

Epigenetikai mechanizmusok élettani és kóros terhességben

Joó József Gábor dr.¹ ■ Karabélyos Csaba dr.² ■ Héjja Hajnalka dr.¹
Kornya László dr.³ ■ Rigó János jr. dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Biotest Hungaria Kft., Budapest

³Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

Az epigenetikai hatások mind az orvostudomány más területein, mind a szüléset-nőgyógyászatban a tudományos érdeklődés fókuszában állnak. A magzatot méhen belül érő környezeti hatások növelhetik a hajlamot egyes felnőttkori betegségek kialakulására. Egyre valószínűbbnek tűnik, hogy bizonyos méhen belüli, magzatot érő epigenetikai hatások transzgenerációs jellegűek, vagyis a létrejött fenotípus-változások öröklődnek. Az úgynevezett fetal programming a felnőttkorban kialakuló krónikus betegségek és bizonyos környezeti ártalmak, illetve terhespatológiai kórképek olyan összefüggéseire hívhatják fel a figyelmet, amelyek a prevenció számára új távlatokat nyithatnak. Az epigenetikai hatások vizsgálata idővel akár magas incidenciájú, krónikus betegségek megelőzésére is lehetőséget teremthetnek. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(15), 566–574.

Kulcsszavak: epigenetika, DNS-metiláció, hisztonmodifikáció, mikro-RNS, terhesség

Epigenetic mechanisms in physiologic and pathologic pregnancies

Epigenetic factors are nowadays in the focus of scientific interest in medicine including obstetrics. The environment in utero and early neonatal life may induce a permanent response in the fetus and the newborn leading to enhanced susceptibility to later diseases. There is now growing evidence that the effects of developmental programming may also manifest themselves in the next generations without further suboptimal exposure. The so-called fetal programming may also highlight a tight connection between pathological conditions in pregnancy, environmental factors and the development of chronic diseases in adulthood. Investigation of epigenetic factors may yield new possibilities for the prevention of chronic diseases affecting a significant part of the population.

Keywords: epigenetics, DNA-methylation, histon-modifications, microRNA, pregnancy

Joó, J. G., Karabélyos, Cs., Héjja, H., Kornya, L., Rigó, J. jr. [Epigenetic mechanisms in physiologic and pathologic pregnancies]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(15), 566–574.

(Beérkezett: 2014. január 9.; elfogadva: 2014. február 6.)

Rövidítések

ADIPOQ = adiponectin; APC-gén = adenomatous polyposis coli gén; CAPG = capping protein gelsoline like; CDKN1A = (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A) ciklindependens kináz-inhibitor 1A; CDKN1C = (cyclin-dependent kinase inhibitor 1C) ciklindependens kináz-inhibitor 1C; CpG-szigetek = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin szigetek; CPT1 = (carnitine-palmytoil transferase I) karnitin-palmitoil transzferáz I; CUL7 = cullin-7 gén; CYP1A1 = (cytochrome P450 1A1) citokróm P450 1A1; CYR61 = cysteine-rich angiogenic inducer 61 faktor; DNMT = (DNA-methyltransferase) DNS-metil-

transzferáz; DNMT1 = (DNA-methyltransferase 1) DNS-metiltranszferáz 1; DNMT3A = (DNA-methyltransferase 3A) DNS-metiltranszferáz 3A; DNMT3B = (DNA-methyltransferase 3B) DNS-metiltranszferáz 3B; DNS = dezoxiribonukleinsav; DOHaD = (developmental origin of health and disease) felnőttkori betegségek méhen belüli eredete; FGF-2 = fibroblast growth factor 2; FOX01 = forkhead box protein 01; FOX04 = forkhead box protein 04; GLI2 = GLI family zinc finger 2 gén; HDAC1 = (histone deacetylase 1) hiszton-deacetiláz 1; HIF-1alfa = hypoxia inducible factor 1 alpha; ICM = inner cell mass; IGF-2 = insulin-like growth factor 2; IGFBP-3

= insulin-like growth factor binding protein 3; INO80/SWR1 = INO80/SWR1 chromatin modifier; ISWI = Imitation SWI; IUGR = (intrauterine growth retardation) intrauterin retardáció; KRT13 = keratin 13 gén; MEST = mesoderm specific transcript; mikro-RNS = mikro-ribonukleinsav; MODY = mature onset diabetes in young adults; ncRNA = (non-coding RNA) nem kódoló RNS; NR3C1 = non-imprinted glucocorticoid receptor 1; Oct 4 = octamer binding transcription factor 4; PDX1 = pancreatic duodenal homeobox 1 gén; PGC1 = PPAR- γ -koaktivátor; PHLDA2 = pleckstrin homology-like domain family A2; PLAGL1 = pleiomorphic adenoma gene like 1; PlGF = placental growth factor; RASSF1A = Ras association domain family A1; SERPINA3 = (serpin peptidase inhibitor A3) szerpin-peptidáz inhibitor A3; SERPINE1 = (serpin peptidase inhibitor E1) szerpin-peptidáz inhibitor E1; SERPINE2 = (serpin peptidase inhibitor E2) szerpin-peptidáz inhibitor E2; SERPING1 = (serpin peptidase inhibitor G1) szerpin-peptidáz inhibitor G1; STOX1 = storkhead box1; SWI/SNF = switch/sucrose non fermentable; TIMP3 = tissue inhibitor metalloproteinase 3; TNF-alfa = tumor necrosis factor alpha; USF1 = upstream transcription factor 1; VEGF = vascular endothelial growth factor

A humán genom körülbelül 30 000 gént tartalmaz, s ezeknek viszonylag kis része felelős olyan fehérjék termeléséért, amelyek az emberi szervezet biológiai szabályozásában vesznek részt. A génexpresszió szabályozása DNS-szinten, illetve posztranszkripció és posztranszlációs szinten történik [1]. E hatások a DNS-szekvencia direkt mutációját nem okozzák, ugyanakkor a fenotípus öröklődő változását hozzák létre. C. W. Waddington vezette be az epigenetika fogalmát, amely per definitionem olyan fenotípus-változást létrehozó hatások összességére vonatkozik, amelyek háttérben genotípus-változás nem következik be. A mai tudományos felfogás alapján az epigenetikus öröklődés olyan biológiai folyamatok összessége, amelyben a génexpresszió a DNS-szekvencia megváltozása nélkül módosul. A sejtekben bekövetkező epigenetikai változások a sejt differenciáció során rögzülnek. Megjegyzendő, hogy a méhen belüli fejlődés bizonyos stádiumaiban, illetve bizonyos kór állapotokban a sejtek epigenetikai újraprogramozása (*epigenetic reprogramming*) megy végbe; ezek közül a várandósság, illetve az öregedés emelhető ki [2, 3, 4]. Egyes tudományos elméletek alapján a méhen belüli, illetve korai postnatalis életben fellépő környezeti ártalmak a génexpresszió hosszú távú megváltozása révén felnőttkori krónikus betegségek kialakulásáért felelősek (DOHaD: developmental origin of health and disease) [5]. Ez a hipotézis az úgynevezett *Barker-elmélet*, amely a kis születési súly és a felnőttkori betegségek kialakulása közötti összefüggésre épül. E kórképek közül elsősorban az ischaemiás szívbetegség, a 2-es típusú diabetes mellitus, az osteoporosis, valamint a daganatos betegségek érdemelnek hangsúlyt [6, 7, 8, 9]. A Barker-teória azon a tényen alapul, hogy minden élő szervezet fejlődése során vannak szenzitív időszakok, amelyekben a környezeti ártalmak tartós károsodást okozhatnak. Az egyedek

biológiai diverzitása biztosítja a környezeti háttér és a fenotípus legoptimálisabb összehangolódását, ugyanakkor ez kétségtelenül rövid és hosszú távú következményekkel bír. A hosszú távú következmények kialakulásában a későbbiekben fellépő stresszorhatások is stimuláló szereppel rendelkeznek. E hipotézis tudományos megalapozottságát számos állatkísérlet is alátámasztja [10, 11, 12].

Epigenetikai mechanizmusok

A kromatin DNS-ből, hisztonokból és úgynevezett nem hiszton fehérjékből épül fel. A kromatin *nukleoszómból* áll, amelyekben 146 bázispárnyi DNS kapcsolódik a hisztonoktamerhez. A hisztonoktamer összesen nyolc részből – két-két H2A-, H2B-egységből, valamint két-két H3- és H4-egységből – épül fel. A hisztonok a transzkripció szabályozásában és a kromoszómaképzésben vesznek részt. A hiszton metiláltsági foka általában csökkenti, míg acetyláltsági szintje serkenti a DNS átíródását. A hisztonon kívül a DNS is metilálódhat; ez a transzkripció aktivitást általában csökkenti [13, 14]. A hiszton és a DNS közötti kapcsolat a kromatinállapot meghatározásán keresztül befolyásolja a genetikai információ leolvasásának a mértékét. A hisztonok, valamint a DNS acetylációját, illetve metilációját enzimek (metilázok, acetylázok stb.) végzik, amelyek génjeinek expresszióját egyéb fehérjék és nem kódoló RNS-ek (mikro-RNS; miRNS) irányítják. E kémiai módosulások általában olyan környezetből származó epigenetikus jelzések eredményei, amelyek az adott gén működésére megengedő (*permisszív*), tiltó (*represszív*), illetve készenléti (*bivalens*) hatást gyakorolhat [15].

A *DNS-metiláció* a legfontosabb epigenetikai jelzés, amelyre a citozinbázis pirimidin gyűrűjének ötödik szénatomján bekövetkező metiláció a jellemző; ez a DNS gyakori posztreplikációs modifikációját eredményezi. Ha a metiláció a promóter környéki, úgynevezett CpG-szigeteken történik, akkor a gén transzkripció aktivitása függesztődik fel. Kóros DNS-metiláció esetén a *DNS-metiltranszferáz* (DNMT: DNA-methyltransferase) enzimek (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B) megváltozott működése figyelhető meg [16, 17].

Hisztonvariánsok és -modifikációk: A nukleoszómból hisztonoktamerre tekeredett, kétfordulatnyi DNS-t tartalmazó kromatinegységek, amelyek egymáshoz viszonyított pozíciója a transzkripció szabályozásában fontos szerepet játszik. A hisztonfehérjék N-terminálisának közelében lévő lizin-aminosavakon apró jelzések posztranszlációs modifikációk – találhatóak, amelyek represszív, permisszív vagy bivalens jelekként értelmezhetők a génátíródást szabályozó enzimszámára [18, 19]. A transzkripción túl a hisztonmodifikációk hatással vannak a DNS-repair-mechanizmusokra ugyanúgy, mint a DNS-replikációra vagy az *alternatív splicingra* is. Az RNS még a fehérjévé válás előtt folyamatosan átszerkesztődik; az intronok kivágásra kerülnek, és csak az exo-

nok íródnak át (*splicing*). Mivel az intronok kimetszése és összeépítése többféle módon történhet, így alternatív splicingról is beszélhetünk [20].

A nem kódoló RNS-ek a DNS-hez fizikailag kötődve változtatják meg az adott szakasz konformációját és kölcsönhatásait. Az e csoportba tartozó rövid, nem kódoló RNS-molekulák, a mikro-RNS-ek (*miRNA*) a transzlációt megakadályozva poszttranszkripcionálisan csökkentik a célgének hatását [21]. A miRNS-ek noha a teljes genomnak mindössze 2–3%-át teszik ki, ám az összes gén csaknem 30%-ának működését képesek befolyásolni. Hatásuk akár a fehérjeszintézis leállítását, illetve a messenger-RNS degradációját is eredményezheti. Sejt szinten a mikro-RNS-ek a sejtek migrációjának, növekedésének és inváziójának szabályozásában játszanak szerepet [22, 23].

A kromatin térbeli szerkezetében az összes, környezetből származó epigenetikai tényező hatása összegződik (*kromatinszerveződés*). A nukleoszóma elhelyezkedését, struktúráját, illetve a DNS hozzáférhetőségét számos fehérjekomplex (chromatin-remodeling complex) szabályozza. Jelenleg négy ilyen proteincsoport ismert: az SWI/SNF (switch/sucrose non fermentable), az ISWI (Imitation SWI), a NURD/*mi-2*/*CFD* és az INO80/*SWRI* [24]. A nukleoszómastruktúra szabályozása nyitott kromatin állapotot eredményezhet, amely még az embrionális sejtek pluripotens stádiumára jellemző. A fejlődés későbbi időszakában, amikor a szöveti elköteleződés megy végbe, a nyitott kromatin állapot zárttá válik; ettől kezdve a kezdetben még minden irányban differenciálódni képes sejt már csak egyirányú differenciációs képességgel fog rendelkezni [25].

A lepényműködés epigenetikai vonatkozásai

Az alapvető epigenetikai mechanizmusok léte a lepényszövetben működő gének kapcsán is igazolható. A méhen belüli fejlődés blasztociszta stádiumában a belső sejtréteg (inner cell mass; ICM) metilációja figyelhető meg, amely azonban a trophoctodermát nem érinti. Egyébként a terhesség teljes hosszában megfigyelhető az embrionális/magzati oldal, illetve a lepény metilációja közötti egyenlőtlenség [26]. Noha a trophoblastsejtek általános hipometiláltsága a várandósság során jellemző, bizonyos gének DNS-metilációja nélkülözhetetlen a megfelelő élettani működéshez; például e sejtek invazívítása a metilációhoz kötött. A placentációt és a daganatképződést biológiai szempontból bizonyos hasonlóság jellemzi. A trophoblastsejtek proliferációja, migrációja és inváziója, illetve az immunmechanizmusok „elkerülésének képessége” hasonlít a daganatsejtek biológiai viselkedéséhez [27]. Ezt támasztja alá az is, hogy egyes vizsgálatok a lepényszöveti RASSF1A-, illetve APC-gén DNS-metiláció, illetve hisztonmodifikáció révén történő szabályozását igazolták [28, 29]. E gének elsősorban tumorszuppresszor funkciójukról ismertek, a sejtdifferenciálódás szabályozásában játszanak szerepet. A le-

pényszövetben megemelkedett D-vitamin-szint (amely a terhesség előrehaladtával játszhat szerepet), a D-vitamin-hidroxiláz enzim promoter régiójának metilációjára és a következményes alulregulálódásra vezethető vissza.

Az embrionális és trophoblastsejtek epigenetikai szabályozása közti egyenlőtlenség a hisztonmodifikációs mechanizmusok vonatkozásában is megfigyelhető. A placentaspecifikus gének szelektív aktiválódása a hisztonmodifikációs enzimek eltérő működését feltételezi.

A nem kódoló RNS (non-coding RNA; ncRNA) működéséhez kötött epigenetikai mechanizmusok a lepényszövetben összefüggenek a DNS-metilációs és hisztonmodifikációs rendszerekkel. Az epigenetikai rendszerek ilyen jellegű összjátéka az egyes lepényi gének működésének még hatékonyabb befolyásolását teszi lehetővé [30].

A megtermékenyülés után a teljes genomban DNS-demetiláció és -remetiláció következik be, ugyanakkor az úgynevezett *imprinted gének*ben ez nem történik meg. Az imprinting mechanizmus tehát lényegében az epigenetikai rendszerek hatáskörén kívülre helyezi e gének működését. Az imprinting mechanizmusára több tudományos teória látott napvilágot. Az egyik szerint ez lényegében az exogén DNS-ek, illetve retrotranszposonokkal szembeni védekezést szolgálja. Egy másik teória, az úgynevezett „ovarian bomb” hipotézis alapján az imprinting mechanizmusa a lepényszöveti parthenogenesis kialakulását segíthet megelőzni, s ennek révén válik a nőnemű egyedekben a trophoblastbetegségek kialakulása megelőzhetővé [31].

A lepényszövetben működő epigenetikai mechanizmusok zavarát olyan terhesspatológiai kórképekben igazolták, mint a méhen belüli növekedési visszamaradás, a praeclampsia, illetve a gestatiós trophoblastbetegség [32]. Utóbbi háttérben az Oct 4 transzkripciósi faktor metilációs zavara igazolódott [33]. Az IUGR kapcsán bizonyos apai eredetű gének (például PHLDA2 – tumorszuppresszor, de a Beckwith–Wiedemann-szindrómával is összefüggésbe hozható gén) túlműködését, míg más anyai eredetű gének (MEST – ami a sejtciklus szabályozásában vesz részt, illetve daganatképzést gátló hatással bír; PLAGL1 – tumorszuppresszor hatású, túlműködése a diabetes mellitus bizonyos típusainak kialakulásával hozható összefüggésbe) alulműködését észlelték [32]. E gének működésváltozását valószínűsíthetően epigenetikai mechanizmusok okozzák. A praeclampsia etiológiájában szerepet játszó epigenetikai rendszerekkel később önálló szakasz foglalkozik.

A várandós nő anyagcseréjének epigenetikai vonatkozásai

Számos állatkísérlet igazolta, hogy a táplálkozás során a szervezetbe jutó anyagok némelyike módosíthatja az egyed epigenomját. Újszülött patkányok túltáplálása a hypothalamicus proopiomelanokortin, illetve az inzulinreceptor génjének epigenetikai módosulásához vezet,

amely az anyagcsere- és a testsúlykontroll neurovegetatív szabályozásának megváltozását okozza. Az epigenetikai módosulás foka a vércukor szintjével mutatott arányosságot [34]. Várandós patkányok fehérjeszegény diétája az újszülött májában és szívében a glükokortikoidreceptor (*Nr3c1*) génjének epigenetikai módosulásához vezet. Egerek terhesség alatti fehérjemegszorításos diétája szintén bizonyos májszöveti gének expressziós módosulását okozza [35].

A hollandiai éhínség 1944–45-ben a várandós nők között az anyagcserében kiemelt jelentőségű IGF-2 és leptin génjeinek metilációs módosulásához vezetett; ez a később világra jött újszülöttek körében mind az anyagcserét érintő krónikus betegségek, mind a cardiovascularis kórképek fokozott kockázatát idézte elő, amelyet évtizedekkel később végzett vizsgálatok egyértelműen alátámasztottak [36].

A gambiai várandós nők táplálkozásában a nyomelemek hiánya az újszülöttek alacsonyabb születési súlyához, illetve a gyermekkori morbiditás és mortalitás növekedéséhez vezetett. A vitaminok és a nyomelemek hiánya egyébként már a fogamzás körüli időszakban is epigenetikai változásokat indukálhat.

Újabb vizsgálatok tanulsága szerint az anyagcserét és a testsúlygyarapodást meghatározó genetikai és epigenetikai mechanizmusokon túl gyulladáshoz vezető faktorok is felelősek az obesitas kialakulásában [37], ugyanakkor arra nézve nem egyértelműek a vizsgálati eredmények, hogy a kifejezett elhízás a krónikus gyulladás kiváltó okának vagy következményének tekinthető-e. Az epigenetikai vizsgálatok egyik legfontosabb feladata azon faktorok (*epiobesogének*) azonosítása, amelyek a testsúly-homeosztázis fenntartásában és az energiaegyensúly kialakításában kulcsszereppel rendelkeznek. Ezek között felmerült a kifejezett mitogén és angiogén hatással bíró fibroblast growth factor 2 (FGF-2), a sejtciklust szabályozó CDKN1A (ciklindependens kinázinhibitor 1A) és az ösztrogénreceptor-1A adipogenesisben, míg a mitokondriális biokémiai folyamatokat katalizáló citokrom c-oxidáz 7A1, a lipidanyagcserében fontos élettani szerepet játszó lipoproteinlipáz, a tumorszuppresszor hatású caveolin 1, illetve az IGF-faktorokat kötő IGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein 3) inzulin- és szénhidrát-anyagcserében játszott élettani szerepe.

Idáig nagyjából mintegy 750–800 gén epigenetikai szabályozását azonosították, ezeknek körülbelül 20%-a tekinthető *epiobesogén*nek, amely a testsúlytöbblet kialakulásában részt vesz. Amennyiben sikerül azonosítani azokat az epigenetikai komponenseket, amelyek a génműködés módosításában részt vesznek – beleértve a gyulladáshoz vezető faktorokat is –, lehetőség nyílik az obesitas megelőzésére és kezelésére egyaránt. A gyulladáshoz vezető epigenetikai tényezők az NF- κ B transzkripció faktorok, illetve kinázok révén vesznek részt a testsúlykontrollban szerepet játszó gének működésének módosításában. A gyulladáshoz vezető faktorok mind a metilációs mechanizmusok, mind a hisztonmodifikációs rendszerek révén képe-

sek kifejteni epigenetikai hatásukat [37]. Az obesitasban bekövetkező zsírszövet-szaporulat a proinflammatorikus adipokinek (például leptin) és citokinek (TNF- α) fokozott termelődéséhez társul.

Epigenetikai mechanizmusok és a méhen belüli növekedési visszamaradás (intrauterine growth restriction; IUGR)

Tudományosan alátámasztott tény, hogy a méhen belüli növekedési visszamaradás leggyakoribb okát jelentő lepenyi elégtelenség a magzatban epigenetikai változásokat indukálhat. Ezek elsősorban a szénhidrát- és inzulin-anyagcserét érinthetik, s a későbbiekben a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának valószínűségét fokozhatják.

A *Pdx1* (pancreatic duodenal homeobox 1) transzkripció faktor a hasnyálmirigy endokrin és exokrin működésének szabályozásában egyaránt részt vesz, csakúgy, mint a béta-sejt-funkció kontrolljában. Állatkísérletekkel bizonyítást nyert, hogy IUGR-ben szenvedő patkányok szérumában a *Pdx1* szintje akár 50 százalékkal is csökkent [38] az eutróf egyedéhez képest. Az IUGR-ben szenvedő magzatok hasnyálmirigyéből nyert béta-sejtszövetmintákban a *Pdx1* promotor régiójában a H3-H4 acetiláció szignifikáns csökkenését igazolták, amely az USF-1 kötődésének a megszűnéséhez vezet. (Az USF-1 a *Pdx1* transzkripcióját serkenti; a kötődés megszűnése a *Pdx1*-aktivitás mérséklődéséhez vezet.) Összességében: IUGR esetén az egyik első esemény a *Pdx1*-faktor aktivitásának szignifikáns csökkenése, amely a génexpressziót általánosan szabályozó hiszton-deacetiláz 1 (HDAC1), illetve a kofaktorként működő mSin3A gátlóhatásának (is) köszönhető [39]. Ugyanakkor kiemelendő, hogy ez az epigenetikai folyamat reverzibilis, amely újszülöttkorban „megfordulhat”, s ez a hatékony kezelés lehetőségét nyithatja meg.

További patkánykísérletek igazolták, hogy IUGR esetén a májszöveti gének epigenetikai módosulása figyelhető meg, amely a diabetes mellitusra vonatkozó hajlamot erősíti. Ezek az epigenetikai módosulások DNS-metilációs és hisztonacetilációs folyamatok révén nyilvánvalóvá válnak.

A hisztonmodifikációs folyamatokon különböző jel-továbbító rendszerek konvergálnak; az oxidatív stressz, az aminosavhiány, illetve a környezet szélsőséges hőmérsékleti hatásai a hisztonacetilációs minta megváltoztatásán keresztül fejthetik ki kóroki szerepüket a méhen belüli növekedési elmaradás kialakulásában [40]. Állatkísérletek igazolták, hogy méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő patkányokban a zsírsavanyagcserében részt vevő CPT1 (carnitine-palmitoyl transferase I; karnitin-palmitoil transzferáz I), illetve az energianyerő folyamatokhoz nélkülözhetetlen PGC1 (PPAR- γ -koaktivátor) génjének H3-hisztonjában fokozott acetiláció, illetve – ezzel összefüggésben – génaktivitás-fokozó-

dás észlelhető. A H3/K9, illetve H3/K14 hisztonok megváltozott acetilációs állapota a magzati növekedés ütemének szabályozásában szerepet játszó gének promotor régiójának működését befolyásolva játszik szerepet az IUGR kialakulásában. Mindezek ellenére a tudományos közvélemény számára a fent részletezett „hisztonkódrendszer” létezése és biológiai funkciója vitatott, az esetleges terhesspatológiai kórképek – elsősorban a méhen belüli növekedési visszamaradás – hátterében játszott kóroki szerepüket illetően a vélemények erősen megosztottak.

Epigenetikai mechanizmusok és a terhességi diabetes mellitus

A gestációs diabetes az egyik leggyakoribb terhesspatológiai kórkép; várandósság alatti incidenciája 1–10% közötti. Rizikófaktorai között az obesitas, a helytelen táplálkozás, a genetikai meghatározottság mellett epigenetikai mechanizmusok is szerepelnek. Az epigenetikai tényezők közül a táplálkozás elégtelenségével összefüggők kiemelt jelentőségűek. Az IGF-2- és a leptinanyagcsere anyagszere szabályozásban játszott szerepéről a korábbiakban már volt szó; ezek a terhességi cukorbetegség kialakulásában sem jelentőség nélküliek [41].

Az anyai imprinted gének közül a MEST (mesoderm specific transcript), illetve a nem imprinted jellegű, glükokortikoidreceptort kódoló NR3C1 (non-imprinted glucocorticoid receptor 1) terhességi cukorbetegség esetén hipometilációt mutatnak, ami génaktivitásuk megváltozására utal; csökkent aktivitásuk a szénhidrát-anyagszere zavart okozhat, ami a lepényi adiponectin (ADIPOQ) metilációs foka az anyai vércukorszinttel fordított korrelációban áll [42]. Az adiponectint a zsírsejtek termelik; hatása antidiabetogén, antiinflammatorikus és antiatherogén jellegű. Az epigenom változásait metabolikus komponenseken túl pszichés faktorok is befolyásolják.

Azt a tényt, hogy a megváltozott intrauterin környezet – különös tekintettel az anyai hyperglykaemiára és hyperinsulinaemiára – jelentősen befolyásolhatja a magzat méhen belüli fejlődésének epigenetikai szabályozását, számos vizsgálat igazolta. *Pettit és munkatársai* a terheléses vizsgálat kapcsán mért anyai vércukorszint és a gyermek 2 éves korában mért testsúlyának alakulása között egyértelmű kapcsolatot mutattak ki; egy másik tanulmány hasonló összefüggést igazolt a 3 éves korban mért testsúlyértékek és a gestációs diabetesben szenvedő várandósok átlagos vércukorértékei között [43, 44].

Tsadok és munkatársai egy 12 évet felölelő, igen nagy esetszámú tanulmány révén igazolták, hogy az anyai terhességi cukorbetegség az utódok 17 éves korában mért testsúlyát, illetve diasztolés vérnyomásértékeit is szignifikáns mértékben befolyásolja [45]. A tanulmány értékét némileg csökkenti, hogy a gestációs diabetes súlyossága alapján a szerzők a beteganyagot nem differenciálták.

Az embrionális fejlődés korai időszakában a tartósan magas anyai vércukorszint számos szabályozó gén expresszióját befolyásolja. *Pavlinkova és munkatársai* hyperglykaemiás várandósokban a méhen belüli fejlődés 10. napján 126 olyan gént azonosítottak, amelyek aktivitása legalább kétszeresére nőtt vagy felére csökkent. E gének legjelentősebb csoportját a transzkripció faktorok képezik. Az érintett gének közül a *FOXO1*, *FOXO4* és *NRF2* aktivitásváltozása különösen kifejezettnek bizonyult; e gének működése az oxidatív stresszel hozható összefüggésbe. A vizsgálatok az anyai diabetes kapcsán kialakult génaktivitás-változásokat tartósnak találták, s valószínűsítették kialakulásuk epigenetikai hátterét [46].

A Pdx-1 transzkripció faktor a hasnyálmirigy, illetve különösen a béta-sejtek fejlődését regulálja. A gén működésének csökkenése a 2-es típusú diabetes mellitussal hozható összefüggésbe, mutációja a kórkép monogénes formájának (MODY) kialakulását okozza. Túlsúlyos betegekben a Pdx-1 csökkent aktivitása csökkent inzulinsekreció, illetve fokozott oxidatív stresszt okoz. Ez az összefüggés is az obesitas és a diabetes mellitus közti valószínű kapcsolatot erősíti meg. Gestációs diabetesben az anyai vérkeringésben található glükóz szabadon eljut a magzati keringésbe, miközben ugyanez az anyai inzulin számára nem lehetséges, ezért a magzat saját inzulintermelése fokozódik. A kórkép anyai és magzati szempontból egyaránt hosszú távú következményekkel járhat; a hyperglykaemiás anyai környezet olyan transzgenerációs genetikai változásokat idézhet elő (például inzulinhatással szembeni rezisztencia), amelyek öröklődnek. Mivel a magzati epigenom változásainak egyik leggyakoribb oka a várandós tartós hyperglykaemiája, a terhesgondozás során a gestációs diabetes korai felismerése genetikai szempontból is kiemelt fontosságú.

A praeclampsia epigenetikai vonatkozásai

A praeclampsia kialakulása két fázisból áll. Első fázisában a korai trophoblastinvázió idején a spirális artériák *remodelingje* elmarad, ennek következtében a lepényi vérkeringés átalakul, ami hipoxiás környezet kialakulásához vezet. Az ennek kapcsán fellépő oxidatív stressz ischaemiás károsodásokat idéz elő. A kórkép második fázisa az anyai szervezet szisztémás gyulladásoz válaszreakciója, amelynek következtében kialakul a praeclampsia klinikai képe [47]. E gyulladásoz válasz magában foglalja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációja mellett az endotheldiszfunkció kialakulását, illetve thrombusképződést is. Kórélettani szempontból a klinikai tünetek kialakulása placentát érő oxidatív stresszállapot kialakulásához köthető.

Környezeti tényezők (etanol, asszisztált reprodukció technikák, oxigénnyomás) a lepényi epigenetikai módosulás révén a lepényfunkció megváltozásához vezethetnek. Noha a pontos mechanizmus egyelőre ismeretlen, szinte biztosra vehető, hogy a placenta epigenetikai módosulásai a praeclampsia jelentős kórerediti tényezői [47].

Chelbi vizsgálatai bizonyos lepényi gének metilációs eltéréseit igazolták; a *nem imprinted* gének közül a haemostasis szabályozásában részt vevő szerin-proteáz inhibitor (SERPIN) géncsaládba tartozó gének több tucat fehérjét kódolnak, amelyek között – egyebek mellett a proteázinhibitorok, a tárolófehérjék, illetve a szteroid-kötő proteinek érdemelnek említést [48, 49]. Egyszerűsítve: e fehérjék a gyulladáshoz való válaszra, az alvadási rendszerre, illetve a komplementaktivációs rendszerre gyakorolt hatásuk révén a teljes homeosztázis fenntartásában fontos szerepet játszanak. *Chelbi* kutatásai megerősítették, hogy az e géncsaládba tartozó SERPING1, SERPINE1 és SERPINE2 gének expressziója praeeclampsziás terhesekben hipoxia hatására módosul. A SERPINA3 promotor régiójának hipometilációja ugyancsak jellemzi a toxemiás várandósok lepényszövetét [48, 49].

A hipoxiás környezetben a sejtszintű és szisztémás homeosztázis alkalmazkodását elősegítő HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 alpha) mint transzkripciófaktor demetilációja hipoxiás környezetben a SERPINA3 átíródását fokozza [50].

A TIMP3 (tissue inhibitor metalloproteinase 3), CAPG, GLI2 és KRT13 gének DNS-metilációs módosulását praeeclampsziában egy nagyobb esetszámot feldolgozó tanulmány erősítette meg [51]. E gének közül a legkifejezettebb hipometilációs eltérés az extracelluláris mátrix átstrukturálódásában fontos TIMP3-génnél volt igazolható; ezzel összefüggésben e gén szerepe a leginkább tisztázott a praeeclampszia kóreléttani mechanizmusában. Mivel e gén a sejtnövekedést, -inváziót, -migrációt, -transzformációt, illetve az apoptózist egyaránt befolyásolja, fontos élettani funkciója van a beágyazódás és a trophoblastinvázió szabályozásában. A TIMP3 hipometilációja a génexpresszió fokozódásán keresztül vezet a trophoblastinvázió mérséklődéséhez praeeclampsziában [52, 53]. Ugyancsak a TIMP3-hoz köthető hatás a VEGF (vascular endothelial growth factor) receptorjához történő kötődés gátlásán keresztül a lepényszöveti angiogenezis gátlása. Szintén a kórképre jellemző a proangiogenetikus PlGF (placental growth factor) blokkolódása, amely a csökkent VEGF-hatással együtt járul hozzá az endotheldiszfunkció kialakulásához [54].

Kulkarni vizsgálatai praeeclampsziában emelkedett homociszteinszintet, illetve a globális DNS-metiláció fokozódását igazolták. Ugyanezen vizsgálatok a DNS-metiláció mértéke, illetve a szisztolés-diasztolés vérnyomásértékek alakulása között pozitív korrelációt igazoltak [55]. A vizsgálat következtetése az volt, hogy az első trimeszterben alkalmazott folsavpótlás a plazma homociszteinszintjének csökkentése révén a praeeclampszia kockázatát is csökkenti.

Egy másik tanulmány praeeclampszia esetén az egyebek mellett az endothelsejtek átalakulásában élettani szereppel bíró CUL7-gén hipermetilációját, míg IUGR kapcsán ugyanezen gén hipometilációját igazolták [56], ami azért lehet érdekes, mert e kórképek társulása nem ritkán megfigyelhető.

Van Dijk és kutatócsoportja a praeeclampszia vonatkozásában kitüntetett figyelemmel kísért STOX1-gén metilációs változását mutatták ki praeeclampsziás várandós nőkben. A gén 1. intronjára lokalizálódó metilációs módosulás játszik etiológiai szerepet a kórkép kialakulásában [57].

A ciklin/ciklindependens kináz komplex fontos humán imprinted gének, amelyeket a praeeclampszia kóreléttelével lehet összefüggésbe hozni. A CDKN1C-gén funkciókiesése egerekben praeeclampszia kialakulásához vezet. Az egyébként tumorszuppresszor hatású H19-gén fokozott expressziója humán embrionális szövetekben észlelhető; a szöveti növekedés és fejlődés regulációján túl – *Yu és munkatársai* vizsgálati eredményei alapján – részt vesznek a praeeclampszia patofiziológiai folyamataiban [58]. *Gao és munkatársai* ugyanezen gén promotor régiójának fokozott metilációját tapasztalták praeeclampsziában, míg más vizsgálatok e terület hipometilációját igazolták méhen belüli növekedési retardáció esetén [59, 60]. E szempontból a CUL7-gén metilációs mintázatának alakulása praeeclampszia és IUGR esetén hasonló a H19 kapcsán tapasztalhatóhoz.

A hisztonmodifikációs folyamatok közül a H3-, illetve H4-acetiláció lepényi gének aktiválásában játszott szerepe hangsúlyozásra érdemes. A lepényben található gének aktivitásváltozása összefüggésbe hozható a praeeclampszia kialakulásával, ugyanakkor ennek részletei ismeretlenek, tisztázásukhoz további vizsgálatok szükségesek.

A mikro-RNS-ek (miRNS) az epigenetikai mechanizmusok közül a legintenzívebben vizsgált faktorok a praeeclampszia hátterében. A humán lepényszövetben számos miRNS expresszálódik, amelyek közül több a DNS-metilációs és hisztonmodifikációs folyamatok szabályozásában játszik szerepet. *Saito és munkacsoportja* azt is kimutatta, hogy utóbbi epigenetikai mechanizmusok a miRNS-ek expressziójára hatást gyakorolnak [61]. Egyes irodalmi adatok bizonyos miRNS-ek expressziójának módosulását igazolták praeeclampsziában; ezek közül is kiemelhető a miRNS 210, amely a kontrollsejtekhez képest súlyos praeeclampsziában egyértelmű működésnövekedést mutat [62, 63]. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy egyes vizsgálatok szerint a miRNS 210 expressziója enyhe praeeclampsziában csökken [64]. A miRNS 155 gátolja egy trophoblastsejtvonal, a HTR-8/Svneo sejtek migrációját és fokozza szincizációs hajlamukat, amelynek szintén szerepe lehet a súlyos praeeclampszia kialakulásában. *Wang és munkacsoportja* a miRNS 155 fokozott expresszióját az angiogenezist szabályozó CYR61 faktor downregulációjával hozta összefüggésbe, ami szerepet játszhat a kórkép kialakulásához vezető folyamatok beindulásában [65]. A miRNS-155 egyébként az angiotenzin-II 1. típusú receptorgénjének expresszióját is szabályozza, hatást gyakorolva ezzel a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre, amelynek élettani hatása ugyanúgy közismert, mint a praeeclampsziás betegekben észlelhető diszregulációs változásai [66].

A várandósság alatti dohányzás epigenetikai hatásai

Kémiai vizsgálatok igazolták, hogy a dohányfüst csaknem 4000 különböző vegyületet tartalmaz, amelyek közül több mint negyven bizonyítottan karcinogén hatású [67]. A nikotin átjut a placentán, s koncentrációja a magzati vérben körülbelül 15%-kal magasabb, mint az anyában [68]. Vizsgálatokkal igazolták, hogy a terhesség alatt dohányzó nők nagy részének partnere is dohányos, ami a magzat nikotinnal szembeni prae-natalis expozícióját tovább növeli. Számos irodalmi adat erősíti meg, hogy a várandósság alatti dohányzás a spontán vetélés, a koraszülés, valamint a méhen belüli növekedési visszamaradás kockázatát szignifikánsan emeli [69, 70, 71].

A terhesség alatti környezeti ártalmak szempontjából a placentát érő károsító hatások legalább olyan jelentőségűek, mint a magzatot magát érő inzultusok; a lepény az oxigén- és energiaellátáson túl a magzat számára védelmet nyújt olyan környezeti hatásokkal szemben is, mint a vegyi anyagok, a gyógyszerek vagy más xenobiotikumok. Ennek megfelelően a dohányzás során jelentkező erőteljes vegyianyag-expozíció elsődleges hatása a lepényszöveti gének expressziójára gyakorol hatást.

2011-ben *Suter és munkatársai* kimutatták, hogy a várandósság alatti dohányzás a placentáris epigenom DNS-metilációs mintázatát jelentősen megváltoztatja, ami a lepényi gének kifejeződésének megváltozásában jelenik meg [72]. Igazolták, hogy a dohányzás hatására a CYP1A1-gén expressziója a CpG-szigetek metilációs mintázatának a megváltozása következtében módosul [73]. A CYP1A1 elsődleges funkciója a karcinogén anyagok, így a dohányfüstben is megtalálható policiklikus aromás szénhidrátok lebontása. A gén több pontján bekövetkező hipometiláció fokozott expresszióhoz vezet, amely a későbbiekben számos sejtszintű biokémiai folyamat tekintetében funkcionális változásokat eredményezhet.

Wilhelm-Benartzi és munkatársai a dohányfüst DNS-láncba inzertálódni képes AluYb8-ra gyakorolt, metilációs módosulást előidéző hatását igazolták, amelyet elsősorban az alacsonyabb születési súllyal hoztak összefüggésbe [74].

További vizsgálatok a köldökzsinórvérben bekövetkező DNS-metilációs módosulásra fókuszáltak. *Guerrero-Preston és munkacsoportja* igazolta, hogy a dohányfüst, illetve a roszdamentes borításokban található úgynevezett perfluoroalkil vegyületek szignifikánsan csökkentik a köldökzsinórvér sejtjeinek globális DNS-metilációs szintjét. Ez a köldökzsinórvér egészére gyakorolt markáns epigenetikai hatás erőteljesen befolyásolhatja a magzati oxigenizációt és energiaellátást egyaránt [75]. További vizsgálatok a köldökzsinórvérsejtek IGF-2 génjének (insuline-like growth factor 2) metilációs módosulását igazolták, amelyet – lévén az anyagcsere egyik fő reguláló génjéről szó – a dohányos várandós nők magzatainak méhen belüli növekedési visszamaradásával hoz-

tak összefüggésbe [76]. E vizsgálatok fő perspektíváját a köldökzsinórvér-epigenom változásainak egyfajta biomarkerként való értelmezése jelentheti, amely a várandósság alatti káros anyagokkal szembeni expozíció hatásokról árulkodhat [77, 78].

A várandósság alatti dohányzás epigenetikai hatásainak a vizsgálata további vizsgálatokat igényel, ugyanakkor az idáig igazolt eredmények is nagy hatásúak, amelyek tovább bővíthetik a dohányzás visszaszorítását célzó egészségpolitikai és kommunikációs erőfeszítések tudományos alapját képező ismeretanyagot.

Következtetések

Az elmúlt évtizedekben tudományos erőfeszítések sora irányult az olyan népbetegségek kórereditének felderítésére, mint a magas vérnyomás, a diabetes mellitus, az ischaemiás szívbetegség vagy az obesitas. Az elmúlt években egyre nagyobb figyelem övezi azon törekvéseket, amelyek e kórképek magzati eredetét igyekeznek feltárni. A várandósság alatt fellépő környezeti hatások következtében a genetikai anyagban kialakuló epigenetikai módosulások meghatározhatják az egyén postnatalis egészségi állapotát és életkilátásait. A fetal programming a felnőttkorban kialakuló krónikus betegségek és bizonyos környezeti ártalmak, illetve terhespatológiai kórképek olyan összefüggéseire hívhatják fel a figyelmet, amelyek a prevenció számára új távlatokat nyithatnak. Amennyiben e kutatási eredmények bizonyítást nyerve elfoglalják helyüket a klinikai gyakorlatban, és ehhez kapcsolódóan az egészségügyi ellátórendszer humán és tárgyi erőforrásait megfelelően alkalmazzák, e gyakori népbetegségek prevalenciája szignifikánsan csökkenhet, ami az összpopulációs egészségi állapot általános javulásához vezethet, annak minden szociális és pénzügyi előnyével.

Irodalom

- [1] *Kosztolányi, Gy.*: New approach to relationship of genetics and environment. [A genetika és környezet közötti összefüggés új értelmezése.] Magyar Tudomány, 2012, 173(8), 906–909. [Hungarian]
- [2] *Pozharny, Y., Lambertini, L., Clunie, G., et al.*: Epigenetics in women's health care. Mount Sinai J. Med., 2010, 77(2), 225–235.
- [3] *Reik, W., Dean, W., Walter, J.*: Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science, 2001, 293(5532), 1089–1093.
- [4] *Surani, M. A.*: Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance. Nature, 2001, 414(6859), 122–128.
- [5] *Gabory, A., Attig, L., Junien, C.*: Developmental programming and epigenetics. Am. J. Clin. Nutr., 2011, 94(6 Suppl.), 1943S–1952S
- [6] *Calkins, K., Devaskar, S. U.*: Fetal origins of adult disease. Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care, 2011, 41(6), 158–176.
- [7] *Barker, D. J., Osmond, C., Kajantie, E., et al.*: Growth and chronic disease: findings in the Helsinki birth cohort. Ann. Hum. Biol., 2009, 36(5), 445–458.
- [8] *Barker, D. J.*: The developmental origins of adult disease. J. Am. Coll. Nutr., 2004, 23(6 Suppl.), 588S–595S

- [9] Michels, K. B., Trichopoulos, D., Robins, J. M., et al.: Birthweight as risk factor for breast cancer. *Lancet*, 1996, 348(9041), 1542–1546.
- [10] Bhargava, S. K., Sachdev, H. S., Fall, C. H., et al.: Relation of serial changes in childhood body mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350(9), 865–875.
- [11] Simmons, R. A., Suponitsky-Kroyter, I., Selak, M. A.: Progressive accumulation of mitochondrial DNA mutations and decline in mitochondrial function lead to beta-cell failure. *J. Biol. Chem.*, 2005, 280(31), 28785–28791.
- [12] Jaquet, D., Gaboriau, A., Czernichow, P., et al.: Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85(4), 1401–1406.
- [13] Li, L., Choi, J. Y., Lee, K. M., et al.: DNA methylation in peripheral blood: a potential biomarker for cancer molecular epidemiology. *J. Epidemiol.*, 2012, 22(5), 384–394.
- [14] Wu, H., Tao, J., Sun, Y. E.: Regulation and function of mammalian DNA methylation patterns: a genomic perspective. *Brief. Funct. Genomics*, 2012, 11(3), 240–250.
- [15] Greer, E. L., Shi, Y.: Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat. Rev. Genet.*, 2012, 13(5), 343–357.
- [16] Chatterjee, R., Vinson, C.: CpG methylation recruits sequence specific transcription factors essential for tissue specific gene expression. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, 1819(7), 763–770.
- [17] Su, H. Y., Lai, H. C., Lin, Y. W., et al.: An epigenetic marker panel for screening and prognostic prediction of ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, 2009, 124(2), 387–393.
- [18] Zentgraf, G. E., Henikoff, S.: Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2013, 20(3), 259–266.
- [19] Huang, C., Xu, M., Zhu, B.: Epigenetic inheritance mediated by histone lysine methylation: maintaining transcriptional states without the precise restoration of marks? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2013, 368(1609), 201110332.
- [20] Messner, S., Hottiger, M. O.: Histone ADP-ribosylation in DNA repair, replication and transcription. *Trends Cell Biol.*, 2011, 21(9), 534–542.
- [21] Bartel, D. P.: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2), 281–297.
- [22] Alvarez-Garcia, I., Miska, E. A.: MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development*, 2005, 132(21), 4653–4662.
- [23] Miska, E. A.: How microRNAs control cell division, differentiation and death. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2005, 15(5), 563–568.
- [24] Hargreaves, D. C., Crabtree, G. R.: ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res.*, 2011, 21(3), 396–420.
- [25] Meyer, P.: Transcriptional transgene silencing and chromatin components. *Plant Mol. Biol.*, 2000, 43(2–3), 221–234.
- [26] Nelissen, E. C., van Montfort, A. P. A., Dumoulin, J. C., et al.: Epigenetics and the placenta. *Hum. Reprod. Update*, 2011, 17(3), 397–417.
- [27] Koslowski, M., Sabin, U., Mitnacht-Kraus, R., et al.: A placenta-specific gene ectopically activated in many human cancers is essentially involved in malignant cell processes. *Cancer Res.*, 2007, 67(19), 9528–9534.
- [28] Dokras, A., Coffin, J., Field, L., et al.: Epigenetic regulation of maspin expression in the human placenta. *Mol. Hum. Reprod.*, 2006, 12(10), 611–617.
- [29] Wong, N. C., Novakovic, B., Weinrich, B., et al.: Methylation of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in human placenta and hypermethylation in choriocarcinoma cells. *Cancer Lett.*, 2008, 268(1), 56–62.
- [30] Delcuve, G. P., Rastegar, M., Davie, J. R.: Epigenetic control. *J. Cell Physiol.*, 2009, 219(2), 243–250.
- [31] Kono, T., Obata, Y., Wu, Q., et al.: Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood. *Nature*, 2004, 428(6985), 860–864.
- [32] McMinn, J., Wei, M., Schupf, N., et al.: Unbalanced placental expression of imprinted genes in human intrauterine growth restriction. *Placenta*, 2006, 27(6), 540–549.
- [33] Novakovic, B., Sibson, M., Ng, H. K., et al.: Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. *J. Biol. Chem.*, 2009, 284(22), 14838–14848.
- [34] Plagemann, A., Roepke, K., Harder, T., et al.: Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J. Perinat. Med.*, 2010, 38(4), 393–400.
- [35] Ivanova, E., Chen, J. H., Segonds-Pichon, A., et al.: DNA methylation at differentially methylated regions of imprinted genes is resistant to developmental programming by maternal nutrition. *Epigenetics*, 2012, 7(10), 1200–1210.
- [36] Tobin, E. W., Lumey, L. H., Talens, R. P., et al.: DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum. Mol. Genet.*, 2009, 18(21), 4046–4053.
- [37] Martínez, J. A., Cordero, P., Campión, J., et al.: Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes. *Proc. Nutr. Soc.*, 2012, 71(2), 276–283.
- [38] Pinney, S. E., Simmons, R. A.: Metabolic programming, epigenetics and gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.*, 2012, 12(1), 67–74.
- [39] Park, J. H., Stoffers, D. A., Nicholls, R. D., et al.: Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J. Clin. Invest.*, 2008, 118(6), 2316–2324.
- [40] Kurdistani, S. K., Tavazoie, S., Grunstein, M.: Mapping global histone acetylation patterns to gene expression. *Cell*, 2004, 117(6), 721–733.
- [41] Lehnen, H., Zechner, U., Haaf, T.: Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol. Hum. Reprod.*, 2013, 19(7), 415–422.
- [42] Bouchard, L.: Epigenetics and fetal metabolic programming: a call for integrated research on larger cohorts. *Diabetes*, 2013, 62(4), 1026–1028.
- [43] Pettit, D. J., McKenna, S., McLaughlin, C., et al.: Maternal glucose at 28 weeks of gestation is not associated with obesity in 2-year-old offspring. The Belfast Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) family study. *Diabetes Care*, 2010, 33(6), 1219–1223.
- [44] Deierlein, A. L., Siega-Riz, A. M., Chantala, K., et al.: The association between maternal glucose concentration and child BMI at age 3 years. *Diabetes Care*, 2011, 34(2), 480–484.
- [45] Tsadok, M. A., Friedlander, Y., Paltiel, O., et al.: Obesity and blood pressure in 17-year-old offspring of mothers with gestational diabetes: insights from the Jerusalem Perinatal Study. *Exp. Diabetes Res.*, 2011, 2011, 906154.
- [46] Pavlinkova, G., Salbaum, J. M., Kappen, C.: Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo. *BMC Genomics*, 2009, 10, 274.
- [47] Pozharny, Y., Lambertini, L., Clunie, G., et al.: Epigenetics in women's health care. *Mount Sinai J. Med.*, 2010, 77(2), 225–235.
- [48] Nafee, T. M., Farrell, W. E., Carroll, W. D., et al.: Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*, 2008, 115(2), 158–168.
- [49] Chelbi, S. T., Vaiman, D.: Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2008, 282(1–2), 120–129.
- [50] Yuen, R. K., Peñaherrera, M. S., von Dadelszen, P., et al.: DNA methylation profiling of human placentas reveals promoter hypomethylation of multiple genes in early-onset preeclampsia. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2010, 18(9), 1006–1012.

- [51] Higuchi, T., Kanzaki, H., Nakayama, H., et al.: Induction of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 gene expression during in vitro decidualization of human endometrial stromal cells. *Endocrinology*, 1995, 136(11), 4973–4981.
- [52] Pang, Z. J., Xing, F. Q.: Expression profile of trophoblast invasion-associated genes in the pre-eclamptic placenta. *Br. J. Biomed. Sci.*, 2003, 60(2), 97–101.
- [53] Godbole, G., Suman, P., Gupta, S. K., et al.: Decidualized endometrial stromal cell derived factors promote trophoblast invasion. *Fertil. Steril.*, 2011, 95(4), 1278–1283.
- [54] Agarwal, I., Karumanchi, S. A.: Pre-eclampsia and the anti-angiogenic state. *Pregnancy Hypertens.*, 2011, 1(1), 17–21.
- [55] Kulkarni, A., Chavan-Gautam, P., Mehendale, S., et al.: Global DNA methylation patterns in placenta and its association with maternal hypertension in pre-eclampsia. *DNA Cell Biol.*, 2011, 30(2), 79–84.
- [56] Gascoïn-Lachambre, G., Buffat, C., Rebourcet, R., et al.: Cullins in human intra-uterine growth restriction: expressional and epigenetic alterations. *Placenta*, 2010, 31(2), 151–157.
- [57] Van Dijk, M., Oudejans, C. B.: STOX1: Key player in trophoblast dysfunction underlying early onset pre-eclampsia with growth retardation. *J. Pregnancy*, 2011, 2011, 521826.
- [58] Yu, L., Chen, M., Zhao, D., et al.: The H19 gene imprinting in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*, 2009, 30(5), 443–447.
- [59] Gao, W. L., Li, D., Xiao, Z. X., et al.: Detection of global DNA methylation and paternally imprinted H19 gene methylation in pre-eclamptic placentas. *Hypertens. Res.*, 2011, 34(5), 655–661.
- [60] Bourque, D. K., Avila, L., Peñaherrera, M., et al.: Decreased placental methylation at the H19/IGF2 imprinting control region is associated with normotensive intrauterine growth restriction but not preeclampsia. *Placenta*, 2010, 31(3), 197–202.
- [61] Saito, Y., Liang, G., Egger, G., et al.: Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer Cell*, 2006, 9(6), 435–443.
- [62] Pineles, B. L., Romero, R., Montenegro, D., et al.: Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, 196(3), 261.e1–261.e6.
- [63] Enquobabrie, D. A., Abetew, D. F., Sorensen, T. K., et al.: Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2011, 204(2), 178.e12–178.e21.
- [64] Zhu, X. M., Han, T., Sargent, I. L., et al.: Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies versus normal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009, 200(6), 661.e1–661.e7.
- [65] Wang, S., Olson, E. N.: AngiomiRs – key regulators of angiogenesis. *Curr. Op. Genet. Dev.*, 2009, 19(3), 205–211.
- [66] Herse, F., Dechend, R., Harsem, N. K., et al.: Dysregulation of the circulating and tissue-based renin-angiotensin system in preeclampsia. *Hypertension*, 2007, 49(3), 604–611.
- [67] Thielen, A., Klus, H., Muller, L.: Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2008, 60(2–3), 141–156.
- [68] Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S., et al.: The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev. Psychopathol.*, 2012, 24(4), 1377–1390.
- [69] Castles, A., Adams, E. K., Melvin, C. L., et al.: Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am. J. Prev. Med.*, 1999, 16(3), 208–215.
- [70] Kaddar, T., Rouault, J. P., Chien, W. W., et al.: Two new miR-16 targets: caprin-1 and HMGAI, proteins implicated in cell proliferation. *Biol. Cell*, 2009, 101(9), 511–524.
- [71] Shah, N. R., Bracken, M. B.: A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 182(2), 465–472.
- [72] Suter, M., Ma, J., Harris, A. S., et al.: Maternal tobacco use modestly alters correlated epigenome-wide placental DNA methylation and gene expression. *Epigenetics*, 2011, 6(11), 1284–1294.
- [73] Suter, M., Abramovici, A., Showalter, L., et al.: In utero tobacco exposure epigenetically modifies placental CYP1A1 expression. *Metabolism*, 2010, 59(10), 1481–1490.
- [74] Wilhelm-Benartzi, C. S., Houseman, E. A., Maccani, M. A., et al.: In utero exposures, infant growth and DNA methylation of repetitive elements and developmentally related genes in human placenta. *Environ. Health Perspect.*, 2012, 120(2), 296–302.
- [75] Guerrero-Preston, R., Goldman, L. R., Brebi-Micville, P., et al.: Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds. *Epigenetics*, 2010, 5(6), 539–546.
- [76] Ba, Y., Yu, H., Liu, F., et al.: Relationship of folate, vitamin B12 and methylation of insulin-like growth factor-II in maternal and cord blood. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2011, 65(4), 480–485.
- [77] Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S., et al.: The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Dev. Psychopathol.*, 2012, 24(4), 1377–1390.
- [78] Suter, M. A., Aagaard, K.: What changes in DNA methylation take place in individuals exposed to maternal smoking in utero? *Epigenomics*, 2012, 4(2), 115–118.

(Joó József Gábor dr.,
Budapest, Baross utca 27., 1088
e-mail: joogabor@hotmail.com)

Az Orvosi Hetilap 2014, 155, 404. oldalán (10. szám) megjelent

OH-Kvízre megfjtés nem érkezett.