

Επιγενετικές Μεταβολές
στην Διαμόρφωση και Λειτουργία του Μυοκαρδίου

Ιωάννης Ρίζος
Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Αττικό Νοσοκομείο



ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΦΟΡΤΙΟ

ΥΓΕΙΝΟ

ΕΠΙΥΓΕΙΝΟ

ΗΛΙΚΙΑ

ΑΠΟΠΤΩΣΗ + ΦΛΕΓΜΟΝΗ

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΠΤΩΣΗ + ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΣΩΜ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ / ΣΤΡΕΣ

0-20

20-40

40-60

60-80

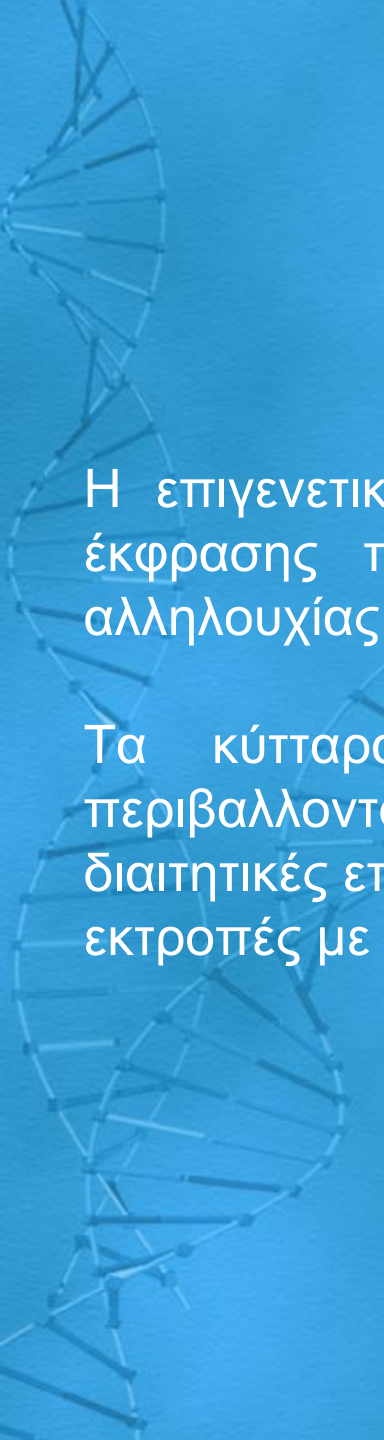
80-



Ερώτημα

- Ποια είναι η αντίδραση της καρδιάς – μυοκαρδίου στα επιγεννετικά ερεθίσματα?
 - Υπερτροφία
 - Έμφραγμα μυοκαρδίου
 - Αρρυθμίες
 - Αναδιαμόρφωσης

Καρδιακή Ανεπάρκεια



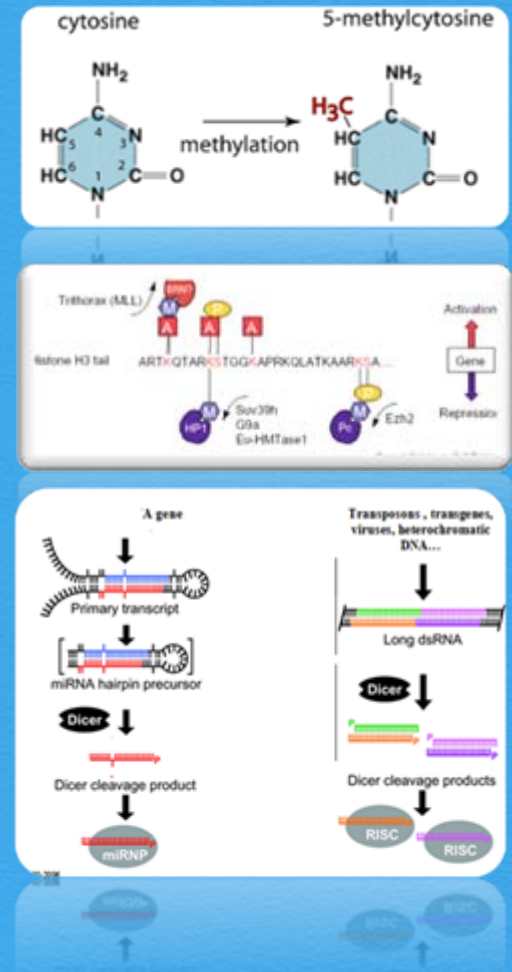
ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η επιγενετική χαρακτηρίζει και αξιολογεί τις μεταβολές της γονιδιακής έκφρασης που δεν οφείλονται και δεν ακολουθούν μεταβολές της αλληλουχίας του DNA.

Τα κύτταρα τα όργανα και οι ιστοί εξισορροπούν αρνητικές περιβαλλοντολογικές επιδράσεις, εντάσεις (stress), μακροχρόνιες διαιτητικές επιβαρύνσεις (μεταβολικά παράγωγα – metabolomics) και άλλες εκτροπές με κατάλληλη προσαρμογή της γονιδιακής έκφρασης.

ΒΑΣΙΚΟΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

1. Η επιλεκτική μεθυλίωση των νησίδων (κυττοσίνη-φώσφο-γουανίνη) του DNA (ενισχυτές – promoters) με σίγαση των αντίστοιχων γονιδίων.
2. Η μεθυλίωση αποακετυλίωση – ακετυλίωση των ιστονών όπως και οι ομοιοπολικές συνδέσεις στα άκρα τους που οδηγούν σε αναδιαμόρφωση της δομής της χρωματίνης και παρεμπόδιση της αντίστοιχης μεταγραφής.
3. Οι μεταγραφικές και μετα-μεταγραφικές παρεμβάσεις και άλλες παλίνδρομες δράσεις από τα RNA αναστολής.

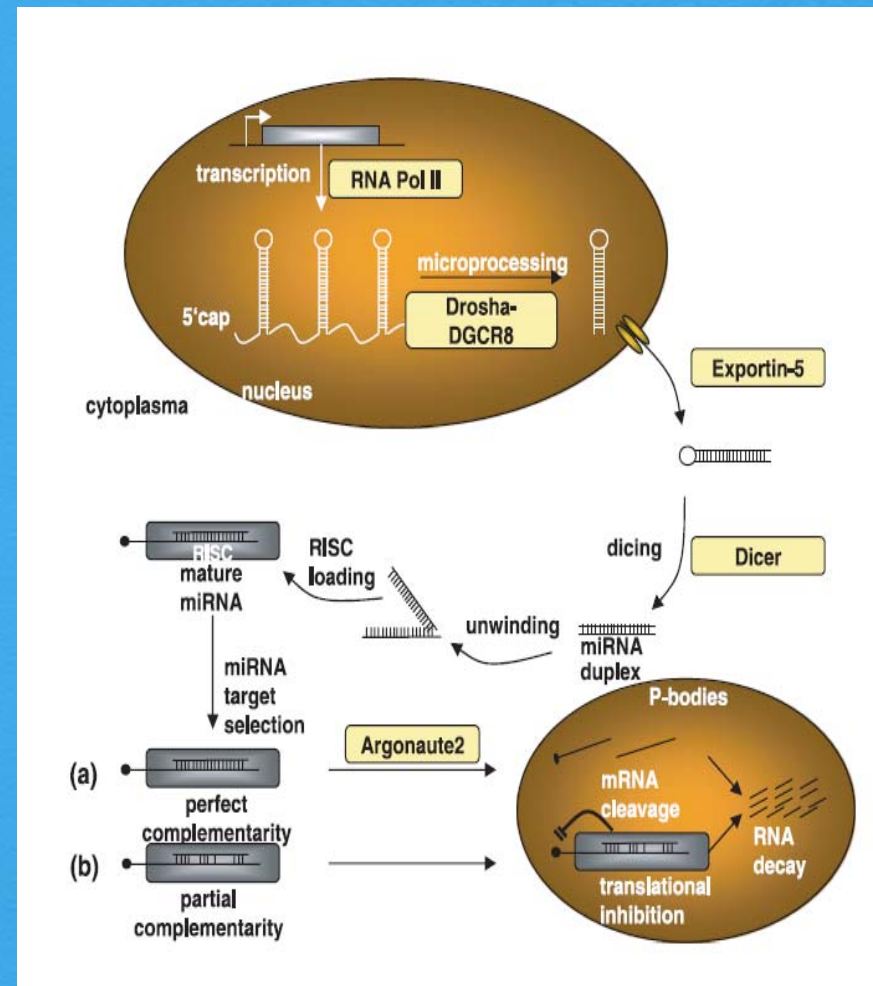


micro RNA

Το microRNA ή miRNA αποτελεί ένα σύνολο 22 μη κωδικοποιούντων νουκλεοτιδίων τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση ομάδων ή μεμονωμένων κατά περίπτωση γονιδίων.

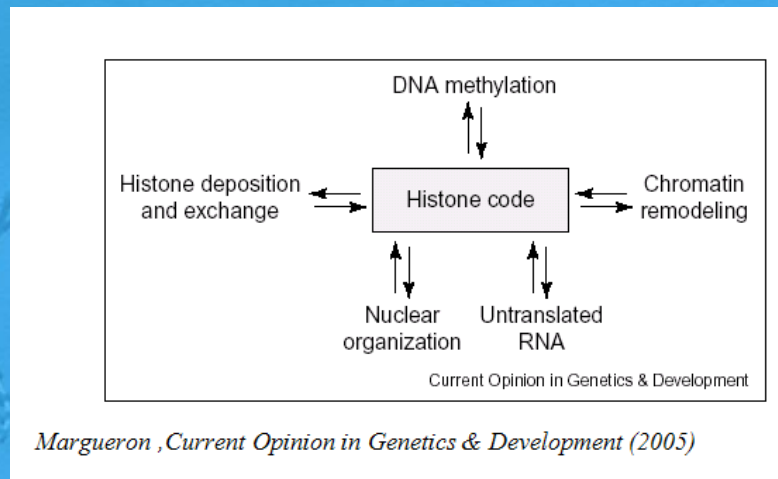
Τα ώριμα miRNA ενσωματώνονται στο σύμπλοκο σίγασης RNA (RISC) ή RNA silencing complex.

Δεν υπάρχουν ανεξάρτητα και υφίστανται πάντοτε σε συνδυασμό με ένα μόριο φορέα (argonaute complex)



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ

Μεταξύ των επιγενετικών μηχανισμών υπάρχει αλληλεπίδραση:



Τα iRNA αναστολής (miRNA, siRNA, piRNA, rasiRNA) έχουν πρωτεύοντα ρόλο καθώς προέρχονται κυρίως από μη κωδικοποιούσες (και όχι μόνο) περιοχές του DNA που ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση σε μετα – μεταγραφικό (προκαλούν αναστολή των mRNAs) αλλά για ορισμένα είδη ακόμα και σε μεταγραφικό επίπεδο.

miRNA ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Έλεγχος σε δίκτυα γονιδίων:

- σίγαση mRNA
- αύξηση mRNA
- ελάττωση mRNA
- παρεμπόδιση μετατροπής mRNA σε πρωτεΐνη

Έλεγχος πολυγονιδιακών νοσημάτων:

- καρδιακή υπερτροφία
- καρδιακή ανεπάρκεια
- έμφραγμα μυοκαρδίου
- αρρυθμιογέννεση

Έλεγχος κυτταρικών λειτουργιών στο μυοκάρδιο:

- έλεγχος κυτταρικού όγκου
- συσταλτικότητα
- ίνωση
- αγγειογέννεση
- Έκφραση μυοσίνης

Έλεγχος απόπτωσης:

- ελάττωση πρωτεϊνών θερμικής καταπληξίας
- μείωση δραστηριότητας κασπασών

Τα miRNA είναι ενορχηστρωτές διαφόρων καρδιακών λειτουργιών

- Κάθε miRNA έχει πολλαπλούς στόχους
- Κάθε γονίδιο ρυθμίζεται από πολλά miRNA
- Υπάρχουν ανταγωνιστικά μεταξύ τους miRNA

European Journal of Clinical Investigation (2007) 37, 829–833

DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01878.x

Review

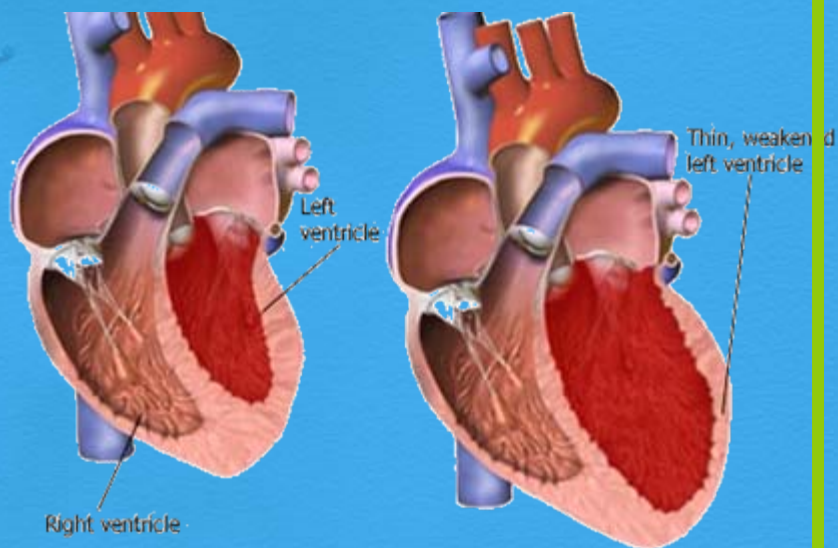
MicroRNAs in the broken heart

J. Bauersachs and T. Thum

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Kardiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Germany

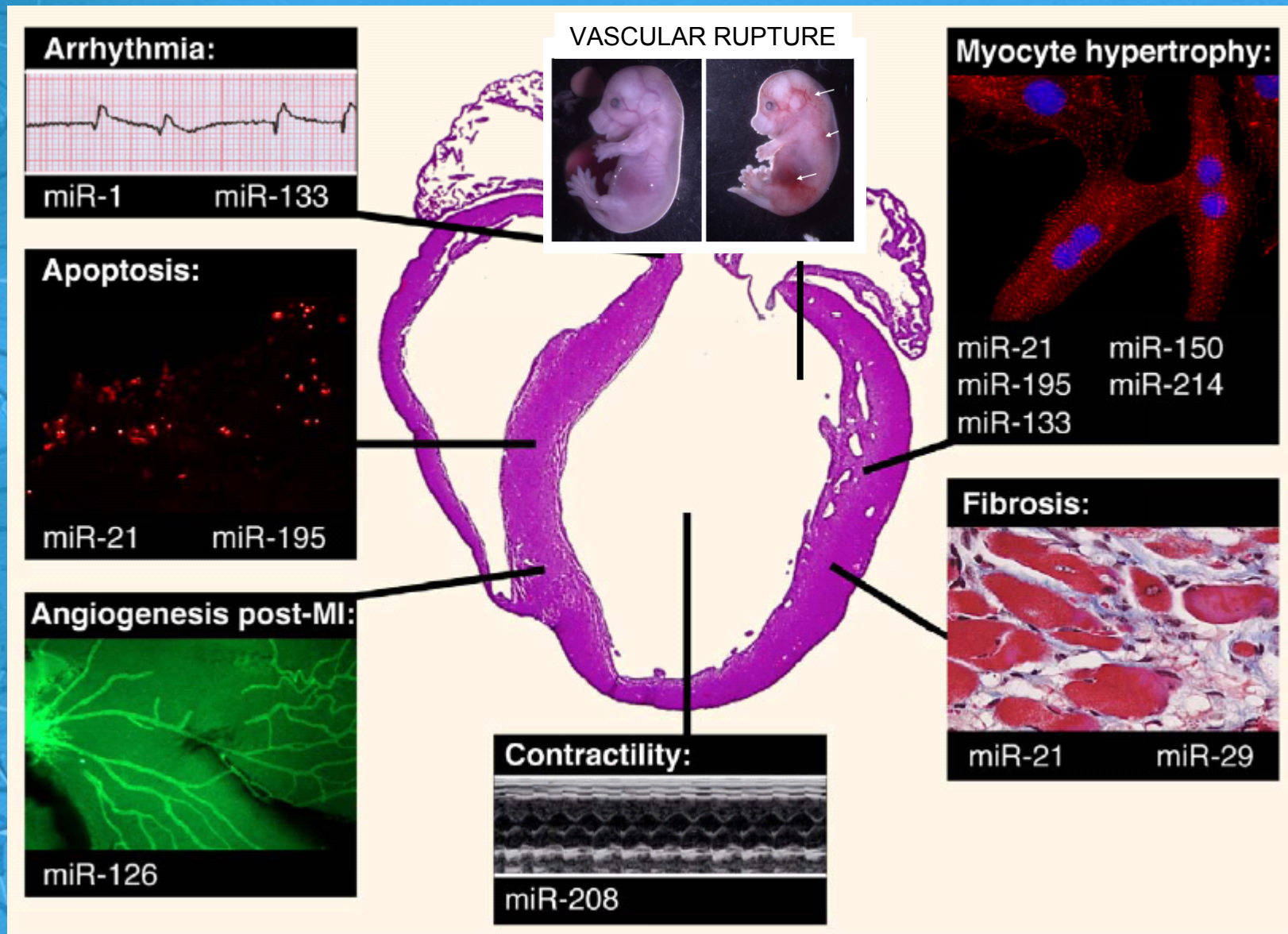
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ

- miR-1
- miR-30
- miR-29
- miR-133
- miR-150

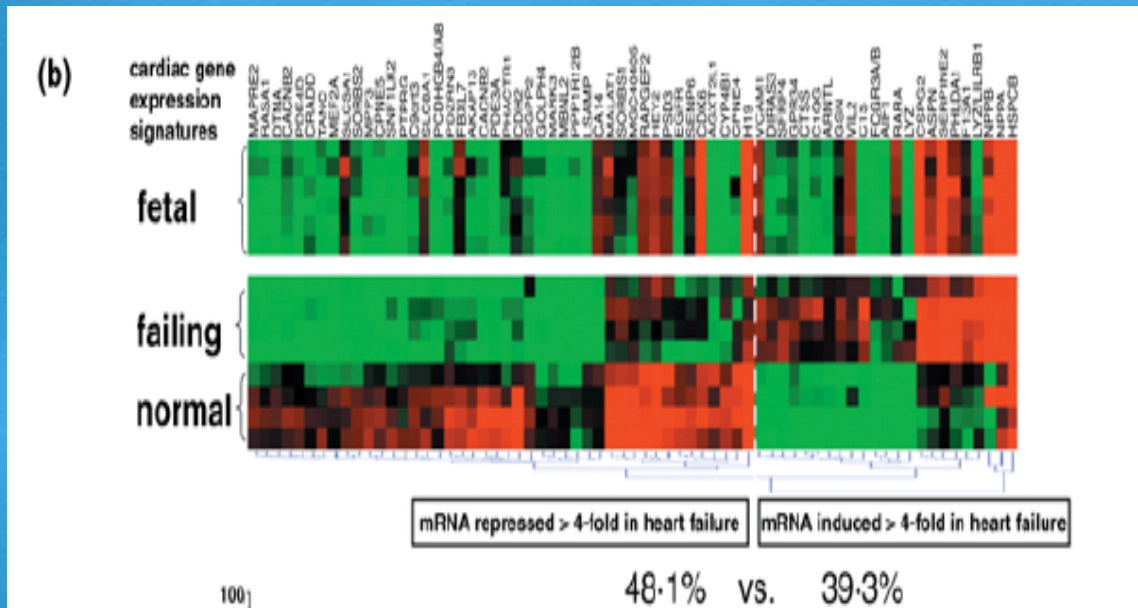


- miR-21
- miR-23a
- miR-125
- miR-195
- miR-199
- miR-214

micro RNA: ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ



MIR-208

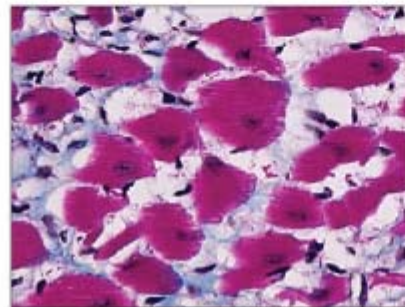
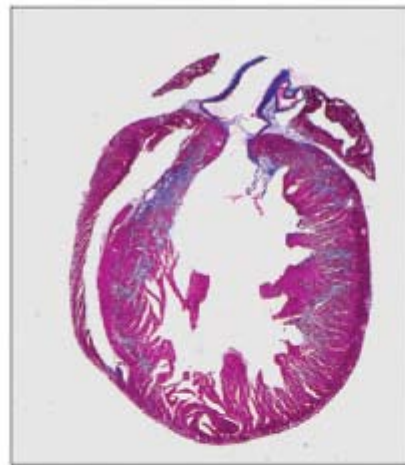
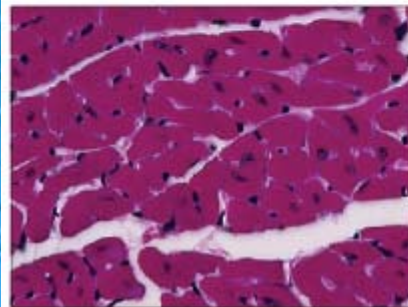


Οι ομοιότητες μεταξύ εμβρυϊκού φαινοτύπου και καρδιακής ανεπάρκειας είναι σε μεγάλο βαθμό αποτέλεσμα ενεργοποίησης του εμβρυϊκού miRNA – 208.

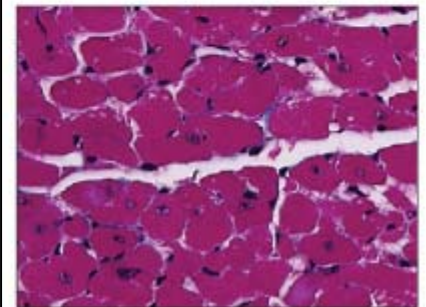
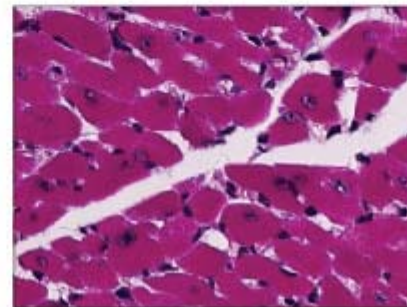
Τα γονίδια επαναπρογραμματίζονται και προκαλούνται παθολογικές αλλοιώσεις στη λειτουργία της καρδιάς.

ΜΕΙΩΣΗ ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΑΣΤΟΛΗ **miR-208**

miR-208



αναστολή
miR-208



miRNA ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Nature Medicine **13**, 410-411 (1 April 2007)

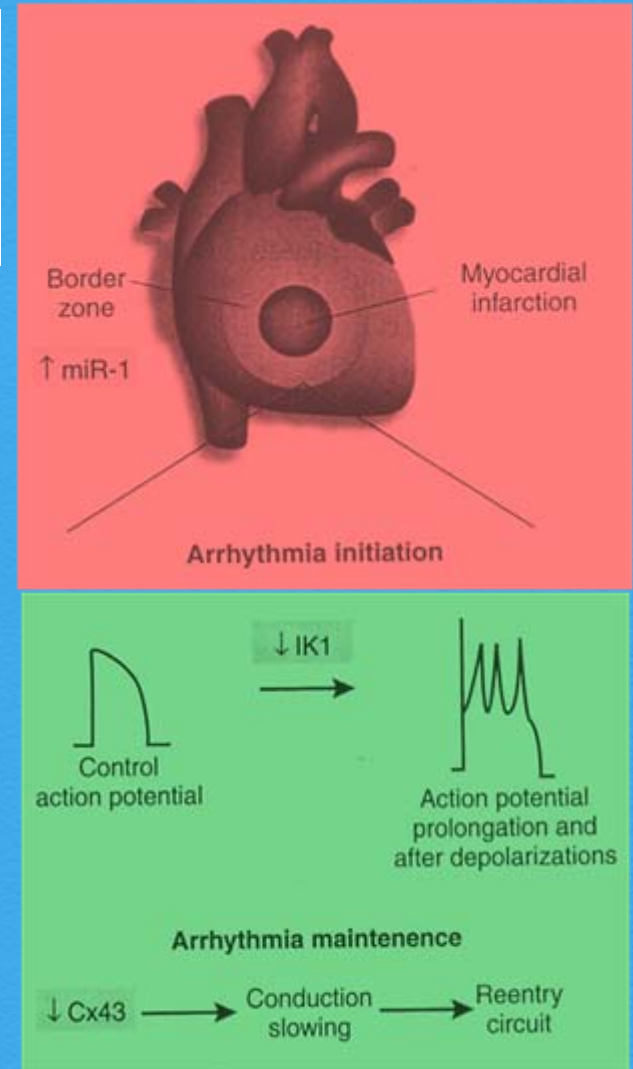
MicroRNA may have macro effect on sudden death

Mark E Anderson & Peter J Mohler

Το miR-1 αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή καρδιακής ηλεκτρικής αναδιαμόρφωσης και αρρυθμογένεσης.

Συνδέεται με την απώλεια κοννεξίνης-43 συστατικής πρωτεΐνης των χασματικών συνάψεων (gap junctions).

Ηλεκτροφυσιολογικά αυτό ισοδυναμεί με επιβράδυνση ηλεκτρικής αγωγιμότητας και ελάττωση στο ρεύμα I_{K1} με παράταση της επαναπόλωσης (επιμήκυνση QRS). Όταν το φαινόμενο αυτό λαμβάνει χώρα σε ακραίο βαθμό πυροδοτεί είσοδο ιόντων ασβεστίου και διακυμάνσεις στο δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης και τελικά πρώιμες κοιλιακές συσπάσεις (PVCs) με έναρξη αρρυθμιών.



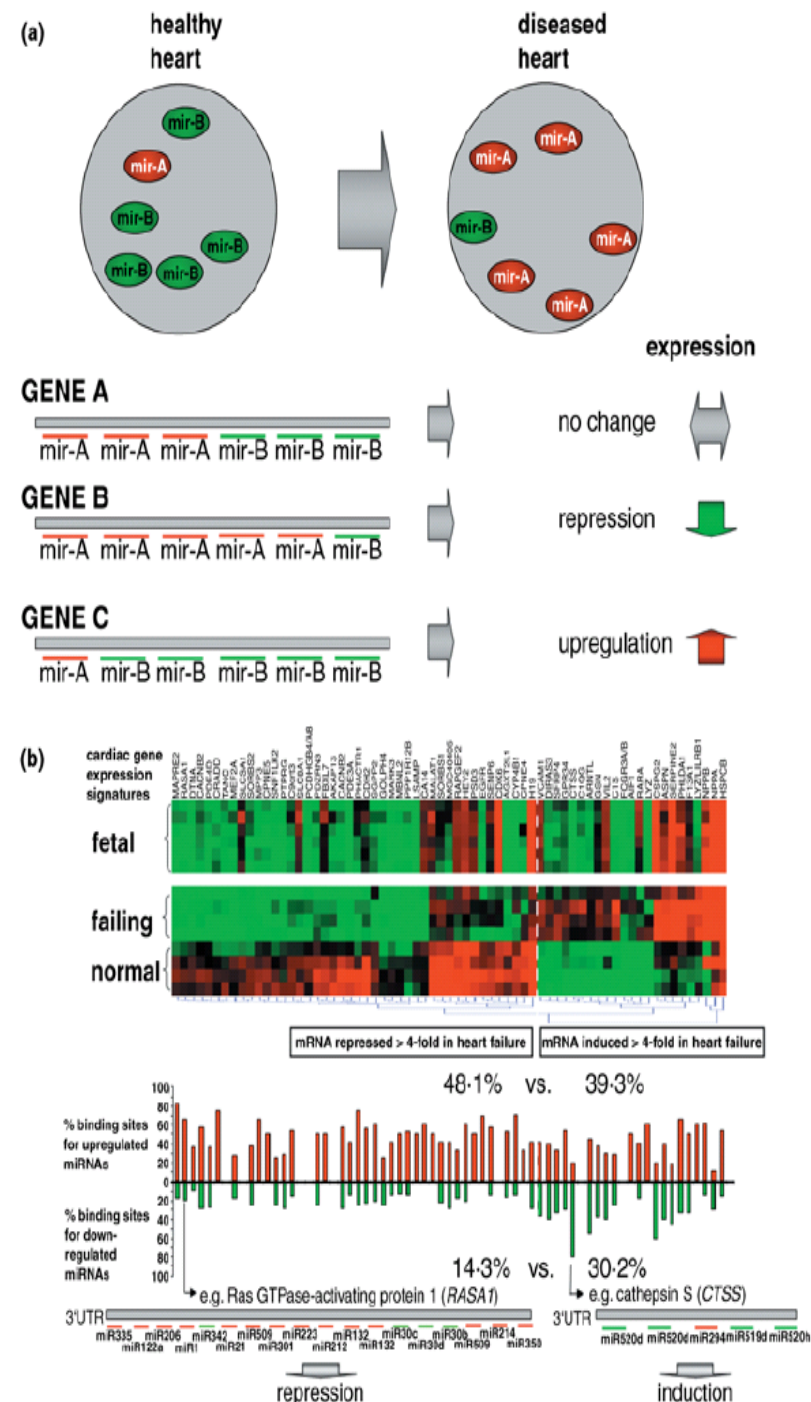
MIR-1

Έλλειψη του από την καρδιά συνδέεται με :

- μη φυσιολογική αγωγιμότητα του ιστού
- παθολογική αύξηση του μεγέθους της καρδιάς

Υπερ-έκφραση του συνδέεται με :

- μείωση στην ταχύτητα αγωγής
- εκπόλωση των κυτταροπλασματικών μεμβρανών και
- σοβαρές αρρυθμίες



miRNA-1 (ΜΕ ΕΙΔΙΚΗ ΜΥΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ) ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΙΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ

- Το miRNA-1 υπερεκφράζεται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.
- Το miRNA-1 όταν υπερεκφράζεται σε πειραματικά μοντέλα επιμύων τόσο σε φυσιολογικές καρδιές όσο και σε καρδιές που έχουν υποστεί έμφραγμα οδηγεί σε αρρυθμίες.
- Η αναστολή του (antisense inhibition) αποκαθιστά το φυσιολογικό ρυθμό με μηχανισμό μετα-μεταγραφικής αναστολής των γονιδίων:
 - KCNJ2 (κωδικοποιεί υπομονάδα Kir2.1 διαύλων K⁺)
 - GJA1 (κωδικοποιεί connexin-43)

The muscle-specific microRNA *miR-1* regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting *GJA1* and *KCNJ2*

Baofeng Yang^{1,2,5}, Huixian Lin²⁻⁵, Jiening Xiao²⁻⁵, Yanjie Lu^{1,2}, Xiaobin Luo²⁻⁴, Baoxin Li¹, Ying Zhang¹, Chaoqian Xu¹, Yunlong Bai¹, Huizhen Wang^{1,3}, Guohao Chen¹ & Zhiguo Wang²⁻⁴

MIR-133

Μειωμένη έκφραση του από την καρδιά συνδέεται με :

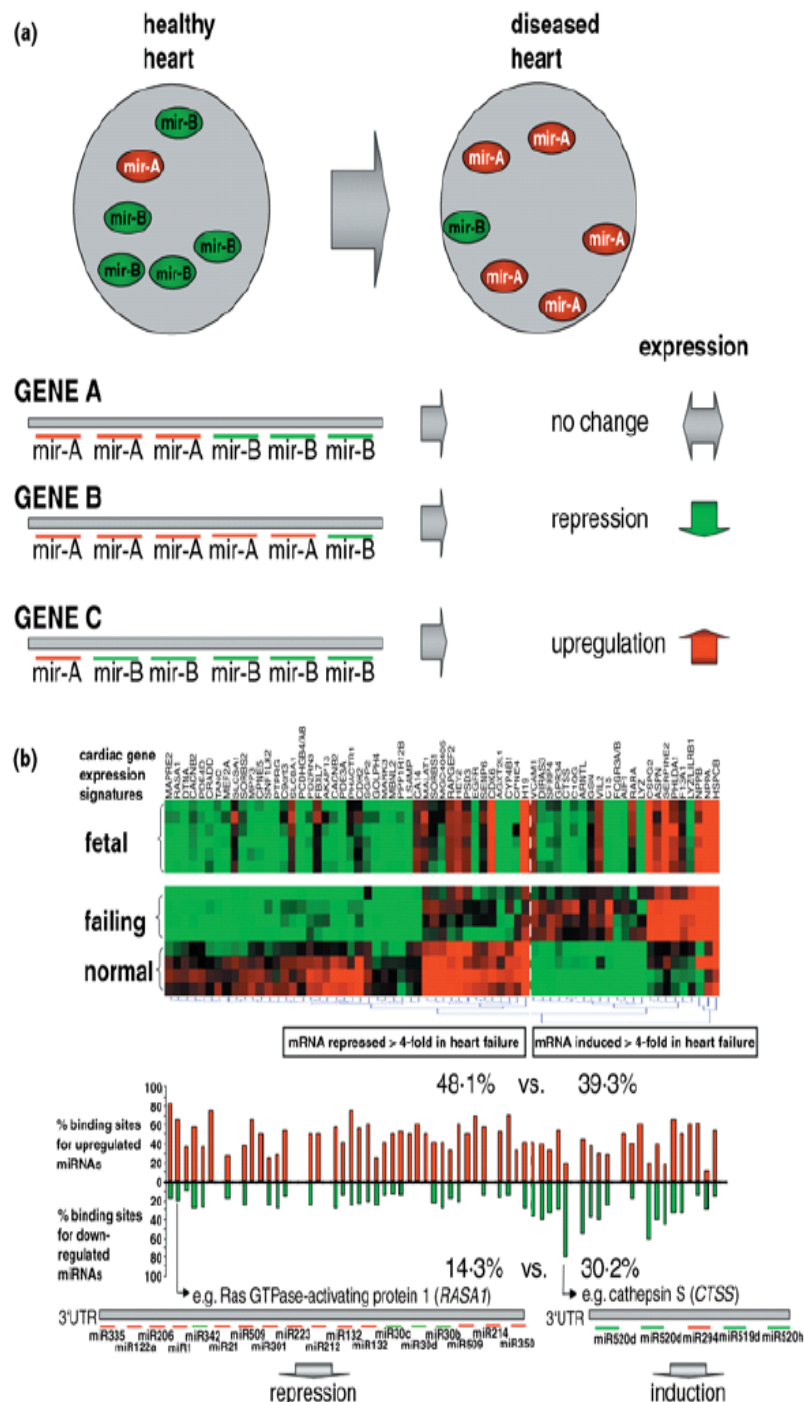
- υπερτροφία λόγω υπέρτασης
- υπερτροφία λόγω στένωσης αοτής
- υπερτροφική καρδιομυοπάθεια

Υπερ-έκφραση του συνδέεται με :

- αναστολή της υπερτροφίας και της υπερτροφικής καρδιομυοπάθειας

Αναστολή του συνδέεται με:

- σημαντικού βαθμού υπερτροφία



miRNA – long QT syndrome

Το σύνδρομο επιμήκυνσης του επάρματος QT ελέγχεται και από το γονίδιο ERG το οποίο κωδικοποιεί ένα δίαυλο ιόντων καλίου.

Σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη συμβαίνει το παράδοξο φαινόμενο να εκφράζεται το ERG σε επίπεδο mRNA αλλά όχι και σε επίπεδο πρωτεΐνης.

Πειραματικά πρωτόκολλα σε μοντέλο διαβητικού κονίκλου απέδειξαν ότι το miR-133 ευθύνεται για την παρεμπόδιση της έκφρασης του γονιδίου ERG σε επίπεδο πρωτεΐνης μέσω ενός παράγοντα που ονομάζεται SRF (serum response factor) προκαλώντας μετα - μεταγραφική σίγαση του ERG.

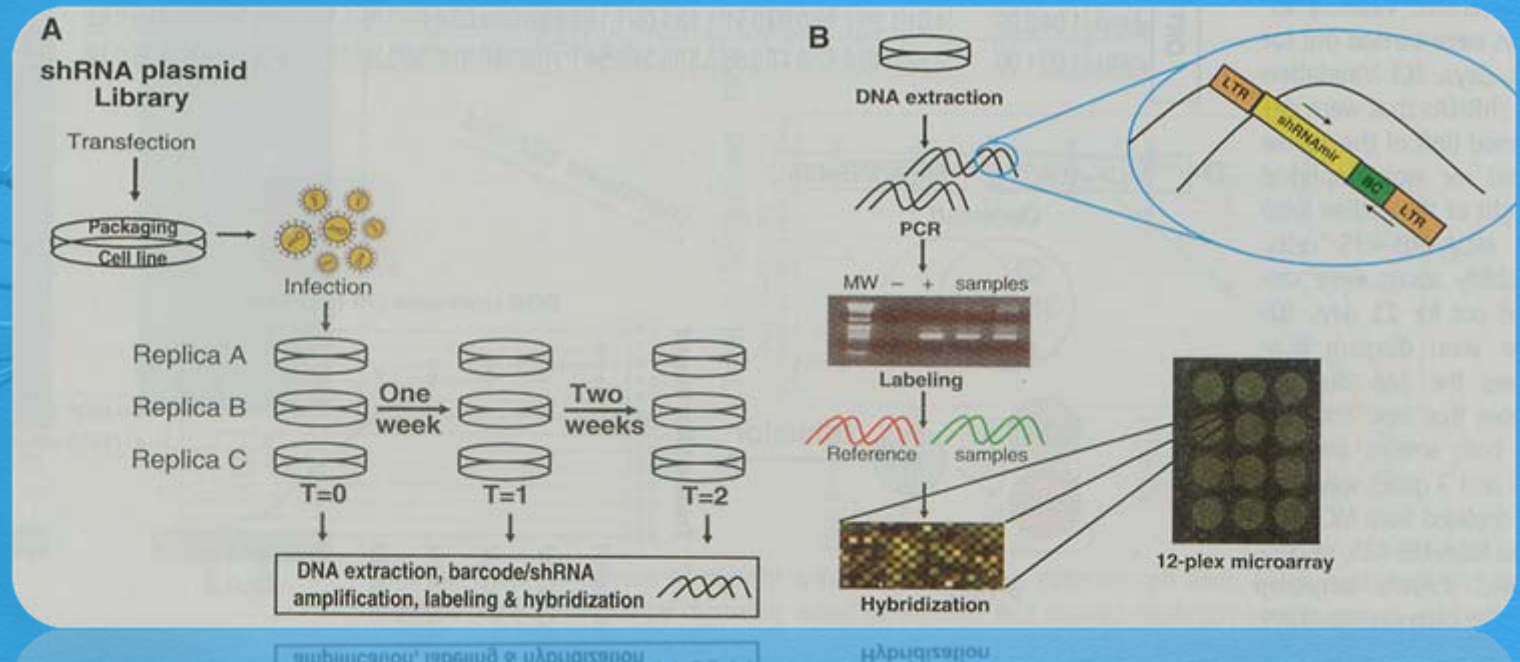
Τα αποτελέσματα αυτά τεκμηρίωσαν την παθοφυσιολογική σύνδεση miR-133 και long QT syndrome στον σακχαρώδη διαβήτη.

MicroRNA *miR-133* Represses
HERG K⁺ Channel Expression
Contributing to QT
Prolongation in Diabetic
Hearts^{*(S)}

JBC, VOL.282, NR.17

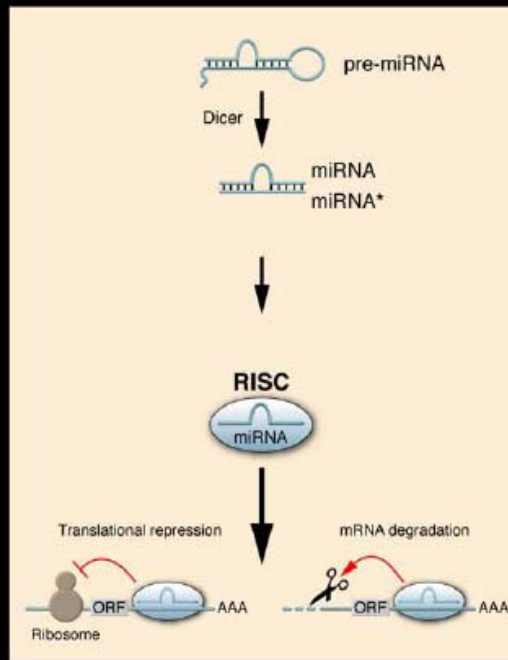
Μελλοντική Κλινική Εφαρμογή – Παρέμβαση έκφρασης miRNA

Η διαμόλυνση κυτταροκαλλιιεργιών, μετά από υβριδισμό δίνει τη δυνατότητα να εκφραστούν τα επιθυμητά microRNA σε μυοκαρδιακά κύτταρα.

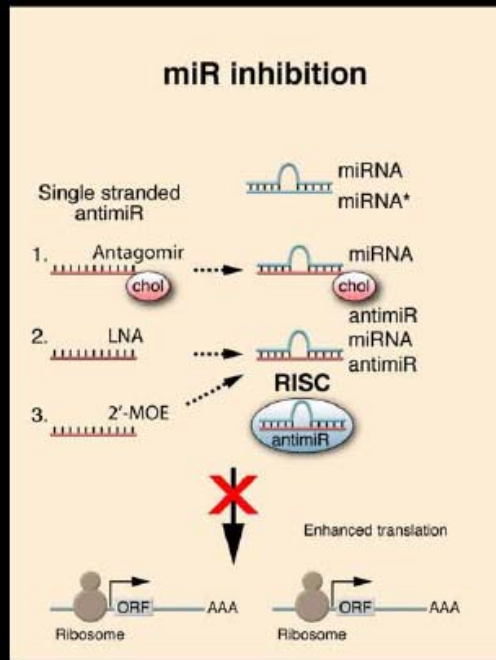


in-vivo ΡΥΘΜΙΣΗ microRNA

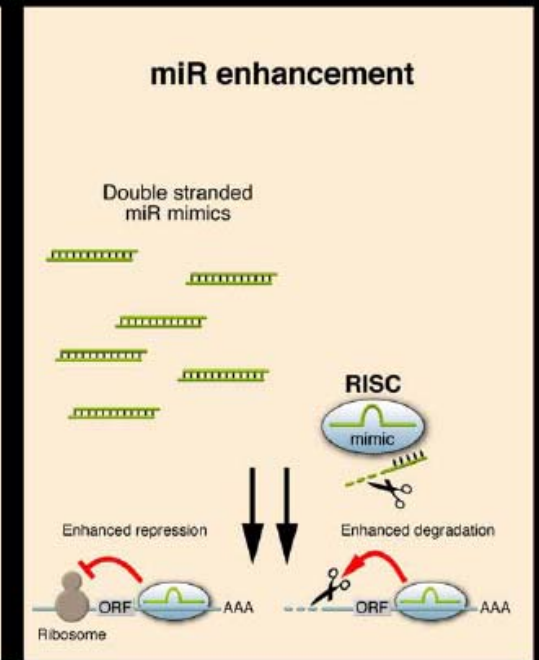
Φυσιολογική Λειτουργία

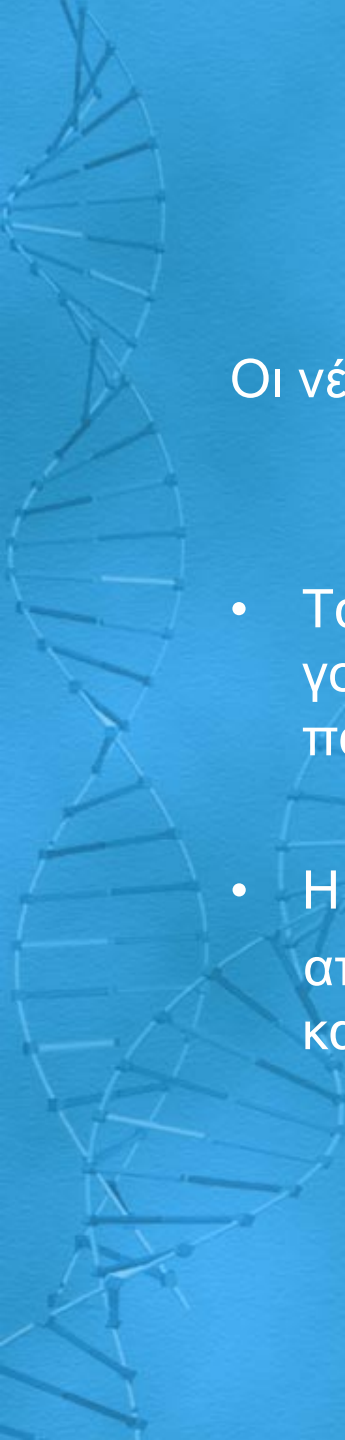


Αναστολή



Ενίσχυση





ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι νέες εξελίξεις στη γενετική – επιγενετική δείχνουν ότι:

- Τα miRNA σηματοδοτούν τα όρια ρυθμιστικής παρέμβασης στο γονιδίωμα της καρδιάς ώστε να γίνουν στόχος θεραπευτικής παρέμβασης.
- Η αναγνώριση επιγενετικών μηχανισμών ελεγχόμενων από τα miRNA έχει ήδη αρχίσει να χρησιμοποιείται για τις καινούργιες θεραπείες του άμεσου αλλά και μακρινού μέλλοντος.