

# A leggyakoribb nem onkológiai eredetű nőgyógyászati kórképek epigenetikai háttere

Joó József Gábor dr.<sup>1</sup> ■ Csatlós Éva dr.<sup>1</sup> ■ Brubel Réka dr.<sup>1</sup>  
Bokor Attila dr.<sup>1</sup> ■ Karabélyos Csaba dr.<sup>2</sup> ■ Rigó János jr. dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Biotest Hungaria, Budapest

Az epigenetikai mechanizmusok az alapvető életfolyamatok irányításában részt vevő gének működésképeire gyakorolnak hatást. E környezeti tényezők némelyike képes a génműködés megváltoztatására vagy kiiktatására. A környezet génaktivitására gyakorolt, örökölhető fenotípus-változásokat eredményező hatásai a kromatinban úgynevezett epigenetikus jelzéseket hoznak létre, amelyek a DNS kémiai módosulását okozzák. A szülészeti-nőgyógyászatban számos olyan terhespatológiai, onkológiai és nem daganatos nőgyógyászati kórkép van, amelyek kialakulásában az epigenetikai mechanizmusok fontos szerepet játszanak. A leiomyoma uteri számos etiológiai tényező együtttállása esetén alakul ki, ezért háttérben egy feltehetően komplexebb epigenetikai szabályozórendszer jelenléte valószínűsíthető. Az endometriosist multifaktoriális kóreredete immunológiai és hormonális kóroki tényezők szerepét valószínűsíti. Ezek hatásmechanizmusának minél részletesebb génszintű ismerete jelent(ene) lehetőséget az érvényre jutó epigenetikai mechanizmusok azonosítására, illetve – a későbbiekben – hatásuk kiküszöbölésére. A polycystás ovarium szindróma vonatkozásában az epigenetikai kutatások irányát meghatározza a valószínűsíthető in utero eredet, amely mind a prekoncepcionális, mind a terhesség alatt a megelőzés és a kezelés lehetőségeit kínálhatja. Orv. Hetil., 2014, 155(13), 492–499.

**Kulcsszavak:** epigenetika, DNS-metiláció, endometriosist, PCOS, leiomyoma uteri, miRNS

## Epigenetic background of the most common non-oncologic gynecological diseases

Epigenetic effects influence the function of genes regulating the main physiological mechanisms. Some of these environmental factors may reduce or inhibit the function of these genes. The environmental effects on gene function may result in a change of the DNA structure leading to non-heritable phenotype changes. Epigenetic factors play an important etiological role in the development of numerous diseases in obstetrics and gynecology. Uterine fibroids probably have a complex etiological background including epigenetic mechanisms. The multifactorial aetiology of endometriosis suggests key roles for immunological and hormonal factors in the development of the diseases. These mechanisms are influenced by epigenetic factors, which may serve as therapeutic targets in the future. The possible *in utero* origin of polycystic ovary syndrome determines the main directions of research concerning epigenetic factors in the etiological background, with the hope of eventual prevention and/or treatment in the preconceptional period as well as during pregnancy care.

**Keywords:** epigenetics, DNA-methylation, endometriosis, PCOS, uterine fibroid, microRNA

Joó, J. G., Csatlós, É., Brubel, R., Bokor, A., Karabélyos, Cs., Rigó, J. jr. [Epigenetic background of the most common non-oncologic gynecological diseases]. Orv. Hetil., 155(13), 492–499.

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

## Rövidítések

CADM1 = cell adhesion molecule 1; CDH1 = E-cadherin; CLDN5 = claudin 5; DLEC1 = deleted in lung and esophageal cancer 1; DNMT = (DNA-methyltransferase) DNS-metiltranszferáz; DNMT1 = (DNA-methyltransferase 1) DNS-metiltranszferáz 1; DNMT3A = (DNA-methyltransferase 3A) DNS-metiltranszferáz 3A; DNMT3B = (DNA-methyltransferase 3B) DNS-metiltranszferáz 3B; DNS = dezoxiribonukleinsav; ER- $\beta$  = (estrogene receptor beta) béta-ösztrogénreceptor; HOXA5 = homebox 5; HOXA10 = homebox 10; IGF2 = insulin-like growth factor 2; IGFBP-3 = insulin-like growth factor binding protein 3; IL17B = interleukin 17B; ISWI = imitation SWI; IUGR = (intrauterine growth retardation) intrauterin retardáció; KLF11 = Kruppel-like factor 11; KRT19 = keratin 19; MCUL1 = multiple cutaneous and uterine leiomyomata; micro-RNS = mikro-ribonukleinsav; OACT2 = O-acyltransferase domain containing 2; PAX1 = paired box gene 1; PCOS = (polycystic ovary syndrome) polycisztás ovarium szindróma; PLP1 = proteolipid 1; PR-A = (progesterone receptor A) A-típusú progeszteronreceptor; PR-B = (progesterone receptor B) B-típusú progeszteronreceptor; PRKD1 = protein kinase D1; RAB6A = Ras-related protein Rab-6A; SEPT9 = septin 9; SF1 = steroidogenic factor 1; SFRP1, 2, 3, 4, 5 = secreted frizzled-related protein 1–5; SOX1 = sex-determining region Y Box; SUV39H2 = suppressor of variegation 3–9 homologue 2; SWI/SNF = switch/sucrose non fermentable; TGF- $\beta$  = transforming growth factor beta; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor-alfa

Számos fejlődési rendellenesség, illetve krónikus betegség kóreredete multifaktoriális, vagyis a genetikai meghatározottság (hajlam) környezeti provokáló hatások révén jut érvényre. (A nagy és kis hatású gének környezettel való kölcsönhatásának következményeit tekintve számottevő különbségek állnak fenn.) Az epigenetika a szekvencialapú genetikai meghatározottság elve helyett a környezeti hatások génműködésre gyakorolt hatásait és ezek jellegzetességeit helyezi az érdeklődés homlokterébe. Az epigenetikai mechanizmusok az élőlények alapvető életfolyamatainak szabályozásában részt vevő gének működésének megváltoztatása révén fejtik ki hatásukat. Mivel az élő szervezetek folyamatosan változó környezetben léteznek, az ebből eredő tényezők némelyike képes e gének funkcióját megváltoztatni, akár ki is iktatni. Az emberi élet egyik legérzékenyebb periódusa a méhen belüli fejlődés időszaka, amely egyfelől az organogenetikus időszakban jelentkező esetleges teratogén ártalmak révén, másfelől a prae-natalis időszak egészének fokozott epigenetikai vulnerabilitása révén vezethetnek fejlődési rendellenességek, illetve – a postnatalis életben – krónikus betegségek kialakulásához. Az epigenetikai mechanizmusok kapcsán említést érdemel az úgynevezett transzgenerációs hatás, amely az adott egyén genotípusára (egészségi állapotára) gyakorolt hatás mellett az esetleges utód(ok) egészségi állapotát is befolyásolja [1]. Összefoglalásunk célja, hogy a genetika e rendkívül progresszíven fejlődő területének klinikai vonatkozásait az egyik leginkább „gyakorlati” jellegű disz-

ciplína keretein belül is elhelyezzük, és a jövő terápiás perspektívái tekintetében is áttekintsük.

## Epigenetikai mechanizmusok

A kromatin DNS-ből, hisztonokból és úgynevezett nem hisztonfehérjékből épül fel. A kromatin alapvető építőköve a *nukleoszóma*, amelyben 146 bázispárnyi DNS kapcsolódik a hisztonoktamerhez. A hisztonoktamer nyolc részből, két-két H2A-, H2B-egységből, valamint két-két H3- és H4-egységből áll. A hisztonok a kromoszomaképződést, illetve a DNS-ről történő transzkripciót szabályozzák. A hiszton metiláltsági foka általában csökkenti, míg acetiláltsági szintje serkenti a DNS átíródását. Nemcsak a hiszton, hanem a DNS is metilálódhat; az erősen metilált DNS-szakaszok transzkripciósi aktivitása alacsony [2, 3, 4]. A hiszton és a DNS közötti kapcsolat a kromatinállapot meghatározásán keresztül befolyásolja a genetikai információ leolvasásának a mértékét. Mind a hisztonok, mind a DNS kémiai módosítását enzimek (metilázok, acetilázok stb.) végzik, amelyek génjeinek expresszióját egyéb fehérjék és nem kódoló RNS-ek (mikro-RNS; miRNS) szabályozzák [5].

A környezet génaktivitásra gyakorolt, örökölhető fenotípus-változásokat eredményező hatásai a kromatinban úgynevezett epigenetikus jelzéseket hoznak létre, amelyek a DNS kémiai módosulását okozzák [2]. Az epigenetikus jelzések nem a DNS bázisrendjét érintik, pusztán megjelölik a genom egy adott területét, ami a kromatint szervező és működtető fehérjék számára jelzi, hogy az adott gén átírandó, tiltott vagy készenlétben tartandó. E megengedő (*permisszív*), tiltó (*represszív*), illetve készenléti (*bivalens*) állapotokhoz tartozó kémiai jelzések többféleképpen lehetnek [3].

## DNS-metiláció

A DNS-metiláció az epigenetikai jelzések közül a legjelentősebb. Lényege, hogy a citozinbázis metilációja a pirimidinyűrű ötödik szénatomján következik be, és ez a DNS gyakori posztreplikációs modifikációját eredményezi. Ha citozinmetilációk a promoter környéki, úgynevezett CpG-szigeteken történnek, akkor általában a gén transzkripciósi aktivitásának felfüggesztését eredményezik. A DNS-metiláció folyamatának kórossá válása a *DNS-metiltranszferáz* (DNMT; DNA-methyltransferase) enzimek (DNMT1: DNA-methyltransferase 1; 19p13.2, DNMT3A: DNA-methyltransferase 3A; 2p23.3, DNMT3B: DNA-methyltransferase 3B; 20q11.2) megváltozott működésére vezethető vissza. Az emberi gének körülbelül 60%-a ilyen módon szabályozódik [4, 5, 6]. Az aberráns DNS-metiláció bizonyos nőgyógyászati daganatok kialakulásában is szerepet játszhat. Az *SFRP1*, 2, 3, 4, 5 (secreted frizzled-related protein 1–5; SFRP1: 8p11.21; SFRP2: 4q31.3; SFRP3: 2q32.1; SFRP4: 7p14.1; SFRP5: 10q24.2), illetve a *SOX1*- (sex-determining region Y Box; 13q34) és *PAX1*-

gének (paired box gene 1; 20p11.22) promoter-hipermetilációja a petefészekrák, míg a *CADMI-gén* (cell adhesion molecule 1; 11q23.2) hasonló érintettsége a méhnyakrák kialakulásában lehet etiológiai tényező [7]. A nem daganatos nőgyógyászati kórképek etiológiájában játszott szerepük egyre több vizsgálat tárgyát képezik; áttekintésünkben ezeket foglaljuk össze.

### *Hisztionvariánsok és -modifikációk*

A nukleoszómák hisztonoktamerekre tekeredett, kétfordulatnyi DNS-t tartalmazó kromatinegységek, amelyek egymáshoz viszonyított pozíciója a transzkripció szabályozásában fontos szerepet játszik. A hisztonfehérjék N-terminálisának közelében lévő lizinaminosavakon apró jelzések – posztttranszlációs modifikációk – találhatóak, amelyek represszív, permisszív vagy bivalens jelekként értelmezhetők a génátíródást szabályozó enzimrendszer számára [8, 9, 10]. A transzkripción túl, a hisztonmodifikációk hatással vannak a DNS-repairmechanizmusokra ugyanúgy, mint a DNS-replikációra vagy az úgynevezett *alternatív splicing*-ra is. Az RNS még a fehérjévé válás előtt folyamatosan átszerkesztődik; az intronok kivágásra kerülnek, mivel csak az exonok íródnak át (*splicing*). Mivel az intronok kimetszése és összeépítése többféle módon történhet, így ennek megfelelően alternatív *splicing*-ról is beszélhetünk [11].

### *Nem kódoló RNS-ek*

A nem kódoló RNS-ek fizikailag kötődve a DNS-hez képesek megváltoztatni az adott szakasz konformációját és kölcsönhatásait. Ebbe a csoportba tartoznak a rövid, nem kódoló RNS-molekulák, az úgynevezett *mikro-RNS-ek* (*miRNA*), amelyek a transzlációt megakadályozva posztttranszkripcionálisan mérséklék a célgén hatását [12]. A miRNS-ek a teljes genom 2–3%-át teszik ki, ugyanakkor az összes gén csaknem 30%-ának működését befolyásolni képesek. Hatásukra akár a fehérjeszintézis is leállhat, illetve eredményezhetik a messenger-RNS degradációját is. Sejt szinten a mikro-RNS-ek a sejtek migrációjának, növekedésének és inváziójának szabályozásában is fontos szerepet játszanak. Az egyes miRNS-ek szövetspecifikus előfordulásúak [13, 14].

### *Kromatinszerveződés*

A kromatin térbeli szerkezetében az összes környezetből származó epigenetikai tényező hatása összegződik. A nukleoszóma elhelyezkedését és szerkezetét, illetve a DNS hozzáférhetőségét számos fehérjekomplex (kromatin-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/SWR1* [15]. Ezek közül a legtöbb információ az *SWI/SNF* rendszer kapcsán áll ren-

delkezésre [16]. A nukleoszómastruktúrát szabályozó rendszerek működése alapján értelmezhető az úgynevezett *nyitott kromatin* állapot, amely még az embrionális sejtek pluripotens stádiumát jellemzi. Ebből később a szöveti elköteleződésnek megfelelően egyre több represszív szakaszt tartalmazó *zárt kromatin* állapot alakul ki. Ilyenkor a kezdetben még minden irányban differenciálódni képes sejt már csak egyirányú differenciációs képességgel fog rendelkezni [17, 18].

### **Epigenetikai mechanizmusok a leiomyoma uteri kialakulásának hátterében**

Az uterus leiomyomája a méh simaizomsejtjeiből kiinduló benignus daganat, amely a reproduktív korú nők csaknem egynegyedében fordul elő. Incidenciája a praemenopausában levő nőknél 30–70% közé tehető [19]. Előfordulása gyakran multiplex, jól körülírt, kemény, gömbszerű gócból álló daganat. Noha önálló tokja nincs, a myometriumtól jól elhatárolódik. Leggyakoribb tünete a kismenedcei fájdalom, illetve a vérzészavar, de szerepet játszhat az infertilitás, valamint széklet- és vizelettartásai zavarok kialakulásában is [20].

Noha egy bizonyos gént idáig nem azonosítottak, amely a nem szindróma részeként megjelenő méhleiomyoma kialakulásáért felelős, mégis a számos tanulmányban leírt családi halmozódás valószínűsíthetővé teszi a genetikai determináció létezését [21, 22]. Három olyan szindróma ismert, amelyek részjelenségeként a méh myomás elfajulása előfordulhat; az hereditaer leiomyomatosis, a veserák egyik formája, az úgynevezett „renal cell” carcinoma, illetve a Reed-szindróma (*MCULI*; multiple cutaneous and uterine leiomyomata) [23]. Abban mindhárom kórkép közös, hogy kialakulásuk legfontosabb molekuláris genetikai oka a *fumarát-hidratáz enzim* génjének (1q42.1) mutációja [24].

A leiomyoma uteri kialakulásában feltehetően kóroki szerepet játszó gének sajátossága, hogy kisebb-nagyobb mértékű működésváltozásuk a sejt differenciáció és -proliferáció folyamatát ugyanúgy befolyásolják, mint az apoptózist vagy az extracelluláris mátrix degenerációját [25]. Ugyanakkor tisztázásra vár, hogy e gének effektorként vagy promotorként vesznek-e részt a myomák keletkezésében, növekedésében [26]. Az epigenetikai mechanizmusok közül különösen a DNS-metiláció megváltozása, illetve a hisztonmodifikációs folyamatok játszanak fontos szerepet a transzkripció szabályozásában. Előbbi már az epigenetikai kutatások korai időszakában összefüggésbe hozták a daganatképződés folyamatával. A tumorsuppresszor gének aberráns DNS-metilációja a carcinogenesis fontos momentuma lehet. *Li* 2003-ban közölt eredményei arról tanúskodnak, hogy a DNS-metiltransferáz (DNA-methyltransferase; DNMT) enzim génjének hipometilációja és kiegyensúlyozatlan expressziója kulcsfontosságú a leiomyoma képződésének folyamatában [27]. 2008-ban a myomaszövetben található alfa-ösztrogén-receptorok génjének (*estrogene*

*receptor alpha*; ER- $\alpha$ ; 6q25.1) kóros DNS-metilációs mintázata szintén igazolódott, s ezzel patogenetikai szerepe is valószínűvé vált [28].

Navarro 2012-ben napvilágot látott közleménye összesen 36 olyan gént említ, amelyeknek hipometiláció révén létrejövő funkció csökkenése/gátlása a myomaszövetben egyértelműen igazolható [26]. E gének közül a *KRT19* (keratin 19; 17q21.2), a *KLF11* (Kruppel-like factor 11; 2p25), a *DLEC1* (deleted in lung and esophageal cancer 1; 3p21.3), a *HOXA5* (homeobox 5; 7p15.2), illetve a *CLDN5* (claudin 5; 22q11.21) érdemes kiemelésre. Ugyanakkor 10 másik gén esetén a hipometiláció upregulációt okozva vezet a myomaképződéshez (például *PLP1*, proteolipid1; Xq22, *IL17B*, interleukin 17B; 5q33.1). Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a myomaszöveti mintákban leggyakrabban a promoterrégió hipermetilációja vezet a tumorsuppresszor gén transzkripciójának gátlásához, és ezzel a daganatképződéshez. Ugyancsak meghatározó patobiokémiai folyamat a DNS-hipometiláció és a génaktivitás-fokozódás közötti kapcsolat, amely szintén jelentős szerepet játszhat a myomaképződésben [26].

A *KLF11-gén* a TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) családba tartozó tumorsuppresszor gén, amely az apoptózis mellett a sejtproliferációban és -differenciációban egyaránt szerepet játszik. Gátolt állapotát számos humán szervezetben előforduló daganatban azonosították már [29]. A *KLF11* gén a myomaszövetben DNS-hipermetiláció révén szabályozódik és vesz részt a daganatképződés genetikai regulációjában.

A *DLEC1-gén* szinte minden humán szövetben megtalálható, malignus folyamatokban szuppressziója a daganatképződés gátlását oldja fel. E folyamat a tüdő, a nyelőcső, a vese, illetve az ovarium rosszindulatú daganatainak patogenezise során egyaránt megfigyelhető [30]. A legújabb kutatási eredmények a gén promoterrégiójának hipermetilációja és működéskiesése között igen szoros összefüggést igazoltak [26]. Valószínű, hogy tumorsuppresszív hatása malignomák mellett benignus daganatok esetén is igazolható.

A *KRT19 gén* az epithelialis sejtek szerkezeti integritásának kialakításában játszik szerepet, hiszen a kódolt 40 kDa tömegű fehérje a sejtstruktúra tartós fennmaradásához nélkülözhetetlen. Hasonlóan a *DLEC1-gén*hez, a *KRT19* esetén is korábbi adatok igazolták a promoterrégió hipermetilációjának génműködésre nézve szuppresszív hatását rosszindulatú daganatok (fej-nyak malignomák, vesedaganatok) esetén, ám a myomaszöveti előfordulás és működészavar friss tudományos felismerés [26, 31].

A *GS20656 gén* (15q9) kapcsán Yamagata 2009-es vizsgálatai myomaszövetben a gén első exonjának megfelelően DNS-hipometilációt mutattak ki a normális myometriumszövethez képest. Noha funkciója egyelőre nem tisztázott, valószínűsíthető, hogy a leiomyoma uteri patogenezisében szereppel bír [32].

## Epigenetikai mechanizmusok az endometriosis kialakulásának hátterében

Az endometriosis gyakori nőgyógyászati kórkép, amelyben az uterusúrön kívül egy vagy több ectopiás helyzetű endometriumsziget fordul elő. Tünetei közül kiemelendő az alhasi fájdalom és a dysmenorrhoea, amelyek okát sok esetben csak laparoszkópia révén lehet tisztázni, ugyanakkor gyakran vezet infertilitáshoz vagy a termékenység csökkenéséhez. A kórkép patofiziológiája ismeretlen, de genetikai és immunológiai tényezők kóroki szerepe valószínűsíthető.

A kórkép immunológiai kórerredete mellett az évek során egyre több kutatási eredmény szólt; a peritonealis macrophagsejtek növekvő száma és fokozott aktivitása, illetve az NK-sejtek (natural killer sejtek) működésváltozása egyaránt az immunrendszer érintettsége mellett szóltak [33]. Ezen túlmenően az immunrendszer és az endometrium által nagyobb mennyiségben termelt gyulladásos citokinek, illetve növekedési faktorok kedveznek az ectopiás endometriumszigetek beágyazódásának és növekedésének. A Sawalha és kutatócsoportja által 2008-ban publikált közlemény az endometriosis hátterében zajló immunológiai változásokra ható epigenetikai mechanizmusok létezése mellett érvel; ezt további kutatási eredmények erősítik meg, elég csak az antigénprezentáció, T-sejt-differenciálódás vagy éppen a citokintermelés epigenetikai hátterére utalni [34, 35].

A *DNS-metiltranszferáz* (DNA-methyltransferase; DNMT) enzim a DNS metilációját biztosítja. A DNMT1 enzim a DNS-metilációban, míg a DNMT3A és DNMT3B a de novo DNS-metilációban játszik szerepet. A DNMT1 az emlősök sejteiben a legjelentősebb metiltranszferáz-enzim, míg a másik két DNMT élettani szerepe elsősorban az embrionális fejlődés során jelentős. Mindegyik DNMT-enzim génje endometriosisos sejtekben hipermetilálódik, ami fokozott génexpresszióhoz vezet. Miután e gének működése szoros kapcsolatban van a kromatinszerveződés folyamataival is, így működésváltozásaik két epigenetikai mechanizmusrendszer (DNS-metiláció, kromatinszerveződés) működésével is összefüggést mutatnak [36].

A *HOXA10* (homeobox 10; 7p15.2) gén egyike azon *homeobox* géneknek, amelyek transzkripciósi faktorként a szervezet számos részében, így a méhben is fontos sejtszintű szabályozófunkcióval rendelkeznek. Hosszabb ideje ismert, hogy e gén a menstruációs ciklus során az endometriumszövet felépülésében, illetve az esetleges beágyazódás endometrialis feltételeinek kialakításában kitüntetett szereppel rendelkezik [37]. Endometriosisban szenvedő nők szövetmintájában a *HOXA10-gén* promoterrégiójának hipermetilációját mutatták ki, ami a génműködés csökkenéséhez/kieséséhez vezet [38]. E jelenség egyébként endometriosisban szenvedő majmok és egerek esetén szintén kimutatható volt.

Az *SFI-gén* (steroidogenic factor 1; NR5A1; 9q33) transzkripciósi faktorként az ösztrogén-bioszintézisben

vesz részt; érdekes módon élettani működésű endometriumsejtekben nem mutatható ki, ugyanakkor endometriosismintában promoterrégiójának hipometilációja igazolható. Ezzel összefüggésben azt is kimutatták, hogy a *béta-ösztrogénreceptor* (ER- $\beta$ ; *estrogene receptor beta*; 14q23.2) génjének promotere endometriosis esetén szintén hipometilált állapotú, vagyis a kórkép hátterében a megváltozott ösztrogén-anyagcsere kóroki szerepe meghatározó jelentőségű lehet [39].

A progeszteron az endometrium stromasejtjeinek deciduasejteké és epithelialis mirigysejteké történő differenciációját stimulálja. Az endometrium stromalis és epithelialis elemeiben *A- és B-típusú progeszteronreceptorok* egyaránt megtalálhatóak (progesteron receptor A, PR-A; progesteron receptor B, PR-B; 11q22-q23). A ciklus során a PR-A és PR-B receptorok száma a proliferációs szakban folyamatosan emelkedik és csúcsát az ovuláció idején éri el; ez a háttérben az ösztadiol PR-receptorszámot serkentő hatását igazolja. A progeszteronrezisztenciával jellemzett endometriosis esetén a PR-B ki sem mutatható, míg a PR-A erőteljesen csökkent az egészséges endometriumszövethez képest. Miközben a csökkenés mindkét progeszteronreceptor-típust érinti, egyszersmind a PR-A:PR-B arány megváltozása is jellegzetes, az endometriosisra jellemző jelenség. Néhány évvel ezelőtt kutatási eredmények számoltak be a PR-B génjének hipermetilációjáról endometriosisban, amely downreguláció révén a progeszteronhatás felfüggesztődését okozza [36, 40]. *Wu* vizsgálati eredményei azt is felvetették, hogy a PR-B génjének hipermetilációja a krónikus gyulladás kapcsán TNF-alfa hatására jön létre, vagyis az epigenetikai változás stimulációját maga a gyulladás jelenti [41].

Az endometriosisban szenvedő nők szervezetében ösztrogén háromféle módon jöhet létre:

- de novo szintézis révén a petefészekben,
- a bőrben és a zsírszövetben a vérben keringő androsztendionból az *aromatáz enzim* ösztadiolt állít elő,
- de novo szintézis révén az endometrioticus plakkon, csomókon belül.

Ez utóbbi mechanizmus különösen fontosnak tűnik az endometriosis patomechanizmusában [36]. Az endometrioticus góciókban az aromatáz aktivitás révén folyamatosan zajló ösztrogénprodukciónak a kórkép progresszióját okozza. Ezzel párhuzamosan az eutop helyzetű endometriumban az aromatáz enzim hiányzik, vagyis ott lokális ösztrogéntermelés nem megy végbe [42]. Az endometrioticus góciókban az aromatáz enzim génjének aberráns metilációja a gén aktivitásának fokozása révén vezet helyi ösztrogéntermeléshez.

Endometrioticus sejtek között az intercelluláris adhéziót biztosító *E-cadherin* fehérje (CDH1; 16q22.1) hiányzik. E fehérje általános hatásai közül elsősorban említhető a daganatinváziónak leírt metasztázisgátló hatás. Endometriosisban a fehérje génjének promoterrégiójában kialakuló hipermetiláció a génműködés felfüggesztése révén az endometrioticus sejtek gátlás nélküli

propagációjához vezet, amely jól magyarázza a kórkép invazivitását [43].

A miRNS-ek kórélettani szerepe endometriosisban viszonylag kevésbé ismert. Az egyik első, e témával foglalkozó kutatás 48 olyan, különböző expressziós mintázatot adó miRNS-t azonosított, amelyek néhány, az endometriosis patogenezisében fontos szerepet játszó gén (ER- $\alpha$ ; ER- $\beta$ ; PR; TGF- $\beta$  [transforming growth factor beta]) működését befolyásolták [44]. Később újabb célpontgéneket sikerült azonosítani, amelyek működését bizonyos miRNS-ek befolyásolni képesek. Ezek közül a DNMT3A enzim a DNS-metilációban játszott szerepe miatt az epigenetikai szabályozómechanizmusok egyik ismert szereplője [35].

### Epigenetikai mechanizmusok a Stein–Leventhal-szindróma (PCO-szindróma; polycystic ovary syndrome; PCOS) kialakulásának hátterében

A Stein–Leventhal-szindróma az egyik leggyakoribb, reprodukív korú nőkben előforduló endokrin rendellenesség, amelynek etiológiája összetett, súlyossága nagy heterogenitást mutat. Tünetei közül kiemelendő a hyperandrogenismus, a krónikus anovulatio, az inzulinrezisztencia vagy rendellenes inzulinszekréció, illetve a petefészek polycystás degenerációja. Ezen túlmenően összefüggésbe hozható egyéb metabolikus, illetve cardiovascularis betegségekre való fokozott hajlammal is. Noha pontos kóreredete ismeretlen, genetikai és környezeti tényezők szerepe erősen valószínűsíthető, különös tekintettel az általában megfigyelhető családi halmozódásra. A manapság legelfogadottabb hipotézis szerint a kórkép kialakulása a magzati korra tehető, amikor a fokozott androgénhatás a magzati reprodukív szervek szövetének fejlődését, növekedését befolyásolva a PCOS kifejlődését okozzák [45]. Egyelőre egyértelműen nem tisztázott, hogy e magzati fejlődés során megjelenő hyperandrogenismus anyai, lepényi vagy magzati eredetű-e?

A felnőttkori betegségek magzati eredetűnek koncepcióját az úgynevezett *Barker-hipotézis* foglalja össze. Lényege, hogy a magzati korban bekövetkező patofiziológiai és metabolikus változások számos krónikus betegség (például hipertónia, diabetes mellitus) kialakulásának kockázatát emelik. Ezt az elméletet több klinikai és epidemiológiai vizsgálat, illetve állatkísérlet erősíti, kiemelve, hogy a magzati fejlődés bizonyos szenzitív fázisaiban környezeti hatások a magzati szervezetben létrehozhatnak hosszú távon jelentkező anomáliákat, amelyek akár felnőttkori betegségek formájában is jelentkezhetnek [46, 47].

A káros környezeti hatásokkal – mint irradiatio, vegyi anyagok, kóros hormonkörnyezet – szembeni *in utero* expozíció számos állatfajban bizonyíthatóan olyan fenotípusos változásokat okoz, amelyek aztán a transzgenerációs hatás révén az utódállatok későbbi nemzedékei

ben is megfigyelhetők [48]. E környezeti faktorok közül a hormonális hatások azért különösen jelentősek, mert a szexuáliszteroidok élettani hatásmechanizmusát megzavarva fejtik ki fenotípus-változásban jelentkező hatásukat.

Mivel a PCOS epigenetikai hátterével kapcsolatosan humán vizsgálatokból származó eredmények még érdeklődésre, felértékelődnek a témában végzett állatkísérletek. Az egyik legjelentősebb ilyen vizsgálatot *Xu és munkacsoportja* publikálta 2011-ben [49]. Vizsgálataik során 15, méhen belül fokozott androgén hatásnak kitett *Rhesus macacus* majom epigenomjának változásait vizsgálták 10 kontrollállat hasonló kvalitásai tükrében. Vizsgálati eredményeik szerint az *in utero* tesztoszteronexpozíció a *SUV39H2*, *OACT2*, *SEPT9*, *RAB6A*, illetve *PRKDI* gének aberráns metilációját és ezzel aktivitásváltozását okozta. Ezek a gének a sejtszerkezet fenntartásában és/vagy a sejtmembránfunkció kialakításában és fenntartásában játszanak szerepet (*SUV39H2*: suppressor of variegation 3–9 homologue 2 – heterokromatinrégióban működő metiltranszferáz; 10p13; *OACT2*: O-acyltransferase domain containing 2 – a sejtmembrán lizofoszfolipidjeinek acetilációja; 2p25.1; *SEPT9*: septin 9 – sejtosztódás, sejtmembrán-barázdálódás; 17q25.2; *RAB6A*: Ras-related protein Rab-6A – intracelluláris „forgalom”; 11q13.3; *PRKDI*: protein kinase D1 – sejtalakorganizáció, sejtmembrán-szignalizáció; 14q11). Eredményeik összefoglalásaként kiemelték, hogy a tartós *in utero* androgénexpozíció a vizsgált majomfajban olyan epigenetikai változásokat hoz létre, amelyek etiológiai szerepe egyértelmű a PCOS kialakulásában.

Bizonyos humán kórképek hátterében epigenetikai mechanizmusok kóroki szerepe már azonosításra került. A 2-es típusú diabetes mellitus, illetve prosztatatarák esetén a metabolikus és/vagy reprodukció elváltozásokat létrehozó epigenetikai hatások létezése igazolódott. Mindezek alapján a Stein–Leventhal-szindróma hátterében feltételezett hasonló mechanizmusok kimutatására történtek próbálkozások. PCOS-ben szenvedő betegek véréből nyert fehérvérsejtek általános DNS-metilációs mintázatának vizsgálata érdemi eltérést a kontrollsejtekhez képest nem mutatott [50]. Ez azt is jelenti, hogy az epigenomot érintő esetleges változások vizsgálata az adott kórképben leginkább érintett szövetekben (jelen esetben az ovariumban) célszerű, mert a többi szervben, illetve szövetben nem, vagy nem feltétlenül kimutathatók.

Az egyik lehetséges gén, amelynek epigenetikai változása minden valószínűséggel szerepet játszhat a PCOS kialakulásában, az *IGF2* (insulin-like growth factor 2; 11p15.5). Epigenetikai mechanizmusok következtében megváltozott génaktivitásának kóroki szerepe Silver–Russell-, illetve Beckwith–Wiedemann-szindróma, illetve Wilms-tumor kapcsán már igazolódott [51]. Egyebekben a méhen belüli növekedés, illetve a szénhidrátanyagcseré szabályozásában játszik fontos szerepet. Kóroki szerepét intrauterin retardációban (IUGR) is sikerült

igazolni [52]. Méhen belüli növekedési visszamaradásban szenvedő újszülöttektől származó lepényszövetekben az *IGF2* és az *IGFBP-3* (insulin-like growth factor binding protein 3; 7p12.3) génaktivitása magasabb, mint az eutróf magzatok hasonló génjeinek placentaris génaktivitása. Ennek feltehető magyarázata bizonyos felnőttkori krónikus betegségek és a méhen belüli retardáció közötti kapcsolat lehetőségének valószínűségét erősíti [53]. A kórkép *in utero* eredete, különös tekintettel a tárgyalt epigenetikai mechanizmusokra, PCOS kapcsán is erőteljesen felmerül. Egyébként a méhen belül retardált leánymagzatok lepényszövet-*IGF2* génjének aktivitása alacsonyabb, mint a fiúmagzatoké; ez feltehetően a nem specifikus testi jegyek kifejlődésével állhat összefüggésben, ami szintén a PCOS-ben játszott esetleges kórerediti szereppel való összefüggésre utalhat.

### Az epigenetika jövője a nőgyógyászati betegségek klinikai ellátásában

A folyamatosan bővülő ismeretanyag egyre több humán betegség epigenetikai kórokát segít tisztázni. A szülészeti-nőgyógyászati is számos olyan terhespatológiai, onkológiai és nem daganatos nőgyógyászati kórkép van, amelyek hátterében epigenetikai mechanizmusok kóroki szerepe valószínűsíthető. Ez utóbbiak közül az endometriosis, illetve a Stein–Leventhal-szindróma kapcsán végzett kutatások folyamatosan új információkat nyújtanak az epigenetikai kóreredit megerősítéséhez és megértéséhez.

Az endometriosis multifaktoriális kóreredit immunológiai és endokrin okokat egyaránt valószínűsít a kórkép hátterében, ugyanakkor az epigenetikai mechanizmusok mindkét kórokcsoporthoz tartoznak erős regulációs hatással rendelkeznek. Tény, hogy a célpontgén azonosítása nélkül az epigenetikai hatások feltételezése nem járhat terápiás konzekvenciákkal. Ennek ellenére optimizmusra adhat okot, hogy mind több gén érintettségére nyer igazolást az endometriosis etiológiai hátteréből, s ezek kapcsán már célzott vizsgálatok irányulhatnak az epigenetikai mechanizmusok létének igazolására, illetve – a későbbiekben – hatásuk esetleges kiküszöbölésére.

A PCOS esetén az epigenetikai kutatások irányát meghatározza a valószínűsíthető *in utero* eredet, amely mind a prekoncepcionális, mind a terhesgondozás vonatkozásában nyújthat terápiás lehetőségeket. A kórkép kialakulásában feltehetően markáns szerepet játszó epigenetikai folyamatok beindításáért felelős, kóros anyai hormonhatások várandósság előtti felismerése, korrekciója és folyamatos utánkövetése módosíthatja a betegség transzgenerációs továbbadásának a kiküszöbölését.

A leiomyoma uteri mint az egyik leggyakoribb nőgyógyászati betegség állandó célpontját kell hogy jelentse a kóreredit tisztázását célzó kutatásoknak. A három tárgyalt kórkép közül az epigenetikai hátteret illetően egyelőre ennek kapcsán áll rendelkezésre a legkevesebb infor-

máció. Ennek ellenére néhány, valószínűsíthető kóroki szereppel bíró gén azonosítása biztató lehet a további etiológiai kutatásokban. Mindenesetre a rendkívül sok etiológiai tényező (metabolikus hatások, endokrin okok, populációs különbségek stb.) feltehetően egy, az endometriosishoz és PCOS-hez képest komplexebb epigenetikai szabályozórendszer jelenlétét valószínűsíti.

## Irodalom

- [1] *Kosztolányi, Gy.*: Inherited and acquired factors in the causation of human diseases. [Human betegségekben az öröklött és szerzett tényezők oki szerepe.] Magyar Tudomány, 2012, 8, 901–906. [Hungarian]
- [2] *Halušková, J.*: Epigenetic studies in human diseases. Folia Biol. (Praha), 2010, 56(3), 83–96.
- [3] *Jin, B., Robertson, K. D.*: DNA methyltransferases, DNA damage repair, and cancer. Adv. Exp. Med. Biol., 2013, 754, 3–29.
- [4] *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.
- [5] *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.
- [6] *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.
- [7] *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.
- [8] *Zentgraf, G. E., Henikoff, S.*: Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. Nat. Struct. Mol. Biol., 2013, 20(3), 259–266.
- [9] *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), 20110332.
- [10] *Greer, E. L., Shi, Y.*: Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. Nat. Rev. Genet., 2012, 13(5), 343–357.
- [11] *Messner, S., Hottiger, M. O.*: Histone ADP-ribosylation in DNA repair, replication and transcription. Trends Cell. Biol., 2011, 21(9), 534–542.
- [12] *Bartel, D. P.*: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell, 2004, 116(2), 281–297.
- [13] *Alvarez-Garcia, I., Miska, E. A.*: MicroRNA functions in animal development and human disease. Development, 2005, 132(21), 4653–4662.
- [14] *Miska, E. A.*: How microRNAs control cell division, differentiation and death. Curr. Opin. Genet. Dev., 2005, 15(5), 563–568.
- [15] *Hargreaves, D. C., Crabtree, G. R.*: ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. Cell Res., 2011, 21(3), 396–420.
- [16] *Santen, G. W., Kriek, M., van Attikum, H.*: SWI/SNF complex in disorder: SWItching from malignancies to intellectual disability. Epigenetics, 2012, 7(11), 1219–1224.
- [17] *Quina, A. S., Buschbeck, M., Di Croce, L.*: Chromatin structure and epigenetics. Biochem. Pharmacol., 2006, 72(11), 1563–1569.
- [18] *Meyer, P.*: Transcriptional transgene silencing and chromatin components. Plant. Mol. Biol., 2000, 43(2–3), 221–234.
- [19] *Marshall, L. M., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., et al.*: Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. Obstet. Gynecol., 1997, 90(6), 967–973.
- [20] *Faerstein, E., Szkló, M., Rosenshein, N.*: Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size and smoking. Am. J. Epidemiol., 2001, 153(1), 1–10.
- [21] *Gross, K. L., Panhuysen, C. I., Kleinman, M. S., et al.*: Involvement of fumarate hydratase in nonsyndromic uterine leiomyomas: genetic linkage analysis and FISH studies. Genes Chromosomes Cancer, 2004, 41(3), 183–190.
- [22] *Luoto, R., Kaprio, J., Rutanen, E. M., et al.*: Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort Study. Maturitas, 2000, 37(1), 15–26.
- [23] *Csatlós, E., Rigó, J. Jr., Szabó, I., et al.*: Uterine leiomyoma. [A méh leiomyomája.] Orv. Hetil., 2010, 151(42), 1734–1741. [Hungarian]
- [24] *Alam, N. A., Rowan, A. J., Wortham, N. C., et al.*: Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer and fumarate hydratase deficiency. Hum. Mol. Genet., 2003, 12(11), 1241–1252.
- [25] *Zavadil, J., Ye, H., Liu, Z., et al.*: Profiling and functional analyses of microRNAs and their target gene products in human uterine leiomyomas. PLoS One, 2010, 5(8), e12362.
- [26] *Navarro, A., Yin, P., Monsivais, D., et al.*: Genome-wide DNA methylation indicates silencing of tumor suppressor genes in uterine leiomyoma. PLoS One, 2012, 7(3), e33284.
- [27] *Li, S., Chiang, T. C., Richard-Davis, G., et al.*: DNA hypomethylation and imbalanced expression of DNA methyltransferases (DNMT1, 3A, and 3B) in human uterine leiomyoma. Gynecol. Oncol., 2003, 90(1), 123–130.
- [28] *Asada, H., Yamagata, Y., Taketani, T., et al.*: Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. Mol. Hum. Reprod., 2008, 14(9), 539–545.
- [29] *Ellenrieder, V.*: TGFbeta regulated gene expression by Smads and Sp1/KLF-like transcription factors in cancer. Anticancer Res., 2008, 28(A3), 1531–1539.
- [30] *Daigo, Y., Nishiwaki, T., Kawasoe, T., et al.*: Molecular cloning of a candidate tumor suppressor gene, DLC1, from chromosome 3p21.3. Cancer Res., 1999, 59(8), 1966–1972.
- [31] *Crowe, D. L., Milo, G. E., Shuler, C. F.*: Keratin 19 downregulation by oral squamous cell carcinoma lines increases invasive potential. J. Dent. Res., 1999, 78(6), 1256–1263.
- [32] *Yamagata, Y., Maekawa, R., Asada, H., et al.*: Aberrant DNA methylation status in human uterine leiomyoma. Mol. Hum. Reprod., 2009, 15(4), 259–267.
- [33] *Ulukus, M., Arici, A.*: Immunology of endometriosis. Minerva Ginecol., 2005, 57(3), 237–248.
- [34] *Sawalha, A. H.*: Epigenetics and T-cell immunity. Autoimmunity, 2008, 41(4), 245–252.
- [35] *Guo, S. W.*: Epigenetics of endometriosis. Mol. Hum. Reprod., 2009, 15(10), 587–607.
- [36] *Nasu, K., Kawano, Y., Tsukamoto, Y., et al.*: Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. J. Obstet. Gynaecol. Res., 2011, 37(7), 683–695.
- [37] *Taylor, H. S., Arici, A., Olive, D., et al.*: HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. J. Clin. Invest., 1998, 101(7), 1379–1384.
- [38] *Wu, Y., Halverson, G., Basir, Z., et al.*: Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol., 2005, 193(2), 371–380.
- [39] *Xue, Q., Lin, Z., Yin, P., et al.*: Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2007, 92(8), 3261–3267.
- [40] *Wu, Y., Starzinski-Powitz, A., Guo, S. W.*: Prolonged stimulation with tumor necrosis factor-alpha induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells. Fertil. Steril., 2008, 90(1), 234–237.

- [41] Wu, Y., Shi, X., Guo, S. W.: The knockdown of progesterone receptor isoform B (PR-B) promotes proliferation in immortalized endometrial stromal cells. *Fertil. Steril.*, 2008, *90*(4) 1320–1323.
- [42] Izawa, M., Taniguchi, F., Terakawa, N., et al.: Epigenetic aberration of gene expression in endometriosis. *Front Biosci. (Elite Ed.)*, 2013, *5*, 900–910.
- [43] Starzinski-Powitz, A., Gaetje, R., Zeitvogel, A., et al.: Tracing cellular and molecular mechanisms involved in endometriosis. *Hum. Reprod. Update*, 1998, *4*(5), 724–729.
- [44] Pan, Q., Luo, X., Toloubeydokhti, T., et al.: The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol. Hum. Reprod.*, 2007, *13*(11), 797–806.
- [45] Abbott, D. H., Barnett, D. K., Bruns, C. M., et al.: Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum. Reprod. Update*, 2005, *11*(4), 357–374.
- [46] De Boo, H. A., Harding, J. E.: The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2006, *46*(1), 4–14.
- [47] Gluckman, P. D., Hanson, M. A.: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 2004, *305*(5691), 1733–1736.
- [48] Anway, M. D., Leathers, C., Skinner, M. K.: Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology*, 2006, *147*(12), 5515–5523.
- [49] Xu, N., Kwon, S., Abbott, D. H., et al.: Epigenetic mechanism underlying the development of polycystic ovary syndrome (PCOS)-like phenotypes in prenatally androgenized rhesus monkeys. *PLoS One*, 2011, *6*(11), e27286.
- [50] Xu, N., Azziz, R., Goodarzi, M. O.: Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation. *Fertil. Steril.*, 2010, *94*(2), 781–783.e1.
- [51] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IGF2&search=IGF2>
- [52] Börzsönyi, B., Demendi, C., Nagy, Z., et al.: Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J. Perinat. Med.*, 2011, *39*(6), 701–707.
- [53] Waterland, R. A.: Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? *Horm. Res.*, 2009, *71*(Suppl. 1), 13–16.

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

### A Magyar Atherosclerosis Társaság

**XX. Jubileumi Kongresszusát 2014. október 16–18. között** rendezi Sopronban,  
melyre szeretettel várjuk az érdeklődőket.

Az előadás- és poszter bejelentése preferáltan online történik, a szervezőiroda honlapján keresztül.  
A honlap elérhetősége: [www.eqcongress.hu](http://www.eqcongress.hu)

Az absztrakt hagyományos módon történő beküldése is lehetséges.

Az űrlap az alábbi helyen érhető el:  
[www.eqcongress.hu/Aktuális\\_rendezvenyek/Magyar\\_Atherosclerosis\\_Tarsasag\\_Kongresszusa](http://www.eqcongress.hu/Aktuális_rendezvenyek/Magyar_Atherosclerosis_Tarsasag_Kongresszusa)

A kitöltött formanyomtatvány a [szalma@eqcongress.hu](mailto:szalma@eqcongress.hu) e-mail címre küldhető.

Beküldési határidő: **2014. június 4.**