

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Kamila Vávrová**

Role epigenetických faktorů v etiologii mentální retardace  
The role of epigenetic factors in the etiology of mental retardation

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Praha, 2025

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 29. 4. 2025

.....

Kamila Vávrová

## Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli RNDr. Romanovi Šolcovi, PhD. za jeho čas, ochotu a cenné rady, které mi v průběhu vypracování bakalářské práce poskytoval. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a blízkým za neustálou podporu.

## Abstrakt

Mentální retardace je velmi heterogenní porucha s řadou možných mechanismů vzniku, z nichž značná část dosud nebyla uspokojivě vysvětlena. Část případů bývá zapříčiněna genetickými faktory, přičemž stále větší pozornost je věnována faktorům epigenetickým, tedy souvislosti se stavem chromatinu. Poslední desítky let výzkumu přinesly značný pokrok v lidském věděni, přesto však řada procesů a mechanismů vedoucích k patologickým projevům stále čeká na objasnění.

Geny *MECP2*, *KMT2D*, *KDM6A*, *CREBBP* a *EP300* kódují proteiny modifikující chromatin a mutace v nich patří k nejlépe popsaným epigenetickým příčinám mentální retardace. Gen *FMRI* kóduje protein s významnou rolí v mozkové tkáni. V případě hypermetylace genu dochází ke ztrátě funkce proteinu, což může mít za následek narušení neurovývojových procesů a tím i rozvoj mentální retardace. V případě, že kauzální gen leží na chromosomu X, může být fenotypová závažnost ženské nositelky mutace ovlivněna vzorci inaktivace chromosomu X. Známými syndromy projevujícími se mj. mentální retardací jsou Angelmanův a Praderův–Williho syndrom, jejichž vznik má souvislost s genomovým imprintingem.

### Klíčová slova:

Mentální retardace; epigenetika; metylace DNA; modifikace histonů; inaktivace chromosomu X; genomový imprinting

## Abstract

Mental retardation is a highly heterogeneous disorder with a number of possible mechanisms underlying its origin, of which a significant portion has not yet been explained properly. A portion of cases is caused by genetic factors, while more and more attention is being paid to epigenetic factors, i.e. those related to the state of chromatin. The last decades of research have brought a significant progress in human knowledge, but still a number of processes and mechanisms leading to pathological manifestations awaits for a clarification.

Genes *MECP2*, *KMT2D*, *KDM6A*, *CREBBP* and *EP300* encode chromatin modifying proteins and mutations in them are among the best described epigenetic causes of mental retardation. Gene *FMR1* encodes a protein with an important role in brain tissue. In the case of this gene's hypermethylation, the protein's function is lost, which can result in disruption of neurodevelopmental processes and thus the onset of mental retardation. If the causative gene is located on the X chromosome, the phenotypic severity of female carrier of the mutation can be influenced by X inactivation patterns. Another well-known mental retardation syndromes are Angelman and Prader-Willi syndrome, which are associated with genomic imprinting.

### Key words:

Mental retardation; epigenetics; DNA methylation; histone modifications; X chromosome inactivation; genomic imprinting

## Seznam použitých zkratek

acetyl-CoA	acetyl coenzyme A	acetylkoenzym A
AMPA receptor	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor	receptor pro $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionovou kyselinu
AR	activation ratio	aktivační poměr
AS	Angelman syndrome	Angelmanův syndrom
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	mozkový neurotrofický faktor
BP	breakpoint	zlomové místo
CpG	cytosine-phosphate-guanine	cytosin-fosfát-guanin
CREB	cAMP response element-binding protein	protein vázající cAMP responzivní element
CREBBP	CREB-binding protein	CREB-vázající protein
DMR	differentially methylated region	diferenciálně metylovaná oblast
DNMT	DNA methyltransferase	DNA metyltransferáza
DSM	Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch
FMR	fragile X messenger ribonucleoprotein	fragilní X messenger ribonukleoprotein
FXPOI	fragile X-associated primary ovarian insufficiency	primární ovariální insuficience spojená se syndromem fragilního X
FXS	fragile X syndrome	syndrom fragilního X
FXTAS	fragile X-associated tremor/ataxia syndrome	syndrom tremoru/ataxie asociovaný s fragilním X
GRIK2	glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 2	podjednotka 2 glutamátového ionotropního receptoru kainátového typu
HDAC3	histon deacetylase 3	histon-deacetyláza 3
HGMD	Human Gene Mutation Database	Databáze lidských genových mutací
ICR	imprinting control region	oblast řídící imprinting
KAT	lysine acetyltransferase	lysin-acetyltransferáza
KDM6A	lysine-specific demethylase 6A	lysin-specifická demetyláza 6A
KH domény	K Homology domain	K homologní doména
KIX doména	kinase-inducible domain interacting domain	doména interagující s kinázou indukovatelnou doménou
KMT2D	histone-lysine N-methyltransferase 2D	histon-lysin N-metyltransferáza 2D
LTD	long-term depression	dlouhodobá deprese
LTP	long-term potentiation	dlouhodobá potenciace
MAPK	mitogen-activated protein kinase	mitogenem aktivovaná proteinová kináza

MBD3	methyl-CpG-binding domain protein 3	protein s doménou vázající metyl CpG
MECP	methyl CpG binding protein	metyl CpG vázající protein
mGluR	metabotropic glutamate receptor	metabotropní glutamátový receptor
<i>MLL2</i>	mixed-lineage leukemia 2	gen kódující metyltransferázu spojovanou s leukémií smíšeného původu
mRNA	messenger ribonucleic acid	mediátorová RNA
mRNP	messenger ribonucleoprotein	mediátorový ribonukleoprotein
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate	<i>N</i> -metyl-D-aspartát
Nrxn1	neurexin 1-alpha	neurexin 1-alfa
Nr4a1	nuclear receptor 4A1	jaderný receptor 4A1
O-GlcNAc	<i>O</i> -linked $\beta$ - <i>N</i> -acetylglucosamine	<i>O</i> -vázaný $\beta$ - <i>N</i> -acetylglukosamin
PCR	polymerase chain reaction	polymerázová řetězová reakce
PGC7	primordial germ cell 7 protein	protein z primordiálních zárodečných buněk
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase	fosfatidylinositol 3 kináza
PLC	phospholipase C	fosfolipáza C
PRC	Polycomb repressive complex	represivní komplex Polycomb
PTM	post-translational modification	posttranslační modifikace
PWS	Prader–Willi syndrome	Praderův–Williho syndrom
RGG box	arginine-glycine-glycine box	arginin-glycin-glycin box
RNA	ribonucleic acid	ribonukleová kyselina
RSTS	Rubinstein–Taybi syndrome	Rubinstein–Taybi syndrom
RTT	Rett syndrome	Rettův syndrom
Sema3F	semaphorin-3F	semaforin 3. třídy
SK kanál	small conductance calcium-activated potassium channel	málo vodivý vápníkem aktivovaný draselný kanál
snoRNA	small nucleolar RNA	malé jadéřkové RNA
SNRPN	small nuclear ribonucleoprotein-associated protein N	protein asociovaný s malým jaderným ribonukleoproteinem
SRF	serum response factor	faktor reagující na sérum
TBP	TATA-binding protein	protein vázající TATA repetici
TET enzymy	ten-eleven translocation enzymes	ten-eleven translokační enzymy
TF	transcription factor	transkripční faktor
TrkB	tropomyosin receptor kinase B	kináza tropomyosinového receptoru B
UBE3A	ubiquitin-protein ligase E3A	ubikvitin-protein ligáza E3A
UHRF1	ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1	ubikvitinu podobný protein obsahující PHD a RING finger domény 1
UTX	ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome	ubikvitárně transkribovaná tetratrikopeptidová repetice na chromosomu X
XCI	X chromosome inactivation	inaktivace chromosomu X

XCIF	X chromosome inactivation factors	faktory podporující inaktivaci chromosomu X
XIC	X inactivation center	X-inaktivační centrum
chromosom Xi	inactive X chromosome	inaktivní chromosom X
Xist	X-inactive specific transcript	transkript specifický pro neaktivní X
XLID	X-linked intellectual disability	X-vázaná mentální retardace
ZFP57	zinc finger protein 57 homolog	homolog proteinu se zinkovým prstem

## Obsah práce

1	Úvod.....	1
2	Mentální retardace.....	2
2.1	Klasifikace dle závažnosti.....	2
2.2	Etiologie .....	3
3	Epigenetická dědičnost .....	4
4	Metylace DNA.....	6
4.1	Gen <i>FMRI</i> .....	6
4.2	Gen <i>MECP2</i> .....	9
5	Modifikace histonů .....	11
5.1	Geny <i>KMT2D</i> a <i>KDM6A</i> .....	11
5.2	Geny <i>CREBBP</i> a <i>EP300</i> .....	13
6	Inaktivace chromosomu X.....	16
6.1	X-vázaná mentální retardace .....	16
6.2	Nevyvážená inaktivace chromosomu X.....	17
6.2.1	Gen <i>FMRI</i> .....	18
6.2.2	Gen <i>MECP2</i> .....	20
6.3	Selektivní reaktivace chromosomu Xi .....	21
7	Genomový imprinting.....	23
7.1	Oblast chromosomu 15q11–q13.....	24
7.1.1	Paternální imprinting.....	24
7.1.2	Maternální imprinting .....	26
8	Závěr .....	27
9	Literatura.....	28

# 1 Úvod

Mentální retardace patří mezi neurovývojové poruchy s širokou škálou možných projevů i příčin. Není proto divu, že dlouhou dobu zůstávala převážná většina případů nevyjasněná. Až vědecký pokrok v posledních dekadách a rozvoj molekulárně biologických a genetických metod umožňuje postupné rozšifrování důvodů, proč ke vzniku mentální retardace dochází. Kromě mnoha environmentálních faktorů je tak odhalováno stále více faktorů genetických. V posledních letech je stále větší pozornost věnována nejen samotným genovým sekvencím, ale i procesům, ke kterým v buněčných jádrech dochází a které jsou schopny ovlivňovat genovou expresi. Výzkumu těchto jevů se věnuje odvětví s názvem epigenetika.

Tato práce si klade za cíl popsat roli, kterou mohou epigenetické faktory sehrávat v etiologii mentální retardace. Jedná se o velmi komplexní a obsáhlé téma, pozornost proto bude věnována několika nejčastějším a nejlépe popsaným syndromům, na nichž lze ilustrovat funkci epigenetických modifikací v mozkové tkáni a patologické projevy, jež mají za následek.

Nejprve budou shrnuty základní údaje o projevech, prevalenci a možných příčinách vzniku mentální retardace. Dále bude definována epigenetická dědičnost. Důraz bude kladen na vlastnosti chromatinu, typické aspekty dědičnosti epigenetických změn a shrnutí známých epigenetických jevů. Následně budou ve dvou kapitolách charakterizovány nejčastější epigenetické jevy, a to metylace DNA a modifikace histonů. Pozornost zde bude věnována v první řadě mechanismům, jakým jsou tyto změny v buněčném jádře navozeny, a dále budou popsány nejznámější syndromy spojené s mentální retardací, které jsou způsobeny buď změnou epigenetického značení příslušných genů, anebo mutací v genu, jehož produkt se na vzniku modifikací podílí. Poznatky o metylaci DNA a modifikaci histonů budou následně uplatněny v dalších dvou kapitolách, které se budou věnovat komplexnějším epigenetickým procesům. V první řadě se jedná o inaktivaci chromosomu X, která může vykazovat značnou variabilitu a tím i ovlivňovat fenotypové projevy ženských nositelek mutací v genech ležících na chromosomu X. Tento proces je reverzibilní, v posledních letech se proto hovoří o selektivní reaktivaci chromosomu Xi jako o možném způsobu zmírnění projevů onemocnění; v této kapitole budou tedy zmíněny i dosavadní výzkumné pokroky v tomto směru, výhody i úskalí tohoto přístupu. Na závěr bude popsán i mechanismus genomového imprintingu a jeho souvislost se syndromy projevujícími se mj. mentální retardací.

## 2 Mentální retardace

Pojmem mentální retardace se rozumí vrozený či v raném věku získaný trvalý stav, který se projevuje výraznou intelektuální limitací jedince a poruchou adaptivního chování. To zahrnuje mimo jiné jazykové dovednosti, schopnost navazovat mezilidské vztahy, chápání konceptu času a čísel či vykonávání běžných každodenních činností.

Jedná se o heterogenní poruchu, jak v míře závažnosti, tak i v celkovém fenotypu jedince. Může být jak nesyndromická, tedy vyskytující se jako samostatný znak, tak i syndromická, kdy jedinec trpí jednou či větším množstvím komorbidit, a to i somatického rázu, jako je např. epilepsie, mikrocefalie, kraniofaciální anomálie či kardiovaskulární potíže.

Mentální retardace se dle současných dat projevuje zhruba u 1 % celosvětové populace, častěji je pozorována u mužů (Maulik et al., 2011; McKenzie et al., 2016). Rovněž existují signifikantní rozdíly v prevalenci mezi regiony s různým sociodemografickým indexem (Nair et al., 2022), které lze přikládat úrovni zdravotní péče, dostupnosti prenatalních screeningových metod, malnutrici či kvalitě životního prostředí (shrnuto v Durkin, 2002).

### 2.1 Klasifikace dle závažnosti

Systém DSM-5 rozlišuje 4 stupně závažnosti mentální retardace: mírný, středně závažný, závažný a hluboký. Na rozdíl od předešlé verze, DSM-4, již jako hlavní kritérium nevyužívá hodnotu IQ, namísto toho je klasifikace založena na popisu konceptuálních, sociálních a praktických dovedností.

U jedinců postižených mírnou mentální retardací se rozdíly oproti vrstevníkům projevují již ve školním věku, kdy lze sledovat potíže s osvojováním si dovedností, jako je čtení, psaní či počty, pro jejichž zvládnutí typicky potřebují větší míru asistence oproti neurotypickým dětem. Dospělí jedinci mívají problém například s krátkodobou pamětí či plánováním. Problémy se projevují i v mezilidském kontaktu či například v regulaci emocí.

V případě středně závažné mentální retardace lze již u dětí pozorovat výraznější odlišnosti ve srovnání s vrstevníky, a to jak během osvojování jazykových dovedností v předškolním věku, tak i v případě dovedností akademických, kde výrazně zaostávají za svými spolužáky. Jedinci mohou zvládat i navozování mezilidských vztahů, ty však mohou být do jisté míry ovlivněny nedostatečnými komunikačními schopnostmi. Jsou schopni vykonávat základní hygienické a jiné každodenní návyky, jejichž osvojení jim ale trvá delší dobu a typicky vyžadují

jistou míru asistence od svého okolí. Často si rovněž s podporou od blízkých dokážou najít a udržet zaměstnání.

Závažná mentální retardace zásadně omezuje jedince ve všech oblastech života. Mívají značné problémy s chápáním psaného textu, stejně tak jejich vlastní komunikační schopnosti jsou výrazně limitované, vyjadřují se stroze a jednoduše. Stejně tak jim činí potíže i porozumění číslům či konceptu času. Jsou do velké míry závislí na rodině či pečující osobě, vyžadují asistenci a dohled i u základních denních úkonů, nejsou schopni se samostatně rozhodovat, a navíc mohou mít tendence k sebepoškození.

Jedinci postižení hlubokou mentální retardací sice někdy dokážou porozumět jednoduchým pokynům, sami se ale vyjadřují zejména neverbálně a gesty, což jim brání v navazování mezilidských vztahů. Jsou ve všech směrech závislí na svých pečovateli. Často se vyskytují komorbidní fyzické potíže, které jedince dále omezují ve výkonu většiny aktivit (American Psychiatric Association, 2024).

Největší část jedinců s mentální retardací spadá do mírného stupně závažnosti, a to až 85 %. Středně závažná mentální retardace se týká zhruba 10 % jedinců, závažná a hluboká se vyskytuje v jednotkách procent případů (King et al., 2009).

## 2.2 Etiologie

Mentální retardace může být zapříčiněna řadou různých faktorů, ať už genetických či environmentálních.

Prenatální příčiny vzniku jsou z velké části genetické. V současné době se odhaduje, že až 40 % pacientů trpí monogenní formou mentální retardace, 20 % je zapříčiněno variacemi počtu kopií, 11 % souvisí s chromosomálními aberacemi velkého rozsahu, jako jsou aneuploidie, a zbytek je způsoben negenetickými či dosud neznámými faktory (de la Paz et al., 2017). Dále může být vývoj plodu ovlivněn zdravotními komplikacemi matky, jako je malnutrice hypertenze, diabetes mellitus (Mann et al., 2013) či epilepsie, užíváním alkoholu nebo tabáku v průběhu gravidity, či koncentracemi těžkých kovů v půdě v blízkosti bydliště matky (Onicescu et al., 2014). Mezi perinatální faktory spojené se vznikem mentální retardace patří předčasný či opožděný porod (Heuvelman et al., 2018). Rizikové faktory mohou hrát roli i v postnatálním období, zejména pak prodělání meningitidy či encefalitidy, úrazy hlavy, malnutrice či otrava olovem v útlém věku (American Psychiatric Association, 2024).

### 3 Epigenetická dědičnost

První použití pojmu epigenetika je připisováno britskému embryologovi Conradu Waddingtonovi, který jím v roce 1942 popsal komplexitu vztahů mezi genotypem a fenotypem na příkladu vývoje *Drosophila melanogaster* (Waddington, 1942). Od té doby se však jeho význam značně proměnil. Roku 1958 David L. Nanney ve své práci použil pojem epigenetika pro popis pozorování, že buňky s totožným genetickým materiálem se mohou lišit fenotypem a tyto odlišnosti ve stejných podmínkách přetrvávají i po buněčném dělení; navrhoval, že by tyto jevy mohly být zapříčiněny environmentálními faktory (Nanney, 1958). Moderní definici pojmu epigenetika, která je dnes široce přijímána, formuloval Arthur Riggs roku 1996, který ji popsal jako „studium mitoticky a/nebo meioticky dědičných změn ve funkci genů, které nemohou být vysvětleny změnami v sekvenci DNA“ (Riggs et al., 1996). K rozmachu výzkumu soustředěného na epigenetickou dědičnost došlo až počínaje začátkem 21. století.

K pochopení epigenetických mechanismů je nezbytné znát vlastnosti a funkci chromatinu. Lidská genetická informace, sestávající téměř z 21 000 genů, je členěna do 23 párů chromosomů, které zaujímají svá teritoria v buněčném jádře. Veškerá DNA v jedné buňce by po natažení byla zhruba 2 m dlouhá, zatímco jádro lidské buňky je zhruba 10  $\mu\text{m}$  velké; je tedy nutné, aby byla DNA kondenzována přibližně 10 000 $\times$ . To je umožněno existencí histonů, kolem nichž se DNA obtáčí, a nehistonových proteinů, které napomáhají tvořit struktury vyššího řádu a tím DNA ještě více zkompatnit. DNA společně s proteiny přítomnými v jádře dohromady tvoří chromatin, který díky činnosti proteinů a díky četným chemickým modifikacím může nabývat různých podob: buď je kondenzovaný a málo přístupný pro transkripční aparát, v takovém případě je nazýván jako heterochromatin, v opačném případě je rozvolněnější, dostupný pro transkripci a označován jako euchromatin. Tím je možné měnit genovou expresi bez změny v sekvenci genetické informace.

V současné době se pod pojmem epigenetické modifikace rozumí především metylace DNA, modifikace histonů, činnost chromatin-remodelujících komplexů a nekódujících RNA. Tyto mechanismy neúčinkují izolovaně, ale jsou propojeny. Všechny se v buňce podílí na změnách stavu chromatinu, který je velmi dynamický a proměnlivý. Příkladem budiž inaktivace chromosomu X, při níž se uplatňuje hned několik mechanismů zároveň: metylace DNA, modifikace histonů, činnost Polycomb group proteinů a nekódujících RNA (shrnutí v Lee, 2011).

Změny se ve většině případů dědí v dělicích se somatických buňkách v rámci jedince, může se ale stát, že epigenetické značky uniknou reprogramování v gametách a mohou se tak šířit na potomstvo jedince. V případě přenosu mezi 2 generacemi hovoříme o mezigenerační epigenetické dědičnosti. Přetrvá-li modifikace po tři a více generací, označujeme změny jako transgenerační. Dědičnost takových znaků neodpovídá Mendelovým zákonům dědičnosti a v rámci potomstva se může lišit jejich expresivita a penetrance.

Ke vzniku epigenetických změn mohou přispívat i environmentální faktory. Jsou známy např. doklady o korelaci mezi hladověním a sklonem k metabolickým chorobám či délkou dožití v dalších generacích. Tento efekt však může být pozitivní i negativní. Jako příklad může sloužit kohorta ze švédského Överkalix, kde v 19. století došlo ke tříletému hladomoru. Muži, kteří v prepubertálním období hladověli, měli vnuky, kteří se dožívali v průměru vyššího věku a měli nižší sklony ke kardiovaskulárním chorobám než vnuci mužů, již byli v daném období dobře zajištěni. Opačný pohled pak nabízí kohorta z čínské prefektury Suej-chua, která prožila tříletý Velký čínský hladomor v 20. století. Jedinci, kterým se nedostávalo dostatečné výživy v prenatalním období, měli vyšší riziko hyperglykémie, diabetu či dysfunkce ledvin; tyto predispozice ke zdravotním obtížím se přenesly i na jejich potomky. Nejen tyto příklady nasvědčují pravděpodobné úloze epigenetických modifikací, přesný mechanismus rozdílných efektů hladovění na zdraví a životaschopnost potomstva však zatím stále čeká na objasnění; jednou z možností je remodelace chromatinu indukovaná autofágií (shrnutí v González-Rodríguez et al., 2023).

## 4 Metylace DNA

Prvním objeveným epigenetickým mechanismem je metylace DNA. První metylovaná báze byla pozorována již roku 1925, funkce však zůstávala nejasná až do 70. let 20. století, kdy byla navržena její role v regulaci genové exprese a buněčné diferenciaci (shrnuto v Razin & Riggs, 1980).

Jedná se o malou modifikaci DNA, kdy je na nukleotid kovalentně připojena metylová skupina. Děje se tak na pozici 5 v cytosinu, a to ve většině případů v oblastech CpG ostrůvků. Tento proces je klíčový při vývoji organismů a tvoří podstatu řady dalších epigenetických jevů. Metylace nukleotidů je katalyzována enzymy DNA metyltransferázami (DNMTs). De novo metylace je zajišťována enzymy DNMT3A a DNMT3B v embryonálních kmenových buňkách a časných embryích (Okano et al., 1999). Jako donor metylové skupiny slouží molekula S-adenosyl-L-methioninu. Udržovací metylaci po replikaci DNA vykonává enzym DNMT1, a to za pomoci proteinu UHRF1, který má afinitu k hemimetylované DNA a dokáže rekrutovat DNMT1, čímž zprostředkovává jejich kontakt (Bostick et al., 2007). Opačným procesem je pak demetylace DNA, která rovněž hraje roli v raných fázích embryonálního vývoje. Probíhá buď pasivně bez účasti enzymů, a to při buněčném dělení, či za katalýzy pomocí enzymů ten-eleven translocation (TET) metylcytosin deoxygenáz, jež se vyskytují ve třech isoformách: TET1, TET2 a TET3. Tyto enzymy jsou schopny oxidací přeměnit 5-metylcytosin na 5-hydroxymetylcytosin, 5-karboxylcytosin či 5-formylcytosin (Ito et al., 2011).

### 4.1 Gen *FMRI*

Jednou z nejčastějších genetických příčin mentální retardace je syndrom fragilního X (FXS), který je způsoben expanzí trinukleotidových repetitivních CGG v 5' nepřekládané oblasti genu *FMRI* ležícího na dlouhém raménku chromosomu X. Normální počet repetitivních CGG v tomto genu je 29, jako tzv. šedá zóna se označuje rozmezí 45–54 repetitivních, která ještě není považována za premutaci, ovšem může hrát roli v neurodegenerativních procesech. Rozmezí 55–200 repetitivních se již označuje jako premutace a v případě přenosu z rodiče (zejména matky) na potomka může dojít k expanzi na plnou mutaci. U nositelů premutace se mohou objevit vážnější zdravotní problémy, jako je syndrom tremoru/ataxie asociovaný s fragilním X (FXTAS) a primární ovariální insuficience spojená se syndromem fragilního X (FXPOI). FXTAS se objevuje u 16,5 % ženských nositelek a u 45,5 % mužských nositelů premutace ve věku nad 50 let, zatímco FXPOI postihuje 18,6 % dospělých nositelek premutace (Rodriguez-Revenga et al., 2009). Při počtu repetitivních nad 200 již hovoříme o plné mutaci; v takovém případě dochází

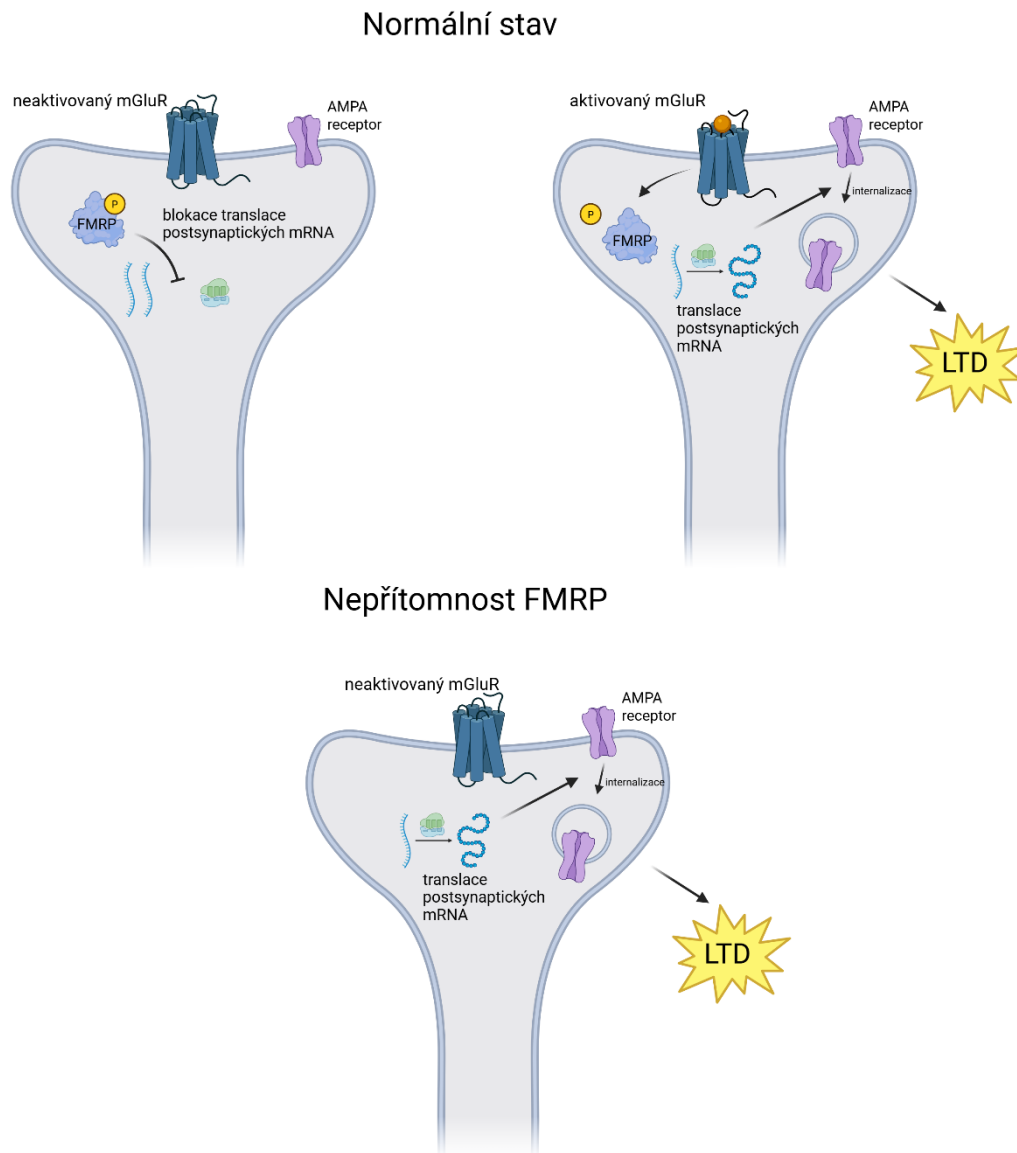
k metylaci blízkého CpG ostrůvku, v jejímž důsledku dochází k represi transkripce genu (Sutcliffe et al., 1992).

FXS je onemocnění s X-vázanou dědičností, které postihuje zhruba 1 z 5000–7000 mužů a 1 ze 4000–6000 žen. U novorozenců nebývá rozpoznatelný, specifické fenotypové projevy začínají být patrné až v průběhu prvního roku života: hypotonie, reflux či nedostatečný sací reflex. V batolecím věku bývá zpomalen motorický a rovněž i jazykový vývoj. Více než polovina dětí s FXS trpí na opakované záněty středního ucha. S přibývajícím věkem se objevují projevy agrese, autismu, úzkostí či hyperaktivity, tyto obtíže jsou však mezi jedinci značně variabilní (shrnuto v Elhawary et al., 2023)

Gen *FMR1* kóduje fragile X mental retardation protein (FMRP), jenž se váže na mRNA zejména v tkáních mozku (Ashley et al., 1993). Tento protein hraje roli v řadě neurovývojových procesů, jako je udržování synaptické plasticity, formování synapsí, vývoj axonů či vznik a propojování neuronových okruhů. Alternativním splicingem vzniká nejméně 12 isoform FMRP, následovat bude popis pouze majoritní isoformy. FMRP má délku 632 AMK. Pro vazbu k nukleové kyselině jsou zásadní dvě K homology (KH) domény a RGG box (Siomi et al., 1993). Jeho struktura také zahrnuje sekvence určující jeho umístění v buňce, tedy jaderný lokalizační signál a jaderný exportní signál, pomocí nichž nascentní protein vstupuje do jádra buňky, kde se stává součástí mRNP částic, a posléze je exportován zpět do cytoplazmy, v níž převážně vykonává svou funkci (Eberhart, 1996). FMRP se prostřednictvím asociace s polyribosomy podílí na procesu translace, a to jako negativní regulátor. RGG box spolu s C-terminální doménou zabrzďují ribozomy během elongace (Athar and Joseph, 2020). Přesný mechanismus inhibice translace proteinem FMRP však dosud není zcela znám.

Role FMRP v neurologických drahách je stále předmětem bádání. Obzvláště diskutovaná a v současné době již široce přijímaná je souvislost s metabotropními glutamátovými receptory typu 5 (mGluR5). Vyskytují se hojně v excitačních synapsích a interagují se scaffoldovými proteiny, jako je HOMER. mGluR zprostředkovávají vznik jak dlouhodobé deprese (LTD), tak i dlouhodobé potenciace (LTP) synapsí, což jsou dva významné druhy synaptické plasticity. Při vzniku FXS hraje roli mGluR-LTD. Aktivací mGluR dochází k lokální proteosyntéze postsynaptických mRNA a k následné internalizaci povrchových AMPA receptorů, což vede ke vzniku LTD. Za normálních okolností FMRP negativně reguluje translaci postsynaptických mRNA, v případě aktivace mGluR dochází k defosforylaci FMRP, umožnění translace mRNA a tedy vzniku LTD. Pokud však FMRP není přítomen, pak nedochází k represi translace ani

tehdy, nedošlo-li k aktivaci mGluR, a dochází tak k neustálé a zesílené LTD (Obrázek 1). V souladu s touto teorií byla prokázána souvislost nejen s mentální retardací a vývojovým opožděním pacientů s FXS, ale i s řadou dalších projevů, jako je obsedantně-kompulzivní chování, záchvaty nebo gastrointestinální obtíže (shrnuto v Bear et al., 2004).



Obrázek 1: Zjednodušené schéma funkce proteinu FMRP (fragile X messenger ribonucleoprotein). P = fosfát; mGluR = metabotropní glutamátový receptor; LTD = dlouhodobá deprese. Vytvořeno autorkou v programu BioRender.com

## 4.2 Gen *MECP2*

Zatímco předchozí podkapitola pojednávala o syndromu zapříčiněném změnami ve stavu metylace příslušného genu, následující odstavce nabídnou opačný pohled na epigenetická onemocnění: v tomto případě se jedná o syndrom způsobený mutacemi v genu pro protein zprostředkovávající interakci mezi metylačními značkami na DNA a regulačními komplexy v jádře, protein je tedy sám součástí buněčné epigenetické mašinerie.

Rettův syndrom (RTT) je neurovývojová porucha postihující převážně ženy s prevalencí 1 : 10 000. Jedinci s tímto syndromem zhruba po dobu prvního roku života neprojevují žádné symptomy onemocnění a vyvíjejí se zdánlivě normálně, posléze se objevují první projevy. Typicky se dají rozdělit do čtyř fází: nejprve dochází ke stagnaci dosavadního vývoje motorických i verbálních dovedností, jež trvá několik týdnů až měsíců. Rovněž se zpomaluje růst obvodu hlavy. Tato fáze je následována rapidní vývojovou regresí trvající až jeden rok, při níž dítě ztrácí dosud nabyté schopnosti, zhoršují se jeho komunikační dovednosti a lze pozorovat projevy mentální retardace. Mikrocefalie je v této fázi již výrazně nápadnější a objevují se nové zdravotní obtíže, mimo jiné i epileptické záchvaty. Charakteristickým projevem RTT jsou stereotypní pohyby rukou, ty se rovněž objevují již ve fázi regrese. Následuje pseudostacionární fáze, kdy může dojít k mírnému zlepšení kognitivních funkcí, avšak fyzické obtíže, záchvaty a apraxie rukou přetrvávají. V této fázi může jedinec setrvat až do konce života, v horším případě nastává fáze čtvrtá, která s sebou nese závažné motorické zhoršení potenciálně vedoucí až k upoutání na invalidní vozík. Objevuje se dystonie, těžká skolióza a svalová atrofie (Hagberg et al., 1986).

Gen *MECP2* se nachází na dlouhém raménku chromosomu X v pruhu 28 (Quaderi et al., 1994) a sestává ze čtyř exonů a tří intronů. Alternativním sestřihem vznikají dvě isoformy, *MECP2E1* a *MECP2E2* – první zmíněná je tvořena exony 1, 3 a 4, zatímco druhá isoforma se skládá z exonů 2, 3 a 4 (Kriaucionis and Bird, 2004). Tento gen kóduje 53 kDa velký protein s názvem methyl CpG binding protein 2 (*MECP2*), jenž se přímo podílí na změnách struktury chromatinu souvisejících se stavem metylace DNA. Na rozdíl od komplexu *MECP1*, který pro vazbu vyžaduje sekvenci obsahující alespoň 12 metylovaných CpG párů, je protein *MECP2* schopen vázat se i k pouhému jednomu CpG páru (Lewis et al., 1992).

*MECP2* má dvě funkční domény. První z nich se nazývá methyl DNA binding domain a je dlouhá 85 AMK. K DNA se váže jako monomer a vyžaduje symetricky metylovaný CpG (Nan et al., 1993). Druhá funkční doména o délce 104 AMK nese označení transcriptional-repression

domain a prostřednictvím interakcí s komplexy obsahujícími histon-deacetylázu a protein Sin3A, jenž slouží jako korepresor, zprostředkovává represi transkripce (Amir et al., 1999). MECP2 ovšem neslouží pouze jako represor, nýbrž i jako aktivátor transkripce. Děje se tak při asociaci s transkripčními aktivátory, jako je CREB1 (Chahrour et al., 2008). MECP2 v roli pozitivního regulátoru transkripce byl pozorován v mozečku a hypotalamu. Geny, jež jsou tímto proteinem aktivovány, jsou typicky zapojeny do neurovývojových procesů či synaptického přenosu (Ben-Shachar et al., 2009).

V databázi The Human Gene Mutation Database (HGMD) spravované Institute of Medical Genetics in Cardiff bylo dosud popsáno 1149 mutací genu *MECP2*, z toho 723 spojených se vznikem RTT. Největší část těchto mutací tvoří delece, a to 53 %, naproti tomu inserce jsou zastoupeny pouze z 12 %. Dalších 26 % mutací má charakter *missense* či *nonsense* substitucí. V menšině jsou pak zastoupeny mutace sestřihových míst a regulačních sekvencí či komplexní přestavby. Zbytek mutací je pak spojován zejména s duplikačním syndromem *MECP2* a dále s širokým spektrem neurovývojových vad zahrnujících mimo jiné autismus či nesyndromickou mentální retardaci (Stenson et al., 2020). Mutace v genu *MECP2* jsou typicky ztrátové a vedou tudíž ke změnám regulace cílových genů proteinu MECP2. Jedním z jeho cílů, na který výzkum obzvláště upíná pozornost, je gen *BDNF*, jenž kóduje neurotrofin s významnou funkcí v signalizaci v neuronech. Aktivací receptoru TrkB spouští významné signální kaskády – MAPK, PI3K a PLC. Jedná se tedy o významný modulátor zejména ve vývoji nervové soustavy či v synaptickém přenosu. Zároveň hraje roli i v regulaci metabolismu glukózy v mozku (Nakagawa et al., 2000), jehož abnormality byly pozorovány u pacientů s RTT (Villemagne et al., 2002). Pacienti s RTT rovněž vykazují narušení homeostáze cholesterolu v mozku i jiných tkáních. S tím souvisí možná účast proteinu BDNF v cholesterolovém metabolismu a transportu. Nedávná studie nasvědčuje, že BDNF mimo jiné podporuje syntézu apolipoproteinu E a tím pádem i přenos cholesterolu z astrocytů do neuronů (Spagnuolo et al., 2018). Protein BDNF tedy vykonává řadu funkcí důležitých pro správný vývoj a funkci savčího mozku a recentní studie ukazují abnormality exprese *BDNF* v mozcích pacientů s RTT (Pejhan et al., 2020), což nasvědčuje pravděpodobnému významu interakce proteinu MECP2 a genu *BDNF* v patofyziologii RTT.

## 5 Modifikace histonů

Pro kompresi nukleové kyseliny v jádře buňky je zapotřebí její asociace s proteiny, které napomáhají vzniku struktur vyššího řádu. Jedná se o histony, bazické proteiny bohaté zejména na aminokyseliny lysin a arginin, které tvoří oktamery složené z tetrameru histonů H3+H4 a dvou dimerů histonů H2A+H2B. Kolem oktameru se levotočivě obtáčí vlákno DNA 147 párů bází dlouhé, tedy zhruba 1,65 otočky; vzniklá struktura se nazývá nukleosom. Pátým ze základních typů histonových proteinů je H1, který není součástí nukleosomu, přesto však přispívá k organizaci chromatinu.

Základem struktury histonů je *histone fold*, strukturní motiv, jenž je tvořen třemi alfa-helixy a dvěma krátkými smyčkami. N-konec histonů je typicky dlouhý a aminokyseliny, které jej tvoří, bývají cílem posttranslačních modifikací (PTM). Tyto modifikace mají značný vliv na dynamiku a kondenzaci chromatinu, na regulaci genové exprese, a mohou být základem epigenetických změn. Kombinace těchto modifikací na molekule DNA tvoří histonový kód (shrnutí v Cutter and Hayes, 2015).

Patrně nejznámější PTM histonů je acetylace, která je zprostředkována enzymy histon-acetyltransferázami a probíhá na aminokyselinách Lys, Ser a Thr. Jako donor acetylové skupiny slouží acetyl-CoA. Tato modifikace bývá spojena s euchromatinizací, a tedy s aktivací genové exprese – pomáhá totiž neutralizovat pozitivní náboj histonů, čímž oslabuje jejich interakci s DNA a umožňuje rozvolnění chromatinu. Odstranění těchto značek provádí histon-deacetylázy.

Další možnou modifikací je metylace, která je typická pro Lys a Arg; v závislosti na cílové aminokyselině je prováděn buď protein-argininmetyltransferázami či histon-lysinmetyltransferázami. Jako donor metylové skupiny slouží stejně jako v případě modifikace DNA S-adenosyl-L-metionin. Metylační značky mohou mít jak aktivační, tak represní funkci v závislosti na konkrétním histonu a pozici aminokyseliny.

Mezi další známé modifikace histonů patří fosforylace, deiminace, ubikvitinace, sumoylace, ADP ribosylace, O-GlcNAcylation či izomerace prolinu (shrnutí v Bannister and Kouzarides, 2011).

### 5.1 Geny *KMT2D* a *KDM6A*

Jedním z nejznámějších syndromů vyznačujících se mimo jiné mentální retardací a zapříčiněných abnormalitami v modifikacích histonů je Kabuki syndrom. Jedná se o velmi

vzácně se vyskytující dědičné onemocnění, které v Japonsku postihuje odhadem jednoho jedince z 32 000; incidence ve zbytku světa není známa (Niikawa et al., 1988). Projevuje se zejména mírnou až středně závažnou mentální retardací a faciální dysmorfii. Mezi charakteristické obličejové rysy patří dlouhé oční štěrby, evertované spodní oční víčko, pokleslá nosní špička, krátká kolumela a velké uši. Dalšími možnými projevy jsou mj. rozštěp patra, zpomalený růst, sluchové potíže a páteřní abnormality, jako je skolióza (Niikawa et al., 1981).

Jsou známy dva geny, jejichž mutace mohou tento syndrom způsobit (vzhledem k množství nevyjasněných případů je však pravděpodobná existence dalších kauzálních genů). Jedná se o geny *KMT2D* a *KDM6A*; většina případů syndromu je zapříčiněna mutacemi v prvním jmenovaném genu (Lederer et al., 2012; Ng et al., 2010). Oba kódují proteiny, které jsou součástí epigenetických mechanismů, avšak s opačnými funkcemi.

Gen *KMT2D* (histone-lysine N-methyltransferase 2D; starším označením *MLL2*) se nachází na dlouhém raménku chromosomu 12 v pruhu 13.12 a skládá se z 54 kódujících exonů. Kóduje 593 kDa velký protein se SET doménou, která má histon-lysinmethyltransferázovou aktivitu (Dyer et al., 2025). Trimetylací H3K4 způsobuje rozvolnění chromatinu a aktivaci transkripce (Milne et al., 2002).

Oproti tomu gen *KDM6A* (lysine-specific demethylase 6A; starším označením *UTX*) najdeme na krátkém raménku chromosomu X v pruhu 11.3 a majoritní transkript je tvořen 29 exony. Kódovaný protein je zhruba 154 kDa velký (Dyer et al., 2025). Patří mezi geny, které unikají inaktivaci na chromosomu X (Greenfield, 1998). Jedná se o histon-lysin demethylázu, jež odstraňuje metylační značky na H3K27, čímž přispívá ke zkompaktnění chromatinu, a tudíž i represí transkripce (Agger et al., 2007).

Kabuki syndrom lze řadit mezi neurokristopatie, tedy onemocnění zapříčiněná defektním vývojem buněk neurální lišty. Tomu nasvědčuje nedávná studie, která proběhla na modelu žáby *Xenopus laevis* s knock-downem exprese *Kmt2d*. Analýza ukázala nezbytnou roli methyltransferázy v migraci buněk neurální lišty během vývoje embrya. Rovněž poskytuje důkazy o tom, že gen pro semaforin 3. třídy (Sema3F), další protein s významnou rolí ve vývoji neurální lišty, je cílovým genem proteinu Kmt2d a jeho exprese je tedy ztrátou funkce Kmt2d inhibována (Schwenty-Lara et al., 2020).

Přestože přesný mechanismus, jak mutace v těchto genech způsobují mentální retardaci, není dosud znám, v posledních letech se objevují studie, které možnou roli v patogenezi naznačují. Nedávná studie provedená na myším modelu využila tvorby fúzního genu *Kmt2d*<sup>+/ $\beta$ -Geo</sup>, jehož proteinový produkt strukturou odpovídal prvním 50 exonům genu *Kmt2d*, ovšem scházela mu metyltransferázová aktivita. Myši s tímto fúzním genem vykazovaly fenotypové znaky odpovídající Kabuki syndromu, jak faciální, tak behaviorální. Pomocí imunofluorescence byla detekována nízká hladina H3K4me3 v granulárních buňkách gyru dentatu v hipokampu, dále snížená exprese markerů neurogeneze. Z toho plyne, že snížená neurogeneze v hipokampu v důsledku snížené metylace, a tudíž změn ve stavu chromatinu a v genové expresi, by mohla hrát významnou roli ve vzniku mentální retardace (Bjornsson et al., 2014).

Databáze HGMD uvádí 822 variant genu *KMT2D* spojených s fenotypem Kabuki syndromu, z čehož 51 % představují *missense/nonsense* substituce, 26 % delece, 12 % mikrodelece a zbylé typy mutací jsou zastoupeny v jednotkách procent. V případě genu *KDM6A* databáze uvádí v souvislosti s Kabuki syndromem pouze 59 variant. Z největší části, 37 %, se jedná o delece, *missense/nonsense* substituce zde tvoří 32 % mutací a 22 % se týká sestřihových míst (Stenson et al., 2020).

## 5.2 Geny *CREBBP* a *EP300*

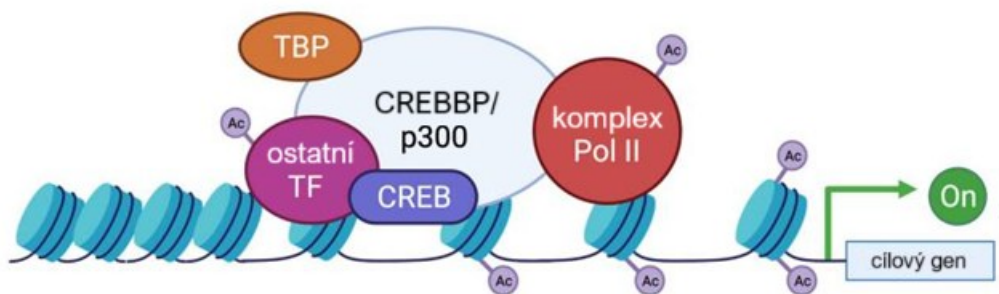
Dalším epigenetickým onemocněním souvisejícím s modifikacemi histonů je Rubinstein–Taybi syndrom (RSTS). Objevuje se zhruba u jednoho ze 100 000 novorozenců a dědí se autosomálně dominantně, většinou k jeho vzniku však dochází *de novo*. Kromě mentální retardace, která může být mírná až závažná, se projevuje skeletálními a faciálními abnormalitami, širokými palci na horní i dolní končetině. U dotčených jedinců byly pozorovány neuroanatomické abnormality, jako je ageneze kalózního tělesa (struktury propojující mozkové hemisféry), či schizencefalie, tedy rozštěp mozkové tkáně. Poměrně časté jsou i záchvaty a predispozice k nádorům nervového systému (shrnutí v Lopez-Atalaya et al., 2014)

RSTS, podobně jako Kabuki syndrom, bývá zapříčiněn mutací v jednom ze dvou genů – *CREBBP* nebo *EP300*. Jedná se o genové paralogy, jejichž proteinové produkty mají mezi sebou 58% sekvenční podobnost (Altschul et al., 1997).

Gen *CREBBP* (CREB-binding protein), nacházející se na krátkém raménku chromosomu 16 v pruhu 13.3, tvoří 31 exonů dlouhý transkript a vznikající protein je zhruba 265 kDa velký. Gen *EP300* nalezneme na dlouhém raménku chromosomu 22 v pruhu 13.2, jeho majoritní

transkript má rovněž 31 exonů a proteinový produkt, p300, má zhruba stejnou molekulovou hmotnost jako CREBBP (Bateman et al., 2025).

Oba tyto geny kódují lysinové acetyltransferázy (Bannister and Kouzarides, 1996; Ogryzko et al., 1996), které mají významnou roli jakožto koaktivátory transkripce (Obrázek 2). K tomu jim slouží různé mechanismy: prostřednictvím acetylace histonů pomáhají rozvolňovat chromatin a tím umožňují genovou expresi, a rovněž fungují jako můstek mezi transkripčními faktory navázanými na DNA a komplexem RNA polymerázy II (Cho et al., 1998; Kee et al., 1996). Jelikož se jedná o jediné členy KAT3 rodiny, budou dále souhrnně označovány jako „KAT3 proteiny“ (Allis et al., 2007).



Obrázek 2: Ilustrace funkce KAT3 proteinů. Ac = acetylová skupina; CREB = cAMP response element-binding protein; CREBBP = CREB binding protein; Pol II = RNA polymeráza II; TBP = TATA binding protein; TF = transkripční faktory. Převzato od Van Gils et al., 2021, popisky upraveny autorkou

Oba KAT3 proteiny ve své struktuře sdílí některé zásadní domény. KIX doména umožňuje interakci s transkripčními faktory, mezi něž patří např. CREB. U obou taktéž nalezneme bromodoménu, jež dokáže rozpoznávat acetylované zbytky (Bateman et al., 2025). Zásadní význam mají u KAT3 proteinů katalytické histon-acetyltransferázové domény, mezi nimiž je 87% sekvenční podobnost (Altschul et al., 1997).

KAT3 proteiny zastávají významnou úlohu ve vývoji a regulaci diferenciaci mnoha buněčných typů včetně buněk nervové soustavy. Jsou nezbytné pro uzavření neurální trubice během embryonálního vývoje (Yao et al., 1998) a také mají význam v regulaci vývoje interneuronů (Tsui et al., 2014). CREBBP se váže na promotory neuronálních, oligodendroglálních a astrocytických genů v kortikálních prekurzorových buňkách, čímž napomáhá diferenciaci do příslušných linií buněk nervového systému (Wang et al., 2010). Analýza provedená na kulturách neurálních kmenových buněk s knock-outem jednoho či druhého genu ukázala sníženou expresi řady genů spojených s diferenciací neuronů, tvorbou a organizací synapsí či řízením pohybu axonů, jako je například *Sema3d*, *Nrxn1* či *Grik2*. Rovněž v případě úplné absence jednoho či druhého KAT3 proteinu v kultuře zcela chyběly astrocyty, což potvrzuje

jejich esenciální a vzájemně nezaměnitelné role při diferenciaci buněk nervového systému (González-Martínez et al., 2022). Jiná studie, jež využila myší modely s knock-outem genu *Crebbp* v nově vzniklých neuronech, prostřednictvím analýzy transkriptomu za pomoci sekvenování RNA přinesla další poznatky týkající se cílových genů CREBBP proteinu. Bylo identifikováno 496 diferenciálně exprimovaných genů, většina z nich se sníženou expresí, z nichž většina souvisí s procesy, jako je regulace neurogeneze, diferenciace neuronů, synaptické plasticity či synaptického přenosu. Úlohu v regulaci synaptických funkcí dokládá i pozorovaná skutečnost, že u neuronů postrádajících CREBBP po chemickém navození LTP nebyl pozorován nárůst výskytu dendritických trnů, který se vyskytoval u wild-type neuronů. Rovněž byla pozorována interakce CREBBP s transkripčním faktorem SRF (serum response factor), který reguluje mj. změny v morfologii neuronů. Tyto dva proteiny spolu formují transkripční komplex, který se významně podílí na maturaci neuronů či vzniku synapsí (del Blanco et al., 2019). Tyto poznatky přispívají k porozumění úlohy KAT3 proteinů v mozkové tkáni a možné roli v patogenezi RSTS.

V databázi HGMD bylo dosud popsáno 431 variant genu *CREBBP*, z čehož 354 se projevuje vznikem RSTS. Z nich největší část tvoří delece, a to 42 %. Hojně zastoupené jsou i *missense/nonsense* substituce, které představují 34 % patologických variant. Téměř 10 % variant se týká sestřihových míst. Velmi podobné rozložení mutací je i v případě genu *EP300*, v jeho případě je však zaznamenaných variant méně – celkem 125, z toho 95 spojovaných s RSTS (Stenson et al., 2020). Recentní studie neukazují žádnou signifikantní korelaci mezi umístěním, typem či velikostí mutace a závažností fenotypových projevů (Cross et al., 2020; Fergelot et al., 2016; Pérez-Grijalba et al., 2019). Byly však pozorovány odlišnosti v projevu mezi mutacemi v jednotlivých genech, což popisuje např. analýza fenotypu a genotypu pacientů s RSTS a mutací v genu *EP300* z roku 2016. Dle jejích výsledků bývají charakteristické faciální znaky pacientů s mutovaným *EP300* méně výrazné než u těch s mutacemi v genu *CREBBP*, případně některé znaky u značné části pacientů zcela chybí. Zvláštností je zpozorovaná vyšší míra narušení růstu mozkové tkáně u pacientů s mutací v genu *EP300*, přestože mentální retardace u nich bývá méně závažná: více než 50 % trpí jen mírnou mentální retardací, která se vyskytuje u méně než 15 % pacientů s mutovaným genem *CREBBP* (Fergelot et al., 2016).

## 6 Inaktivace chromosomu X

V případě, že se v savčím buněčném jádru nachází více než jeden chromosom X, nastává v rané embryogenezi komplexní proces zvaný inaktivace chromosomu X (XCI). Dochází k ní za účelem vyrovnání úrovně exprese X-vázaných genů mezi heterogametickým a homogametickým pohlavím. Jedná se o proces zahrnující řadu mechanismů, v jehož důsledku pouze jeden chromosom X zůstává aktivní a ostatní jsou transkripčně umlčeny. Tento jev poprvé popsala Mary Lyon roku 1961 (Lyon, 1961), lze se proto setkat i s označením lyonizace.

Výběr inaktivovaného chromosomu X ( $X_i$ ) je ve většině případů náhodný, tedy poměr buněk s maternálním/paternálním  $X_i$  by měl být zhruba 1:1. Existují však výjimky, jež budou popsány v podkapitole 6.2. Pro navození inaktivace je zapotřebí Xist (X inactive-specific transcript), což je dlouhá nekódující RNA, jež je exprimována pouze z chromosomu X, který má být inaktivován, a to z regulační oblasti zvané XIC (X-inaktivační centrum) (Brown et al., 1991). Xist se následně šíří po chromosomu a pokrývá jej, čímž napomáhá rekrutovat proteiny a komplexy, které napomáhají zkompaktnit chromatin. Jedná se například o PRC1 (polycomb repressive complex 1), jenž zprostředkovává navození H2AK119ub (de Napoles et al., 2004), PRC2, který přidává značku H3K27me3 (Plath et al., 2003), či HDAC3 (histon-deacetyláza 3) odstraňující acetylační značky na histonech (Żylicz et al., 2019). Proces zahrnuje také inkorporaci histonové varianty macroH2A, která je spojována s transkripční represí (Mietton et al., 2009), a taktéž metylaci DNA na různých pozicích. Výsledkem je vznik tzv. Barrova tělíska. Inaktivace příslušného chromosomu X je dědičná do dalších generací somatických buněk, ale nikoliv jedinců: v případě prekurzorů gametických buněk dochází k reaktivaci (Gartler et al., 1972) a u potomstva tedy výběr  $X_i$  probíhá nanovo.

### 6.1 X-vázaná mentální retardace

Řada genů, jež jsou spojovány se vznikem mentální retardace, se nachází na chromosomu X; v jejich případě se hovoří o X-vázané mentální retardaci (XLID).

Dle posledního souhrnu genů způsobujících XLID, jenž byl proveden týmem z Greenwood Genetic Center v Jižní Karolíně roku 2022, bylo dosud objeveno 162 XLID genů. V posledních letech se zpomalil přírůstek nově objevených genů, potenciál pro další výzkum je však velký: u 42 ze 199 známých XLID syndromů dosud nebyla odhalena genetická příčina, stejně jako u desítek rodin s případy nesyndromatické XLID. Z neobjasněných syndromů lze zmínit například Aicardi syndrom, který byl zaznamenán u tisíců pacientů po celém světě (Schwartz et al., 2023).

XCI může mít za následek zásadní rozdíly mezi fenotypovými projevy mužských a ženských nositelů mutací. Ženské přenašečky mívají obvykle mnohem méně závažné projevy onemocnění. To může být zapříčiněno přítomností druhého, normálního X chromosomu a tzv. nevyváženou XCI ve prospěch normální alely.

## 6.2 Nevyvážená inaktivace chromosomu X

Nevyvážená XCI je stav, kdy je poměr exprese paternálních a maternálních chromosomů X v buňkách nevyrovnaný. Zpravidla se jako hraniční poměr uvádí  $\geq 80:20$ . Pokud je poměr  $\geq 90:10$ , hovoří se o extrémně nevyvážené XCI.

V populaci se extrémně nevyvážená XCI vyskytuje u 3,6 % zdravých žen (Amos-Landgraf et al., 2006). V případě žen s mentální retardací však v různých studiích bývá zaznamenána u signifikantně větší části (Fieremans et al., 2016; Vianna et al., 2020). Extrémně nevyvážená XCI u pacientky by proto mohla nasvědčovat tomu, že mentální retardace je způsobena mutací na chromosomu X.

V případě výskytu mutace na jednom z páru chromosomů bývá preferenčně inaktivován chromosom X nesoucí škodlivou mutaci, v takové situaci u ženských nositelek většinou nebývají pozorovány symptomy. K tomu ale nemusí docházet ve všech případech: na druhém chromosomu X může být rovněž přítomna jiná patogenní mutace, jedna z nich tudíž musí být exprimována. Dalším možným důvodem pro nevyváženou inaktivaci může být balancovaná přestavba mezi chromosomem X a autosomem; v takovém případě bývá preferenčně inaktivován normální chromosom X (shrnutí ve Vianna et al., 2020). Důvodem pro závažnější fenotypové projevy u ženských přenašeček může být rovněž skutečnost, že až přes 20 % genů XCI alespoň částečně uniká a jsou tudíž exprimovány z obou chromosomů X. Jedná se mj. o geny nacházející se v pseudoautosomálních oblastech (Tukiainen et al., 2017).

Rozdíly ve vzorcích XCI u ženských pacientek s X-vázanými onemocněními by mohly vysvětlovat též značnou fenotypovou variabilitu, která u nich bývá pozorována (Ishii et al., 2001).

Pro určení vzorce XCI v buňkách se tradičně využívá tzv. AR test. Gen *AR* (androgen receptor), který se nachází na dlouhém raménku chromosomu X, ve svém prvním exonu obsahuje polymorfní CAG repetici. Poblíž této repetice se nacházejí restrikční místa pro *HpaII* a *HhaI*, která jsou metylována, pakliže je daný chromosom X inaktivován. Po amplifikaci úseku pomocí PCR je DNA inkubována s jedním z restrikčních enzymů. Díky tomu lze od sebe rozeznat

aktivní a inaktivní chromosomy X: restriční enzymy jsou citlivé na metylaci, restriční místa na aktivním chromosomu X jsou proto naštěpena, zatímco na Xi nikoliv. Chromosom X maternálního a paternálního původu lze od sebe rozlišit díky polymorfismu v počtu CAG repetit (Cutler Allen et al., 1992). Zásadním nedostatkem studií vzorců XCI v případě XLID je skutečnost, že bývají typicky prováděny na krevních vzorcích. Je však známo, že XCI může být tkáňově specifická (Gale et al., 1994), a tedy nelze s jistotou určit, jaká je situace v mozkové tkáni.

### 6.2.1 Gen *FMR1*

Expanze trinukleotidových repetit CGG v genu *FMR1* může mít za následek FXS, FXTAS či FXPOI, poslední jmenovaný z těchto syndromů se však neprojevuje mentální retardací ani jinými neurologickými obtížemi, tato sekce se proto bude zabývat pouze prvníma dvěma syndromy.

FXS se objevuje s vyšší prevalencí u mužů než u žen, které navíc mají typicky méně závažné projevy onemocnění: více než 90 % mužů s FXS, oproti pouhým dvěma třetinám ženských pacientek, trpí mentální retardací (Bailey et al., 2008). Zatímco 44 % žen s FXS je schopno samostatného života, u mužů je to pouze 10 % (Hartley et al., 2011). Ženské nositelky premutace i plné mutace však vykazují značnou variabilitu v závažnosti onemocnění; tato skutečnost je nejčastěji vysvětlována nevyváženou XCI.

Souvislostí mezi závažností fenotypových projevů, počtem CGG repetit a aktivačním poměrem (AR) pro normální alelu, tedy podílem buněk s normální alelou na aktivním chromosomu X, se zabývá několik studií. Tabulka 1 srovnává některé případové studie provedené na rodinách s více sestrami, které jsou nositelkami premutace či plné mutace, ale odlišují se fenotypovými projevy.

Tabulka 1: Srovnání pěti studií provedených v rodinách s více sestrami s různým AR pro normální alelu, počtem repetice CGG a rozličnou mírou fenotypových projevů FXS/FXTAS.

Studie	Sestra č.:	Fenotyp	CGG	AR [%]
Hall et al., 2016	1	Nejzávažnější; diagnóza FXTAS; první projevy v 74 letech	82	12
	2	Méně závažný; pravděpodobný FXTAS; první projevy v 72 letech	70	10
	3	Méně závažný; pravděpodobný FXTAS; první projevy v 66 letech	79	15
	4	Bez příznaků	80	40
Berry-Kravis et al., 2005	1	Závažnější; pravděpodobný FXTAS; první projevy v 75 letech	69	29
	2	Méně závažný; pravděpodobný FXTAS; první projevy v 81 letech	83	78
Heine-Suñer et al., 2003	1	Závažná mentální retardace; projevy od dětství	650	0
	2	Mírná mentální retardace; projevy od dětství	480	70
Chaste et al., 2012	1	IQ 85; diagnóza vysoce funkčního autismu; projevy od dětství	450	45
	2	Verbální IQ 81, neverbální IQ 96; problémy se socializací	370	47
Martínez et al., 2005	1	Bez příznaků	≥ 200	90
	2	Mírná mentální retardace	≥ 200	50

Uvedená data ukazují, že v rodinách s větším počtem ženských nositelek premutace či plné mutace mívá nejzávažnější projevy FXS/FXTAS ta, která má menší AR, a tím podporují teorii

o negativní korelaci mezi mírou závažnosti fenotypu a AR. V úvahu je však nutné vzít malé množství provedených případových studií a také skutečnost, že studie byly prováděny na vzorcích z krve.

### 6.2.2 Gen *MECP2*

Mutace v genu *MECP2* způsobují mj. RTT, který je jednou z nejčastějších příčin mentální retardace u žen, zatímco u mužů se vyskytuje jen ve vzácných případech z důvodu letality v prenatálním období či velmi raném věku. Mutace se objevují většinou *de novo* na paternálně zděděné alele (Girard et al., 2001).

Míra klinických projevů do určité míry závisí na typu a umístění mutace. Zároveň však byly pozorovány fenotypové odlišnosti mezi pacienty se stejnou variantou genu, což naznačuje možnou úlohu XCI. Hledání této souvislosti se věnuje několik studií. Jedna z nich, provedená týmem pekingských výzkumníků, se zabývá familiárním výskytem a zahrnuje 6 různých rodin (A–F) s výskytem mutací v genu *MECP2* vedoucích k RTT, případně XLID v případě mužských pacientů. Rodiny D–F měly pouze syny, zatímco v rodinách A–C byly matky a dcery se stejnými mutacemi v genu *MECP2* a s odlišnými fenotypy. Všechny dcery měly náhodný vzorec XCI, zatímco u matek z rodin A a B byla detekována nevyvážená inaktivace ve prospěch normální alely. Matka z rodiny A neměla žádné klinické projevy, avšak její dcera splňovala kritéria pro mírnější formu RTT. U matky z rodiny B se projevovala mírná mentální retardace, ale nevykazovala žádné jiné příznaky RTT; její dcera měla projevy atypického RTT. Matka z rodiny C, u níž byl prokázán náhodný vzorec XCI, měla potíže s učením a socializací, a její dcera vykazovala projevy RTT. Rozdílné projevy mezi matkami a dcerami tedy v těchto rodinách odpovídaly odlišnostem ve vzorcích XCI. Zároveň v rodinách A a C byla detekována totožná mutace, avšak matky se lišily AR i fenotypem (Zhang et al., 2017).

Jiná recentní studie byla provedena na 240 pacientkách s RTT, z nichž u 37,1 % byla zaznamenána nevyvážená XCI, přičemž u většiny byl preferenčně inaktivován chromosom X paternálního původu. Ke srovnání projevů onemocnění bylo využito skóre klinické závažnosti, popřípadě analýza motorického chování. U probandek, které měly preferenčně inaktivovaný maternálně zděděný chromosom X, byla nalezena slabá korelace mezi závažností a AR, která však nebyla pozorována u pacientek s preferenčně inaktivovaným paternálně zděděným chromosomem X (Fang et al., 2022).

Jiné skupině se podařilo nalézt souvislost mezi vzorcem XCI a fenotypem, ale pouze v případě pacientek, které měly varianty genu *MECP2*, jež jsou spojovány se závažnějšími projevy

onemocnění, jako jsou R168X či T158M (Merritt et al., 2024). Toto zjištění je konzistentní s výsledky starší studie, která rovněž využila pacientky s těmito mutacemi a našla signifikantní korelaci mezi vzorcem XCI a skórem závažnosti (Archer et al., 2006).

Jedna z recentních studií, která byla provedena na kohortě 174 pacientek, však žádnou signifikantní korelaci mezi fenotypem a vzorcem XCI v krvi nenašla. Její autoři však zašli ještě o něco dále a použili vzorky mozkové tkáně dvou pacientů, aby provedli analýzu XCI. Zjištěné vzorce se lišily od těch, které byly stanoveny v krvi, a zároveň jednotlivé části mozku mezi sebou vykazovaly heterogenitu. Tuto skutečnost sami autoři uvádí jako možné vysvětlení toho, proč se jim nepodařilo nalézt souvislost s fenotypem (Xiol et al., 2019).

Je tedy pravděpodobné, že nenáhodná XCI do určité míry ovlivňuje fenotyp pacientek, dostupné metody však komplikují možnost jasného určení významu této souvislosti. Zároveň je nutné brát v potaz roli jiných faktorů, které fenotyp ovlivňují, ať už je to typ, umístění a velikost mutace, možné zapojení jiných genů, případně existence zcela jiných faktorů, které mohou mít vliv na hladinu exprese *MECP2*.

### 6.3 Selektivní reaktivace chromosomu Xi

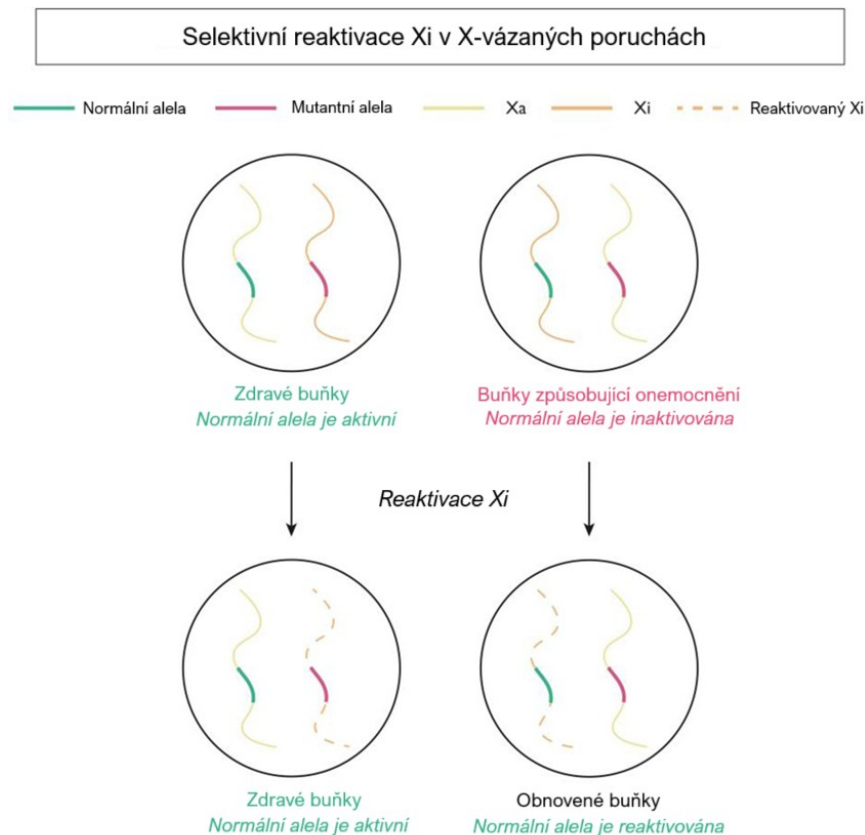
Díky lepšímu pochopení mechanismů, jimiž dochází k rozvoji onemocnění, se v posledních letech může pozornost výzkumu upínat na hledání způsobů, jak patologické projevy zvrátit, nebo alespoň zmírnit. V případě X-vázaných onemocnění je jednou z takových možností selektivní reaktivace chromosomu Xi (Obrázek 3), která je momentálně testována na myších modelech.

Již dříve se podařilo prokázat, že při obnovení exprese *MECP2* u myšího modelu, ať už u mláďat či dospělých jedinců, je možné zvrátit fenotypové projevy RTT, a tedy při absenci *MECP2* nedochází k nenapravitelnému poškození neuronů (Guy et al., 2007). Reaktivací chromosomu Xi by sice nebylo možné dosáhnout takové hladiny exprese *MECP2*, jakou mají zdraví jedinci, v dosavadních experimentech se podařilo dosáhnout obnovy jen jednotek procent normální exprese. V myším modelu RTT však bylo dosaženo velkých úspěchů i při obnovení pouhých 5–10 % hladiny exprese – délka dožití se zvýšila 5–8× a došlo k výraznému zlepšení neuromotorických dovedností (Carrette et al., 2018a).

Způsob, jakým by bylo možno reaktivovat chromosom Xi, je předmětem zkoumání. Jako nejefektivnější se jeví metody, při nichž se cílí minimálně na dva různé interaktory zapojené v procesu navození či udržování XCI. Jeden z navrhovaných způsobů reaktivace využívá

antisense oligonukleotid k *Xist* v kombinaci s decitabinem, což je inhibitor metyltransferáz. Této skupině se podařilo v buněčné kultuře myších embryonálních fibroblastů zvýšit expresi MECP2 30 000×, což odpovídá zhruba 2 % normální exprese. Provedli rovněž *in vivo* experiment, na němž prokázali, že mozkově specifický knock-out genu *Xist* u myší nevede ke snížené životaschopnosti či zdraví (Carrette et al., 2018b). V jiném experimentu byla zvolena metoda, při níž dochází k inhibici faktorů podporujících XCI (XCIF). Exprese MECP2 byla obnovena jak *in vitro* v kulturách myších fibroblastů a lidských neuronů derivovaných z indukovaných pluripotentních kmenových buněk, tak *in vivo* v neuronech dospělých myší, jimž byly inhibitory XCIF podány prostřednictvím intracerebroventrikulární injekce (Przanowski et al., 2018).

Tento přístup má v porovnání s jinými možnostmi terapie mnoho výhod. Mezi ně lze zařadit nízké riziko příliš vysoké exprese MECP2, možnost univerzálního využití bez ohledu na typ mutace, malou šanci na silnou odezvu imunitního systému, reverzibilitu procesu, a také skutečnost, že by teoreticky mohl najít své uplatnění i u jiných X-vázaných onemocnění. Má však i svá úskalí. Reaktivace chromosomu Xi by například mohla vést k nežádoucí zvýšené expresi jiných genů nacházejících se na chromosomu X (shrnutí v Grimm and Lee, 2022).



Obrázek 3: Princip reaktivace chromosomu Xi. Převzato od Grimm and Lee, 2022, popisky upraveny autorkou

## 7 Genomový imprinting

V savčích buněčných jádrech se nachází dva sety chromosomů, jeden zděděný od matky a druhý od otce, a pro každý autosomální gen jsou tak přítomny dvě alely. V případě většiny genů mají obě alely stejný potenciál být exprimovány, část genů se však tomuto pravidlu vymyká a jejich genová exprese probíhá pouze z jedné ze dvou alel, a to v závislosti na tom, od kterého z rodičů příslušná alela pochází. Tento epigenetický jev se nazývá genomový imprinting, a přestože se v lidském genomu týká jen nižších stovek genů, hraje významnou roli v prenatálním vývoji a jeho případné poruchy mohou vést k závažným klinickým projevům. Obzvláště velký význam má v nervové soustavě: téměř polovina ze všech dosud objevených imprintovaných genů podstupuje imprinting právě v mozkové tkáni (shrnutí v Tucci et al., 2019).

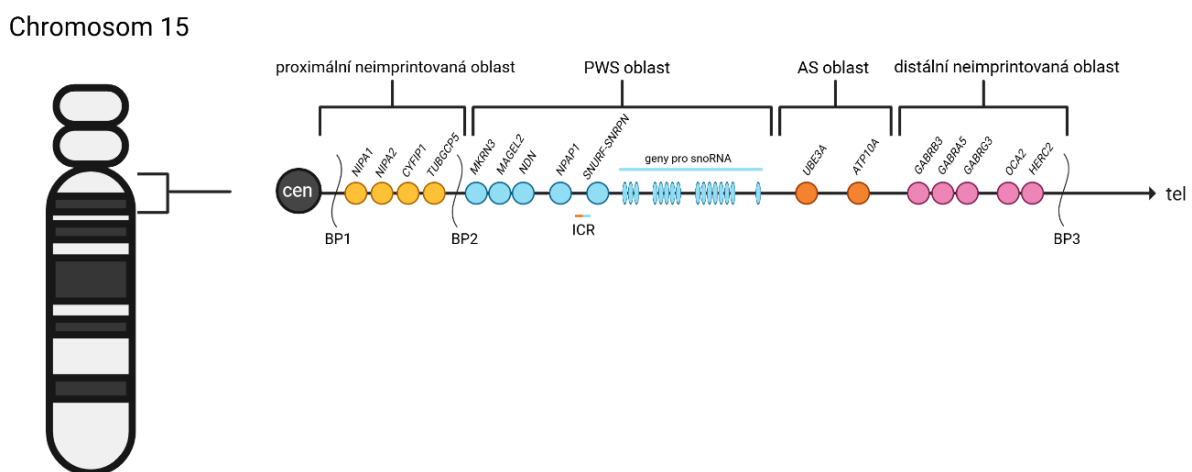
Imprintované geny se v genomu nevyskytují zcela náhodně, nýbrž většina z nich tvoří klastry, čímž je umožněna jejich koordinovaná regulace. Tu má na starosti tzv. oblast řídicí imprinting (ICR), též zvaná jako diferenciálně metylovaná oblast (DMR), jejíž metylace závisí na tom, je-li daný chromosom maternálního či paternálního původu (Buiting et al., 1995).

Imprintingové značení vzniká již v samčích i samičích zárodečných buňkách a je udržováno v průběhu oplodnění, vývoje embrya a života jedince, a to v somatických buňkách – při vývoji zárodečných buněk je totiž značení odstraněno a metylace imprintovaných genů probíhá *de novo*, v samčích zárodečných buňkách prenatálně a v samičích postnatálně (shrnutí v Li and Sasaki, 2011). Proces imprintingu zahrnuje vícero mechanismů, které přispívají k transkripčnímu umlčení příslušné alely, z nichž primární je metylace DNA, úlohu zde však hrají i modifikace histonů, funkce insulátorových proteinů či dlouhých nekódujících RNA. Hlavní roli v tvorbě metylačních značek hrají enzymy DNMT3A a DNMT3L (Bourc’his et al., 2001; Kaneda et al., 2004), zatímco jejich udržení, aby ustály epigenetické reprogramování během embryonálního vývoje, zajišťuje udržovací metyltransferáza DNMT1 (Howell et al., 2001), a přispívá k němu i funkce různých jiných proteinů, jako je např. ZFP57, PGC7 či MBD3 (Li et al., 2008; Nakamura et al., 2007; Reese et al., 2007). Rovněž zde svou úlohu mají i modifikace histonů – imprintovaná alela získává mj. represivní značku H3K9me3, zatímco pro exprimovanou jsou charakteristické aktivační značky, jako je acetylace či H3K4me (Fournier et al., 2002).

## 7.1 Oblast chromosomu 15q11–q13

Jednou z imprintovaných oblastí v lidském genomu je oblast chromosomu 15q11–q13 (Obrázek 4), která se vyznačuje nestabilitou. V rámci této oblasti lze identifikovat tři nejčastější zlomová místa (BP1–3), která jsou charakteristická přítomností nízkokopiových repetit. Lze tak definovat dvě základní třídy velkých delecí v této oblasti: v případě třídy I je proximální zlomové místo BP1, zatímco u třídy II je to BP2. Obě třídy delecí jsou distálně ohraničeny BP3.

Celou oblast lze pomyslně rozdělit na čtyři sekce. První, proximálně umístěná část, nepodléhá imprintingu a obsahuje čtyři geny, jež jsou exprimovány z maternálního i paternálního chromosomu. Druhá část, někdy nazývána „PWS oblast“, obsahuje paternálně exprimované geny – 6 genů kódujících polypeptidy, z nichž nejvýznamnější je gen *SNURF-SNRPN*, dále klastr malých jadérekových RNA (snoRNA) a několik antisense transkriptů. Třetí část, označovaná jako „AS oblast“, naopak obsahuje geny, které jsou exprimovány z maternálního chromosomu, zejména *UBE3A*. Poslední, distální část, rovněž nepodléhá imprintingu (shrnuje v Cassidy et al., 2012).



Obrázek 4: Mapa oblasti chromosomu 15q11–q13 s vyznačenými oblastmi, geny, které se zde nachází, a nejčastějšími zlomovými místy. Vytvořeno autorkou v programu BioRender.com

### 7.1.1 Paternální imprinting

Jedním z nejznámějších a nejlépe prostudovaných imprintingových onemocnění je Angelmanův syndrom (AS). Vzniká v důsledku ztráty exprese genu *UBE3A*, který se nachází v paternálně imprintované oblasti. V případě, že dojde k maternální delecii, k čemuž dochází zhruba u 70 % pacientů s AS, případně má-li jedinec uniparentální disomii paternálně

zdeděného chromosomu 15, což se týká  $\pm 7\%$  případů, nemůže být gen exprimován ani z jednoho chromosomu. Onemocnění může být též způsobeno mutací v ICR, což je příčinou zhruba 3–5 % případů, a zbytek tvoří patogenní varianty v maternálně zděděné alele genu *UBE3A* (shrnuto v Ma et al., 2023). Některé studie naznačují, že nejzávažnější symptomy mentální retardace i verbálních obtíží projevují jedinci, u nichž AS vznikl v důsledku velké delece, zatímco jedinci s jinými příčinami vzniku AS mají projevy o něco mírnější (Gentile et al., 2010).

Gen *UBE3A* kóduje ubikvitin-protein ligázu E3A, 700 kDa velký enzym, který je zodpovědný za značení proteinů k degradaci (Bateman et al., 2025). Při nedostatku či absenci tohoto enzymu dochází k akumulaci jeho cílových proteinů. Konkrétních změn v mozku, které mají za následek patologické projevy, existuje celá řada. Pozornost výzkumu se upíná především na změny v hipokampu, kde *UBE3A* plní mnoho významných úloh. V první řadě souvisí s dynamikou axonů – u neuronů se ztrátou exprese genu *UBE3A*, získaných z myších modelů, byly pozorovány defekty ve větvení axonů, řízení jejich pohybu, orientaci jejich růstových kuželů a obsahu aktinových vláken (Tonazzini et al., 2019). Jiná studie, rovněž provedená na myším modelu, odhalila abnormality ve struktuře iniciálních segmentů axonů a rovněž ve vlastnostech membrán pyramidových neuronů v hipokampu: změny klidového membránového potenciálu, prahového potenciálu i akčního potenciálu. Byla prokázána souvislost se zvýšenou expresí  $\alpha 1$  podjednotky sodno-draselné pumpy (Kaphzan et al., 2011), což dokládá i skutečnost, že snížení její exprese vede k nápravě řady typických hipokampálních abnormalit (Kaphzan et al., 2013). Protein *UBE3A* je nezbytný pro regulaci hladiny draselných kanálů SK2, které se podílejí na regulaci řady procesů v hipokampu a mají vliv na synaptickou plasticitu, učení a paměť. V případě absence *UBE3A* dochází ke zvýšení hladiny SK2 a inhibici NMDA receptorů, což vede k narušení synaptické plasticity (Sun et al., 2015).

AS se objevuje zhruba u 1 ze 16 000 novorozenců. Mezi konzistentní projevy nezbytné k diagnóze patří závažná až hluboká mentální retardace, potíže s řečí až její úplná absence, motorické potíže a neobvyklé chování vyznačující se např. bezdůvodným smíchem. Častá je též hyperaktivita, agresivita, problémy s pozorností a epilepsie. U části pacientů jsou pozorovatelné některé faciální rysy, jako jsou čelistní abnormality, vyčnívající jazyk, dále obezita a skolióza (Williams et al., 2006).

### 7.1.2 Maternální imprinting

Druhým onemocněním, které může vzniknout v případě mutací v oblasti 15q11–q13, je Praderův–Williho syndrom (PWS). Existují tři hlavní mechanismy, jejichž prostřednictvím může dojít ke vzniku PWS. Ve více než dvou třetinách případů dochází k delecí na paternálně zděděném chromosomu, a to většinou na jednom ze tří nejčastějších zlomových míst, která jsou náchylná k delecím v důsledku přítomnosti nízkokopiových tandemových repetíc. Druhou možnou příčinou, která se objevuje u 20–30 % pacientů s PWS, je uniparentální disomie maternálního chromosomu. PWS může být způsoben i poruchami v procesu imprintingu, které se týkají 1–3 % pacientů. Může se jednat například o mikrodelecí v ICR (shrnutí v Ma et al., 2023).

O způsobu, jakým ztráta genové exprese v PWS oblasti může vést k projevům mentální retardace, toho zatím není příliš známo, nejspíše zejména z důvodu, že většina výzkumu v této oblasti se soustředí na jiné aspekty onemocnění, navíc stupeň mentální retardace bývá v případě PWS méně závažný než u AS. Uvažuje se například o roli genu *SNORD116*, patřícího do klastru genů pro snoRNA. Při jeho delecí v myším modelu se projevuje řada charakteristických symptomů PWS včetně problémů s motorickým učením, avšak např. u paměti a učení nebyly pozorovány abnormality (Ding et al., 2008). Další možnou příčinou je ztráta exprese genu *SNRPN*, který kóduje malý nukleární ribonukleoprotein polypeptid N, jenž se podílí na procesu sestřihu pre-mRNA a je za normálních okolností hojně exprimován v mozku. Jedna ze studií zabývajících se funkcí tohoto polypeptidu ukázala, že negativně moduluje úroveň exprese nukleárního receptoru Nr4a1, který má vliv na činnost nervové soustavy – má významnou úlohu v regulaci hustoty dendritických trnů. Snížení hladiny SNRPN vede ke zvýšení hladiny Nr4a1 a tím i ke snížení hustoty dendritických trnů (Li et al., 2016). U pacientů s mentální retardací bývají pozorovány abnormality v morfologii a hustotě dendritických trnů (Purpura, 1974), tyto poznatky by tedy mohly přispět k objasnění molekulární podstaty neurovývojových vad spjatých s PWS.

PWS je onemocnění vyskytující se s incidencí zhruba 1 : 20 000. Typickými projevy jsou zejména hypotonie, malý vzrůst, hypogonadotropní hypogonadismus a některé kraniofaciální abnormality, jako je např. úzký obličej, tenký horní ret či strabismus. Charakteristická je pro toto onemocnění obrovská a nezvladatelná chuť k jídlu, která mívá za následek obezitu. U jedinců trpících PWS je častá mírná mentální retardace, psychické a behaviorální potíže (Holm et al., 1993). Neurovývojové vady se objevují častěji u jedinců, u nichž PWS vznikl v důsledku uniparentální disomie maternálního chromosomu (Ogata et al., 2014).

## 8 Závěr

Tato práce měla za cíl shrnout dosavadní poznatky o vybraných syndromech s výskytem mentální retardace, které jsou způsobeny změnami epigenetického značení příslušných genů či mutacemi v genech pro proteiny, které epigenetické značení provádějí. Pátrání po přesném mechanismu vzniku mentální retardace u konkrétních syndromů je dodnes obtížným úkolem. Velmi různorodé funkce má protein MECP2, jehož funkce je narušena u pacientů s Rettovým syndromem. Prostřednictvím vazby na metylované CpG páry může sloužit jako aktivátor i represor transkripce řady cílových genů, které mají svou funkci nejen v neurovývojových procesech či synaptickém přenosu, ale i v regulaci metabolismu glukózy či cholesterolu. Protein FMRP, jehož absence je zapříčiněna hypermethylací v důsledku expanze repetice CGG, slouží jako negativní regulátor translace. Jeho nedostatek může vést až k neustálé dlouhodobé depresi v synapsích a tím i ke vzniku mentální retardace typické pro syndrom fragilního X.

Modifikace histonů mají zásadní vliv na strukturu chromatinu, což ilustruje Kabuki syndrom, který může být způsoben mutací jak v genu pro histon-lysinmetyltransferázu, tak pro histon-lysinodemetylázu. Zdá se, že vznik mentální retardace zde souvisí se sníženou hladinou H3K4me3 v hipokampu vedoucí ke snížené neurogenезi. Rubinstein–Taybi syndrom je rovněž spojován nejméně se dvěma geny, *CREBBP* a *EP300*, jež kódují lysinové acetyltransferázy. Jsou zapojeny do regulace vývoje interneuronů, diferenciacie nervových buněk a regulace stovek genů zapojených např. v procesech neurogenезe či synaptické plasticity.

Zajímavým epigenetickým jevem je inaktivace chromosomu X, u níž se zdá, že může ovlivňovat míru fenotypových projevů ženských pacientek s X-vázanou mentální retardací. Určení této souvislosti je však problematické, jelikož studie bývají odkázány na vzorky z periferní krve, kde však vzorce inaktivace nemusí odpovídat situaci v mozkové tkáni. V současnosti se zkoumá možnost terapie pomocí selektivní reaktivace chromosomu Xi, která by mohla zmírnit projevy onemocnění u pacientek, jedná se ale prozatím o hudbu budoucnosti.

Angelmanův a Praderův–Williho syndrom jsou způsobeny mutacemi v imprintované oblasti na chromosomu 15. Angelmanův syndrom je spojen se závažnou až hlubokou mentální retardací, defekty v mozkové tkáni jsou u něj proto lépe popsány.

Řada případů mentální retardace zůstává dosud neobjasněna, díky stoupajícímu zájmu o výzkum epigenetických mechanismů je však možné, že se jimi podaří objasnit některé z dosud neznámých příčin a že tento vědecký pokrok povede k odhalení nových možností léčby.

## 9 Literatura

- Agger, K., Cloos, P.A.C., Christensen, J., Pasini, D., Rose, S., Rappsilber, J., Issaeva, I., Canaani, E., Salcini, A.E., Helin, K., 2007. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development. *Nature* 449, 731–734. <https://doi.org/10.1038/nature06145>
- Allis, C.D., Berger, S.L., Cote, J., Dent, S., Jenuwien, T., Kouzarides, T., Pillus, L., Reinberg, D., Shi, Y., Shiekhhattar, R., Shilatifard, A., Workman, J., Zhang, Y., 2007. New Nomenclature for Chromatin-Modifying Enzymes. *Cell* 131, 633–636. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.039>
- Altschul, S.F., Madden, T.L., Schäffer, A.A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W., Lipman, D.J., 1997. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Research* 25, 3389–3402. <https://doi.org/10.1093/nar/25.17.3389>
- American Psychiatric Association, 2024. Diagnostická kritéria DSM-5-TR. Hogrefe Testcentrum.
- Amir, R.E., Van den Veyver, I.B., Wan, M., Tran, C.Q., Francke, U., Zoghbi, H.Y., 1999. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics* 23, 185–188. <https://doi.org/10.1038/13810>
- Amos-Landgraf, J.M., Cottle, A., Plenge, R.M., Friez, M., Schwartz, C.E., Longshore, J., Willard, H.F., 2006. X Chromosome–Inactivation Patterns of 1,005 Phenotypically Unaffected Females. *The American Journal of Human Genetics* 79, 493–499. <https://doi.org/10.1086/507565>
- Archer, H., Evans, J., Leonard, H., Colvin, L., Ravine, D., Christodoulou, J., Williamson, S., Charman, T., Bailey, M.E.S., Sampson, J., de Klerk, N., Clarke, A., 2006. Correlation between clinical severity in patients with Rett syndrome with a p.R168X or p.T158M MECP2 mutation, and the direction and degree of skewing of X-chromosome inactivation. *Journal of Medical Genetics* 44, 148–152. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045260>
- Ashley, C.T., Wilkinson, K.D., Reines, D., Warren, S.T., 1993. FMR1 Protein: Conserved RNP Family Domains and Selective RNA Binding. *Science (1979)* 262, 563–566. <https://doi.org/10.1126/science.7692601>
- Athar, Y.M., Joseph, S., 2020. The Human Fragile X Mental Retardation Protein Inhibits the Elongation Step of Translation through Its RGG and C-Terminal Domains. *Biochemistry* 59, 3813–3822. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00534>
- Bailey, D.B., Raspa, M., Olmsted, M., Holiday, D.B., 2008. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: Findings from a national parent survey. *American Journal of Medical Genetics A* 146A, 2060–2069. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32439>
- \*Bannister, A.J., Kouzarides, T., 2011. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research* 21, 381–395. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>
- Bannister, A.J., Kouzarides, T., 1996. The CBP co-activator is a histone acetyltransferase. *Nature* 384, 641–643. <https://doi.org/10.1038/384641a0>

- Bateman, A., Martin, M.-J., Orchard, S., Magrane, M., Adesina, A., Ahmad, S., Bowler-Barnett, E.H., Bye-A-Jee, H., Carpentier, D., Denny, P., Fan, J., Garmiri, P., Gonzales, L.J. da C., Hussein, A., Ignatchenko, A., Insana, G., Ishtiaq, R., Joshi, V., Jyothi, D., Kandasamy, S., Lock, A., Luciani, A., Luo, J., Lussi, Y., Marin, J.S.M., Raposo, P., Rice, D.L., Santos, R., Speretta, E., Stephenson, J., Totoo, P., Tyagi, N., Urakova, N., Vasudev, P., Warner, K., Wijerathne, S., Yu, C.W.-H., Zaru, R., Bridge, A.J., Aimò, L., Argoud-Puy, G., Auchincloss, A.H., Axelsen, K.B., Bansal, P., Baratin, D., Batista Neto, T.M., Blatter, M.-C., Bolleman, J.T., Boutet, E., Breuza, L., Gil, B.C., Casals-Casas, C., Echioukh, K.C., Coudert, E., Cuhe, B., de Castro, E., Estreicher, A., Famiglietti, M.L., Feuermann, M., Gasteiger, E., Gaudet, P., Gehant, S., Gerritsen, V., Gos, A., Gruaz, N., Hulo, C., Hyka-Nouspikel, N., Jungo, F., Kerhornou, A., Mercier, P. Le, Lieberherr, D., Masson, P., Morgat, A., Paesano, S., Pedruzzi, I., Pilbout, S., Pourcel, L., Poux, S., Pozzato, M., Pruess, M., Redaschi, N., Rivoire, C., Sigrist, C.J.A., Sonesson, K., Sundaram, S., Sveshnikova, A., Wu, C.H., Arighi, C.N., Chen, C., Chen, Y., Huang, H., Laiho, K., Lehvaslaiho, M., McGarvey, P., Natale, D.A., Ross, K., Vinayaka, C.R., Wang, Y., Zhang, J., 2025. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Research* 53, D609–D617. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1010>
- \*Bear, M.F., Huber, K.M., Warren, S.T., 2004. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in Neurosciences* 27, 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.04.009>
- Ben-Shachar, S., Chahrour, M., Thaller, C., Shaw, C.A., Zoghbi, H.Y., 2009. Mouse models of MeCP2 disorders share gene expression changes in the cerebellum and hypothalamus. *Human Molecular Genetics* 18, 2431–2442. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp181>
- Berry-Kravis, E., Potanos, K., Weinberg, D., Zhou, L., Goetz, C.G., 2005. Fragile X–associated tremor/ataxia syndrome in sisters related to X-inactivation. *Annals of Neurology* 57, 144–147. <https://doi.org/10.1002/ana.20360>
- Bjornsson, H.T., Benjamin, J.S., Zhang, L., Weissman, J., Gerber, E.E., Chen, Y.C., Vaurio, R.G., Potter, M.C., Hansen, K.D., Dietz, H.C., 2014. Histone deacetylase inhibition rescues structural and functional brain deficits in a mouse model of Kabuki syndrome. *Science Translational Medicine* 6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009278>
- Bostick, M., Kim, J.K., Estève, P.-O., Clark, A., Pradhan, S., Jacobsen, S.E., 2007. UHRF1 Plays a Role in Maintaining DNA Methylation in Mammalian Cells. *Science* 317, 1760–1764. <https://doi.org/10.1126/science.1147939>
- Bourc'his, D., Xu, G.-L., Lin, C.-S., Bollman, B., Bestor, T.H., 2001. Dnmt3L and the Establishment of Maternal Genomic Imprints. *Science* 294, 2536–2539. <https://doi.org/10.1126/science.1065848>
- Brown, C.J., Ballabio, A., Rupert, J.L., Lafreniere, R.G., Grompe, M., Tonlorenzi, R., Willard, H.F., 1991. A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature* 349, 38–44. <https://doi.org/10.1038/349038a0>
- Buiting, K., Saitoh, S., Gross, S., Dittrich, B., Schwartz, S., Nicholls, R.D., Horsthemke, B., 1995. Inherited microdeletions in the Angelman and Prader–Willi syndromes define an imprinting centre on human chromosome 15. *Nature Genetics* 9, 395–400. <https://doi.org/10.1038/ng0495-395>

- Carrette, L.L.G., Blum, R., Ma, W., Kelleher, R.J., Lee, J.T., 2018a. Tsix–Mecp2 female mouse model for Rett syndrome reveals that low-level MECP2 expression extends life and improves neuromotor function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, 8185–8190. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800931115>
- Carrette, L.L.G., Wang, C.-Y., Wei, C., Press, W., Ma, W., Kelleher, R.J., Lee, J.T., 2018b. A mixed modality approach towards Xi reactivation for Rett syndrome and other X-linked disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715124115>
- \*Cassidy, S.B., Schwartz, S., Miller, J.L., Driscoll, D.J., 2012. Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine* 14, 10–26. <https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0>
- Chahrour, M., Jung, S.Y., Shaw, C., Zhou, X., Wong, S.T.C., Qin, J., Zoghbi, H.Y., 2008. MeCP2, a Key Contributor to Neurological Disease, Activates and Represses Transcription. *Science* 320, 1224–1229. <https://doi.org/10.1126/science.1153252>
- Chaste, P., Betancur, C., Gérard-Blanluet, M., Bargiacchi, A., Kuzbari, S., Drunat, S., Leboyer, M., Bourgeron, T., Delorme, R., 2012. High-functioning autism spectrum disorder and fragile X syndrome: report of two affected sisters. *Molecular Autism* 3, 5. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-5>
- Cho, H., Orphanides, G., Sun, X., Yang, X.-J., Ogryzko, V., Lees, E., Nakatani, Y., Reinberg, D., 1998. A Human RNA Polymerase II Complex Containing Factors That Modify Chromatin Structure. *Molecular and Cellular Biology* 18, 5355–5363. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.9.5355>
- Cross, E., Duncan-Flavell, P.J., Howarth, R.J., Hobbs, J.I., Thomas, N.S., Bunyan, D.J., 2020. Screening of a large Rubinstein–Taybi cohort identified many novel variants and emphasizes the importance of the CREBBP histone acetyltransferase domain. *American Journal of Medical Genetics A* 182, 2508–2520. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61813>
- Cutler Allen, R., Zoghbi, H.Y., Annemarie Moseley, I.B., Rosenblatt, H.M., Belmont, J.W., 1992. Methylation of HpaII and HhaI Sites Near the Polymorphic CAG Repeat in the Human Androgen-Receptor Gene Correlates with X Chromosome Inactivation, *American Journal of Human Genetics*
- \*Cutter, A.R., Hayes, J.J., 2015. A brief review of nucleosome structure. *FEBS Letters* 589, 2914–2922. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.05.016>
- de la Paz, M.P., Taruscio, D., Groft, S.C., 2017. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview*, 2nd ed. Springer.
- de Napoles, M., Mermoud, J.E., Wakao, R., Tang, Y.A., Endoh, M., Appanah, R., Nesterova, T.B., Silva, J., Otte, A.P., Vidal, M., Koseki, H., Brockdorff, N., 2004. Polycomb Group Proteins Ring1A/B Link Ubiquitylation of Histone H2A to Heritable Gene Silencing and X Inactivation. *Developmental Cell* 7, 663–676. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2004.10.005>
- del Blanco, B., Guiretti, D., Tomasoni, R., Lopez-Cascales, M.T., Muñoz-Viana, R., Lipinski, M., Scandaglia, M., Coca, Y., Olivares, R., Valor, L.M., Herrera, E., Barco, A., 2019. CBP and SRF co-regulate dendritic growth and synaptic maturation. *Cell Death and Differentiation* 26, 2208–2222. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0285-x>

- Ding, F., Li, H.H., Zhang, S., Solomon, N.M., Camper, S.A., Cohen, P., Francke, U., 2008. SnoRNA Snord116 (Pwcr1/MBII-85) Deletion Causes Growth Deficiency and Hyperphagia in Mice. *PLoS One* 3, e1709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001709>
- \*Durkin, M., 2002. The epidemiology of developmental disabilities in low-income countries. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review* 8, 206–211. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10039>
- Dyer, S.C., Austine-Orimoloye, O., Azov, A.G., Barba, M., Barnes, I., Barrera-Enriquez, V.P., Becker, A., Bennett, R., Beracochea, M., Berry, A., Bhai, J., Bhurji, S.K., Boddu, S., Branco Lins, P.R., Brooks, L., Ramaraju, S.B., Campbell, L.I., Martinez, M.C., Charkhchi, M., Cortes, L.A., Davidson, C., Denni, S., Dodiya, K., Donaldson, S., Houdaigui, B. El, Naboulsi, T. El, Falola, O., Fatima, R., Genez, T., Martinez, J.G., Gurbich, T., Hardy, M., Hollis, Z., Hunt, T., Kay, M., Kaykala, V., Lemos, D., Lodha, D., Mathlouthi, N., Merino, G.A., Merritt, R., Mirabueno, L.P., Mushtaq, A., Hossain, S.N., Pérez-Silva, J.G., Perry, M., Piližota, I., Poppleton, D., Prosovetskaia, I., Raj, S., Salam, A.I.A., Saraf, S., Saraiva-Agostinho, N., Sinha, S., Sipos, B., Sitnik, V., Steed, E., Suner, M.M., Surapaneni, L., Sutinen, K., Tricomi, F.F., Tsang, I., Urbina-Gómez, D., Veidenberg, A., Walsh, T.A., Willhoft, N.L., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., Chakiachvili, M., Cheema, J., da Rocha, J.B., De Silva, N.H., Giorgetti, S., Haggerty, L., Ilsley, G.R., Keatley, J., Loveland, J.E., Moore, B., Mudge, J.M., Naamati, G., Tate, J., Trevanion, S.J., Winterbottom, A., Flint, B., Frankish, A., Hunt, S.E., Finn, R.D., Freeberg, M.A., Harrison, P.W., Martin, F.J., Yates, A.D., 2025. Ensembl 2025. *Nucleic Acids Research* 53, D948–D957. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1071>
- Eberhart, D., 1996. The fragile X mental retardation protein is a ribonucleoprotein containing both nuclear localization and nuclear export signals. *Human Molecular Genetics* 5, 1083–1091. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.8.1083>
- \*Elhawary, N.A., AlJahdali, I.A., Abumansour, I.S., Azher, Z.A., Falemban, A.H., Madani, W.M., Alosaimi, W., Alghamdi, G., Sindi, I.A., 2023. Phenotypic variability to medication management: an update on fragile X syndrome. *Human Genomics* 17, 60. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00507-2>
- Fang, X., Butler, K.M., Abidi, F., Gass, J., Beisang, A., Feyma, T., Ryther, R.C., Standridge, S., Heydemann, P., Jones, M., Haas, R., Lieberman, D.N., Marsh, E.D., Benke, T.A., Skinner, S., Neul, J.L., Percy, A.K., Friez, M.J., Caylor, R.C., 2022. Analysis of X-inactivation status in a Rett syndrome natural history study cohort. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 10, e1917. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1917>
- Fergelot, P., Van Belzen, M., Van Gils, J., Afenjar, A., Armour, C.M., Arveiler, B., Beets, L., Burglen, L., Busa, T., Collet, M., Deforges, J., de Vries, B.B.A., Dominguez Garrido, E., Dorison, N., Dupont, J., Francannet, C., García-Minaúr, S., Gabau Vila, E., Gebre-Medhin, S., Gener Querol, B., Geneviève, D., Gérard, M., Gervasini, C.G., Goldenberg, A., Josifova, D., Lachlan, K., Maas, S., Maranda, B., Moilanen, J.S., Nordgren, A., Parent, P., Rankin, J., Reardon, W., Rio, M., Roume, J., Shaw, A., Smigiel, R., Sojo, A., Solomon, B., Stembalska, A., Stumpel, C., Suarez, F., Terhal, P., Thomas, S., Touraine, R., Verloes, A., Vincent-Delorme, C., Wincent, J., Peters, D.J.M., Bartsch, O., Larizza, L., Lacombe, D., Hennekam, R.C., 2016. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein–Taybi syndrome caused by EP300

- mutations. *American Journal of Medical Genetics A* 170, 3069–3082. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37940>
- Fieremans, N., Van Esch, H., Holvoet, M., Van Goethem, G., Devriendt, K., Rosello, M., Mayo, S., Martinez, F., Jhangiani, S., Muzny, D.M., Gibbs, R.A., Lupski, J.R., Vermeesch, J.R., Marynen, P., Froyen, G., 2016. Identification of Intellectual Disability Genes in Female Patients with a Skewed X-Inactivation Pattern. *Human Mutation* 37, 804–811. <https://doi.org/10.1002/humu.23012>
- Fournier, C., Goto, Y., Ballestar, E., Delaval, K., Hever, A.M., Esteller, M., Feil, R., 2002. Allele-specific histone lysine methylation marks regulatory regions at imprinted mouse genes. *The EMBO Journal* 21, 6560–6570. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf655>
- Gale, R., Wheadon, H., Boulos, P., Linch, D., 1994. Tissue specificity of X-chromosome inactivation patterns. *Blood* 83, 2899–2905. <https://doi.org/10.1182/blood.V83.10.2899.2899>
- Gartler, S.M., Liskay, R.M., Campbell, B.K., Sparkes, R., Gant, N., 1972. Evidence for two functional X chromosomes in human oocytes. *Cell Differentiation* 1, 215–218. [https://doi.org/10.1016/0045-6039\(72\)90039-5](https://doi.org/10.1016/0045-6039(72)90039-5)
- Gentile, J.K., Tan, W.-H., Horowitz, L.T., Bacino, C.A., Skinner, S.A., Barbieri-Welge, R., Bauer-Carlin, A., Beaudet, A.L., Bichell, T.J., Lee, H.-S., Sahoo, T., Waisbren, S.E., Bird, L.M., Peters, S.U., 2010. A Neurodevelopmental Survey of Angelman Syndrome With Genotype-Phenotype Correlations. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 31, 592–601. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181ee408e>
- Girard, M., Couvert, P., Carrié, A., Tardieu, M., Chelly, J., Beldjord, C., Bienvvenu, T., 2001. Parental origin of de novo MECP2 mutations in Rett syndrome. *European Journal of Human Genetics* 9, 231–236. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200618>
- González-Martínez, R., Márquez-Galera, A., Del Blanco, B., López-Atalaya, J.P., Barco, A., Herrera, E., 2022. CBP and p300 Jointly Maintain Neural Progenitor Viability but Play Unique Roles in the Differentiation of Neural Lineages. *Cells* 11, 4118. <https://doi.org/10.3390/cells11244118>
- \*González-Rodríguez, P., Füllgrabe, J., Joseph, B., 2023. The hunger strikes back: an epigenetic memory for autophagy. *Cell Death and Differentiation* 30, 1404–1415. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01159-4>
- Greenfield, A., 1998. The UTX gene escapes X inactivation in mice and humans. *Human Molecular Genetics* 7, 737–742. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.4.737>
- \*Grimm, N.-B., Lee, J.T., 2022. Selective Xi reactivation and alternative methods to restore MECP2 function in Rett syndrome. *Trends in Genetics* 38, 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.01.007>
- Guy, J., Gan, J., Selfridge, J., Cobb, S., Bird, A., 2007. Reversal of Neurological Defects in a Mouse Model of Rett Syndrome. *Science (1979)* 315, 1143–1147. <https://doi.org/10.1126/science.1138389>
- Hagberg, B., Witt-Engerström, I., Opitz, J.M., Reynolds, J.F., 1986. Rett Syndrome: A suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *American Journal of Medical Genetics* 25, 47–59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320250506>

- Hall, D.A., Robertson-Dick, E.E., O’Keefe, J.A., Hadd, A.G., Zhou, L., Berry-Kravis, E., 2016. X-inactivation in the clinical phenotype of fragile X premutation carrier sisters. *Neurology Genetics* 2, e45. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000045>
- Hartley, S.L., Seltzer, M.M., Raspa, M., Olmstead, M., Bishop, E., Bailey, D.B., 2011. Exploring the Adult Life of Men and Women With Fragile X Syndrome: Results From a National Survey. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities* 116, 16–35. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-116.1.16>
- Heine-Suñer, D., Torres-Juan, L., Morlà, M., Busquets, X., Barceló, F., Picó, G., Bonilla, L., Govea, N., Bernués, M., Rosell, J., 2003. Fragile-X syndrome and skewed X-chromosome inactivation within a family: A female member with complete inactivation of the functional X chromosome. *American Journal of Medical Genetics A* 122A, 108–114. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20160>
- Heuvelman, H., Abel, K., Wicks, S., Gardner, R., Johnstone, E., Lee, B., Magnusson, C., Dalman, C., Rai, D., 2018. Gestational age at birth and risk of intellectual disability without a common genetic cause. *European Journal on Epidemiology* 33, 667–678. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0340-1>
- Holm, V.A., Cassidy, S.B., Butler, M.G., Hanchett, J.M., Greenswag, L.R., Whitman, B.Y., Greenberg, F., 1993. Prader-Willi Syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics* 91, 398–402.
- Howell, C.Y., Bestor, T.H., Ding, F., Latham, K.E., Mertineit, C., Trasler, J.M., Chaillet, J.R., 2001. Genomic Imprinting Disrupted by a Maternal Effect Mutation in the Dnmt1 Gene. *Cell* 104, 829–838. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00280-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00280-X)
- Ishii, T., Makita, Y., Ogawa, A., Amamiya, S., Yamamoto, M., Miyamoto, A., Oki, J., 2001. The role of different X-inactivation pattern on the variable clinical phenotype with Rett syndrome. *Brain & Development* 23, S161–S164. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00344-8](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00344-8)
- Ito, S., Shen, L., Dai, Q., Wu, S.C., Collins, L.B., Swenberg, J.A., He, C., Zhang, Y., 2011. Tet Proteins Can Convert 5-Methylcytosine to 5-Formylcytosine and 5-Carboxylcytosine. *Science* (1979) 333, 1300–1303. <https://doi.org/10.1126/science.1210597>
- Kaneda, M., Okano, M., Hata, K., Sado, T., Tsujimoto, N., Li, E., Sasaki, H., 2004. Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature* 429, 900–903. <https://doi.org/10.1038/nature02633>
- Kaphzan, H., Buffington, S.A., Jung, J.I., Rasband, M.N., Klann, E., 2011. Alterations in Intrinsic Membrane Properties and the Axon Initial Segment in a Mouse Model of Angelman Syndrome. *The Journal of Neuroscience* 31, 17637–17648. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4162-11.2011>
- Kaphzan, H., Buffington, S.A., Ramaraj, A.B., Lingrel, J.B., Rasband, M.N., Santini, E., Klann, E., 2013. Genetic Reduction of the  $\alpha 1$  Subunit of Na/K-ATPase Corrects Multiple Hippocampal Phenotypes in Angelman Syndrome. *Cell Reports* 4, 405–412. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.07.005>
- Kee, B.L., Arias, J., Montminy, M.R., 1996. Adaptor-mediated Recruitment of RNA Polymerase II to a Signal-dependent Activator. *Journal of Biological Chemistry* 271, 2373–2375. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.5.2373>

- King, B.H., Toth, K.E., Dykens, E.M., Hodapp, R.M., 2009. Intellectual disability, in: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 3444–3474.
- Kriaucionis, S., Bird, A., 2004. The major form of MeCP2 has a novel N-terminus generated by alternative splicing. *Nucleic Acids Research* 32, 1818–1823. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh349>
- Lederer, D., Grisart, B., Digilio, M.C., Benoit, V., Crespin, M., Ghariani, S.C., Maystadt, I., Dallapiccola, B., Verellen-Dumoulin, C., 2012. Deletion of KDM6A, a Histone Demethylase Interacting with MLL2, in Three Patients with Kabuki Syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 90, 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.021>
- \*Lee, J.T., 2011. Gracefully ageing at 50, X-chromosome inactivation becomes a paradigm for RNA and chromatin control. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 12, 815–826. <https://doi.org/10.1038/nrm3231>
- Lewis, J.D., Meehan, R.R., Henzel, W.J., Maurer-Fogy, I., Jeppesen, P., Klein, F., Bird, A., 1992. Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to Methylated DNA. *Cell* 69, 905–914. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90610-O](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90610-O)
- Li, H., Zhao, P., Xu, Q., Shan, S., Hu, C., Qiu, Z., Xu, X., 2016. The autism-related gene SNRPN regulates cortical and spine development via controlling nuclear receptor Nr4a1. *Scientific Reports* 6, 29878. <https://doi.org/10.1038/srep29878>
- Li, X., Ito, M., Zhou, F., Youngson, N., Zuo, X., Leder, P., Ferguson-Smith, A.C., 2008. A Maternal-Zygotic Effect Gene, *Zfp57*, Maintains Both Maternal and Paternal Imprints. *Developmental Cell* 15, 547–557. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.08.014>
- \*Li, Y., Sasaki, H., 2011. Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming. *Cell Research* 21, 466–473. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.15>
- \*Lopez-Atalaya, J.P., Valor, L.M., Barco, A., 2014. Epigenetic Factors in Intellectual Disability: the Rubinstein-Taybi syndrome as a paradigm of neurodevelopmental disorder with epigenetic origin. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 139–176. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800977-2.00006-1>
- Lyon, M.F., 1961. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190, 372–373. <https://doi.org/10.1038/190372a0>
- \*Ma, V.K., Mao, R., Toth, J.N., Fulmer, M.L., Egense, A.S., Shankar, S.P., 2023. Prader-Willi and Angelman Syndromes: Mechanisms and Management. *Application of Clinical Genetics* 16, 41–52. <https://doi.org/10.2147/TACG.S372708>
- Mann, J.R., Pan, C., Rao, G.A., McDermott, S., Hardin, J.W., 2013. Children born to diabetic mothers may be more likely to have intellectual disability. *Maternal and Child Health Journal* 17, 928–932. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1072-1>
- Martínez, R., Bonilla-Henao, V., Jiménez, A., Lucas, M., Vega, C., Ramos, I., Sobrino, F., Pintado, E., 2005. Skewed X Inactivation of the Normal Allele in Fully Mutated Female Carriers Determines the Levels of

- FMRP in Blood and the Fragile X Phenotype. *Molecular Diagnosis* 9, 157–162. <https://doi.org/10.1007/BF03260084>
- Maulik, P.K., Mascarenhas, M.N., Mathers, C.D., Dua, T., Saxena, S., 2011. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities* 32, 419–436. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018>
- McKenzie, K., Milton, M., Smith, G., Ouellette-Kuntz, H., 2016. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues. *Current Developmental Disorders Reports* 3, 104–115. <https://doi.org/10.1007/s40474-016-0085-7>
- Merritt, J.K., Fang, X., Caylor, R.C., Skinner, S.A., Friez, M.J., Percy, A.K., Neul, J.L., 2024. Normalized Clinical Severity Scores Reveal a Correlation between X Chromosome Inactivation and Disease Severity in Rett Syndrome. *Genes (Basel)* 15, 594. <https://doi.org/10.3390/genes15050594>
- Mietton, F., Sengupta, A.K., Molla, A., Picchi, G., Barral, S., Heliot, L., Grange, T., Wutz, A., Dimitrov, S., 2009. Weak but Uniform Enrichment of the Histone Variant macroH2A1 along the Inactive X Chromosome. *Molecular and Cellular Biology* 29, 150–156. <https://doi.org/10.1128/MCB.00997-08>
- Milne, T.A., Briggs, S.D., Brock, H.W., Martin, M.E., Gibbs, D., Allis, C.D., Hess, J.L., 2002. MLL Targets SET Domain Methyltransferase Activity to Hox Gene Promoters. *Molecular Cell* 10, 1107–1117. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00741-4](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00741-4)
- Nair, R., Chen, M., Dutt, A.S., Hagopian, L., Singh, A., Du, M., 2022. Significant regional inequalities in the prevalence of intellectual disability and trends from 1990 to 2019: A systematic analysis of GBD 2019. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 31, e91. <https://doi.org/10.1017/S2045796022000701>
- Nakagawa, T., Tsuchida, A., Itakura, Y., Nonomura, T., Ono, M., Hirota, F., Inoue, T., Nakayama, C., Taiji, M., Noguchi, H., 2000. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes* 49, 436–444. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.436>
- Nakamura, T., Arai, Y., Umehara, H., Masuhara, M., Kimura, T., Taniguchi, H., Sekimoto, T., Ikawa, M., Yoneda, Y., Okabe, M., Tanaka, S., Shiota, K., Nakano, T., 2007. PGC7/Stella protects against DNA demethylation in early embryogenesis. *Nature Cell Biology* 9, 64–71. <https://doi.org/10.1038/ncb1519>
- Nan, X., Meehan, R.R., Bird, A., 1993. Dissection of the methyl-CpG binding domain from the chromosomal protein MeCP2. *Nucleic Acids Research* 21, 4886–4892. <https://doi.org/10.1093/nar/21.21.4886>
- Nanney, D.L., 1958. Epigenetic control systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 44, 712–717. <https://doi.org/10.1073/pnas.44.7.712>
- Ng, S.B., Bigham, A.W., Buckingham, K.J., Hannibal, M.C., McMillin, M.J., Gildersleeve, H.I., Beck, A.E., Tabor, H.K., Cooper, G.M., Mefford, H.C., Lee, C., Turner, E.H., Smith, J.D., Rieder, M.J., Yoshiura, K., Matsumoto, N., Ohta, T., Niikawa, N., Nickerson, D.A., Bamshad, M.J., Shendure, J., 2010. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nature Genetics* 42, 790–793. <https://doi.org/10.1038/ng.646>

- Niikawa, N., Kuroki, Y., Kajii, T., Matsuura, N., Ishikiriyama, S., Tonoki, H., Ishikawa, N., Yamada, Y., Fujita, M., Umemoto, H., Iwama, Y., Kondoh, I., Fukushima, Y., Nako, Y., Matsui, I., Urakami, T., Aritaki, S., Hara, M., Suzuki, Y., Chyo, H., Sugio, Y., Hasegawa, T., Yamanaka, T., Tsukino, R., Yoshida, A., Nomoto, N., Kawahito, S., Aihara, R., Toyota, S., Ieshima, A., Funaki, H., Ishitobi, K., Ogura, S., Furumae, T., Yoshino, M., Tsuji, Y., Kondoh, T., Matsumoto, T., Abe, K., Harada, N., Miike, T., Ohdo, S., Naritomi, K., Abushwereb, A.K., Braun, O.H., Schmid, E., Opitz, J.M., Reynolds, J.F., 1988. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 62 patients. *American Journal of Medical Genetics* 31, 565–589. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320310312>
- Niikawa, N., Matsuura, N., Fukushima, Y., Ohsawa, T., Kajii, T., 1981. Kabuki make-up syndrome: A syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *The Journal of Pediatrics* 99, 565–569. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80255-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80255-7)
- Ogata, H., Ihara, H., Murakami, N., Gito, M., Kido, Y., Nagai, T., 2014. Autism spectrum disorders and hyperactive/impulsive behaviors in Japanese patients with Prader–Willi syndrome: A comparison between maternal uniparental disomy and deletion cases. *American Journal of Medical Genetics A* 164, 2180–2186. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36615>
- Ogryzko, V. V., Schiltz, R.L., Russanova, V., Howard, B.H., Nakatani, Y., 1996. The Transcriptional Coactivators p300 and CBP Are Histone Acetyltransferases. *Cell* 87, 953–959. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)82001-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)82001-2)
- Okano, M., Bell, D.W., Haber, D.A., Li, E., 1999. DNA Methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b Are Essential for De Novo Methylation and Mammalian Development. *Cell* 99, 247–257. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81656-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81656-6)
- Onicescu, G., Lawson, A.B., McDermott, S., Aelion, C.M., Cai, B., 2014. Bayesian importance parameter modeling of misaligned predictors: soil metal measures related to residential history and intellectual disability in children. *Environmental Science and Pollution Research* 21, 10775–10786. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3072-8>
- Pejhan, S., Del Bigio, M.R., Rastegar, M., 2020. The MeCP2E1/E2-BDNF-miR132 Homeostasis Regulatory Network Is Region-Dependent in the Human Brain and Is Impaired in Rett Syndrome Patients. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8, 763. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00763>
- Pérez-Grijalba, V., García-Oguiza, A., López, M., Armstrong, J., García-Miñaur, S., Mesa-Latorre, J.M., O’Callaghan, M., Pineda Marfa, M., Ramos-Arroyo, M.A., Santos-Simarro, F., Seidel, V., Domínguez-Garrido, E., 2019. New insights into genetic variant spectrum and genotype–phenotype correlations of Rubinstein-Taybi syndrome in 39 CREBBP-positive patients. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 7, e972. <https://doi.org/10.1002/mgg3.972>
- Plath, K., Fang, J., Mlynarczyk-Evans, S.K., Cao, R., Worringer, K.A., Wang, H., de la Cruz, C.C., Otte, A.P., Panning, B., Zhang, Y., 2003. Role of Histone H3 Lysine 27 Methylation in X Inactivation. *Science* (1979) 300, 131–135. <https://doi.org/10.1126/science.1084274>

- Przanowski, P., Wasko, U., Zheng, Z., Yu, J., Sherman, R., Zhu, L.J., McConnell, M.J., Tushir-Singh, J., Green, M.R., Bhatnagar, S., 2018. Pharmacological reactivation of inactive X-linked *Mecp2* in cerebral cortical neurons of living mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, 7991–7996. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803792115>
- Purpura, D.P., 1974. Dendritic Spine “Dysgenesis” and Mental Retardation. *Science* (1979) 186, 1126–1128. <https://doi.org/10.1126/science.186.4169.1126>
- Quaderi, N.A., Meehan, R.R., Tate, P.H., Cross, S.H., Bird, A.P., Chatterjee, A., Herman, G.E., Brown, S.D.M., 1994. Genetic and Physical Mapping of a Gene Encoding a Methyl CpG Binding Protein, *Mecp2*, to the Mouse X Chromosome. *Genomics* 22, 648–651. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1442>
- \*Razin, A., Riggs, A.D., 1980. DNA Methylation and Gene Function. *Science* (1979) 210, 604–610. <https://doi.org/10.1126/science.6254144>
- Reese, K.J., Lin, S., Verona, R.I., Schultz, R.M., Bartolomei, M.S., 2007. Maintenance of Paternal Methylation and Repression of the Imprinted H19 Gene Requires MBD3. *PLoS Genetics* 3, e137. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030137>
- Riggs, A.D., Martienssen, R.A., Russo, V.E.A., 1996. *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Rodriguez-Revenga, L., Madrigal, I., Pagonabarraga, J., Xunclà, M., Badenas, C., Kulisevsky, J., Gomez, B., Milà, M., 2009. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *European Journal of Human Genetics* 17, 1359–1362. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.51>
- Schwartz, C.E., Louie, R.J., Toutain, A., Skinner, C., Friez, M.J., Stevenson, R.E., 2023. X-Linked intellectual disability update 2022. *American Journal of Medical Genetics A* 191, 144–159. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63008>
- Schwenty-Lara, J., Nehl, D., Borchers, A., 2020. The histone methyltransferase KMT2D, mutated in Kabuki syndrome patients, is required for neural crest cell formation and migration. *Human Molecular Genetics* 29, 305–319. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz284>
- Siomi, H., Siomi, M.C., Nussbaum, R.L., Dreyfuss, G., 1993. The protein product of the fragile X gene, FMR1, has characteristics of an RNA-binding protein. *Cell* 74, 291–298. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90420-U](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90420-U)
- Spagnuolo, M.S., Donizetti, A., Iannotta, L., Aliperti, V., Cupidi, C., Bruni, A.C., Cigliano, L., 2018. Brain-derived neurotrophic factor modulates cholesterol homeostasis and Apolipoprotein E synthesis in human cell models of astrocytes and neurons. *Journal of Cellular Physiology* 233, 6925–6943. <https://doi.org/10.1002/jcp.26480>
- Stenson, P.D., Mort, M., Ball, E. V., Chapman, M., Evans, K., Azevedo, L., Hayden, M., Heywood, S., Millar, D.S., Phillips, A.D., Cooper, D.N., 2020. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Human Genetics* 139, 1197–1207. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02199-3>

- Sun, J., Zhu, G., Liu, Y., Standley, S., Ji, A., Tunuguntla, R., Wang, Y., Claus, C., Luo, Y., Baudry, M., Bi, X., 2015. UBE3A Regulates Synaptic Plasticity and Learning and Memory by Controlling SK2 Channel Endocytosis. *Cell Reports* 12, 449–461. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.06.023>
- Sutcliffe, J.S., Nelson, D.L., Zhang, F., Pieretti, M., Caskey, C.T., Saxe, D., Warren, S.T., 1992. DNA methylation represses FMR-1 transcription in fragile X syndrome. *Human Molecular Genetics* 1, 397–400. <https://doi.org/10.1093/hmg/1.6.397>
- Tonazzini, I., Van Woerden, G.M., Masciullo, C., Mientjes, E.J., Elgersma, Y., Cecchini, M., 2019. The role of ubiquitin ligase E3A in polarized contact guidance and rescue strategies in UBE3A-deficient hippocampal neurons. *Molecular Autism* 10, 41. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0293-1>
- Tsui, D., Voronova, A., Gallagher, D., Kaplan, D.R., Miller, F.D., Wang, J., 2014. CBP regulates the differentiation of interneurons from ventral forebrain neural precursors during murine development. *Developmental Biology* 385, 230–241. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2013.11.005>
- \*Tucci, V., Isles, A.R., Kelsey, G., Ferguson-Smith, A.C., Tucci, V., Bartolomei, M.S., Benvenisty, N., Bourc'his, D., Charalambous, M., Dulac, C., Feil, R., Glaser, J., Huelsmann, L., John, R.M., McNamara, G.I., Moorwood, K., Muscatelli, F., Sasaki, H., Strassmann, B.I., Vincenz, C., Wilkins, J., Isles, A.R., Kelsey, G., Ferguson-Smith, A.C., 2019. Genomic Imprinting and Physiological Processes in Mammals. *Cell* 176, 952–965. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.043>
- Tukiainen, T., Villani, A.-C., Yen, A., Rivas, M.A., Marshall, J.L., Satija, R., Aguirre, M., Gauthier, L., Fleharty, M., Kirby, A., Cummings, B.B., Castel, S.E., Karczewski, K.J., Aguet, F., Byrnes, A., Lappalainen, T., Regev, A., Ardlie, K.G., Hacohen, N., MacArthur, D.G., 2017. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 550, 244–248. <https://doi.org/10.1038/nature24265>
- Van Gils, J., Magdinier, F., Fergelot, P., Lacombe, D., 2021. Rubinstein-Taybi Syndrome: A Model of Epigenetic Disorder. *Genes (Basel)* 12, 968. <https://doi.org/10.3390/genes12070968>
- \*Vianna, E.Q., Piergiorgio, R.M., Gonçalves, A.P., dos Santos, J.M., Calassara, V., Rosenberg, C., Krepischi, A.C.V., Boy da Silva, R.T., dos Santos, S.R., Ribeiro, M.G., Machado, F.B., Medina-Acosta, E., Pimentel, M.M.G., Santos-Rebouças, C.B., 2020. Understanding the Landscape of X-linked Variants Causing Intellectual Disability in Females Through Extreme X Chromosome Inactivation Skewing. *Molecular Neurobiology* 57, 3671–3684. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01981-8>
- Villemagne, P.M., Naidu, S., Villemagne, V.L., Yaster, M., Wagner, H.N., Harris, J.C., Moser, H.W., Johnston, M. V, Dannals, R.F., Wong, D.F., 2002. Brain glucose metabolism in Rett Syndrome. *Pediatric Neurology* 27, 117–122. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00399-5](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00399-5)
- Waddington, C.H., 1942. The Epigenotype. *Endeavour* 18–20.
- Wang, J., Weaver, I.C.G., Gauthier-Fisher, A., Wang, H., He, L., Yeomans, J., Wondisford, F., Kaplan, D.R., Miller, F.D., 2010. CBP Histone Acetyltransferase Activity Regulates Embryonic Neural Differentiation in the Normal and Rubinstein-Taybi Syndrome Brain. *Developmental Cell* 18, 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.10.023>

- Williams, C.A., Beaudet, A.L., Clayton-Smith, J., Knoll, J.H., Kyllerman, M., Laan, L.A., Magenis, R.E., Moncla, A., Schinzel, A.A., Summers, J.A., Wagstaff, J., 2006. Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics A* 140A, 413–418. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31074>
- Xiol, C., Vidal, S., Pascual-Alonso, A., Blasco, L., Brandi, N., Pacheco, P., Gerotina, E., O’Callaghan, M., Pineda, M., Armstrong, J., Aguirre, F.J., Aleu, M., Alonso, X., Alsius, M., Amorós, M.I., Antiñolo, G., Aquino, L., Arellano, C., Arriola, G., Arteaga, R., Baena, N., Barcos, M., Belzunces, N., Boronat, S., Camacho, T., Campistol, J., Campo, M. del, Campo, A., Cancho, R., Candau, R., Canós, I., Carrascosa, M. del C., Carratalá-Marco, F., Casano, J., Castro, P., Cobo, A., Colomer, J., Conejo, D., Corrales, M.J., Cortés, R., Cruz, G., Csányi, G., Santos, M.T. de, Toledo, M. de, Campo, M. Del, Toro, M. Del, Domingo, R., Duat, A., Duque, R., Esparza, A.M., Fernández, R., Fons, M.C., Fontalba, A., Galán, E., Gallano, P., Gamundi, M.J., García, P.L., García, M. del M., García-Barcina, M., Garcia-Catalan, M.J., García-Cazorla, Á., García-Miñaur, S., Garcia-Peñas, J.J., García-Silva, M.T., Gassio, R., Geán, E., Gil, B., Gökben, S., Gonzalez, L., Gonzalez, V., Gonzalez, J., González, G., Guillén, E., Guitart, M., Guitet, M., Gutierrez, J.M., Gutiérrez, E., Herranz, J.L., Iglesias, G., Karacic, I., Lahoz, C.H., Lao, J.I., Lapunzina, P., Lautre-Ecenarro, M.J., Lluch, M.D., López, L., López-Ariztegui, A., Macaya, A., Marín, R., Marquez, C.M.L., Martín, E., Martínez, B., Martínez-Salcedo, E., Mas, M.J., Mateo, G., Mendez, P., Jimenez, A.M., Moreno, S., Mulas, F., Narbona, J., Nascimento, A., Nieto, M., Nunes, T.F., Núñez, N., Obón, M., Onsurbe, I., Ortez, C.I., Orts, E., Martinez, F., Parrilla, R., Pascual, S.I., Patiño, A., Pérez-Poyato, M., Pérez-Dueñas, B., Póo, P., Puche, E., Ramos, F., Raspall, M., Roche, A., Roldan, S., Rosell, J., Ruiz, C., Ruiz-Falcó, M.L., Russi, M.E., Samarra, J., Antonio, V.S., Sanchez, I., Sanmartin, X., Sans, A., Santacana, A., Scholl-Bürgi, S., Serrano, N., Serrano, M., Martin-Tamayo, P., Tendero, A., Torrents, J., Tortosa, D., Triviño, E., Troncoso, L., Turón, E., Vázquez, P., Vázquez, C., Velázquez, R., Ventura, C., Verdú, A., Vernet, A., Vila, M.T., Villar, C., 2019. X chromosome inactivation does not necessarily determine the severity of the phenotype in Rett syndrome patients. *Scientific Reports* 9, 11983. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48385-w>
- Yao, T.-P., Oh, S.P., Fuchs, M., Zhou, N.-D., Ch’ng, L.-E., Newsome, D., Bronson, R.T., Li, E., Livingston, D.M., Eckner, R., 1998. Gene Dosage–Dependent Embryonic Development and Proliferation Defects in Mice Lacking the Transcriptional Integrator p300. *Cell* 93, 361–372. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81165-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81165-4)
- Zhang, Q., Zhao, Y., Bao, X., Luo, J., Zhang, X., Li, J., Wei, L., Wu, X., 2017. Familial cases and male cases with MECP2 mutations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 174, 451–457. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32534>
- Żylicz, J.J., Bousard, A., Žumer, K., Dossin, F., Mohammad, E., da Rocha, S.T., Schwalb, B., Syx, L., Dingli, F., Loew, D., Cramer, P., Heard, E., 2019. The Implication of Early Chromatin Changes in X Chromosome Inactivation. *Cell* 176, 182-197.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.041>