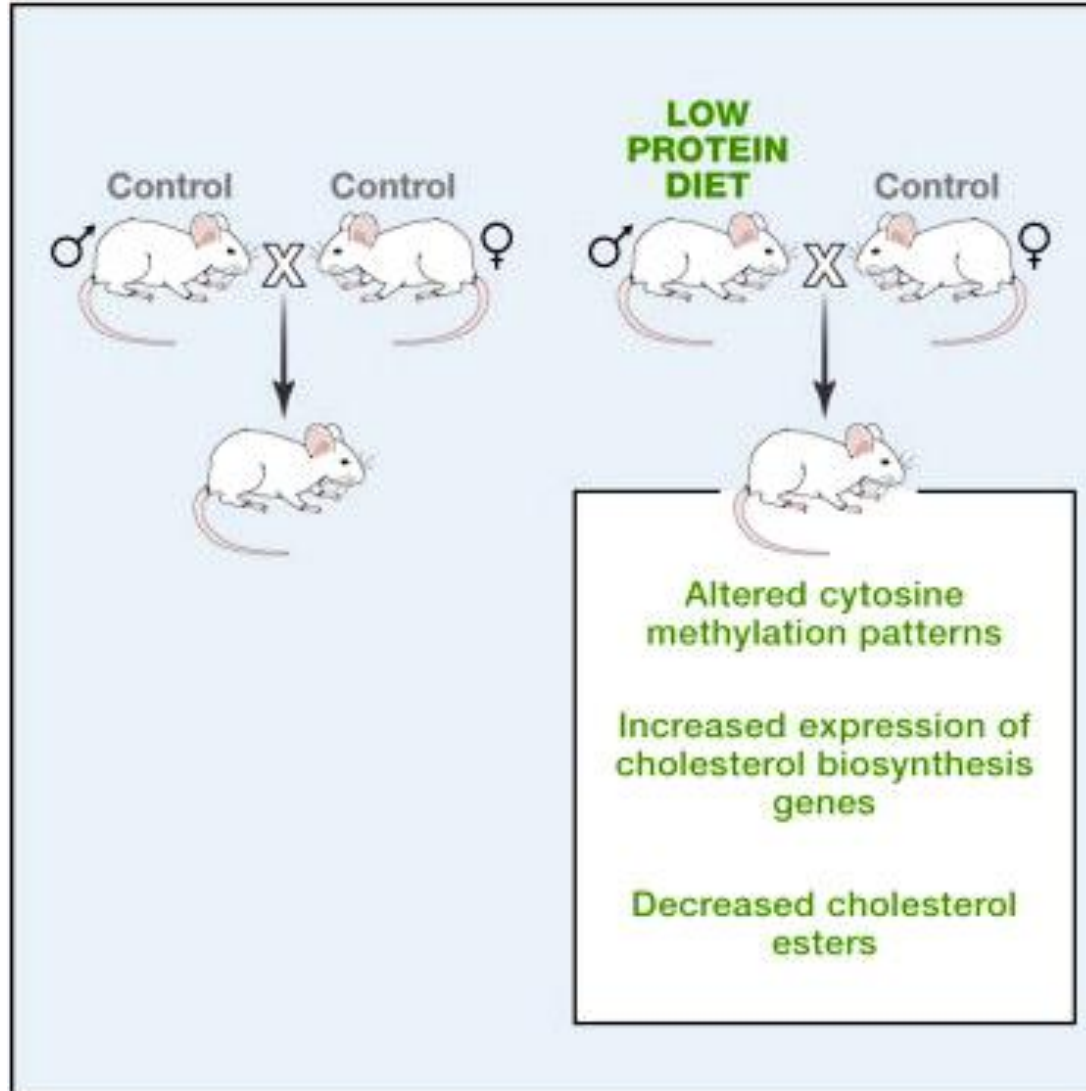


B **Megváltozott étrend, gyulladás, toxinok**



A metabolikus génexpresszió apai eredetű, transzgenerációs, környezeti, reprogramozása

Alacsony fehérjetartalmú apai diéta



Néhány bizonyíték az étrend, mint epigenetikai környezeti hatás szerepére

Humán

- The Dutch hunger winter 1944-45
- Svéd vizsgálat: nagyszülői alultápláltság (1890-1905) és az unokák T2D és CVD morbiditásának és mortalitásának kapcsolata

Állat (Egér/Patkány)

- Aguti yellow mutáns egér: diéta függő obezitás, tumorképzés, szőrzetszín
- Patkány: diéta függő hiperinzulinémia az utódokban

Exposure to famine		
In late gestation	In mid gestation	In early gestation
Glucose intolerance	Glucose intolerance	Glucose intolerance
	Microalbuminuria	Atherogenic lipid profile
	Obstructive airways disease	Altered blood coagulation
		Obesity (women only)
		Stress sensitivity
		Coronary heart disease
		Breast cancer



AZ ÉHSÉG TELE. THE DUTCH HUNGER WINTER 1944-1945



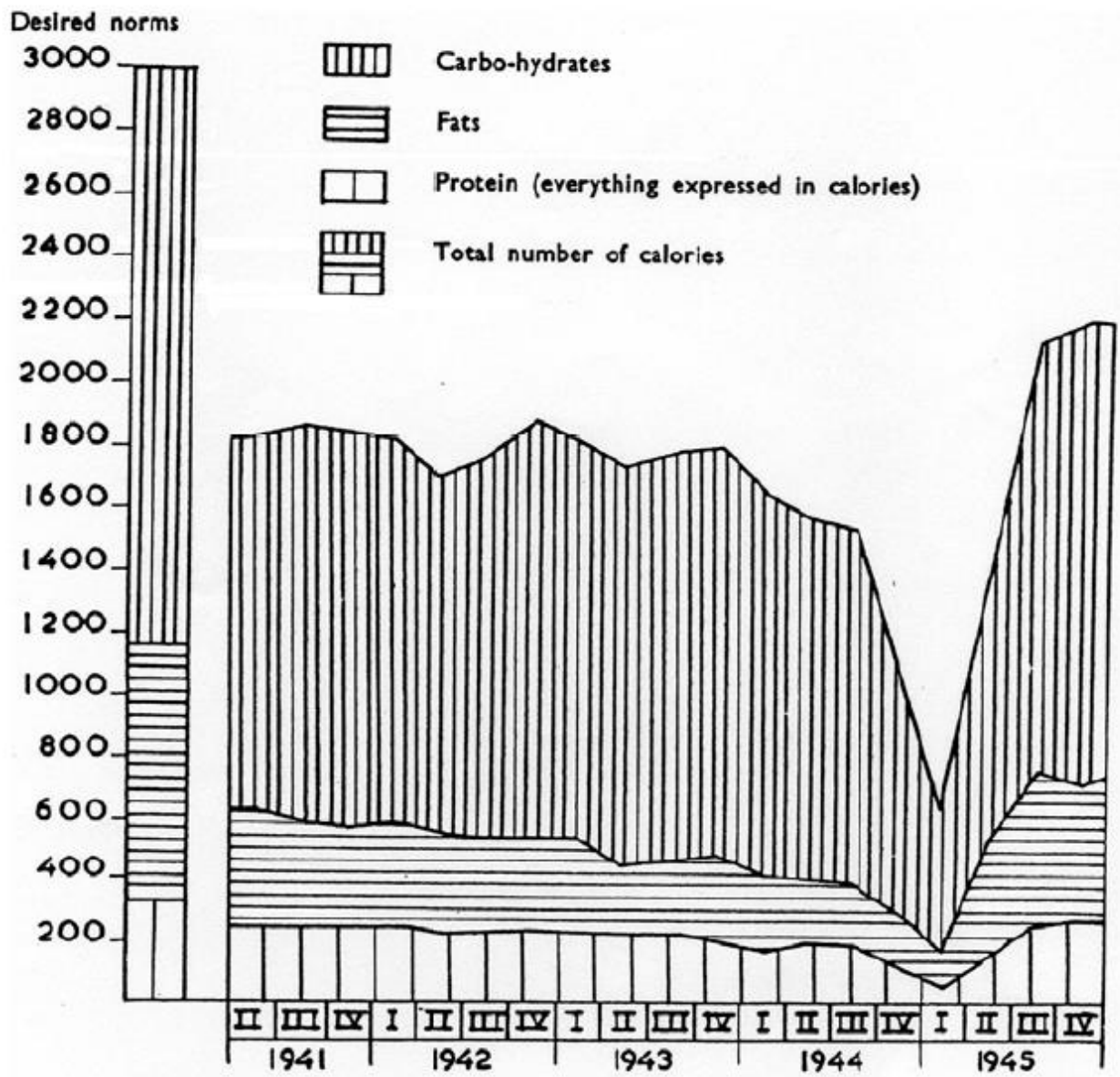


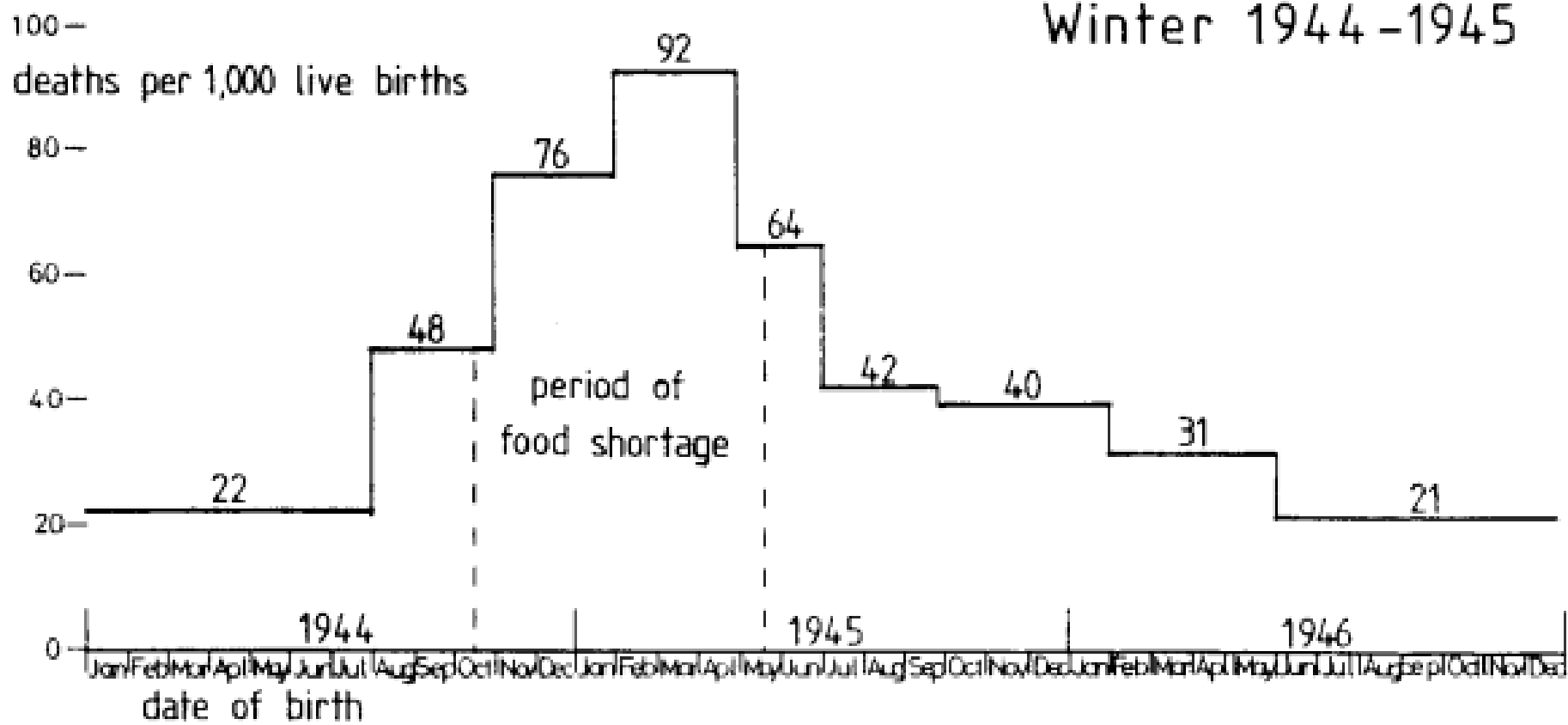
Figure 2. Distributed food rations (calories/day) for the Western Netherlands, 1941-1945 [10].

The Dutch Hunger Winter 1944-1945

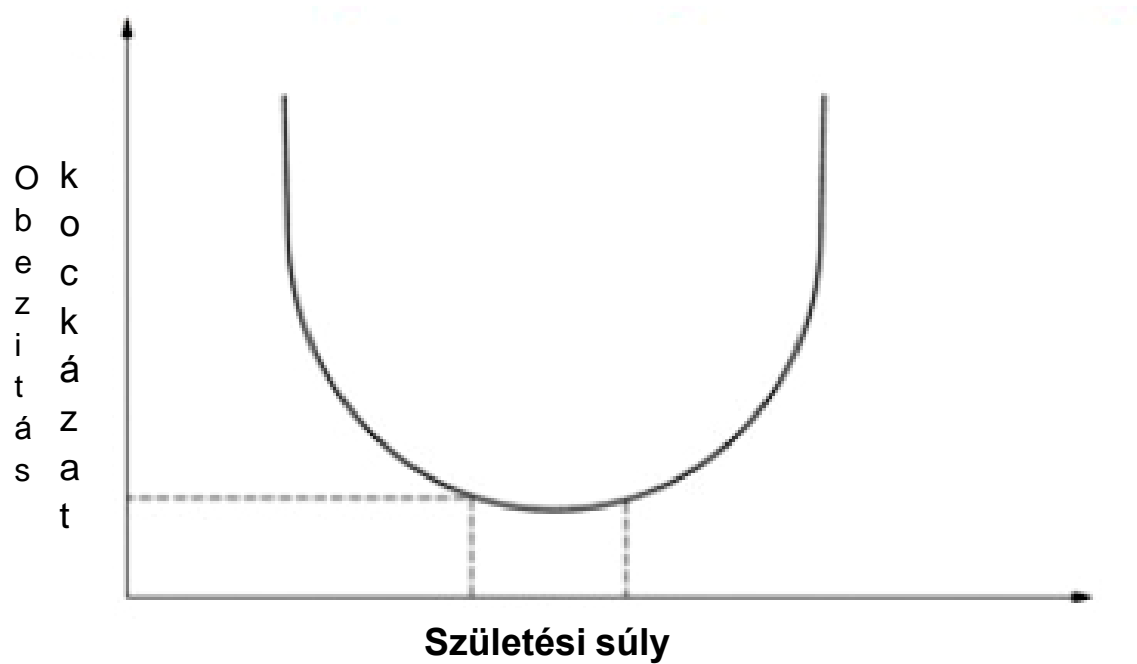


Infant deaths under one year of age through Dutch Hunger

Winter 1944-1945



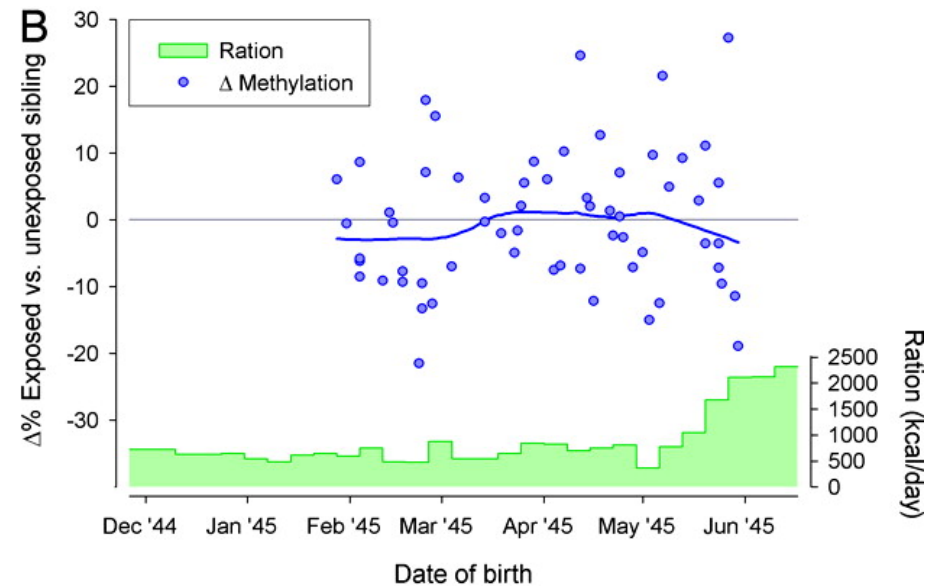
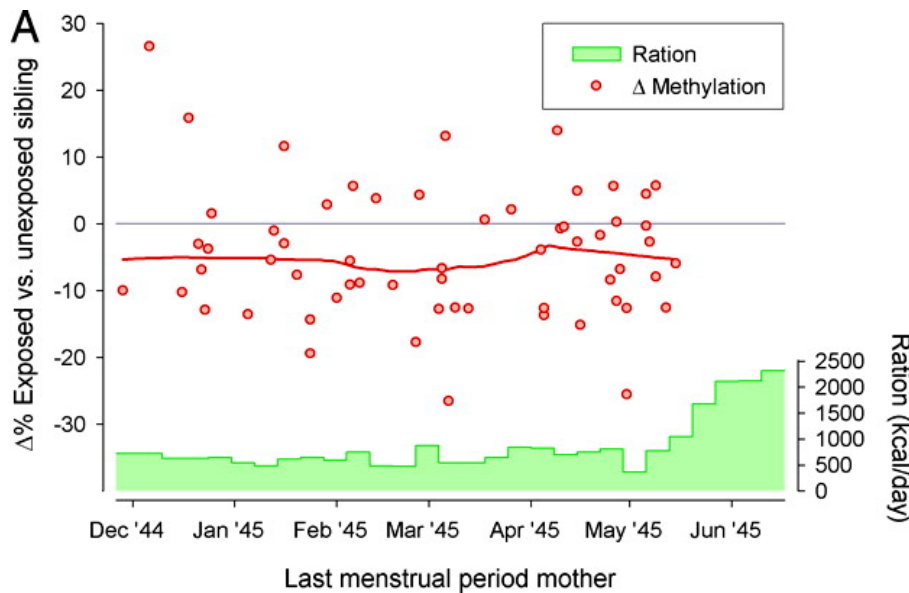
AZ OBEZITÁS PROGRAMOZÁSA



Emberi és állatmodell bizonyítékok

**AZ OBEZITÁS KOCKÁZATA MIND TÚL KICSI,
MIND PEDIG TÚL NAGY SZÜLETÉSI SÚLY ESETÉN EMELKEDETT**

Különbség az IGF2 DMR metilációja a születés előtt az éhínség kitett egyének és az azonos nemű testvérük között

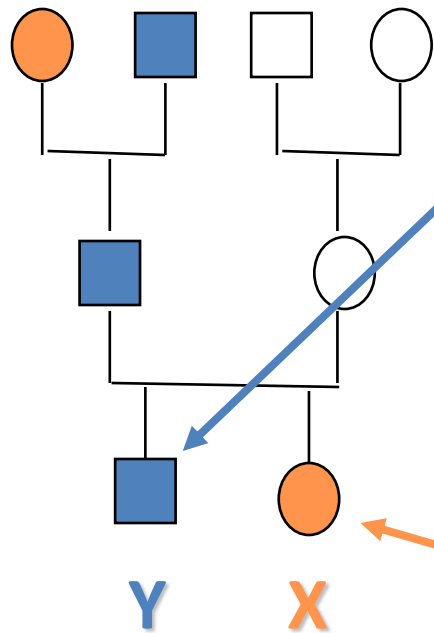


Hipometilált

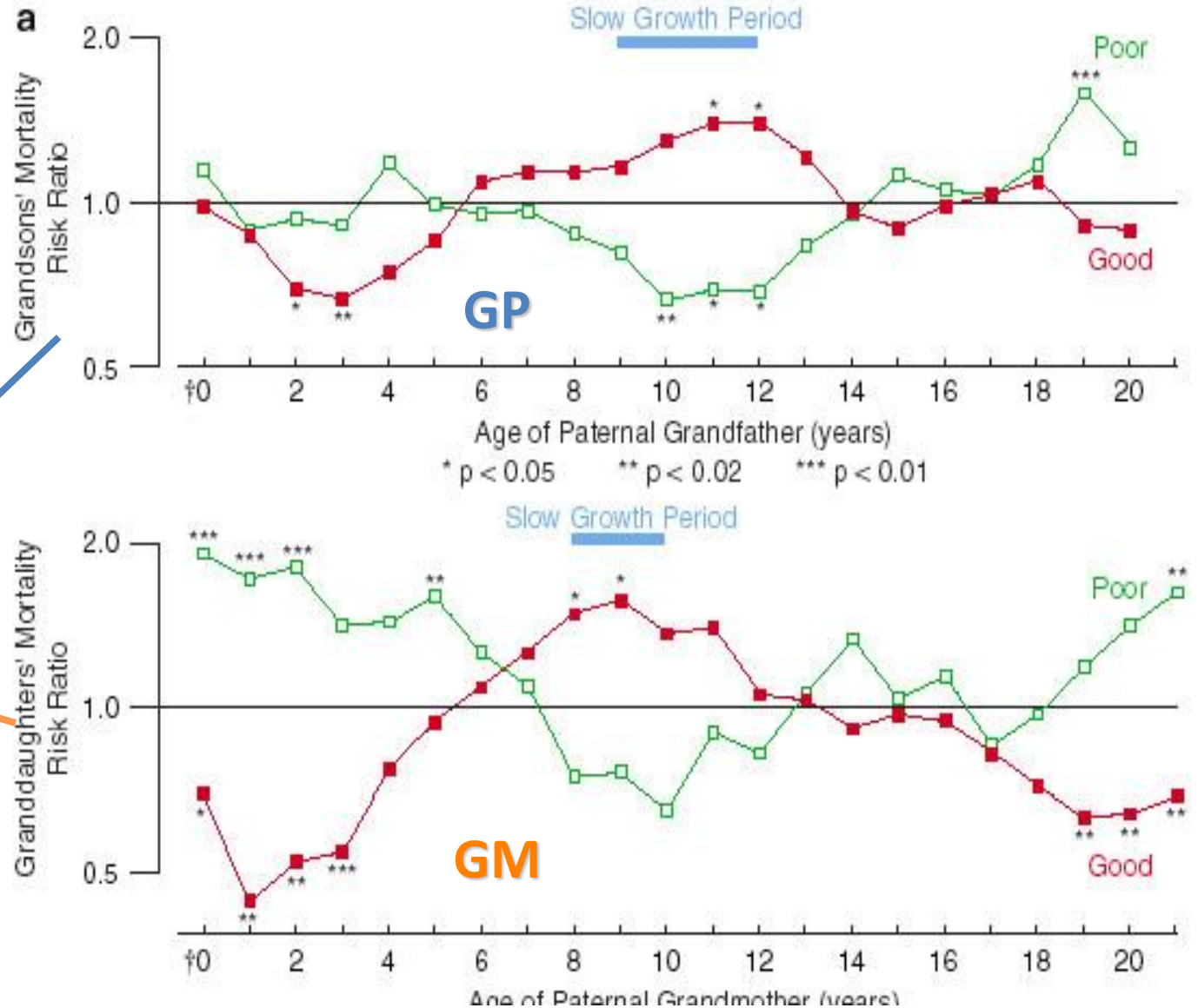
IGF2 DMR = inzulinszerű növekedési fakto 2 differenciáltan metilált régió

T2D mortalitás : csak az apai nagyszülők !

XX XY

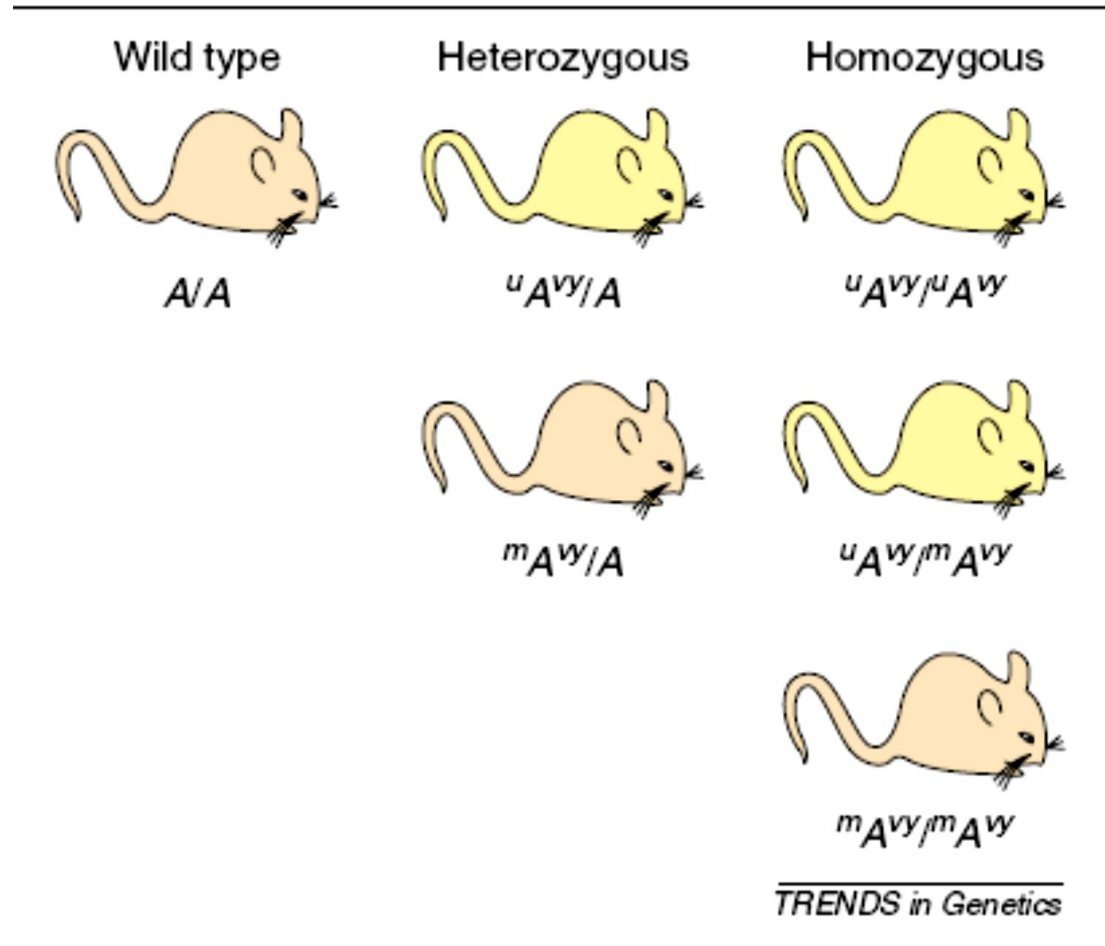


(Kaati et al 2002;
Pembrey et al, 2005)



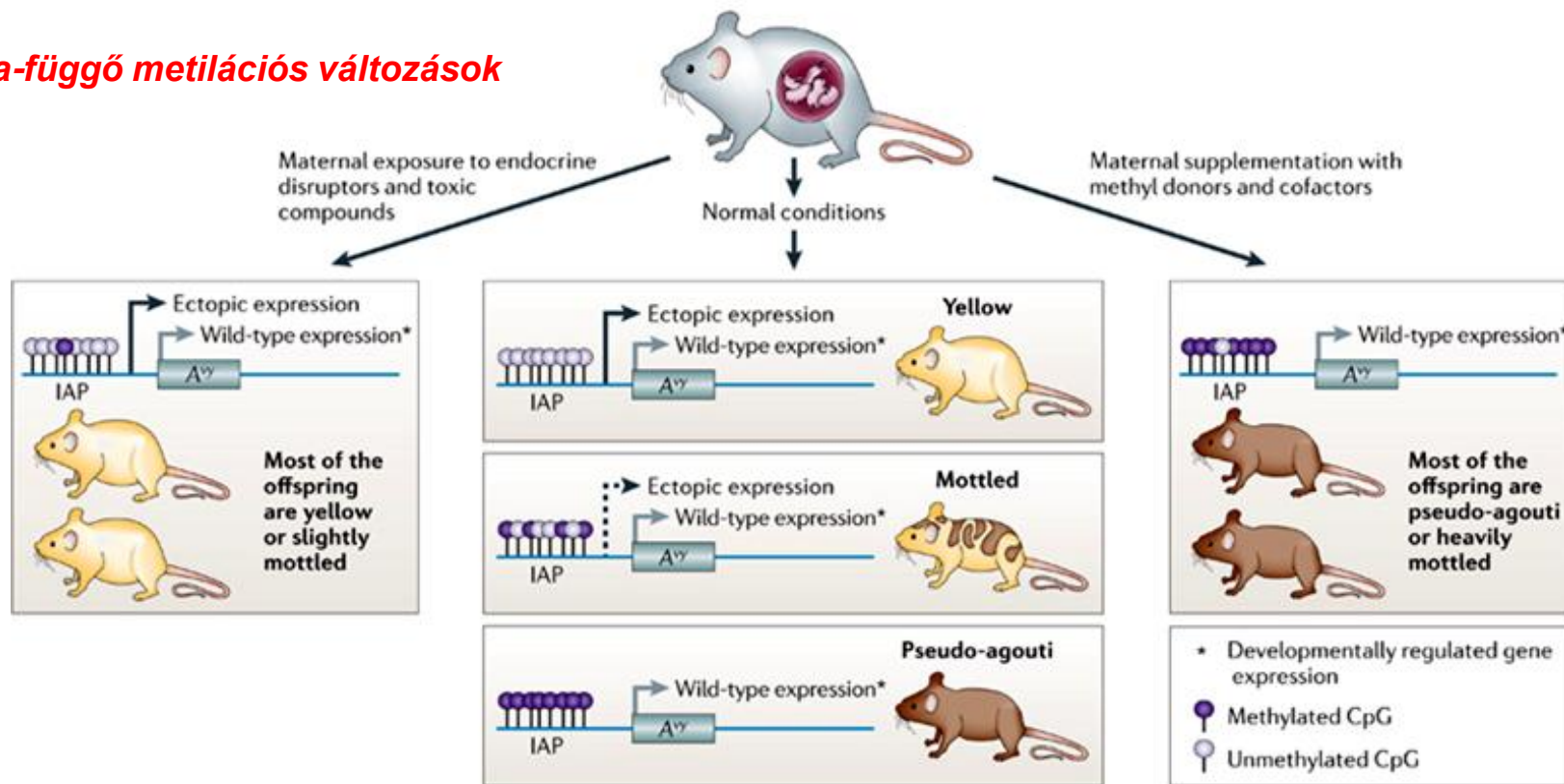
Az aguti egérmodell

Fig. 1. The epigenetic state determines the relative dominance of metastable epialleles. Wild-type mice are (A/A) at the *agouti* locus and have an agouti coat. Heterozygous (A^{vy}/A) mice are yellow if they have an unmethylated A^{vy} allele ($^uA^{vy}$), and in this case the activity of A^{vy} is dominant over A . Heterozygous mice that are agouti carry a methylated A^{vy} allele ($^mA^{vy}$), which is effectively a revertant to wild-type and is therefore no longer dominant to A . Homozygous mice with yellow coats can carry two unmethylated A^{vy} alleles ($^uA^{vy}/^uA^{vy}$) or one unmethylated and one methylated A^{vy} allele ($^uA^{vy}/^mA^{vy}$). In the latter case, the unmethylated A^{vy} allele, is dominant over the methylated A^{vy} allele. Homozygous mice with two methylated A^{vy} alleles ($^mA^{vy}/^mA^{vy}$) are agouti.



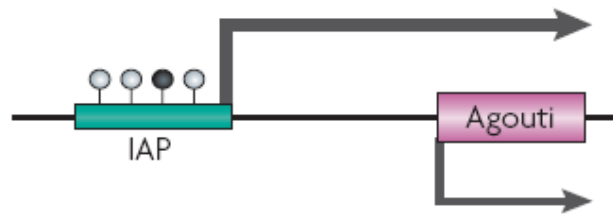
A környezet által indukált epigenetikus állati fenotípusok

Diéta-függő metilációs változások



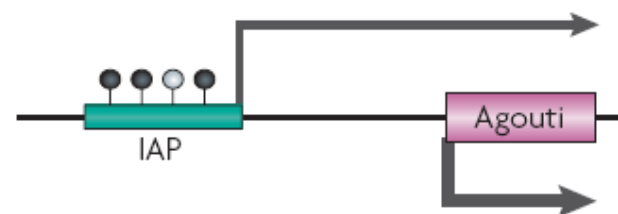
c Agouti expression

Unsupplemented mother



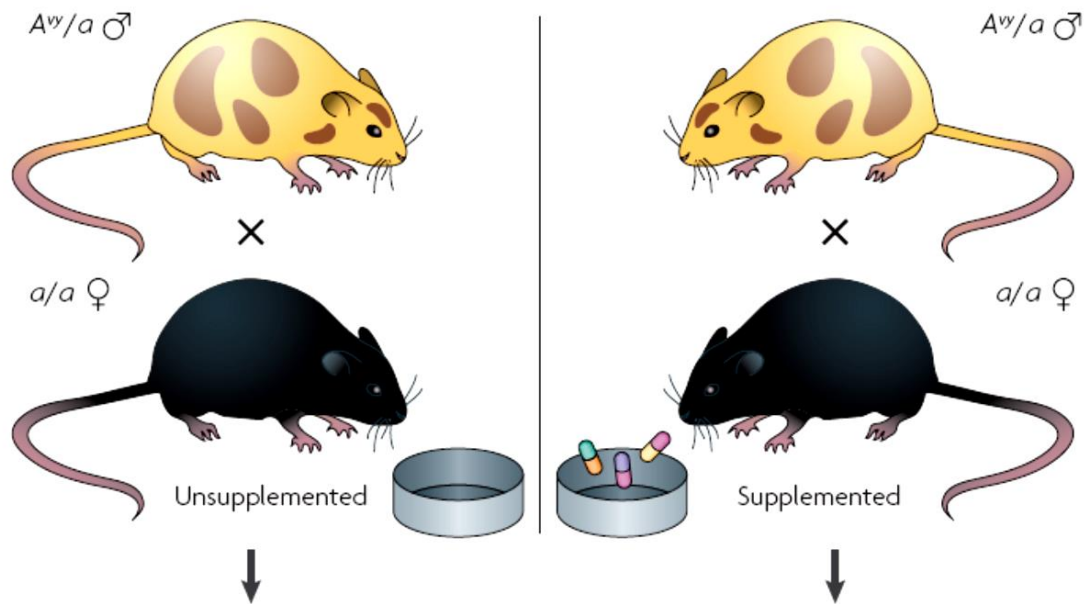
Ectopic agouti expression

Supplemented mother

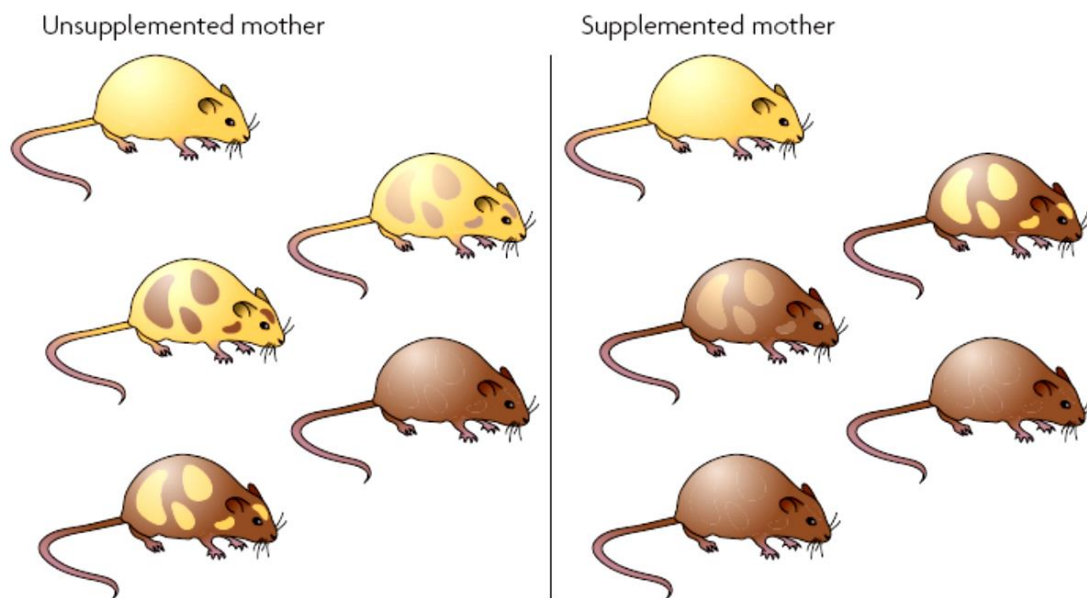


Developmental agouti expression

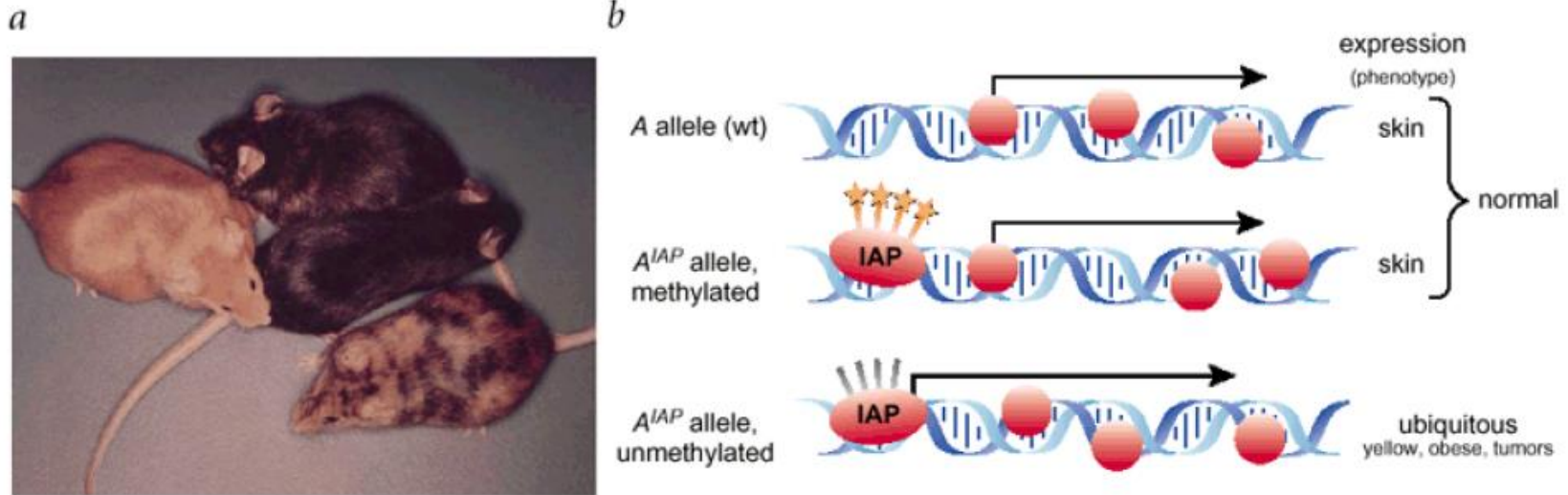
a Dietary supplementation during pregnancy



b A^y/a offspring

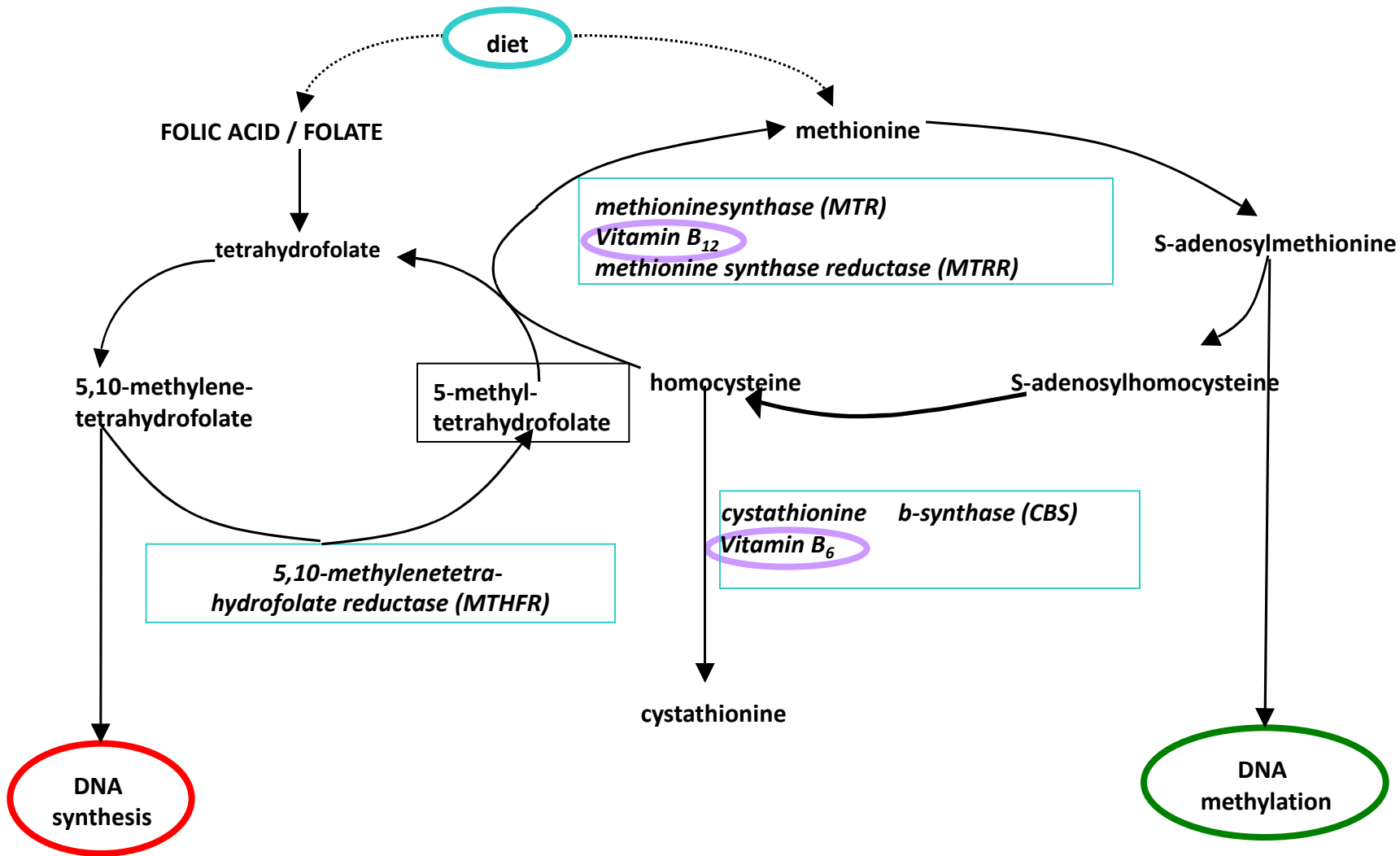


Diéta és epigenetika

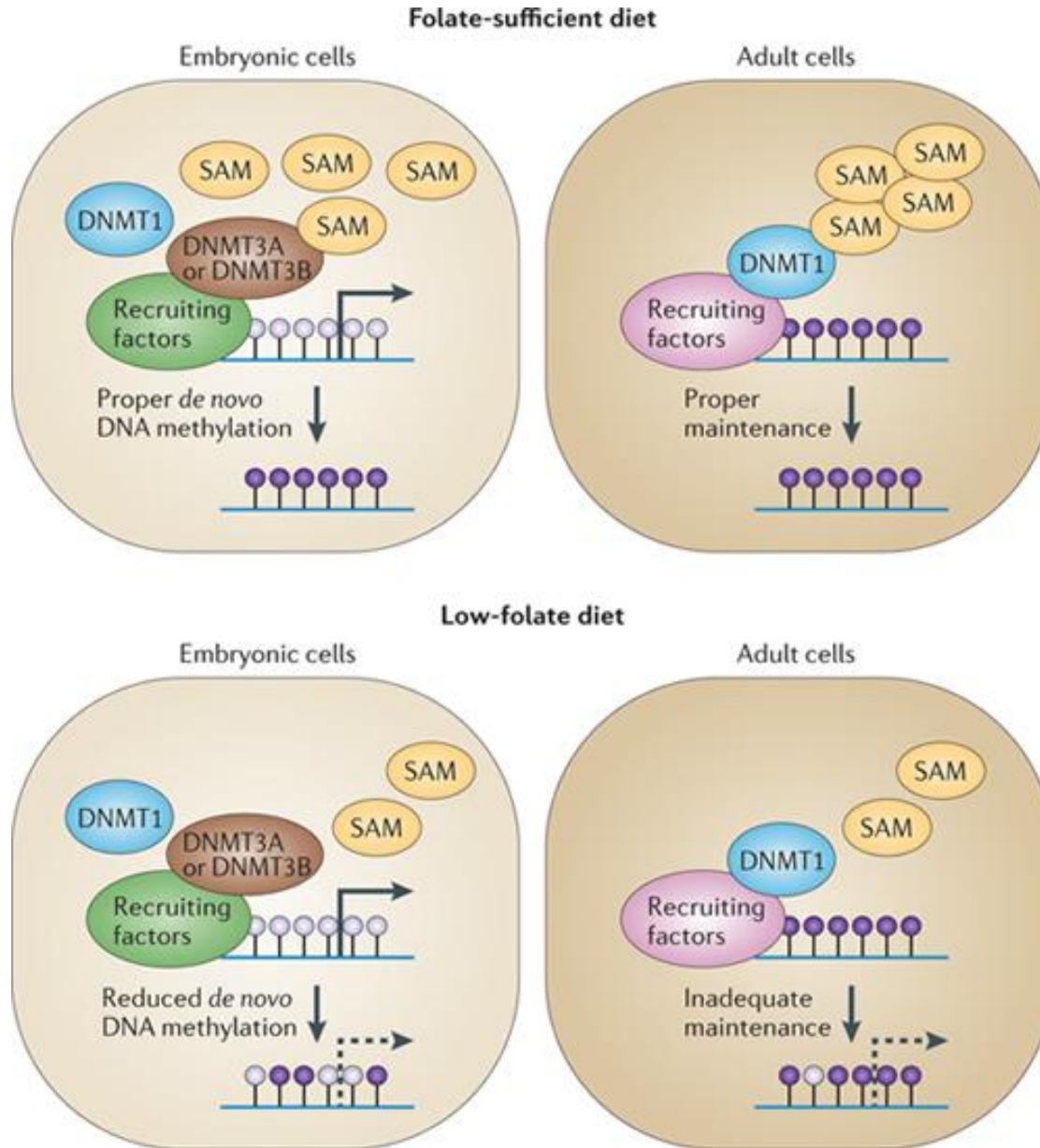


A hipometilált IAP agouti allél ektópiásan túlexpresszál, ezzel sárga szőrzetszínhez, obezitáshoz és fokozott tumor hajlamhoz vezet

A metil-donorokban gazdag étrend helyreállítja normális fenotípust!



A környezeti hatásokra való fogékonyság „kritikus ablaka”



DNMT1 = fenntartó DNS-metiltraszferáz
universal methyl donor = S-adenosylmethionine (SAM)

A metabolitok és a transzkripció kapcsolata a DNS metilációval és a poszt-transzlációs hiszton módosulásokkal

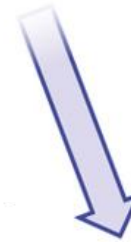
Táplálkozás és anyagcsere



Metabolitok
SAM, FAD, NAD⁺, acetyl-CoA,
β-OHB, ATP, O-GlcNAc



Az enzimaktivitás
kofaktorai vagy
modulátorai

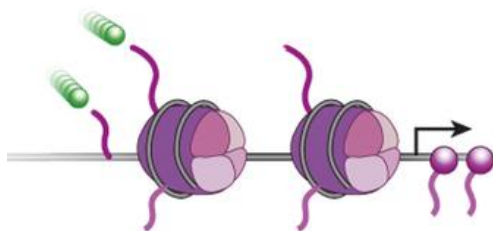


„Írók” /writers
DNMT-k, HMT-k, KAT-ok,
kinázok, OGT

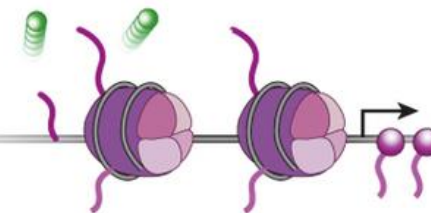
„Törlők”/erasers,
TET-ek, KDM-k, HDAC-k,
foszfatázok, OGA



Kapcsolódás

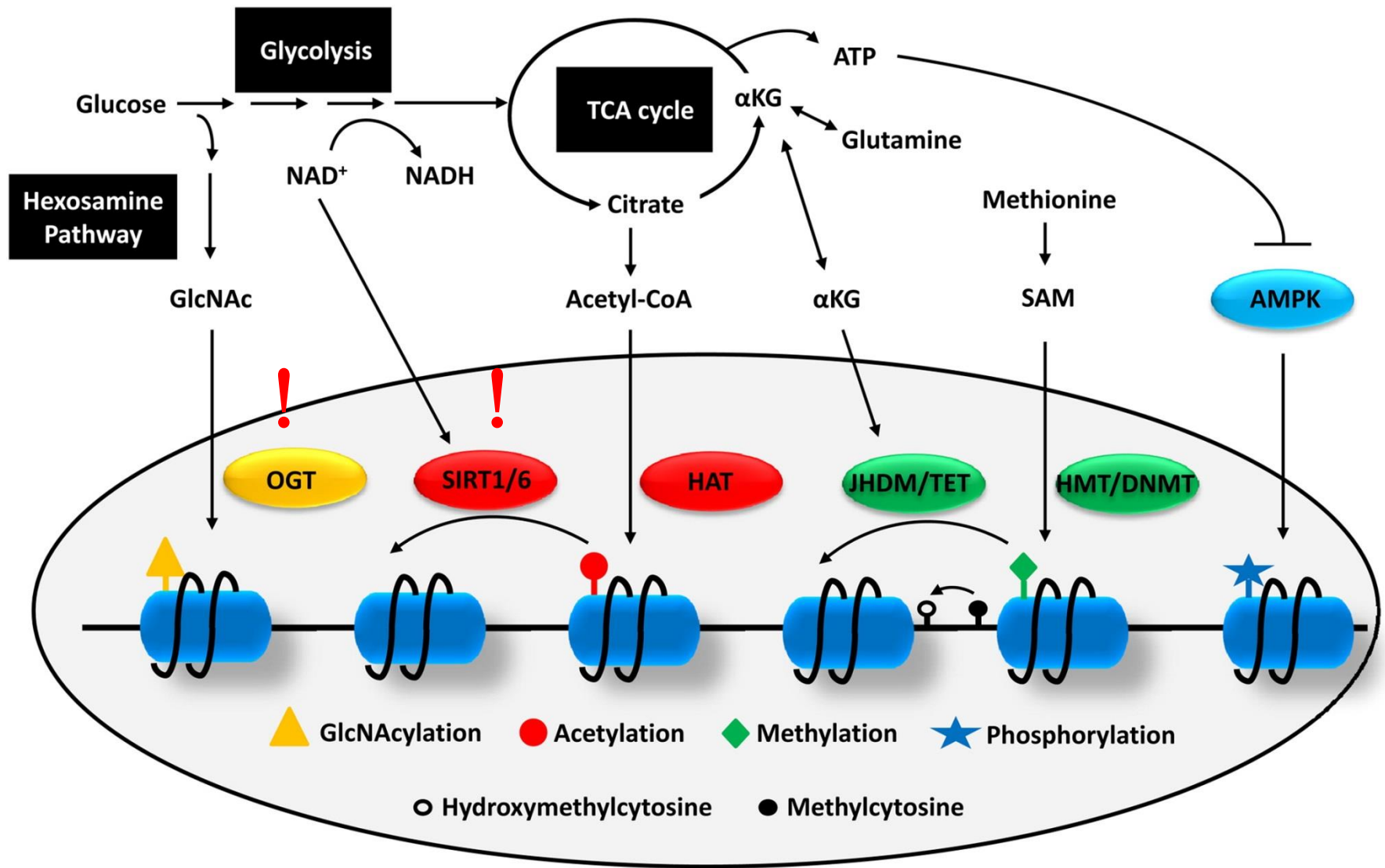


Eltávolítás



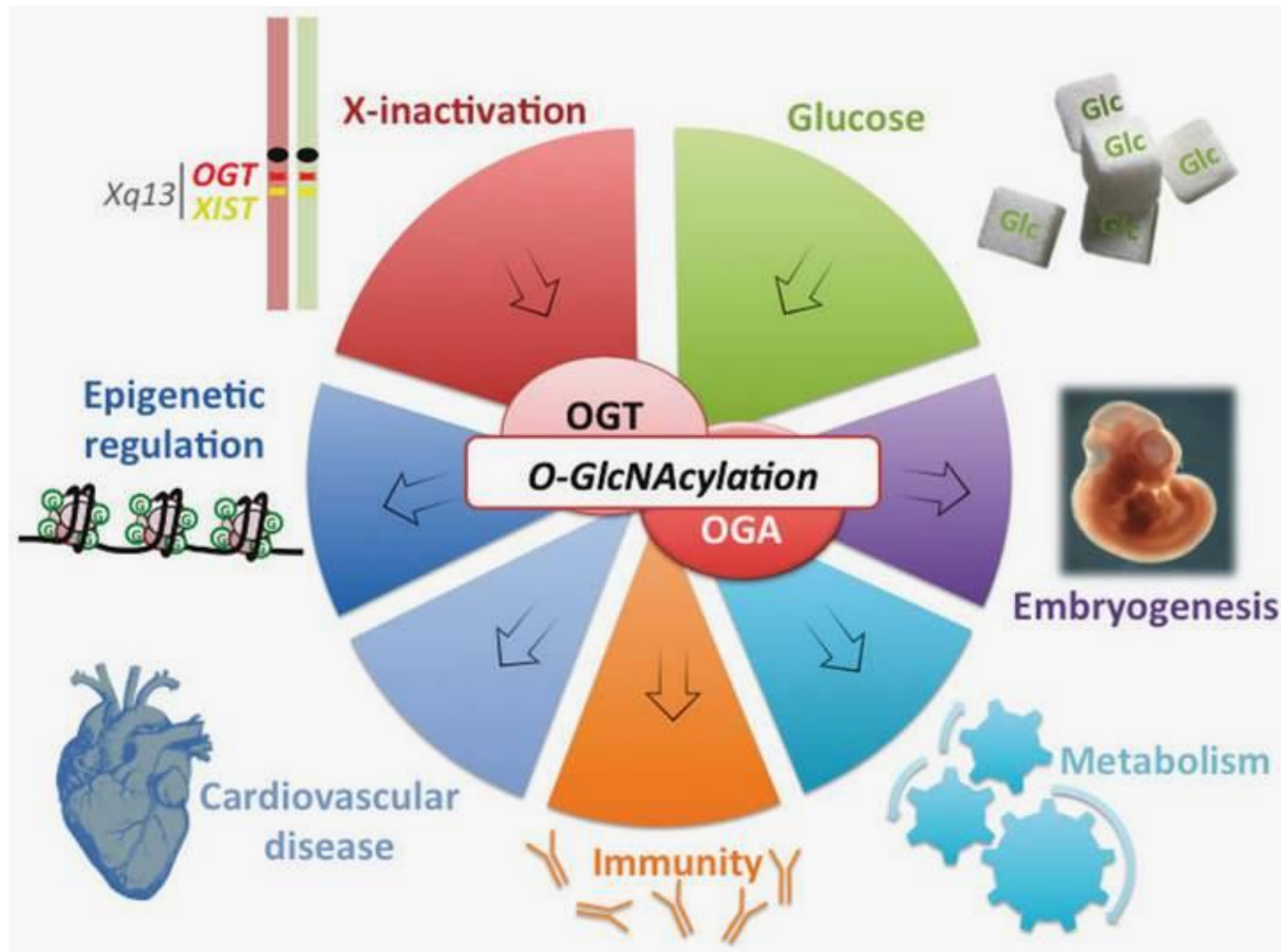
Homeosztatis transzkripció
válasz

Az anyagcsere és az epigenetika közötti pábrészéd



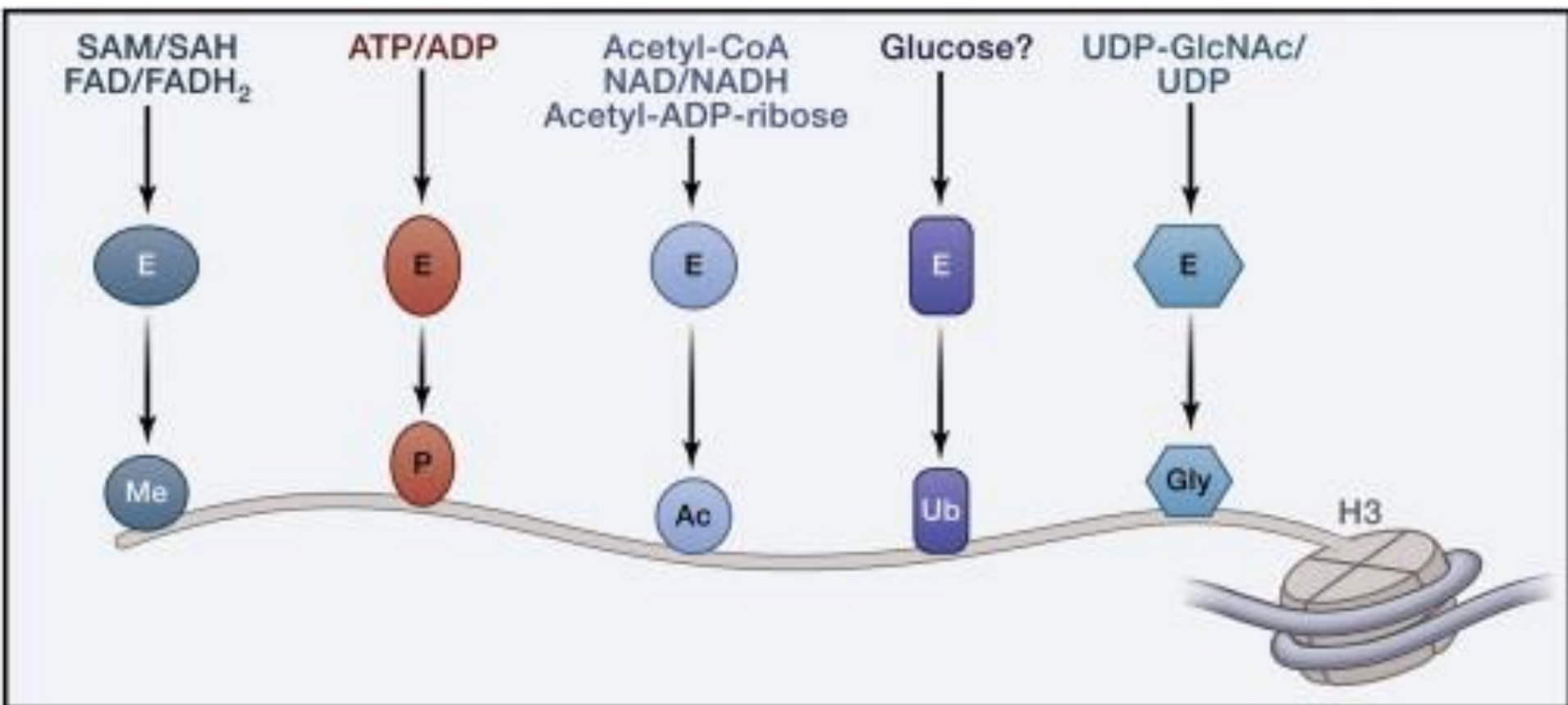
OGT = O-GlcNAc transzferáz
 SIRT1/6 = sirtuin = hiszton deacetiláz
 HAT = hiszton acetil-transzferáz
 HMT/DNMT = hiszton/DNS metil-transzferáz
 JHDM/TET = hiszton/DNS demetiláz

Az OGT egy olyan jelentős epigenetikus szabályozó, amely összekötheti az anyagcsere és a betegségre való hajlam epigenetikai szabályozását az X-kromoszómához kötött géndózissal



O-GlcNAc transzferáz (OGT) O-GlcNAc-áz (OGA),

A kromatin remodellező enzimek „érezékelik” a sejtanyagcsere változásait



Folát
Fólsav
B6 és B12 vitamin
Kolin
Betain,
Alkohol

DNS és hiszton metiláció

Étrendi összetevők

Táplálkozás és epigenézis

Kalóriadús diéta



Alacsony NAD⁺/NADH arány



SIRT1 (hiszton deacetiláz) gátlás
Acetilált hiszton (H4K16 és H3K9)

Aktív transzkripció

Kalória megvonás



Magas NAD⁺/NADH arány
+ Resveratrol (fenolok)?

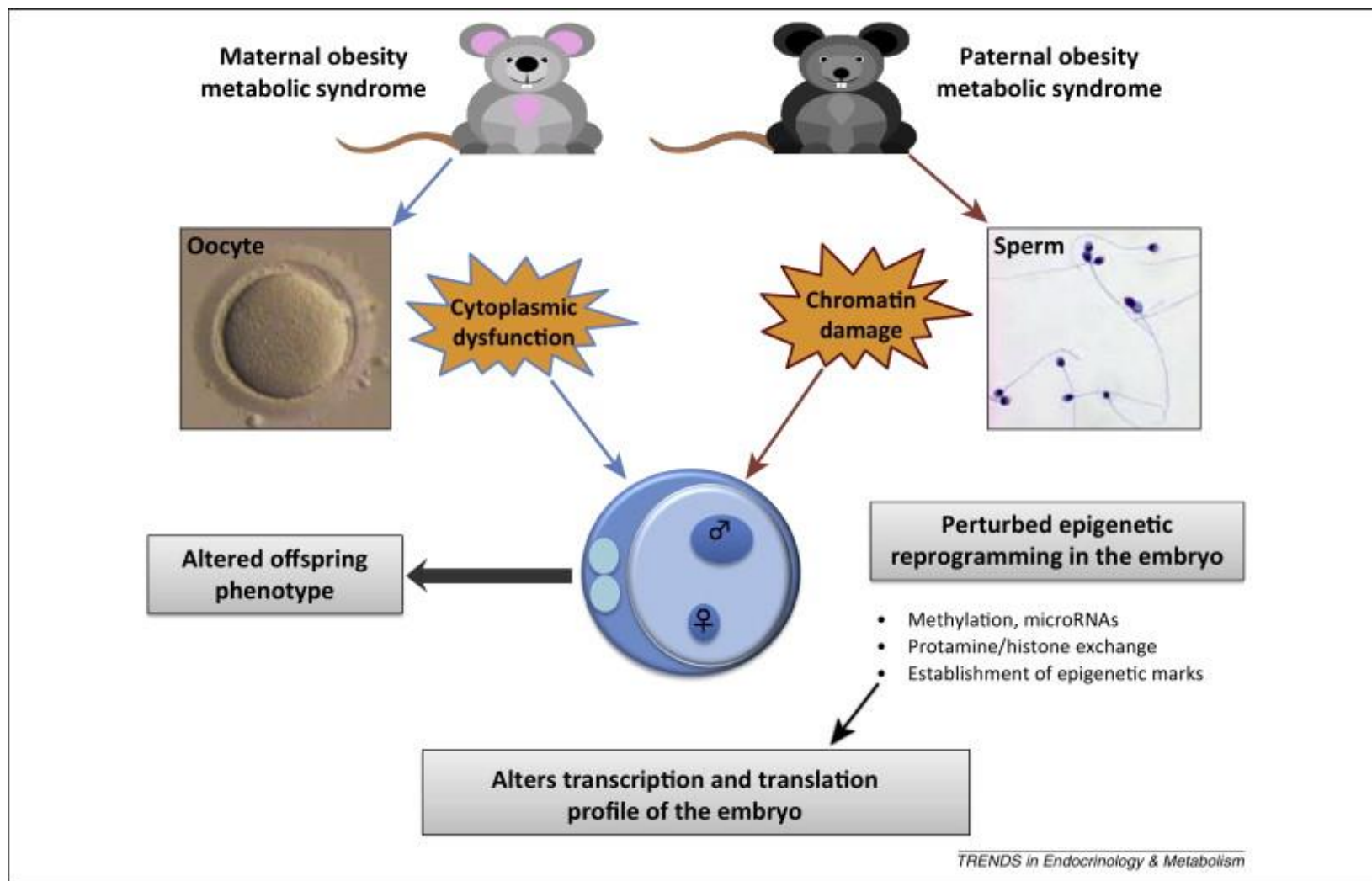


Aktív SIRT1
Gátolt transzkripció
Anyagcserével kapcsolatos
fenotípusok

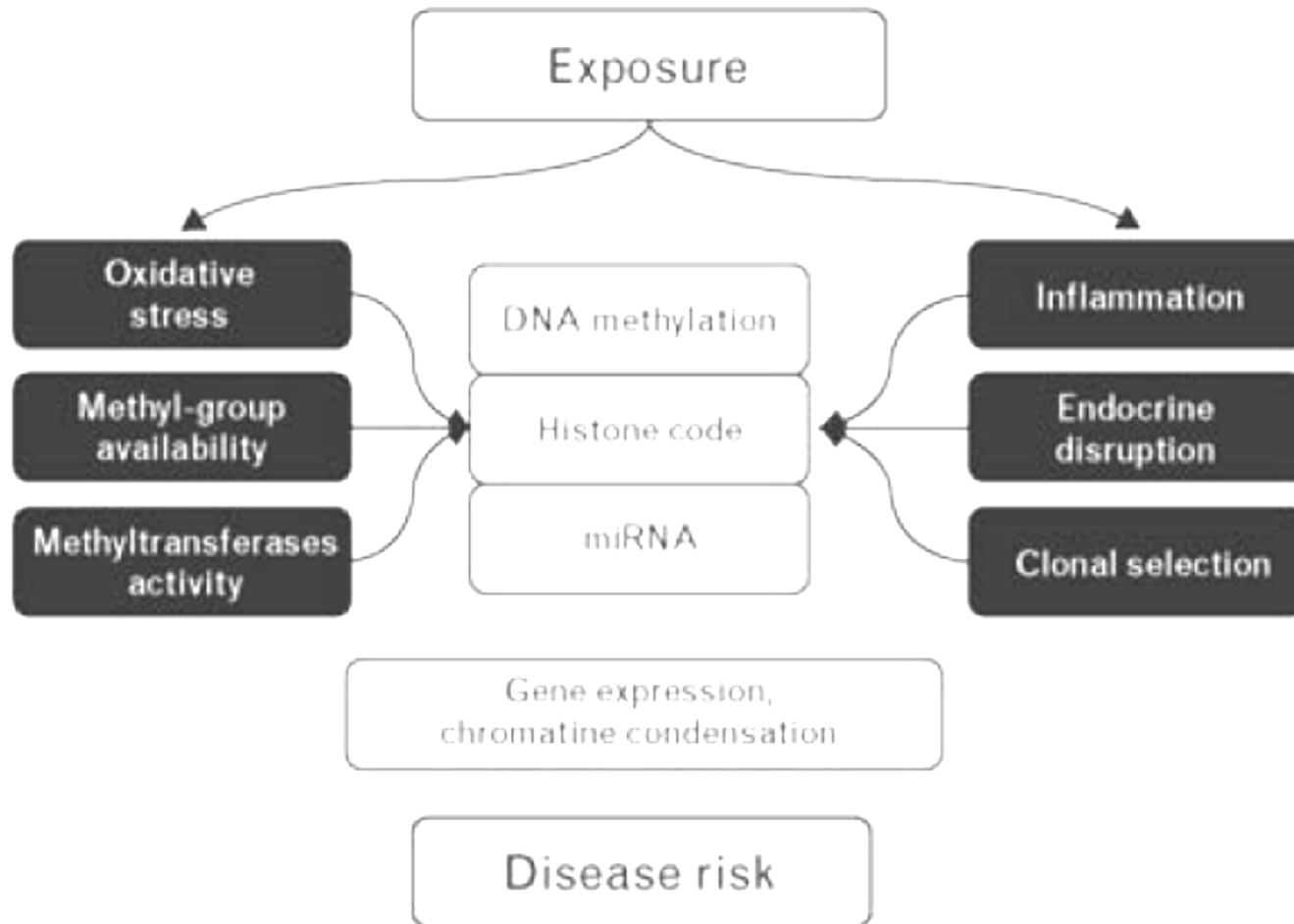
A táplálkozás epigenetikai szerepe fiziológiás és patológiás folyamatokban

	Nutrient or diet	Epigenetic mechanism	References
Embryonic development	Folate	DNA methylation, imprinting	(8,9)
	Choline	DNA methylation	(13)
	Protein restriction	DNA methylation, histone modifications	(19,20)
Stem cell	Alcohol	DNA methylation	(25)
	Butyrate	Histone acetylation, DNA methylation	(45)
Aging	Retinoic acid	PRC	(64)
	Folate	DNA methylation	(6,7)
Immune function	Calorie restriction	Histone acetylation	(36,37)
	Folate	DNA methylation	(7)
Cancer	Methyl-deficient diet	Histone modification, microRNA	(51,67)
	Genistein	DNA methylation, microRNA	(16,18,72)
	(-)-Epigallocatechin-3-gallate	DNA methylation, PRC	(14,65)
	Curcumin	microRNA	(73,74)
Obesity, insulin resistance	High-fat diet	DNA methylation, microRNA	(24,70)
	Methyl-deficient diet	DNA methylation	(9)
Inflammation	Curcumin	Histone acetylation	(47)
	Resveratrol	Histone acetylation	(40,41)
	AdoMet	Histone methylation	(48)
	Methyl-deficient diet	microRNA	(68)
Neurocognition	Choline	DNA methylation, histone methylation	(13,50)

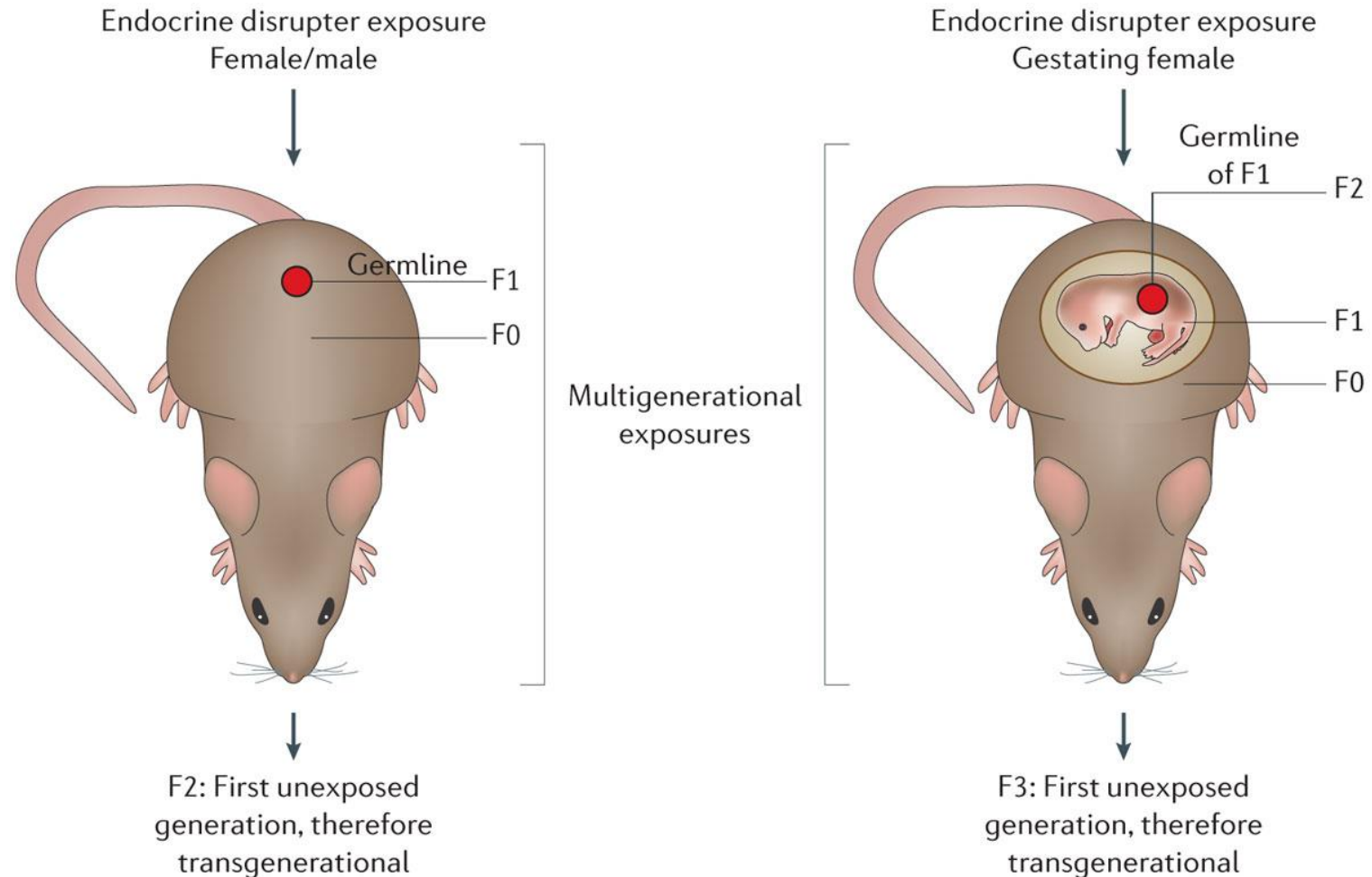
Az utód fenotípusának egyedfejlődés alatti átprogramozása szülői elhízás/metabolikus szindróma hatására



Environmental epigenetics



Endokrin-károsító vegyületek (endocrine disruptor chemicals =EDC) indukálta transzgenerációs epigenetikai öröklődés



Gestating mother exposed to an endocrine disruptor (sex-determination period)

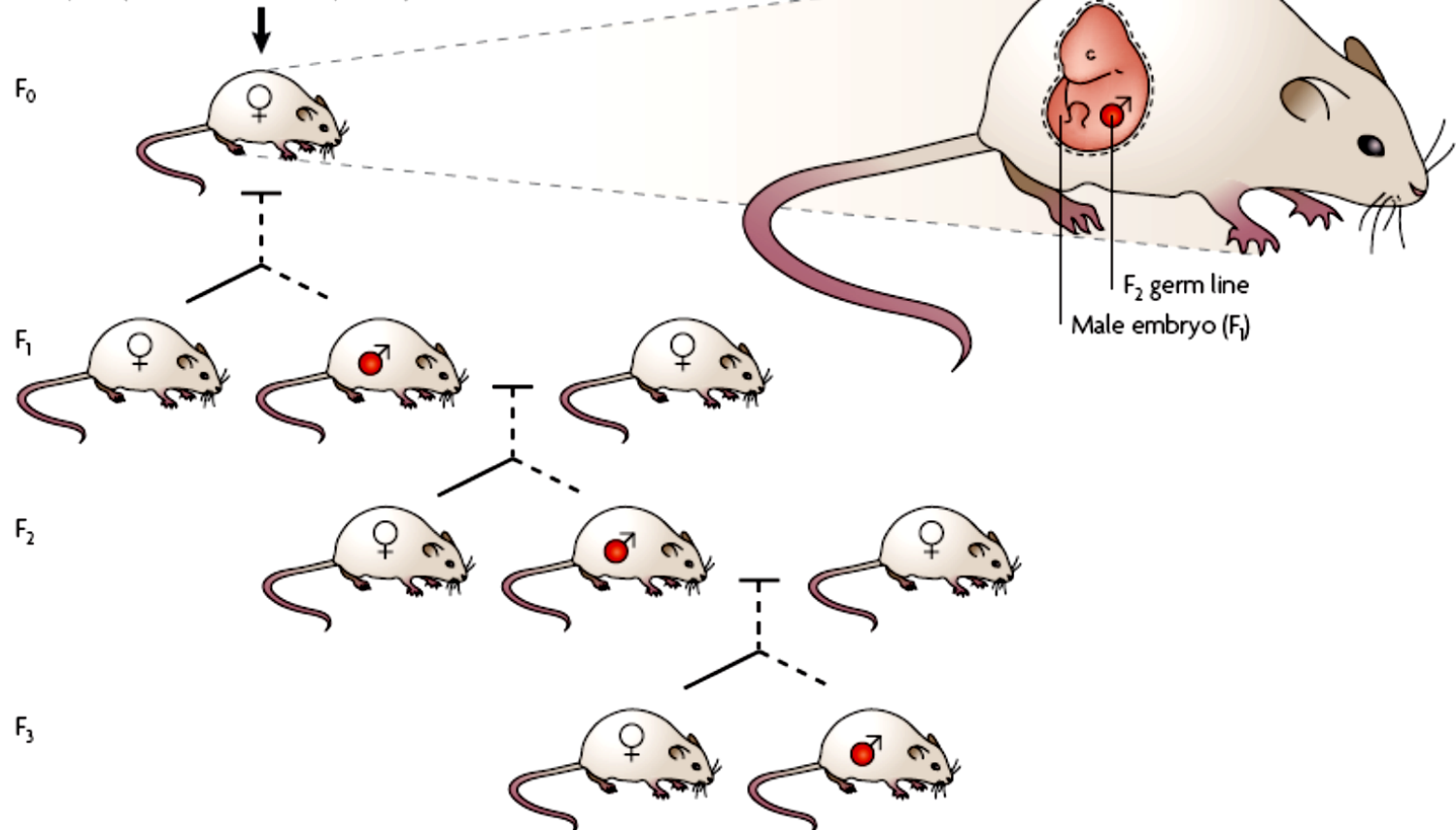
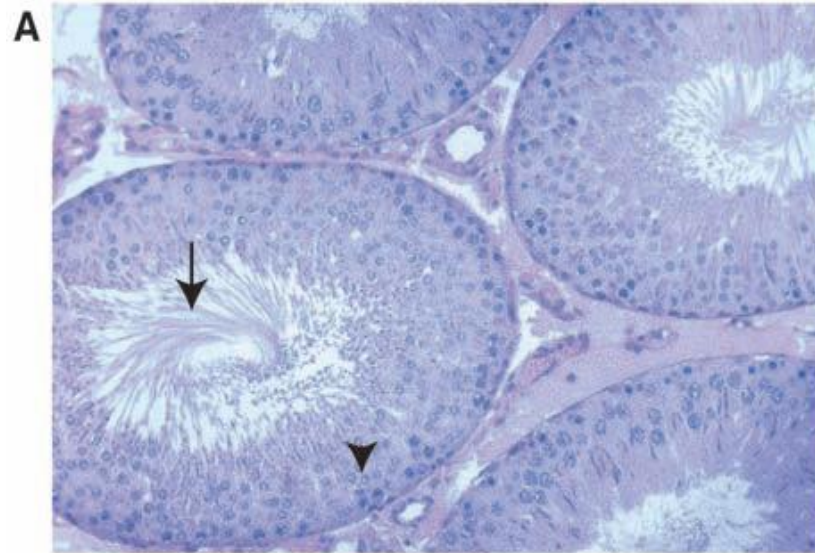


Figure 5 | **Germline transmission of epigenetically regulated transgenerational phenotypes.** In a gestating mother, there is multiple-generation exposure of the F₀ female, the F₁ embryo and the F₂ generation germ line to environmental factors. The transgenerational transmission of disease phenotypes through the male germ line (labelled red) is indicated. Both male and female offspring develop disease, but the transgenerational phenotype is transmitted only paternally after exposure to vinclozolin⁹⁶.

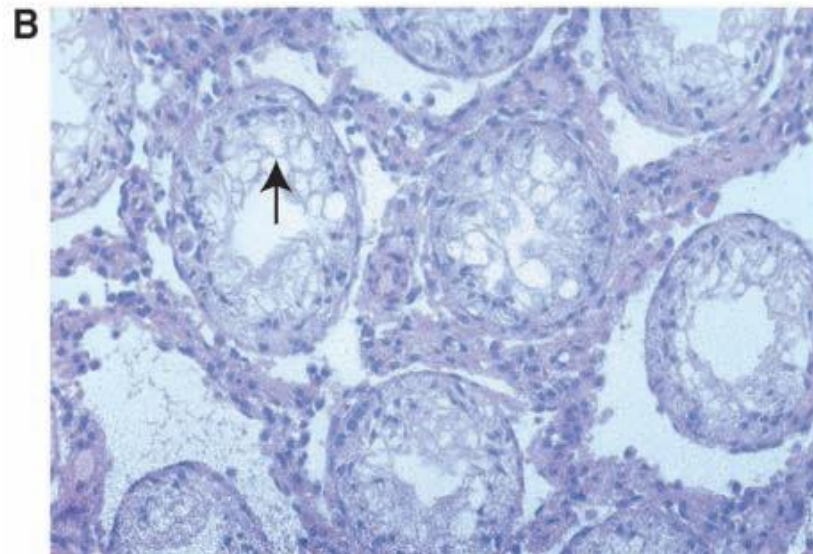
Vinclozolin kezelt F0 terhes anyák hím utódainak **transzgenerációs** fenotípusa

Kontroll



A herecsatornák
szöveti képe

F3 generáció



Férfi ágon, 4 generáción át érvényesülő hatások

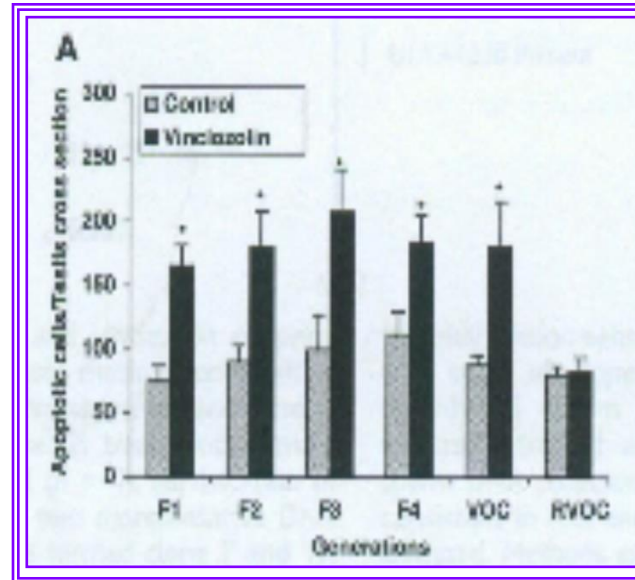
„Endocrine disruptor”-ok
& fertilitás:

Apoptózis

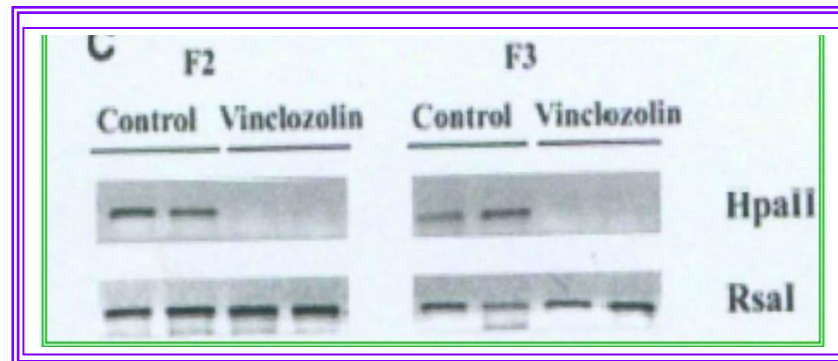
Spermium

- szám

- mozgékonyág



Metiláció :
25 szekvencia



Vinclozolin = anti-androgén

(Anway et al Science 2005)

DES= diethyl-stilböstrol katasztrófa

1945-1971

Medscape®

www.medscape.com

"Really?"

Yes

desPLEX®

to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
PREMATURE LABOR

*recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies . . .*

96 per cent live delivery with **desPLEX**

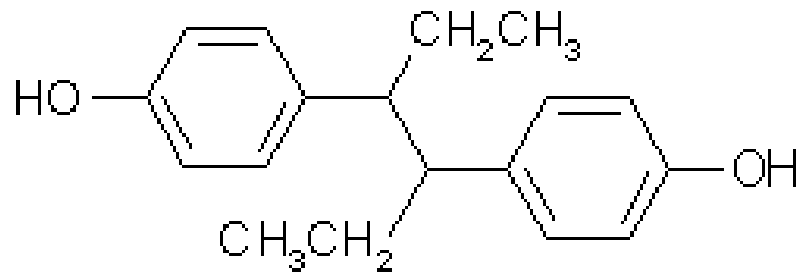
in one series of 1200 patients¹—

— bigger and stronger babies, too.^{2,3}

No gastric or other side effects with **desPLEX**

— in either high or low dosage^{1,4,5}



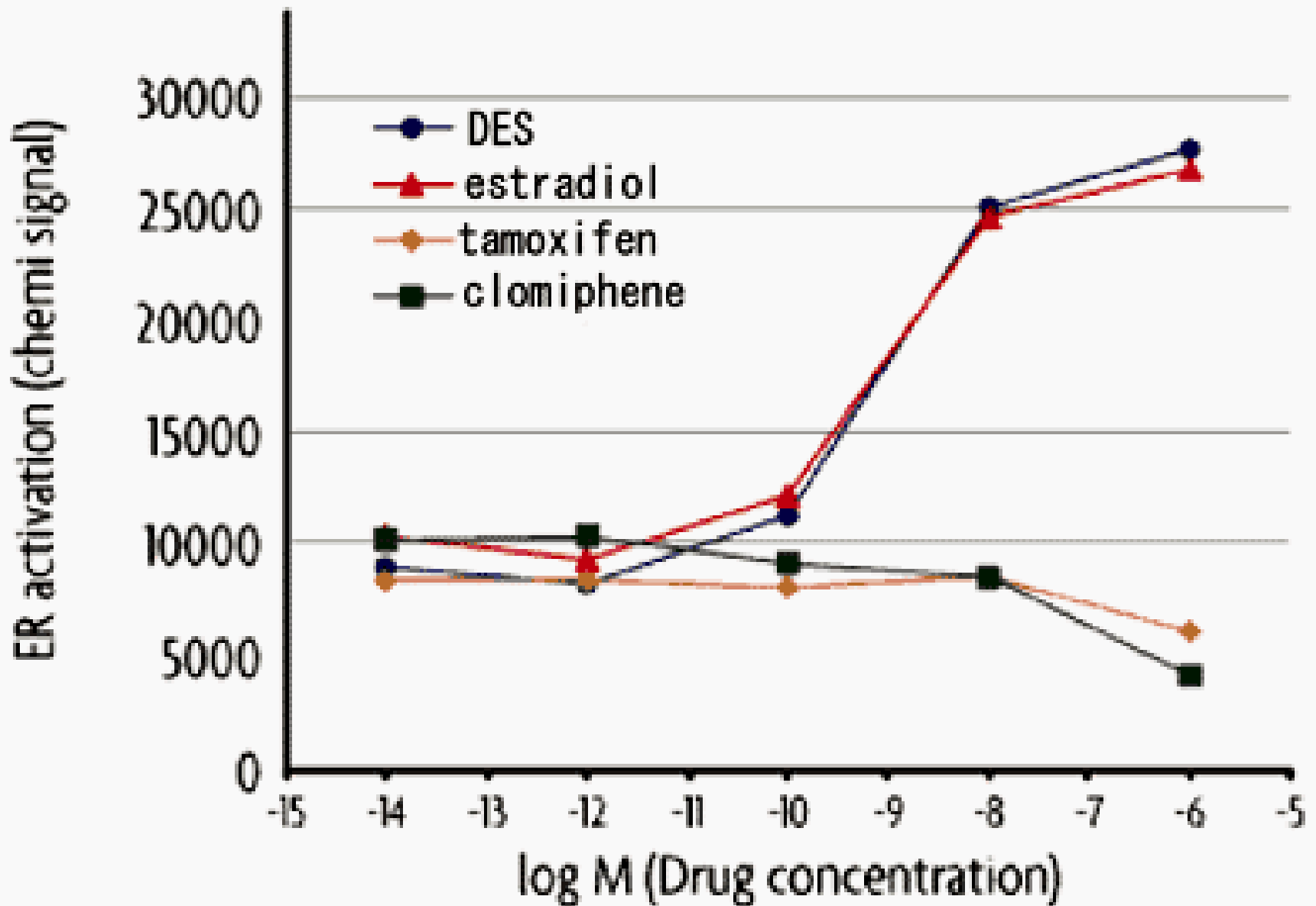


4,4'-(1,2-diethyl-1,2,ethene-diyl)bisphenol
diethylstilbestrol
DES

HO

17- β -Estradiol

Ösztrogénreceptor aktiváció ösztrogénnel, -analóggal, és anti-ösztrogénekkal való kezelés után



Az anyai DES kezelés következményei a lány utódokban

1. Hüvelyrák vagy méhnyakrák (adenocarcinoma)
2. A méh és a hüvely fejlődési rendellenességei, amelyek:
 - Sterilitáshoz (meddőség)
 - Spontán vetéléshez
 - Koraszüléshez
 - Halva születéshez
 - Méhen kívüli terhességhez vezethetnek

DES és az emlőtumor

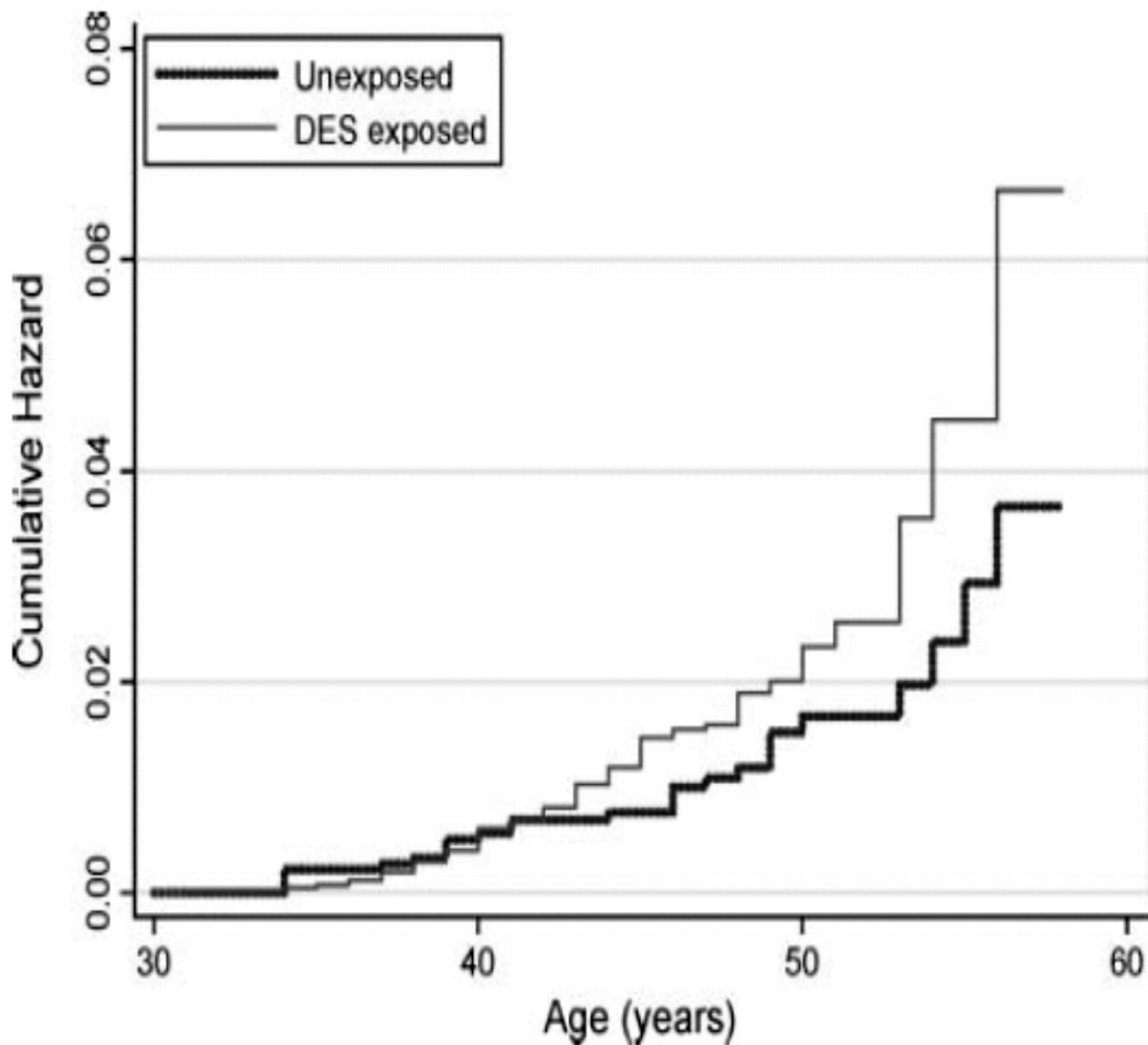
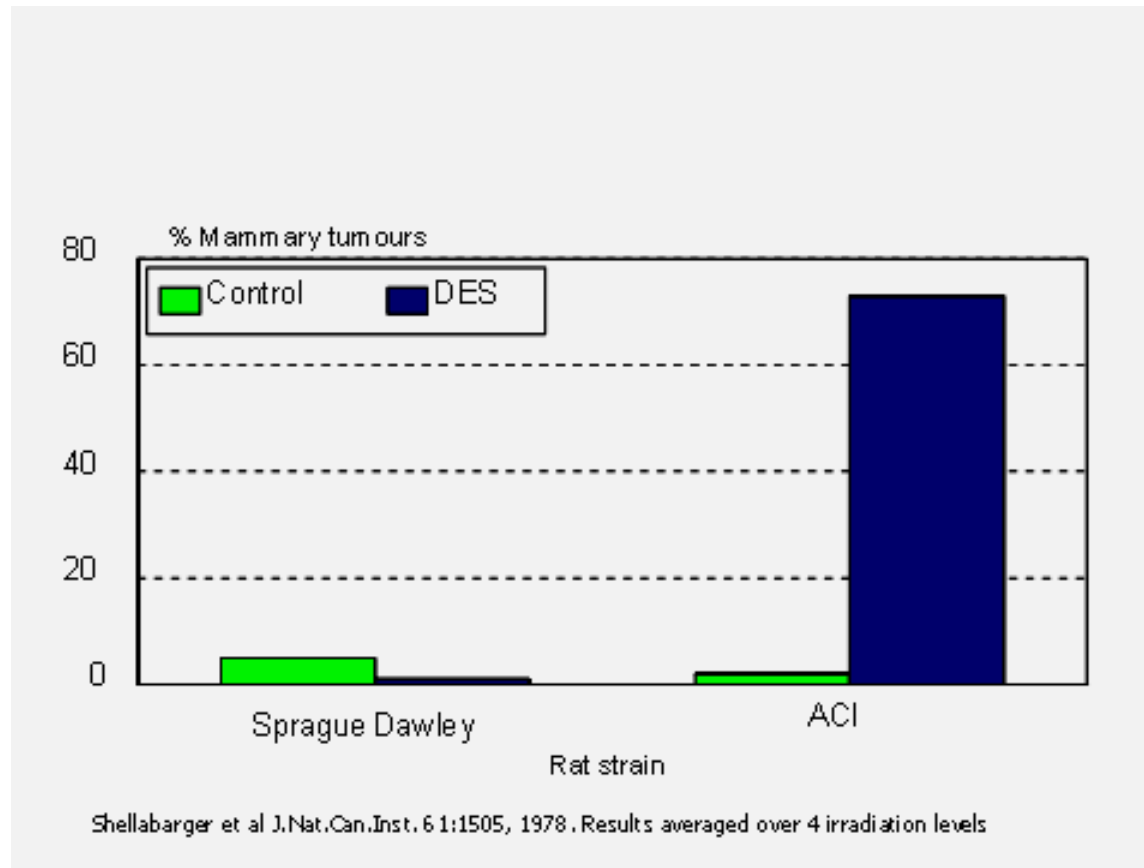


Figure 1. Cumulative hazard plots for prenatal DES exposure in relation to risk of breast cancer.

DES és az emlőtumor

A genetikai háttér szerepe



A különböző élőlények, illetve egyazon faj különböző alfajai/fajtái/törzsei **eltérő érzékenyséűek**

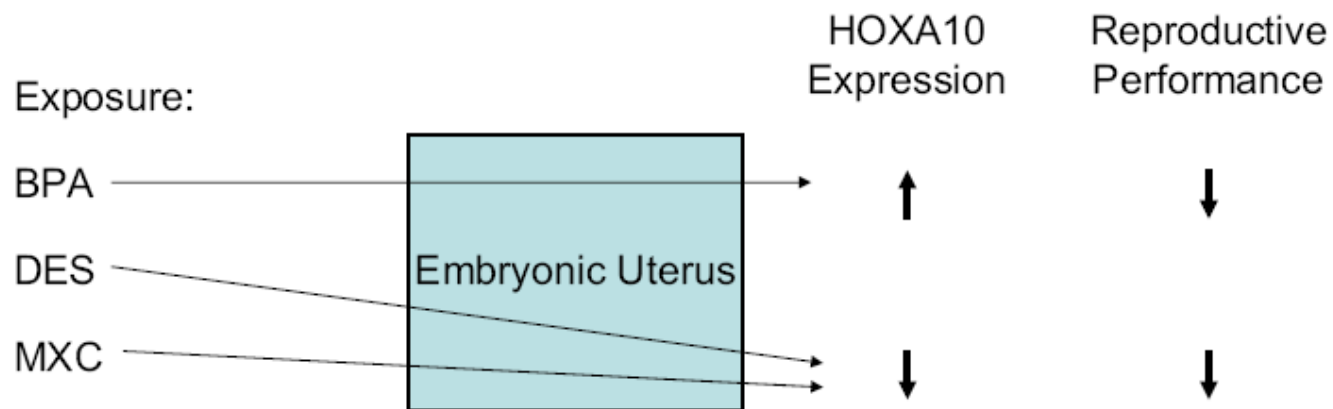
EDC-k által az egyedfejlődés során átprogramozott gének

Gene	Tissue or organ	Exposure	Reprogrammed phenotype	Refs
HOXA10	Uterus	BPA	Hypomethylation and constitutive expression	39,41
		DES	Hypermethylation and reduced expression	
PDE4D4	Prostate	BPA	Elevated expression	40
LTF	Uterus	DES	Elevated expression	33,37
FOS	Uterus	DES	Elevated expression	37,38
HMG5	Uterus	DES or genistein	Elevated expression	32
S100G	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43
GRIA2	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43
GDF10	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43
MMP3	Uterus	DES	Hyper-responsiveness to oestrogen	42,43

BPA, bisphenol A; DES, diethylstilbestrol; *GDF10*, growth differentiation factor 10; *GRIA2*, glutamate receptor ionotropic AMPA2; *HMG5*, high-mobility group nucleosome-binding domain 5; *HOXA10*, homeobox A10; *LTF*, lactotransferrin; *MMP3*, matrix metalloproteinase 3; *PDE4D4*, phosphodiesterase 4D variant 4; *S100G*, S100 calcium-binding protein G.

FIGURE 1

Exposure to various xenoestrogens alters HOXA10 gene expression in the developing reproductive tract. These exposures lead to permanent alteration of gene expression in the adult. BPA, bisphenol A; DES, diethylstilbestrol; MXC, methoxychlor.



Taylor. Endocrine disruption of uterine HOX genes. Fertil Steril 2008.

Table 1 Effects of environmental chemicals on DNA methylation

Exposure	↑/↓*	Genes	Type	Tissue	References
Arsenic	↓	Global	Rat	Liver	Zhao <i>et al.</i> [19]
	↑	<i>p53</i>	<i>In vitro</i>	A549 cells	Mass and Wang [20]
	↑↓	Multiple genes	<i>In vitro</i>	Human kidney cells	Zhong and Mass [21]
	↑	<i>p16, p53</i>	Human	PBL	Chanda <i>et al.</i> [22]
	↑	Global	Human	PBL	Pilsner <i>et al.</i> [23,24]
Cadmium	↑	<i>p16</i>	Human	PBL	Zhang <i>et al.</i> [25]
	↓	Global	<i>In vitro</i>	Rat liver cells	Takiguchi <i>et al.</i> [26]
Nickel	↑	<i>ATF-1, HIF-1, Rb</i>	<i>In vitro</i>	G12 cell line	Lee <i>et al.</i> [27]
	↑	<i>p16</i>	Mouse	Histiocytomas	Govindarajan <i>et al.</i> [28]
Chromium	↑	<i>p16</i>	Human	Lung	Kondo <i>et al.</i> [29]
Methylmercury	↑	<i>BDNF</i>	Mouse	Hippocampus	Onishchenko <i>et al.</i> [30]
TCE, DCA, TCA	↑	<i>c-jun, c-myc</i>	Mouse	Liver	Tao <i>et al.</i> [31]
Air pollution	↓	Global (<i>Alu, LINE-1</i>)	Human	Buffy coat	Tarantini <i>et al.</i> [32]
	↓	<i>iNOS</i>			
Benzene	↓	Global (<i>Alu, LINE-1</i>)	Human	Blood	Bollati <i>et al.</i> [33]
	↑	<i>p15</i>			
	↓	<i>MAGE</i>			
Vinclozolin	↑	Gene-specific	Rat	Testis	Anway <i>et al.</i> [34]
DES	↓	Global	Mouse	Uterus	Li <i>et al.</i> [35]
BPA	↓	Agouti gene, <i>CabpIAP</i>	Mouse	Embryo	Dolinoy <i>et al.</i> [36]
POPs	↓	<i>Alu, LINE</i>	Human	Blood	Rusiecki <i>et al.</i> [37]

ATF-1, activating transcription factor 1; *BDNF*, brain-derived neurotrophic factor; BPA, bisphenol A; DCA, dichloroacetic acid; DES, diethylstilbestrol; *HIF-1*, hypoxia-inducible factor-1; *LINE-1*, long interspersed nuclear element-1; *MAGE*, melanoma antigen-1; PBL, peripheral blood leukocyte; *Rb*, retinoblastoma; TCE, trichloroethylene.

* Increase (↑) or decrease (↓) in DNA methylation.

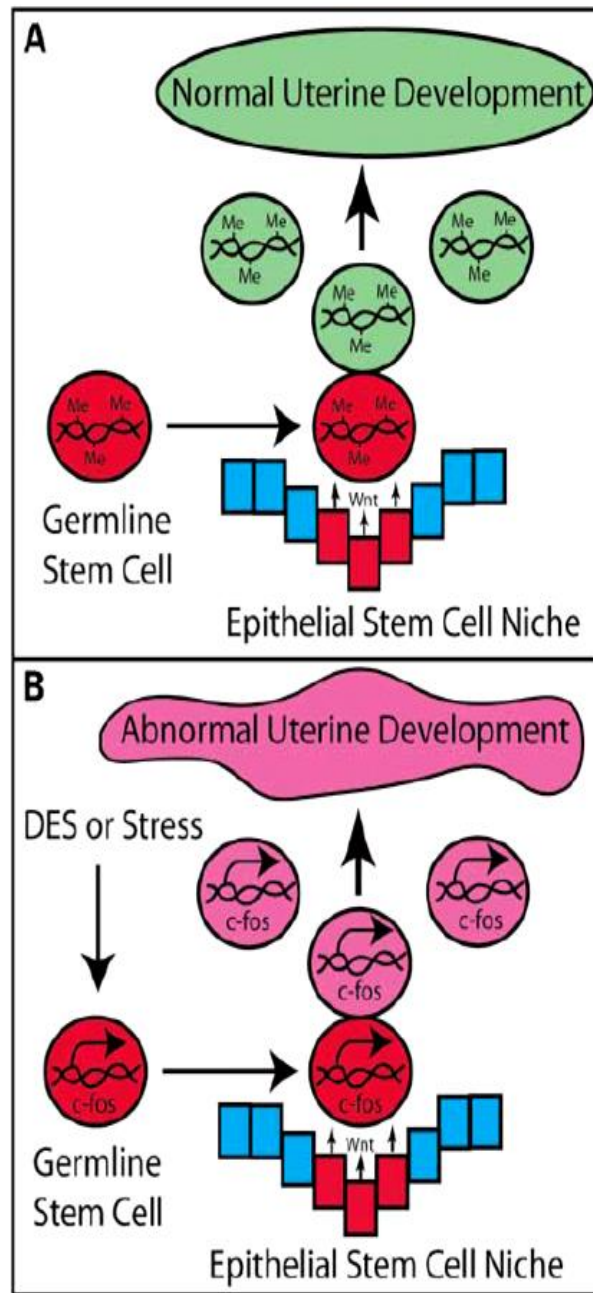
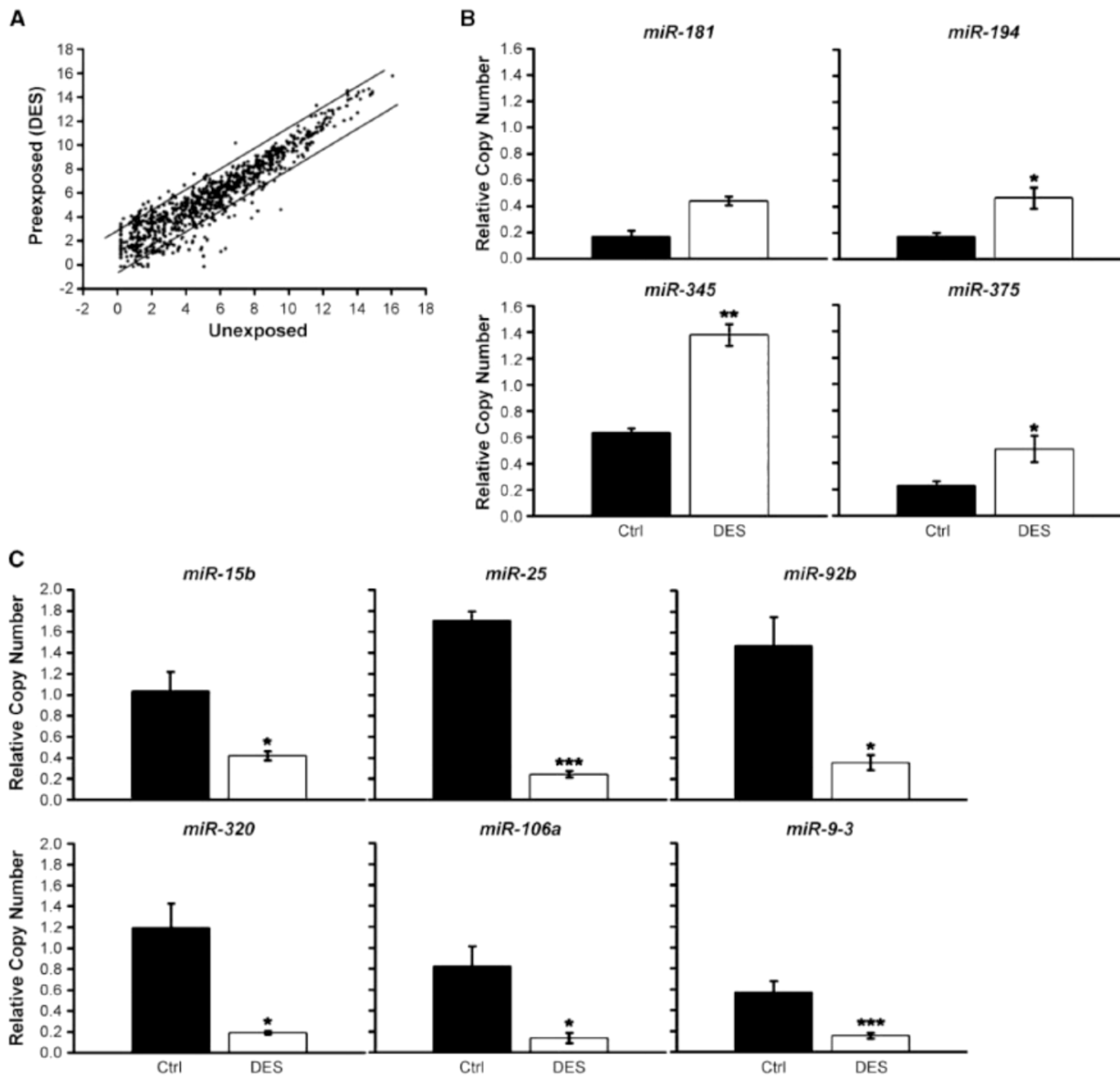


Figure 3. Model for trans-generational inheritance of DES-induced susceptibility to uterine cancer. Methylated CpG sites in the DNA are indicated (Me).

MikroRNS expresszió változások DES kezelés hatására



4 endokrin károsító vegyület transzgenerációs epigenetikai hatása

EDC	Epigenetic effects	Transgenerational effects
<i>Vinclozolin</i>		
Mice	<p>DNA methylation males (sperm):³⁴ ↓ H19 and Gtl2 and ↑ Peg1, Snrpn and Peg3 (F1) ↓ Maternally and paternally imprinted genes (F3)</p> <p>DNA methylation in females (various tissues):³⁴ ↑ H19 in tail; ↓ Peg1, Snrpn and Peg3 (F1–F3)</p>	<p>Motile sperm concentrations:³⁴ 56% of controls in F1; 90% of controls in F2; 100% of controls in F3</p>
Rats	<p>↔ DNA methylation of LPLase gene I in sperm (FOs) or testes (F1 and F2)⁴⁰ ↓ Dnmt3A (F1 and F2) and Dnmt1, Dnmt3L and Ehmt1 (F1–F3) gene expression in testes (E 16)³⁷ DNA methylation altered in the testes (PND 6);³³ F2 and F3 males have altered methylation in sperm³³ Transcriptome altered in hippocampus and amygdala of F3 males (12 months) and females (15 months),⁴³ and testes (E 16)³⁶</p>	<p>↔ Spermatogenesis, fertility (FO–F2) or organ weights (F1 and F2 at 13 weeks)⁴⁰ ↔ Sexual development or sperm evaluations in F1 or F3⁴¹ ↓ Testes and caudal epididymidis weight; ↔ sperm evaluations in F2⁴¹ ↓ Apoptosis of germ cells F1 and F2 (low dose), F1 and F3 (high dose)⁴¹ ↑ Apoptosis in all control animals relative to vinclozolin⁴¹ ↑ Spermatogenic apoptosis^{33,35,37} ↓ Sperm motility and sperm concentrations in F1–F3 (PND 60–150)^{33,35,37} ↑ Disease states in F1–F4³⁵ males and F1–F3 females³⁹</p> <p>Behavior: ↓ Anxiety-like behavior in young F3 males and ↑ in old and young females⁴³ F3 females (treated or untreated) show a preference for untreated males over the treated males; no preference of F3 males for either female lineage⁷</p>

EDC Epigenetic effects

Transgenerational effects

Diethylstilbesterol (DES)

Mice Uterus:
 ↑ Methylation of homeobox 10A promoter region and protein expression (PND 14)⁵⁷
 ↑ cFos mRNA expression (PND 5–60) and methylation on exon 4 (PND 5)⁵⁶
 ↓ Methylation of cFos on exon 4 (PND 8–60)⁵⁶
 ↓ Methylation of lactotransferrin gene (PND 21 and 30)⁵⁴
 ↑ Expression of Dnmt1 (PND 14 and 30),^{57,59} 3b (PND 5 and 14)^{57,59} and Dnmt3a (PND 30)⁵⁹
 Epididymis:
 ↑ Expression of Dnmt 1, 3a and 3b⁵⁸

↑ Tumors, proliferative lesions of the testis (F2 males)⁵¹
 ↔ Fertility unaltered (F2 males and females)^{51,52}
 ↓ Serum E₂ (F2 males)⁵¹
 ↑ Uterine adenocarcinomas (F2 females)⁵²
 ↑ Tumors of reproductive system (F2 females)⁵³

Rats Uterus:
 ↓ Total histone tri-methylation of K27 (PND 12)⁶⁰
 ↑ Phosphorylation of histone methyltransferase EZH2 (PND 12)⁶⁰
 ↑ Expression of CaBP-9k and Dio2; ↓ Gdf10, Car8, Gria2 and Mmp3 (5 months and PND 12)⁶¹

–

Humans –

↑ Birth defects (grandsons and daughters)⁴⁷
 ↑ Risk for heart conditions (granddaughters)⁴⁷
 ↓ Number of live births and altered menstrual cycles (daughters)⁴⁸
 Small cell carcinoma of the ovary (granddaughter);⁵⁰ ↑ hypospadias (grandsons)⁴⁹

EDC	Epigenetic effects	Transgenerational effects
Bisphenol A (BPA)		
Mice	Altered CpG methylation in the forebrain (embryo) ⁶⁷ Shifts agouti coat color by decreasing DNA methylation ⁶⁸	Maternal behavior altered with treatment in both F0 and F1 mothers ⁷⁰
Rats	Prostate: ↑ Methylation of several genes (PND 10 and 90); ⁶⁶ ↓ methylation promoter region and ↓ mRNA expression of PDE4D3 ⁶⁶ Protein expression in testes: ↓ AR, ERβ, SRC-1 and NCor in F1–F3 (adult); ^{64,65} ↑ ERα in F1, p/CIP in F2, GRIP-1 in F2 and F3 (adult) ^{64,65}	↑ Prostate intraepithelia neoplasia and cell proliferation (PND 200) ⁶⁶ ↓ Fertility F1–F3 males (PND 75) ⁶⁴ ↑ Body weight in F2 and F3 males (PND 125) ⁶⁴
Polychlorinated biphenyls (PCBs)		
Rats	↓ Dnmt1 expression in hypothalamus and liver (PND 21) ^{75,76} ↓ Dnmt1, 3a and 3b and methylation of 16 genes in the liver (PND 21) ⁷⁶	Skews sex ratio towards females F1 and F2 (slightly) ⁷⁴ ↓ LH and P ₄ on proestrus and uterine weight in F2 (adult females) ⁷⁴
<p>↑ = increase, ↓ = decrease and ↔ = no changes or no effect. Abbreviations: AR, androgen receptor; CaBP-9k, calbindin D9k; Car8, carbonic anhydrase related protein 8; Dio2, diiodinase type 2; Dnmt, DNA methyltransferase; E, embryonic day; E₂, estradiol; Ehmt1, histone methyltransferase; ER, estrogen receptor; EZH2, enhancer of zeste homolog 2; Gdf10, growth differentiation factor 10; Gria2, glutamate receptor, ionotropic, AMPA 2; GRIP-1, glutamate receptor interacting protein 1; K27, lysine 27; LH, luteinizing hormone; LPLase, lysophospholipase; Mmp3, matrix metalloproteinase 3; NCor, nuclear receptor co-repressor; P₄, progesterone; p/CIP, coregulator-associated protein; PDE4D3, phosphodiesterase type 4 variant 4; Peg, paternally expressed gene; PND, postnatal day; Snrpn, small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N; SRC-1, steroid receptor coactivator 1.</p>		

Az arzén epigenetikai hatása



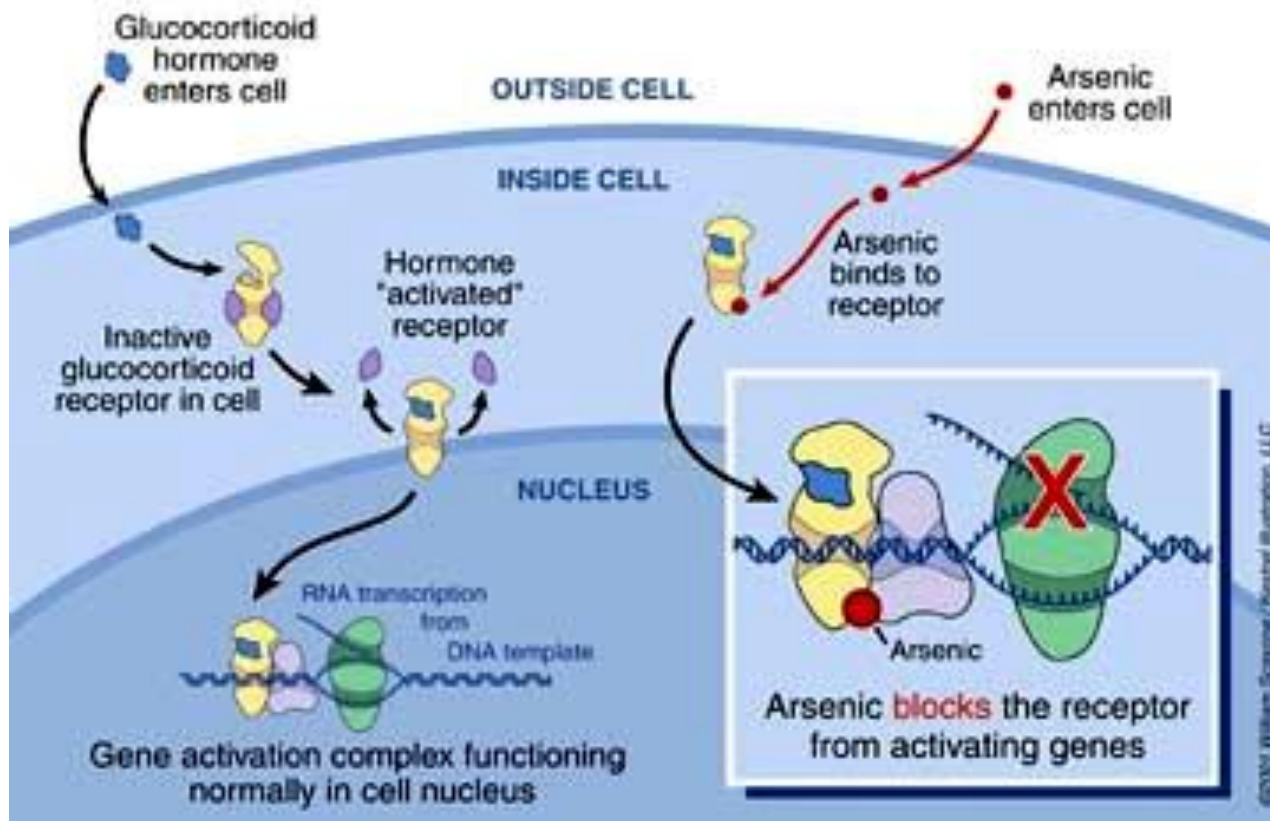


Table 2 Effects of environmental chemicals on histones

Exposure	↑/↓*	Modification	Type	Tissue	References
Nickel	↓	Acetylation	<i>In vitro</i>	Liver, brain	Ke <i>et al.</i> [38]
	↑	H3K9 dimethylation			
Arsenic	↑	H2A and H2B monoubiquitination	<i>In vitro</i>	Yeast cells	Broday <i>et al.</i> [39]
	↓	H4K12 acetylation			
	↓	H4K4 acetylation			
	↑	H3K9 monomethylation and dimethylation			
	↓	Acetylation of histone H2B			
	↓↑	H2B ubiquitination			
	↑	H3K9 dimethylation			
	↓	H3K27 trimethylation			
	↑	H3K4 trimethylation			

HAE, human airway epithelial; NRK, normal rat kidney.

*Increase (↑) or decrease (↓) in histone modification.

Table 3 Effects of environmental chemicals on microRNA

Exposure	↑/↓*	Genes	Type	Tissue	References
RDX	↓	Tumor-suppressing miRNAs	Mouse	Liver, brain	Zhang and Pan [44]
Arsenic	↑	Oncogenic miRNAs	<i>In vitro</i>	Lymphoblastoid cells	Marsit <i>et al.</i> [18]
	↓↑	Multiple miRNAs			

miRNAs, microRNAs; RDX, hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine.

*Increase (↑) or decrease (↓) in microRNA expression.

Példák az epigenetikus transzgenerációs öröklődésre

Environmentally induced transgenerational inheritance

Reference

Vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease in rats (F1–F4)

[Anway et al. \(2005\)](#)

Transgenerational response in longevity to nutrition (F0–F2)

[Kaati et al. \(2007\)](#)

Tumor susceptibility in *Drosophila* (F1–F3)

[Xing et al. \(2007\)](#)

Nutrition induced transgenerational obesity in mice (F1–F3)

[Waterland et al. \(2008\)](#)

BPA-induced transgenerational testicular abnormality (F1–F3)

[Salian et al. \(2009\)](#)

Stem cell culture induced adult onset disease (F0–F4)

[Lee et al. \(2009\)](#)

Dioxin induced transgenerational uterine abnormality (F1–F4)

[Bruner-Tran and Osteen \(2010\)](#)

Stress induced behavior alterations (F0–F2)

[Matthews and Phillips \(2010\)](#)

Transgenerational glucose intolerance (F0–F2)

[Pentinat et al. \(2010\)](#)

Transgenerational effects of morphine or thyroxine on hippocampus, birth weight and behavior (F0–F3)

[Vyssotski \(2011\)](#)

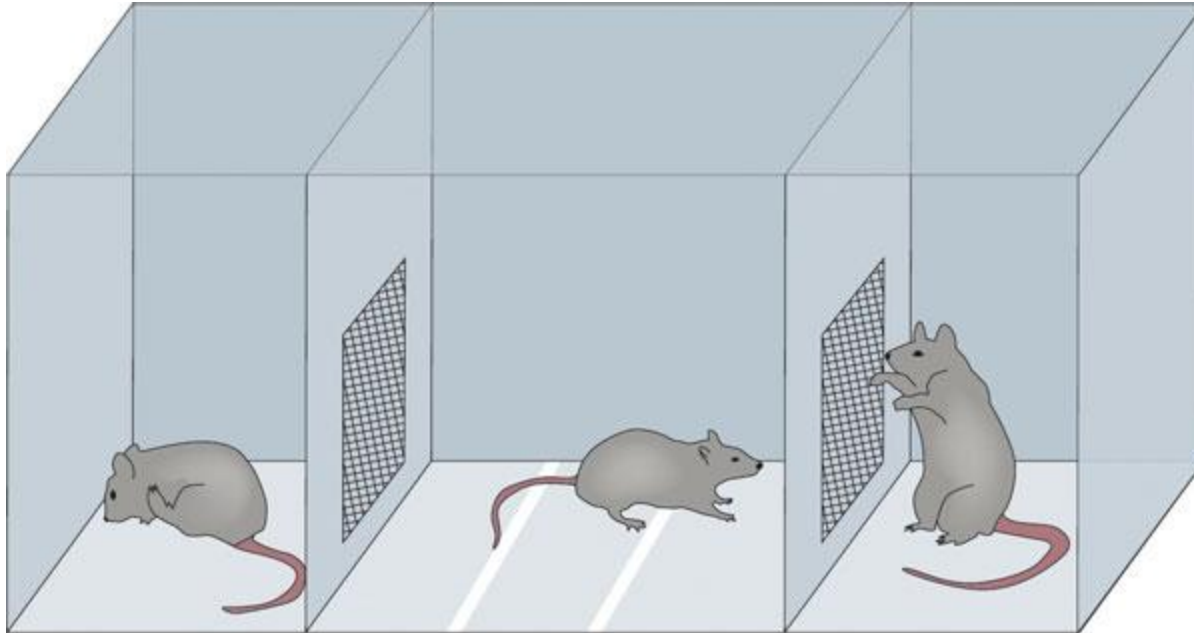
Transgenerational effects of chemotherapy in mice (F0–F6)

[Kujjo et al. \(2011\)](#)

Transgenerational effects of obesity on female body size (F0–F3)

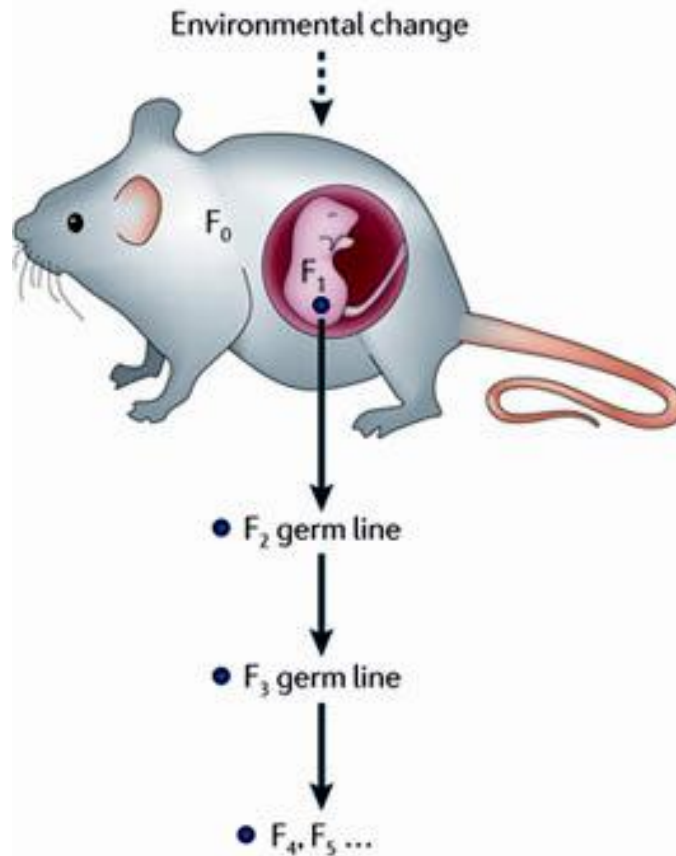
[Dunn and Bale \(2011\)](#)

Az EDC-k még az F3 generációban is hatással vannak a párválasztásra

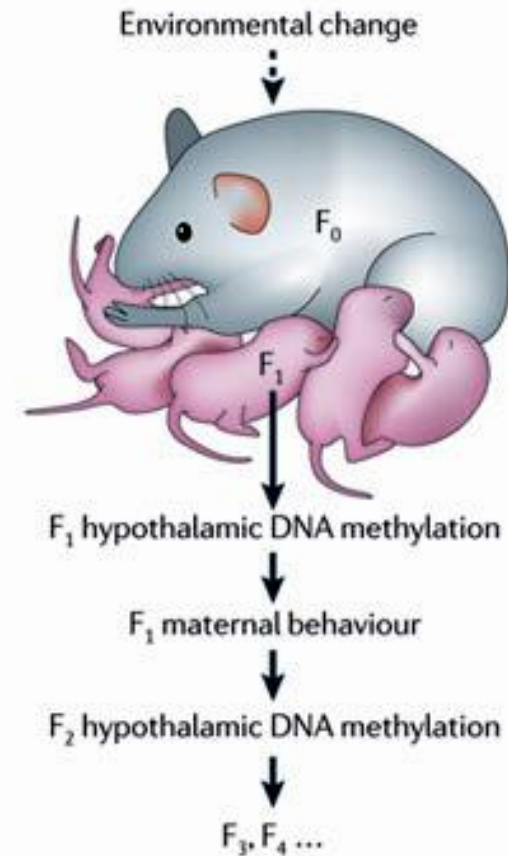


A transzgenerációs epigenetikai öröklődés alternatív lehetőségei

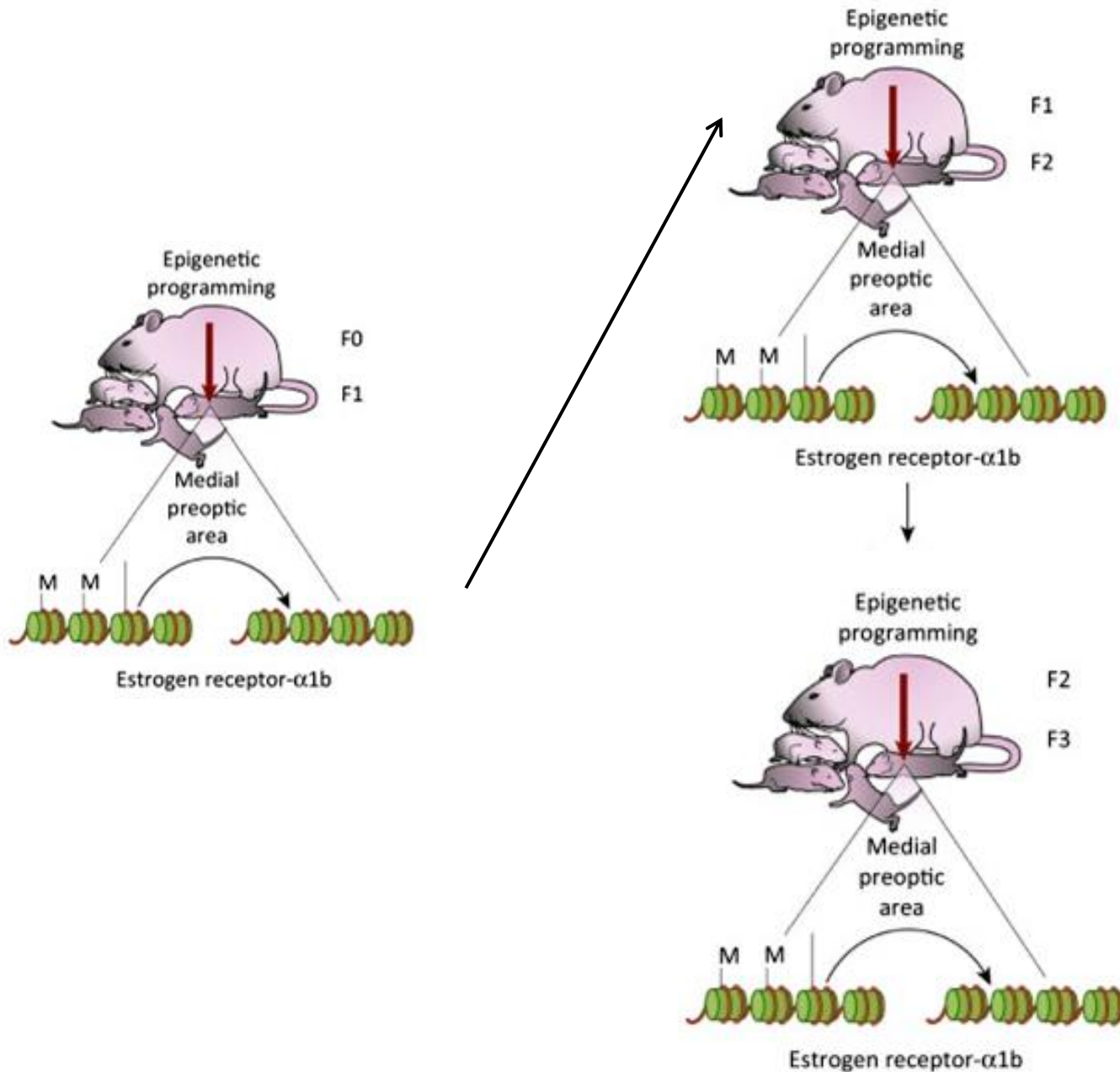
a Germline inheritance



b Experience-dependent inheritance

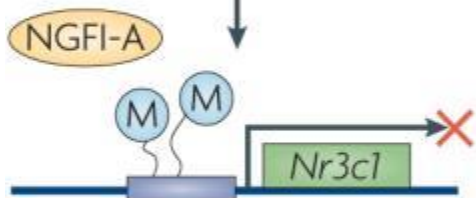
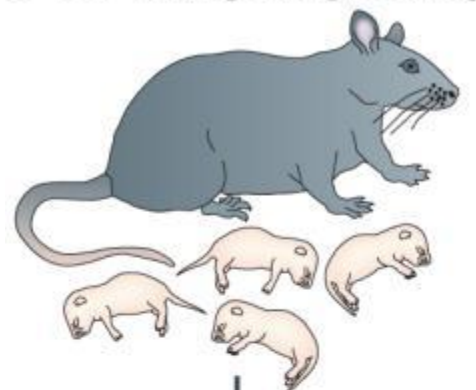


Ivarsejt-független többgenerációs átvitel



Az anyai utódgondozás minőségének szerepe

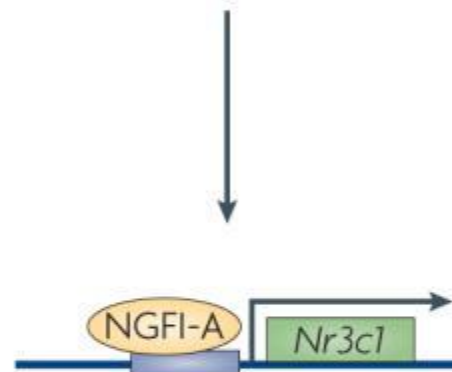
a Low licking and grooming



↓ GR expression

High corticosterone levels
High anxiety
Low licking or grooming

b High licking and grooming

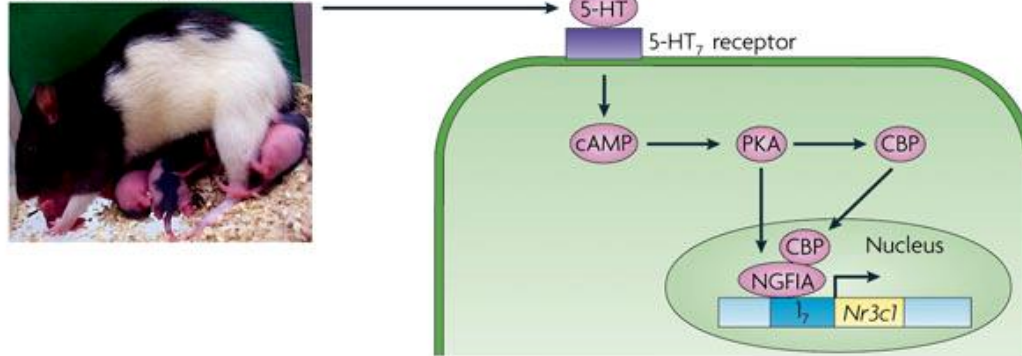


↑ GR expression

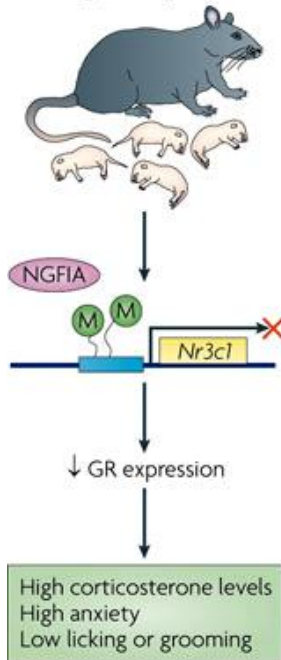
Low corticosterone levels
Low anxiety
High licking or grooming

A hipotalamusz–hipofízis–mellékvese tengely szülői szabályozása

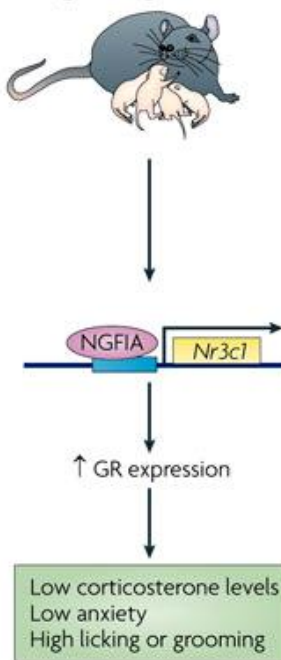
a Tactile stimulation
(maternal licking and grooming)



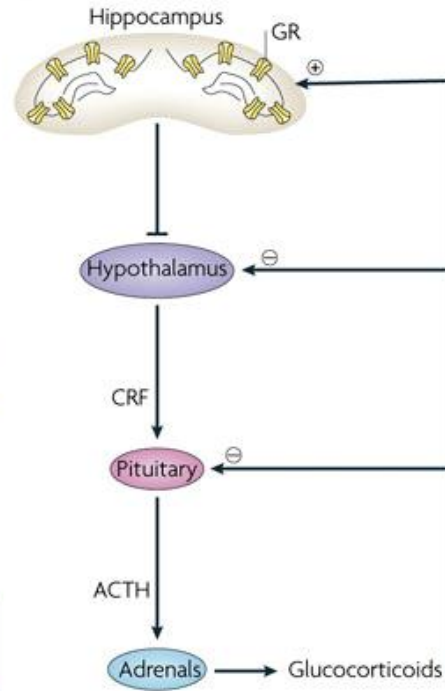
b Low maternal licking and grooming



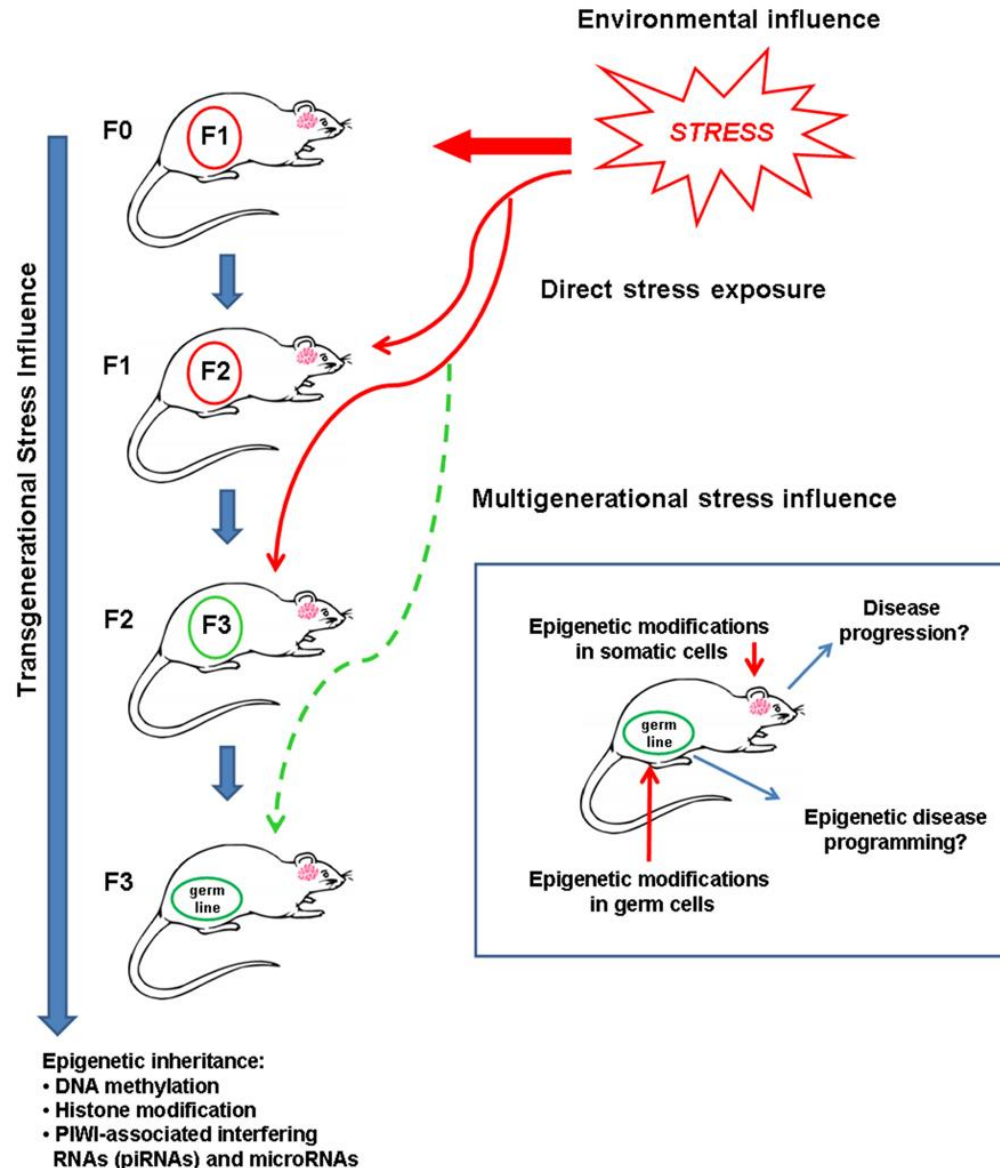
High licking maternal and grooming



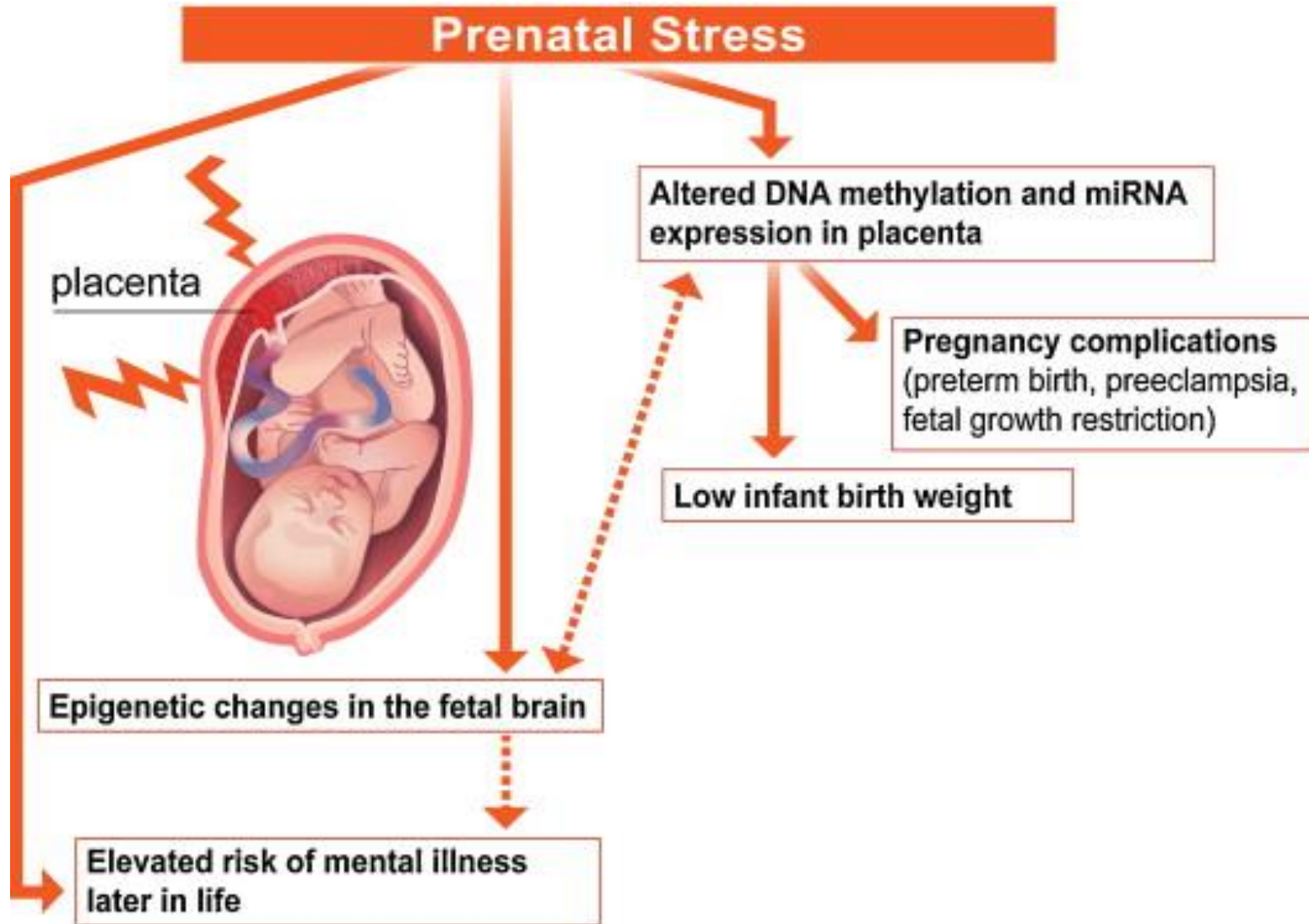
c



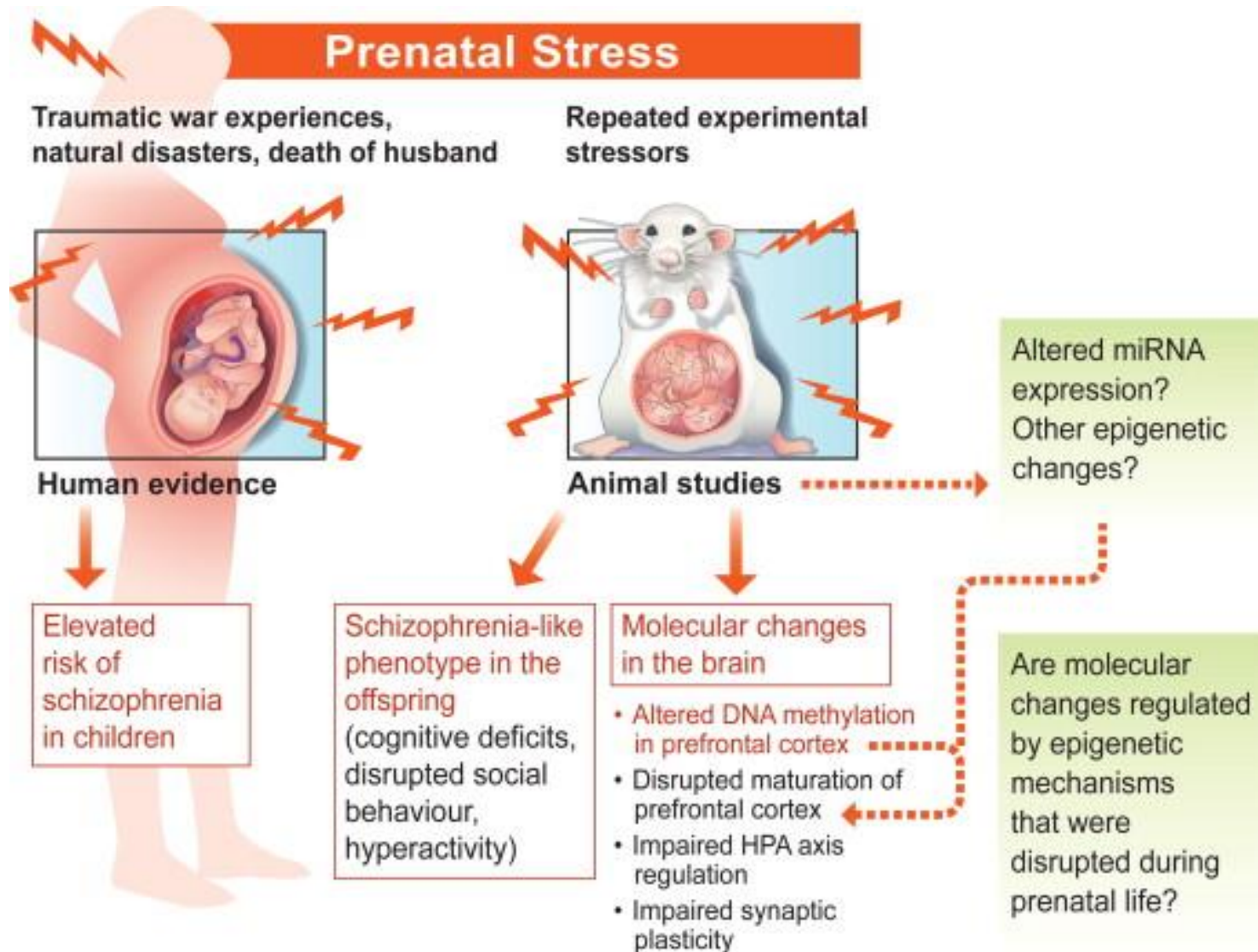
A környezeti hatások, stressz által kiváltott epigenetikai memória olyan fenotípust eredményezhet, amely befolyásolhatja a betegség-kockázatot



A prenatális stressz és a mentális egészség kapcsolata



A prenatális stressz hatására fokozott a schizofrenia kialakulásának kockázata



Kontextus-függő epigenetikai hatásátvitel

