

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ

Συνέχεια από την 1η σελίδα

κοσίνης-γουανίνης και έμμεσα αποστέλλουν την προσέγγιση του παράγοντα μεταγραφής στο σημείο αλληλοποίησης του. Η αναστολή αυτή συγχάνεται με την ικανότητα που έχουν αυτές οι πρωτεΐνες να αναστέλλουν διακετυλιώσεις ιστόνης (HACs) οι οποίες με τη σειρά τους κατατρέπουν το τμήμα αυτό της αλληλοποίησης σε ανθεκτικό στην μεταγραφή τμήμα του DNA. Ο "χάρτης" μεθυλίωσης συγκεκριμένων γονιδιακών περιοχών αντιστοιχίζει πολυμορφία μεταξύ διαφορετικών ατόμων και είναι κληρονομούμενος, γεγονός που καθοδηγεί ή την διατήρηση ενός συγκεκριμένου σχεδίου σε όλα τα κύτταρα της ανάπτυξης ή την μεταγραφή του προτύπου της μεθυλίωσης στο γενετικό υλικό. Με την μεθυλίωση λοιπόν επιτυγχάνεται η ανεξαρτησία του γενετικού υλικού. Αν όμως αυτή η ευαίσθητη πληροφορία διαταράσσεται τότε εμφανίζονται διάφορα νοσήματα. Ο συσχετισμός της βλάβης του μηχανισμού της μεθυλίωσης και της εμφάνισης ή της εξέλιξης διαφόρων ειδών καρκίνου έχει πλέον αποδειχθεί πειραματικά. Αν και τα καρκινικά κύτταρα έχουν χαμηλότερα επίπεδα μεθυλκυτοσίνης σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα, πολλή από την κατασταλακτικότητα γονιδίων που απενεργοποιούνται στα κύτταρα των όγκων, οφείλεται άμεσα από μεθυλίωση των υποκινητών (promoter). Αυτή η ανώμαλη μεθυλίωση είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της εξέλιξης του πρωτοπαρκινικού σταδίου σε καρκίνο. Πλέον η ενεργοποίηση των υποκινητών μαζί με την ενεργοποίηση των κατασταλακτικών γονιδίων μπορεί να παίζουν μείζονα ρόλο, όχι μόνο στην δημιουργία του καρκίνου αλλά και στην εξέλιξη του και την ανταπόκριση στην θεραπεία.

Η μεθυλίωση αποτελεί μία εξαιρετικής σημασίας διαδικασία για την σωστή εμβρυϊκή ανάπτυξη. Την τρίτη ημέρα μετά τη σύλληψη, στο έμβρυο των 16 κυττάρων πραγματοποιείται η μεθυλιωμένη απομεθυλίωση. Αυτή η διαδικασία έχει ως σκοπό την απομεθυλίωση του γενετικού υλικού από τις δεσμευτικές μεθυλοομάδες έτσι ώστε όλα τα γονίδια να γίνονται ικανά προς αντιγραφή, επιτρέπεται μέχρι την 12η-13η

Ακολουθώντας και όσο τα κύτταρα αρχίζουν να διαφοροποιούνται, ενεργοποιείται η επαναμεθυλίωση των υποκινητών συγκεκριμένων γονιδίων ανάλογα με το αυστηρό πρόγραμμα διαφοροποίησης του εμβρύου. Παρά τη γενικευμένη μείωση του ποσοστού μεθυλίωσης κατά την προεμφυτευτική περίοδο ανάπτυξης, ορισμένες αλληλοισχύες παραμένουν ανθεκτικές στην απομεθυλίωση. Τα γονίδια αποτύπωσης ανήκουν σε αυτές τις αλληλοισχύες. Ως γονίδια αποτύπωσης χαρακτηρίζονται τα γονίδια τα οποία αν και βρίσκονται στο έμβρυο τόσο στο πατρικό όσο και το μητρικό χρωμόσωμα, εντούτοις η έκφραση τους γίνεται αυστηρά σε ένα από αυτά. (δηλαδή μόνο στο μητρικό ή μόνο στο πατρικό χρωμόσωμα). Στο ανθρώπινο γονιδίωμα υπάρχουν περίπου 60 διαφορετικά γονίδια αποτύπωσης. Πολλά από αυτά εμπλέκονται στον έλεγχο της εμβρυϊκής ανάπτυξης και εκφράζονται στον πλάκουντα αλλά και στους εμβρυϊκούς ιστούς. Τα γονίδια αποτύπωσης που εκφράζονται στον πλάκουντα ελέγχουν την παροχή θρεπτικών ουσιών προς το έμβρυο ενώ τα εμβρυϊκά γονίδια ελέγχουν την ανάγκη του εμβρύου σε θρεπτικά συστατικά. Φαίνεται λοιπόν πως γενικά τα πατρικά εκφραζόμενα γονίδια αποτύπωσης ευνοούν την εμβρυϊκή ανάπτυξη ενώ τα μητρικά την καταστέλλουν. Άμεσες επιδράσεις αυτών των γονιδίων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη έχουν επιβεβαιωθεί στα ζώα και σε πειραματικά μοντέλα. Για παράδειγμα βλάβες στην έκφραση των πατρικά εκφραζόμενων γονιδίων Igf2, Peg1, Peg3, έχουν σαν αποτέλεσμα την επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης στα ποντίκια, ενώ βλάβες στην έκφραση των μητρικά εκφραζόμενων H19, Igf2r, ή υπερέκφραση του Igf2 έχουν σαν αποτέλεσμα την "υπερβολική" ανάπτυξη του εμβρύου.

Τα γονίδια αποτύπωσης έχει βρεθεί πως επηρεάζουν την ανάπτυξη πολλών διαφορετικών κυττάρων του πλάκουντα. Πατρικά εκφραζόμενα γονίδια βρίσκονται στην πλαβουρινική τροφοβλάστη και στην υποκινητροβλάστη όπως τα Igf2, Peg1, Peg3. Και για τα τρία αυτά γονίδια έχει βρεθεί πως βλάβες στην έκφραση τους οδηγούν σε μικρότερο μέγεθος πλάκουντα. Γονίδια τα οποία είναι μητρικής έκφρασης και εκφράζονται στον πλάκουντα έχουν

Τα H19, Igf2r και p57kip2 εκφράζονται ευρέως στον πλάκουντα, αλλά το Ipl περιορίζει την έκφραση του στον πλαβουρινό, ενώ το Mash2 στη σπογγιοτροφοβλάστη και στο πλαβουρινό. Βλάβη στην έκφραση των παραπάνω γονιδίων έχει σαν αποτέλεσμα την υπερπλησία όλων των στιβάδων του πλάκουντα.

Τα Igf2 (Insulin growth factor 2 gene) και το H19 είναι δύο γονίδια αποτύπωσης που βρίσκονται σε γειτονικές θέσεις και θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικά για τη ομαλή εμβρυϊκή ανάπτυξη. Τα δύο αυτά γονίδια, μεταξύ άλλων, ελέγχουν την πλάκουντακή παροχή σε θρεπτικά συστατικά και καθορίζουν γενετικά τις ανάγκες του εμβρύου σε θρεπτικά συστατικά από τη μητρική κυκλοφορία. Το H19 εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά από το μητρικό χρωμόσωμα, ενώ η έκφραση του Igf2 προέρχεται κυρίως από το πατρικό χρωμόσωμα. Η επίτευξη αυτής της μονοαλληλικής έκφρασης των γονιδίων αυτών πραγματοποιείται με την μεθυλίωση του πατρικού H19 και του μητρικού Igf2. Η διαταραχή της έκφρασης αυτών των γονιδίων έχει αποδειχθεί πειραματικά πως μπορεί να επιφέρει, από διαταραχές του ρυθμού ανάπτυξης του εμβρύου σε πειραματόζωα μέχρι τον εμβρυϊκό θάνατο. Η μεθυλίωση λοιπόν μέσω του ελέγχου της έκφρασης των γονιδίων αποτύπωσης στον πλάκουντα, αποτελεί μηχανισμό ζωτικής σημασίας για την ομαλή ανάπτυξη και αύξηση του εμβρύου.

Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου εμφανίζεται σαν μία διαταραχή της φυσιολογικής εμβρυϊκής ανάπτυξης και συμβαίνει όταν το βάρος του εμβρύου (το οποίο υπολογίζεται υπερηχογραφικά) βρίσκεται κάτω από την 10η εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης. Η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR) αποδίδεται σε διάφορες αιτίες μεταξύ των οποίων γενετικοί παράγοντες, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, λοιμώξεις, πολυύδυμη κύηση, παθήσεις της μητέρας (π.χ. καρδιοπάθειες, νοσήματα κοιλιακού, δρεπανοκυτταρική αναιμία κ.α.) και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η έκθεση σε τοξίνες και το κάπνισμα. Πολλές όμως από τις περιπτώσεις ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς και έχουν σαν πρωτοπαθή αιτία την κακή διατροφή της

καλύπτει τις ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου ή το έμβρυο δεν μπορεί να αξιοποιήσει τα θρεπτικά συστατικά που παρέχονται από την μέσω του πλάκουντα. Οι βλάβες στο μηχανισμό μεθυλίωσης των συγκεκριμένων γονιδίων αποτύπωσης Igf2 και H19 αποτελούν αιτιολογικό μηχανισμό που πιθανά δημιουργεί ή συμβάλλει στην εμφάνιση της "ιδιοπαθούς" ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης. Η διερεύνηση της υπόθεσης της αιτιολογικής συσχέτισης της βλάβης του μηχανισμού μεθυλίωσης των γονιδίων αποτύπωσης Igf2 και H19 και της εμφάνισης ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης διερευνάται με τη μελέτη διαταραχών στην μεθυλίωση των συγκεκριμένων γονιδίων σε δείγματα πλάκουντα τα οποία συλλέγονται από κυήσεις στις οποίες τα έμβρυα εμφάνισαν καθυστέρηση της ανάπτυξης. Δείγματα πλάκουντα από κυήσεις με φυσιολογική ανάπτυξη εμβρύου αποτελούν την ομάδα ελέγχου της μελέτης στηρίζεται στην αναζήτηση ποσοτικών και ποιοτικών διαφορών στη μεθυλίωση των Igf2 και H19 γονιδίων των δύο πληθυσμών αναμένεται να συμβάλει στη διερεύνηση των γενετικών μηχανισμών που ευθύνονται για την παθολογική ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου, κατάσταση που οδηγεί σε αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα αλλά και σε αργότερα συνέπειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της παιδικής και της ενήλικης ζωής.

Ενδεικτική Βιβλιογραφία

1. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science 2001;293:1089-93.
2. Srivastava M, Frolova E, Rottinger B, et al. Imprint Control Element-mediated Secondary Methylation Imprinting at the Igf2/H19 Locus J Biol Chem, 2001; 276: 5977-83.
3. Binizskiewicz D, Gribnau J, Ramsahai B, et al. Dnmt1 Overexpression Causes Genomic Hypermethylation, Loss of Imprinting, and Embryonic Lethality. Mol Cell Biol 2002; 22:2124-35.
4. McMinn J, Wie M, Schupf N, et al. Unbalanced placental expression of imprinted genes in Human Intrauterine Growth Restriction. Placenta 2005; 26: 95-102.
5. Delaval K, Feil R. Epigenetic regulation of mammalian genomic imprinting. Curr Opin Genet Dev 2004; 14: 1-95.