

## MECHANIZMY EPIGENETYCZNE I MOŻLIWOŚCI EPIGENETYCZNEJ MODULACJI W ONTOGENEZIE SSAKÓW

Marcin Samiec, Maria Skrzyszowska

Instytut Zootechniki Państwowy Instytut Badawczy,  
Zakład Biotechnologii Rozrodu i Kriokonserwacji, 32-083 Balice k. Krakowa  
E-mail: marcin.samiec@izoo.krakow.pl  
Marcin Samiec ORCID: 0000-0002-4060-1893  
Maria Skrzyszowska ORCID: 0000-0002-0068-6407

*Czynniki genetyczne są jednym z głównych regulatorów odpowiedzialnych za rozwój ontogenetyczny ssaków. Jednakże to czynniki pozagenowe, czyli epigenetyczne wydają się odgrywać najbardziej znaczącą rolę w molekularnych mechanizmach warunkujących prawidłową ekspresję genów na wszystkich etapach ontogenezy u różnych gatunków ssaków. Z kolei, zaburzenia w procesach epigenetycznego przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej DNA genomowego, czyli tzw. epimutacje są przyczyną nie tylko wielu ciężkich anomalii rozwojowych zarodków, płodów i potomstwa ssaków, lecz także przedwczesnego starzenia się lub transformacji nowotworowej komórek oraz chorób onkologicznych, neurodegeneracyjnych i psychicznych. Celem tej pracy jest zaprezentowanie obecnego stanu wiedzy na temat epigenetycznych czynników i mechanizmów determinujących prawidłowy przebieg rozwoju osobniczego ssaków. Niniejsza praca koncentruje się również na przedstawieniu szerokiego spektrum dysfunkcji w procesach epigenetycznego przeprogramowania genomu jądrowego, leżących u podstaw patologicznych lub chorobotwórczych zmian anatomo-histologicznych oraz fizjologicznych w różnych okresach ontogenezy ssaków. Dlatego też, odpowiednie metody terapii epigenetycznych, których przykłady opisano w tym artykule, mogą okazać się – na obecnym etapie badań – niezwykle pomocne w leczeniu niektórych jednostek chorobowych o podłożu epigenetycznym, np. epilepsji czy zespołów mielodysplastycznych.*

*Słowa kluczowe: ssaki, geny, czynniki i mechanizmy epigenetyczne, przeprogramowanie genomu, aktywność transkrypcyjna, epimutacje, ontogeneza, technologie wspomaganego rozrodu, wady rozwojowe, transformacja nowotworowa, choroby onkologiczne, neurodegeneracyjne i psychiczne, modulacja epigenetyczna*

### **Oocyty i zarodki ssaków jako obiekt badań epigenetycznych procesów regulujących stopień ekspresji genów**

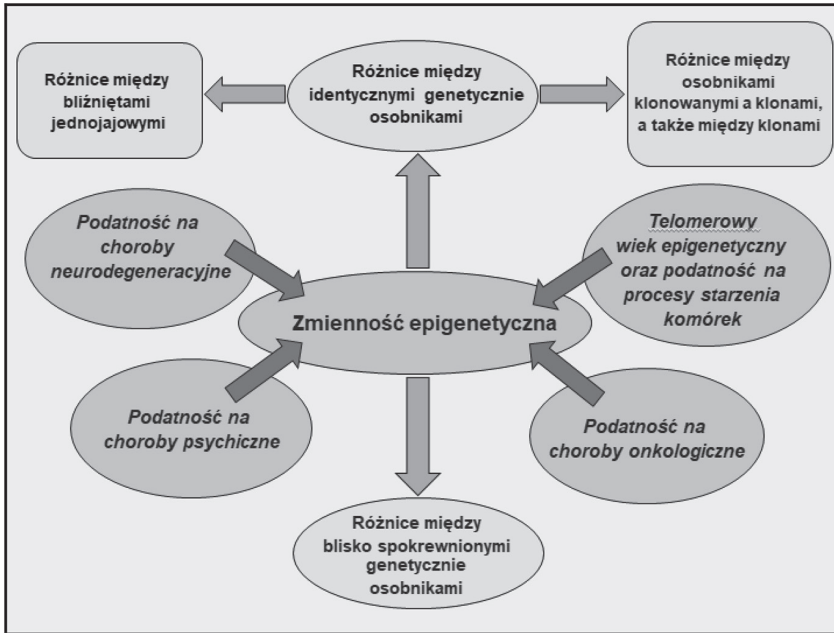
Czy tylko geny determinują rozwój osobniczy (ontogenezę) ssaków? Wydaje się, że odpowiedź na to pytanie mogłaby wydawać się całkiem oczywista. Tylko geny stanowią główny element decydujący o ekspresji cech genotypowych i fenotypowych

w rozwoju ontogenetycznym ssaków. Niemniej jednak, czynniki pozagenowe, czyli epigenetyczne spełniają również niezwykle istotną rolę w regulacji ekspresji genów w czasie ontogenezy ssaków, już od momentu zapłodnienia komórki jajowej i powstania zygoty, poprzez fazy przed- i poimplantacyjnego rozwoju zarodkowego, a także rozwoju płodowego, po rozwój pre- i postnatalny oraz późniejsze okresy życia osobniczego aż do śmierci. Dlatego też, oocyty i zarodki ssaków są doskonałym obiektem do analizy czynników determinujących procesy epigenetycznej regulacji ekspresji genów (Allegrucci i in., 2005; Hanna i in., 2018; Seah i Messerschmidt, 2018; He i in., 2019). Analiza tych czynników może przyczynić się do pełniejszego poznania molekularnych mechanizmów leżących u podstaw procesu przeprogramowania, czyli rearanżacji epigenetycznych genomu jądrowego podczas rozwoju zarodków uzyskanych zarówno w wyniku zapłodnienia *in vivo* lub zapłodnienia *in vitro* (IVF; ang. *in vitro fertilization*), jak i w wyniku klonowania somatycznego (SCNT; ang. *somatic cell nuclear transfer*). Dotychczasowa wiedza na temat czynników warunkujących proces epigenetycznego przeprogramowania genomu we wczesnych etapach rozwoju zarodkowego jest bowiem wciąż nieśpójna i fragmentaryczna (Xu i Xie, 2018; Wang i in., 2019; Salehi i in., 2020; Zhou i in., 2020).

### **Mechanizmy epigenetyczne w roli procesów różnicujących zakres „odczytywania” identycznych informacji genetycznych oraz procesów warunkujących zróżnicowany wzorzec aktywności transkrypcyjnej genomu w komórkach**

Molekularne scenariusze epigenetycznej regulacji ekspresji osobniczych cech genotypowych i fenotypowych są determinowane przez procesy różnicujące możliwości wykorzystania informacji zapisanej w identycznych sekwencjach nukleotydów DNA i procesy warunkujące zróżnicowany profil przyszłej aktywności transkrypcyjnej genów w komórkach danego organizmu (Buganim i in., 2013; Niemann, 2016; Okada i Yamaguchi, 2017; Ladstätter i Tachibana, 2019). Informacja epigenetyczna, w odróżnieniu od informacji genetycznej, która jest zapisana w sekwencji nukleotydów DNA (tj. jego strukturze I-rzędowej), jest zakodowana w strukturze i funkcjach kowalencyjnych modyfikacji DNA oraz związanych z DNA białek histonowych chromatyny jądrowej. Analiza jakościowa i ilościowa tych modyfikacji jest przedmiotem badań jednej z kluczowych gałęzi genetyki molekularnej, określanej mianem epigenetyki lub epigenomiki. Epigenetyka zajmuje się zatem badaniem dziedzicznych zmian funkcjonalnych zarówno w komórkowych wzorcach, jak i w ilościowym profilu ekspresji genów. Zmiany te nie wynikają z dziedzicznych zmian w sekwencjach nukleotydów DNA (mutacji genowych), lecz są efektem stabilnych, ale też odwracalnych, modyfikacji biochemicznych DNA oraz białek histonowych chromatyny jądrowej, które są przekazywane w kolejnych generacjach komórek potomnych. W praktyce, epigenomika opisuje mechanizmy pozagenowej regulacji biochemicznej strukturalno-funkcjonalnych właściwości DNA i białek chromatynowych, w wyniku których genetycznie identyczne komórki danego osobnika, a także genetycznie identyczne osobniki danego gatunku (bliźnięta jednojajowe/monozygotyczne) wykazują zróżnicowaną (tkankowo-specyficzną) ekspresję genów, co jest podłożem między-

komórkowej lub międzyosobniczej zmienności fenotypowej (Jin i in., 2014; Taudt i in., 2016; Skvortsova i in., 2018). Występowanie międzyosobniczych różnic we wzorcach epigenetycznych modyfikacji genomu prowadzi do ujawniania się zmienności genotypowej i fenotypowej nie tylko między bardzo blisko spokrewnionymi genetycznie osobnikami (bliźnięta dwujajowe/dizygotyczne, półrodzeństwo, osobniki linii zinbredowanych), lecz także między identycznymi genetycznie osobnikami danego gatunku (ryc. 1) (Singh i in., 2002; Archer i in., 2003; Ollikainen i Craig, 2011; Yu i in., 2012; Li i in., 2013; Roifman i in., 2016). U człowieka, przykładami konsekwencji zróżnicowania (dywersyfikacji) epigenetycznej kontroli aktywności genomu u blisko spokrewnionych lub monogenetycznych osobników są odmienna podatność (wrażliwość lub oporność) na choroby neurodegeneracyjne i choroby psychiczne (Lee i Sachdev, 2014; Wong i in., 2014, 2015; Castellani i in., 2015; Li i in., 2016; Malki i in., 2016; Walker i in., 2016), a także choroby onkologiczne (Galetzka i in., 2012; Kratz i in., 2014; Roos i in., 2014, 2016). Podjęto próbę powiązania różnic epigenetycznych między identycznymi genetycznie osobnikami (bliźniętami monozygotycznymi) a ich odmienną orientacją seksualną (Rice i in., 2013; Balter, 2015). U człowieka, potwierdzone są przypadki par bliźniąt monozygotycznych zarówno płci żeńskiej, jak i męskiej, w przypadku których jedna z siostr bliźniaczych wykazywała orientację homoseksualną, a druga heteroseksualną lub też jeden z braci bliźniaczych wykazywał orientację heteroseksualną, a drugi – homoseksualną, przy czym należy podkreślić, że każde z bliźniąt było wychowywane w tym samym środowisku rodzinnym i podlegało tym samym uwarunkowaniom społeczno-kulturowym (Rice i in., 2012; Ngun i Vilain, 2014). Różnice w epigenetycznych modyfikacjach DNA jądrowego znajdują także odzwierciedlenie w zmienności genotypowej i fenotypowej między osobnikami poddanymi klonowaniu (dawcami komórek somatycznych do zabiegu klonowania) oraz ich klonami (bliźniaczymi replikami), a także między samymi osobnikami klonalnymi (czyli klonami somatycznymi) (Archer i in., 2003; Betts i in., 2006; Rodriguez-Osorio i in., 2012; Deng i in., 2020). Zmienność ta przejawia się w zróżnicowanym wieku epigenetycznym, który związany jest nie tylko z odmiennym tempem skracania się terminalnych odcinków chromosomów (telomerów) w okresie pourodzeniowym/postnatalnym (dzieciństwo i życie dorosłe), lecz także, w okresie rozwoju zarodkowego i płodowego, z odmienną aktywnością biokatalityczną telomerazy, enzymu odpowiedzialnego za odtwarzanie pierwotnej długości telomerów w każdym cyklu podziałowym komórek i w każdej rundzie replikacji DNA. Ze względu na fakt, że w okresie rozwoju postnatalnego, wewnątrzkomórkowa aktywność telomerazy całkowicie wygasa (poza nielicznymi wyjątkami, do których zaliczane są np. komórki linii płciowej, leukocyty krwi obwodowej oraz komórki nowotworowe), zdolność do regeneracji struktury telomerów ulega również całkowitemu zanikowi. To z kolei przejawia się zróżnicowaną wewnątrzgrupową podatnością na procesy replikacyjnego i fizjologicznego starzenia się komórek wśród poszczególnych osobników klonalnych należących do monogenetycznej populacji, jaką jest somatyczny klon, którego każdy przedstawiciel stanowi wierną kopię osobnika sklonowanego (Kühholzer-Cabot i Brem, 2002; Schaeztlein i Rudolph, 2005; Kurome i in., 2008; Gomes i in., 2011; Yang i in., 2019).



Ryc. 1. Epigenetycznie uwarunkowana dywersyfikacja wewnątrzpopulacyjna i międzypopulacyjna jako główny powód zróżnicowania genotypowego i fenotypowego między osobnikami o bardzo wysokim współczynniku spokrewnienia addytywnego (inbrodu) oraz między identycznymi genetycznie osobnikami danego gatunku

Fig. 1. Epigenetically conditioned intra- and inter-population diversification as a major cause of genotypic and phenotypic variability not only between specimens characterized by a very high degree of consanguinity (i.e., additive genetic relationship and coefficient of inbreeding), but also between genetically identical individuals of the same mammalian species

### Struktura, funkcje oraz dziedziczenie kodu epigenetycznego na poziomie DNA jądrowego i na poziomie chromatyny jądrowej

Całkowity wzorzec oraz poziom stabilności modyfikacji epigenetycznych genomu jądrowego oraz białek histonowych chromatyny jądrowej (epigenom) leżą u podstaw tzw. pamięci epigenetycznej komórki o ściśle określonym (tkankowo-specyficznym) wzorcu ekspresji genów, który z kolei determinuje stopień zróżnicowania komórkowego. Profil pamięci epigenetycznej komórki jest informacją zapisaną w postaci kodu epigenetycznego, którego sekwencje są zgrupowane, zaprogramowane i odczytywane w sposób złożony, tj. na poziomie dwóch podstawowych układów strukturalno-funkcjonalnych: 1) epigenomowego kodu metylującego DNA (metyłomu) oraz 2) epigenomowego kodu histonowego chromatyny (epigenomu histonowego). Profil pamięci epigenetycznej zależy zatem z jednej strony od częstości występowania metylacji DNA i histonów oraz stopnia acetylacji białek histonowych, a z drugiej – od pozytywnych lub negatywnych korelacji między tymi dwoma rodzajami modyfikacji kowalencyjnych, a także od stosunku ilościowego miejsc metylacji DNA do miejsc metylacji i deacetylacji histonów lub stosunku ilościowego miejsc demetylacji DNA do miejsc demetylacji i acetylacji histonów (Reik

i in., 2003a; Whitworth i Prather, 2010; Wen i in., 2014; Seah i Messerschmidt, 2018; Xu i Xie, 2018).

Modyfikacje epigenomowe prowadzą do zmian w stopniu ekspresji poszczególnych genów. Zmiany w aktywności transkrypcyjnej genów odbywają się na skutek represji/supresji nukleosomowej (tj. wyciszenia ekspresji genów; ang. *gene silencing*), indukowanej: 1) hipermetylacją DNA i reszt lizyny histonów; 2) demetylacją reszt argininy histonów i 3) hipoacetylacją reszt lizyny histonów chromatyny jądrowej. Mogą one także odbywać się na skutek stymulacji aktywności transkrypcyjnej genów (tj. wzmocnienia ekspresji genów; ang. *gene expression enhancing*), której towarzyszy: 1) demetylacja reszt cytozyny DNA i reszt lizyny histonów; 2) hipermetylacja reszt argininowych histonów i 3) hiperacetylacja reszt lizyny histonów H3 i H4 (Armstrong i in., 2006; Buganim i in., 2013; Ladstätter i Tachibana, 2019; Wang i in., 2019).

Informacja zaprogramowana w kodzie epigenetycznym, uwarunkowanym przez sekwencję kowalencyjnych modyfikacji DNA i białek chromatyny jądrowej, jest dziedziczna, ale w inny sposób niż informacja zapisana w kodzie genetycznym, uwarunkowanym przez sekwencję nukleotydów DNA. Wysoka odziedziczalność utrwalonego profilu pamięci epigenetycznej komórek o ich wzorcu ekspresji genów jest potwierdzeniem wysokiej międzypokoleniowej stabilności kodu epigenetycznego w komórkach linii rodzicielskiej oraz w komórkach linii potomnych. Z kolei, zaburzenia w dziedziczeniu pamięci epigenetycznej prowadzą często do utrwalenia błędnych rearanżacji (tzw. epimutacji) we wzorcach kowalencyjnych modyfikacji DNA i chromatyny jądrowej w kolejnych generacjach komórek. Zaburzenia w dziedziczeniu kodu epigenetycznego wynikają z nieprawidłowego lub niepełnego przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej genomu jądrowego w komórkach rozwijających się zarodków. Zaburzenia te są także efektem błędów molekularnych, towarzyszących epigenetycznym rearanżacjom DNA i chromatyny jądrowej w komórkach podlegających różnicowaniu, aktywności proliferacyjnej, starzeniu się, śmierci nekrotycznej, apoptotycznej lub autofagicznej, bądź transformacji nowotworowej w ramach rozmaitych tkanek, organów, zespołów narządów (wielonarządowych układów wewnętrznych) u osobników będących w różnych w okresach rozwoju płodowego, pre- i postnatalnego oraz w późniejszych okresach życia ontogenetycznego. Wspomniane zaburzenia są również bezpośrednią przyczyną akumulowania epimutacji w kolejnych sekwencjach kowalencyjnych modyfikacji DNA i chromatyny jądrowej w liniach potomnych komórek zarodkowych oraz komórek macierzystych, somatycznych i nowotworowych różnicujących i namnażających się wewnątrz różnych tkanek i organów płodów, nowonarodzonego potomstwa, osobników młodocianych, dorosłych i starzejących się (Yang i in., 2007; Wang i in., 2011a; Urrego i in., 2014; Rivera, 2019; Zhou i in., 2020).

### **Czynniki oraz mechanizmy determinujące epigenetyczne przemodelowanie matczynej i ojcowskiej chromatyny jądrowej przed i po aktywacji zarodkowego programu rozwojowego oocyту**

Wstępny etap przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej genomów rodzicielskich w oocytach znajdujących się w stadium metafazy II podziału mejjotyczne-

go (MII) oraz w 1-blastomerowych zarodkach (zygotach) ssaków zachodzi poprzez strukturalne (architektoniczne) i epigenetyczne przemodelowanie chromatyny jądrowej (ryc. 2 i 3). Obejmuje ono wszystkie zmiany konformacyjne i biochemiczne, jakim podlega żeńska (matczyzna) i męska (ojcowska) chromatyna jądrowa w wyniku zapłodnienia dojrzałego mejotycznie oocyty w stadium MII przez plemnik (Santos i Dean, 2004; Eilertsen i in., 2007; Okada i Yamaguchi, 2017; Wang i in., 2019). Te zmiany strukturalno-funkcjonalne prowadzą w następstwie aktywacji zapłodnionych oocytów (zygot) do powstania interfazowych jąder komórkowych (przedjądrzy). Mechanizm epigenetycznego przemodelowania matczynej/oocytarnej i ojcowskiej/plemnikowej chromatyny jądrowej jest związany z intensywnymi modyfikacjami kowalencyjnymi reszt lizyny i argininy białek histonowych rdzenia nukleosomowego (głównie histonów H3 i H4) (Reik i in., 2003a, b; Deshmukh i in., 2011; Seah i Messerschmidt, 2018).

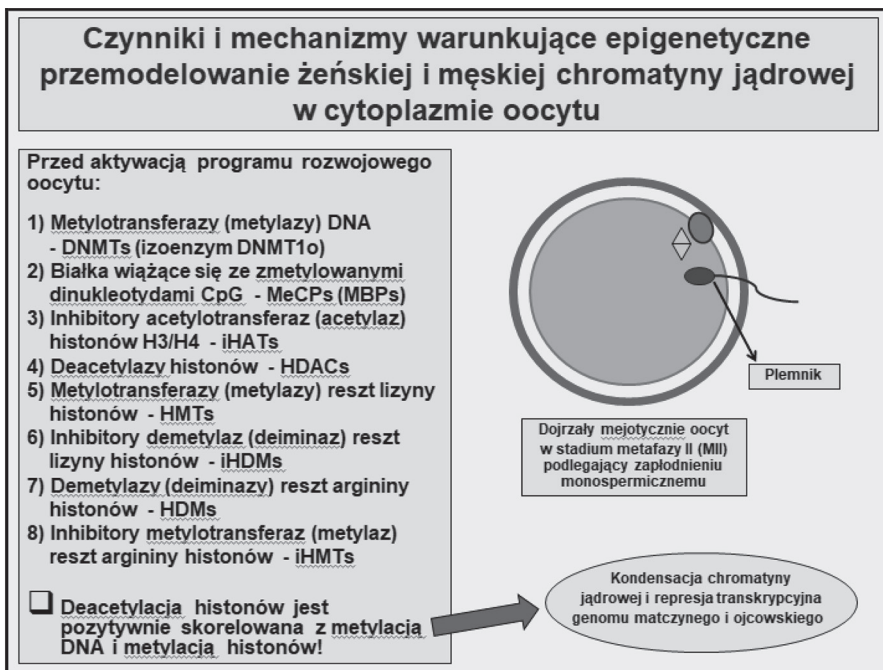
Przed aktywacją programu rozwojowego oocyty MII w następstwie zapłodnienia, żeńska i męska chromatyna jądrowa podlegają oddziaływaniu obecnych w ooplazmie białkowych czynników regulujących epigenetycznie poziom aktywności transkrypcyjnej genomu matczynego i ojcowskiego (ryc. 2) (Esteves i in., 2011; Hanna i in., 2018; Ladstätter i Tachibana, 2019). Do czynników tych należą: 1) metylotransferazy (metylazy) DNA – DNMTs (m.in. specyficzny dla oocytów izoenzym DNMT1o); 2) białka wiążące się ze zmetylowanymi dinukleotydami CpG – MeCPs/MBPs (ang. *methyl-CpG-binding domain proteins/5-methylcytosine-binding proteins*); 3) inhibitory acetylotransferaz (acetylaz) histonów H3 i H4 – iHATs; 4) deacetylazy histonów – HDACs; 5) metylotransferazy (metylazy) reszt lizyny histonów – HMTs; 6) inhibitory demetylaz (deiminaz) reszt lizyny histonów – iHDMs; 7) demetylaza (deiminaza) reszt argininy histonów – HDMs; oraz 8) inhibitory metylotransferaz (metylaz) reszt argininy histonów – iHMTs.

W wyniku oddziaływania tych czynników mają miejsce zaawansowane procesy metylacji/deacetylacji reszt lizyny histonów H3 i H4 oraz procesy demetylacji reszt argininy tych histonów (Kourmouli i in., 2004; Liu i in., 2004; Samiec i Skrzyszowska, 2018a). Należy podkreślić, że deacetylacja histonów jest pozytywnie skorelowana z metylacją DNA i metylacją reszt lizyny histonów (Dean i in., 2003; Shi i Wu, 2009; Samiec i Skrzyszowska, 2018b). Efektem tych procesów jest zarówno kondensacja żeńskiej i męskiej chromatyny jądrowej, czyli heterochromatynizacja genomu matczynego i ojcowskiego, jak i represja transkrypcyjna genomów rodzicielskich (ryc. 2).

Z kolei, po aktywacji programu rozwojowego monospermicznie zapłodnionego oocyty MII, na żeńską i męską chromatynę jądrową oddziałują antagonistyczne do wspomnianych wcześniej, ooplazmatyczne i nukleoplazmatyczne czynniki kontrolujące aktywność transkrypcyjną genomów rodzicielskich (ryc. 3) (Vignon i in., 2002; Nashun i in., 2015; Skvortsova i in., 2018). Wśród tych czynników niezwykle istotną rolę odgrywają: 1) inhibitory metylotransferaz (metylaz) DNA – iDNMTs; 2) inhibitory białek wiążących się ze zmetylowanymi dinukleotydami CpG – iMeCPs/iMBPs; 3) białka enzymatyczne (dioksygenazy 5-metylocytozyny DNA; 5-mC) z rodziny TET (ang. *ten-eleven translocation proteins/ten-eleven translocation 5-methylcytosine (5-mC) dioxygenases*), będące aktywatorami transkrypcyjnymi, które katalizują ak-

tywną demetylację reszt cytozyny DNA; 4) acetylotransferazy (acetylazy) histonów H3 i H4 – HATs; 5) inhibitory deacetylaz histonów – iHDACs; 6) inhibitory metylotransferaz (metylaz) reszt lizyny histonów – iHMTs; 7) demetylazy (deiminazy) reszt lizyny histonów – HDMs; 8) metylotransferazy (metylazy) reszt argininy histonów – HMTs; 9) inhibitory demetylaz (deiminaz) reszt argininy histonów – iHDMs; a także 10) złożone kompleksy białkowe o aktywności ATPaz, odpowiedzialne za architektoniczne przemodelowanie chromatyny jądrowej – ChRs (ang. *chromatin remodelers*).

W wyniku oddziaływania tych czynników zachodzą takie procesy jak: demetylacja/acetylacja reszt lizyny oraz metylacja reszt argininy białek histonowych (Liu i in., 2004; Corry i in., 2009; Gonzales-Cope i in., 2016). W tym przypadku należy podkreślić, że acetylacja histonów jest pozytywnie skorelowana z demetylacją DNA i demetylacją reszt lizyny histonów (Mayer i in., 2000; Bui i in., 2007; Wang i in., 2018; Xu i Xie, 2018; Gupta i in., 2019). Procesom tym towarzyszy: 1) dekondensacja chromatyny maczycznej i plemnikowej, tj. euchromatynizacja żeńskiego i męskiego genomu jądrowego, a następnie – po odtworzeniu otoczek jądrowych – 2) uformowanie interfazowych jąder zygoty (mniejszego przedjądra żeńskiego i większego przedjądra męskiego) oraz 3) aktywacja transkrypcyjna genomów rodzicielskich (ryc. 3).



Ryc. 2. Wstępny etap przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej genomu jądrowego w cytoplazmie oocytu ssaka – strukturalne i epigenetyczne przemodelowanie żeńskiej i męskiej chromatyny przed aktywacją zarodkowego programu rozwojowego

Fig. 2. Preliminary phase of reprogramming the transcriptional activity of nuclear genome in the cytoplasm of mammalian oocyte – structural and epigenetic remodeling of maternal and paternal chromatin before activation of embryonic developmental program



Ryc. 3. Wstępny etap przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej genomu jądrowego w cytoplazmie oocytu i zygoty ssaka – strukturalne i epigenetyczne przemodelowanie żeńskiej i męskiej chromatyny po aktywacji zarodkowego programu rozwojowego

Fig. 3. Preliminary phase of reprogramming the transcriptional activity of nuclear genome in the cytoplasm of mammalian oocyte and zygote – structural and epigenetic remodeling of maternal and paternal chromatin after activation of embryonic developmental program

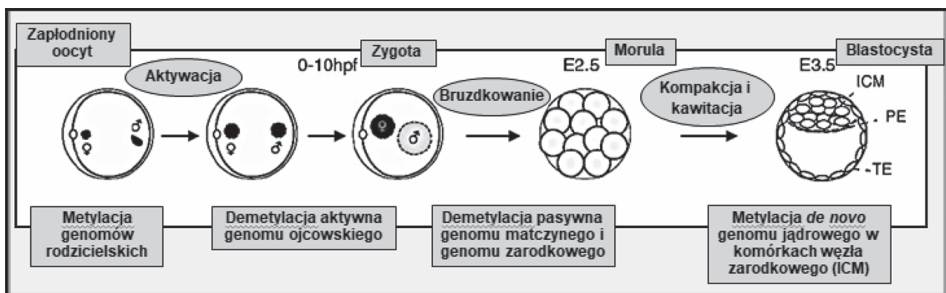
### Molekularne mechanizmy leżące u podstaw przeprogramowania epigenetycznej pamięci genomu jądrowego w rozwoju zarodkowym

Przeprogramowanie aktywności transkrypcyjnej DNA jądrowego pochodzenia oocytarnego/matczynego i plemnikowego/ojcowskiego (ryc. 4) dotyczy dwustopniowo przebiegających, nie tylko w cytoplazmie zapłodnionych oocytów, lecz także w przed- i poimplantacyjnej fazie rozwoju zarodków, zmian biochemicznych w obrębie informacji zapisanej w postaci kodu epigenetycznego na poziomie metylacji DNA (tzw. metylomu) oraz na poziomie epigenomu histonowego chromatyny jądrowej (Armstrong i in., 2006; Buganim i in., 2013; Urrego i in., 2014; Wang i in., 2019; Salehi i in., 2020).

W pierwszym etapie, proces epigenetycznego przeprogramowania rodzicielskich genomów jądrowych obejmuje dwucykliczną falę intensywnej demetylacji aktywnej (niezależnej od replikacji) w obrębie reszt cytozyny DNA ojcowskiego i demetylacji pasywnej (zależnej od replikacji) w obrębie reszt cytozyny DNA matczynego, którym towarzyszy hiperacetylacja i demetylacja reszt lizyny histonów (głównie H3 oraz H4) oraz metylacja reszt arginyiny histonów H3 i H4. Początkowa faza (1 cykl) tych kowalencyjnych modyfikacji DNA oraz białek histonowych męskiej i żeńskiej chromatyny jądrowej zachodzi między stadium zygoty a stadium rozwojowym zarodka,



w którym ma miejsce inicjacja aktywności transkrypcyjnej genomu zarodkowego, czyli przejście z matczynej do zarodkowej kontroli nad ekspresją genów niezbędnych do dalszego rozwoju (Allegrucci i in., 2005; Bonk i in., 2007, 2008; Corry i in., 2009; Samiec i Skrzyszowska, 2018a, b). Moment aktywacji transkrypcyjnej genomu zarodkowego u różnych gatunków ssaków występuje w innych okresach przedimplantacyjnej fazy embriogenezy, np. u myszy – we wczesnym stadium 2-komórkowym, u świni, szczura i ssaków z rzędu naczelnych (w tym człowieka) – w późnym stadium 4-blastomerowym, natomiast u królika i przeżuwaczy (bydło, owce, kozy) – w stadiach 8–16-blastomerowych. Końcowa faza (II cykl) demetylacji reszt cytozyny DNA, a także acetylacji i demetylacji reszt lizyny oraz metylacji reszt argininy białek histonowych ma z kolei miejsce między stadium rozwojowym przypadającym na okres po aktywacji transkrypcyjnej genomu zarodkowego a stadiami moruli i blastocysty (Christians i in., 1994; Beaujean i in., 2004; Shi i in., 2004; Lagutina i in., 2010, 2011; Deng i in., 2020).



Ryc. 4. Schemat epigenetycznego przemodelowania i przeprogramowania genomu jądrowego w przedimplantacyjnym rozwoju zarodków myszy. Objaśnienia skrótów: 0-10hpf – 0 do 10 godzin po zapłodnieniu oocytu przez plemnik, a zatem czas liczony od momentu monospermicznego zapłodnienia oocytu do momentu powstania zarodka 1-blastomerowego, czyli interfazowej zygoty w stadium przedjądrzy (ang. *0–10 hours post fertilization*); E2.5 – 2,5-dniowy zarodek w stadium moruli (ang. *embryo at Day 2.5 of development/embryo at the morula stage*); E3.5 – 3,5-dniowy zarodek w stadium blastocysty (ang. *embryo at Day 3.5 of development/embryo at the blastocyst stage*); ICM – węzeł zarodkowy/embrioblast (ang. *inner cell mass*); PE – endoderma pierwotna/hipoblast (ang. *primitive endoderm*); TE – trofoektoderma/trofoblast (ang. *trophoblast*)

Fig. 4. Schema of epigenetic remodeling and reprogramming of nuclear genome during preimplantation development of murine embryos. Explanation of abbreviations: 0-10hpf – 0-10 hours post fertilization; E2.5 – embryo at Day 2.5 of development (embryo at the morula stage); E3.5 – embryo at Day 3.5 of development (embryo at the blastocyst stage); ICM – inner cell mass; PE – primitive endoderm; TE – trophoblast

Drugi etap epigenetycznie uwarunkowanego przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej DNA genomowego rozpoczyna się z chwilą osiągnięcia przez rozwijający się zarodek stadium późnej blastocysty ulegającej procesowi gastrulacji. Ce-

chą charakterystyczną dla przebiegu tego etapu epigenomowej rearanżacji genomu jądrowego jest gwałtownie postępująca fala metylacji *de novo* reszt cytozyny DNA w komórkach węzła zarodkowego (embrioblastu/ICM; ang. *inner cell mass*), różnicujących się następnie w komórki epiblastu (ektodermy pierwotnej) oraz hipoblastu (endodermy pierwotnej). Ponadto, należy wyszczególnić istnienie mechanizmu dodatniego sprzężenia zwrotnego między procesami remetylacji DNA a procesami deacetylacji i metylacji *de novo* reszt lizyny oraz demetylacji *de novo* reszt argininy histonów rdzenia nukleosomowego. W komórkach linii somatycznej (somatogenicznej), wywodzących się z wyspecjalizowanych komórek węzła zarodkowego zasiedlających epiblast i hipoblast, ma miejsce ilościowe przywrócenie globalnych modyfikacji epigenetycznych w formie remetylacji reszt cytozyny w obrębie dinukleotydów CpG. Niemniej jednak, w tym ostatnim przypadku jest ustalany zupełnie nowy kod epigenetyczny w wyniku tkankowo-specyficznego różnicowania komórek. Natomiast, w komórkach pozazarodkowych, pochodzących z linii komórek trofoektodermalnych, jest utrzymywany stan hipometylacji genomu jądrowego (Yang i in., 2007; Shi i Wu, 2009; Buginim i in., 2013; Gao i in., 2018; Silveira i in., 2018; La Rovere i in., 2019).

### **Zaburzenia w epigenetycznym przemodelowaniu i przeprogramowaniu genomu jądrowego zarodków**

Błędne rearanżacje zachodzące w epigenetycznym przemodelowaniu i przeprogramowaniu genomu jądrowego zarodków (tzw. epimutacje) prowadzą do nieprawidłowych zmian we wzorcach ekspresji genów odpowiedzialnych za regulację rozwoju zarodkowego (Bonk i in., 2008; Samiec i Skrzyszowska, 2018b; He i in., 2019; Salehi i in., 2020; Zhou i in., 2020). Rezultatem nadmiernej demetylacji reszt cytozyny genomowego DNA, której towarzyszy stan hipometylacji i hiperacetylacji histonów rdzenia nukleosomowego chromatyny jądrowej, jest nadekspresja tych genów (Mann i in., 2004; Deshmukh i in., 2011; Narbonne i in., 2012; Matoba i in., 2014; Rivera, 2019; Deng i in., 2020). Z kolei, nadmierna metylacja reszt cytozyny DNA, która przyczynia się do utrwalenia stanu hipermetylacji i hipoacetylacji histonów rdzenia nukleosomowego chromatyny, powoduje wyciszenie aktywności transkrypcyjnej genów kontrolujących embriogenezę (Bonk i in., 2007; Urrego i in., 2014; Gao i in., 2018; Wang i in., 2019). Mutacje epigenetyczne, które są często obserwowane w rozwoju zarodków i płodów uzyskiwanych na drodze technologii wspomaganego rozrodu zwierząt (klonowanie somatyczne, zapłodnienie *in vitro*), skutkują wieloma negatywnymi konsekwencjami. Wśród najpoważniejszych skutków epimutacji należy wymienić: 1) niski przed- i poimplantacyjny potencjał rozwojowy zarodków (Shi i in., 2004; Wrenzycki i in., 2005; Opiela i in., 2017; Samiec i Skrzyszowska, 2018a; Skrzyszowska i Samiec, 2020); 2) słabą jakością przedimplantacyjnych zarodków (Shi i in., 2004; Wrenzycki i in., 2005; Samiec i in., 2015; Samiec i Skrzyszowska, 2018b); 3) zaburzenia procesów implantacji blastocyst w *endometrium* macicy i procesów powstawania łożyska (placentacji) oraz liczne wady anatomo-histologiczne łożyska (De Sousa i in., 2001; Farin i in., 2006; Riesche i Bartolomei, 2018; Silveira i in., 2018); 4) wysoką śmiertelność zarodków i płodów w okresie okołoinplantacyjnym oraz

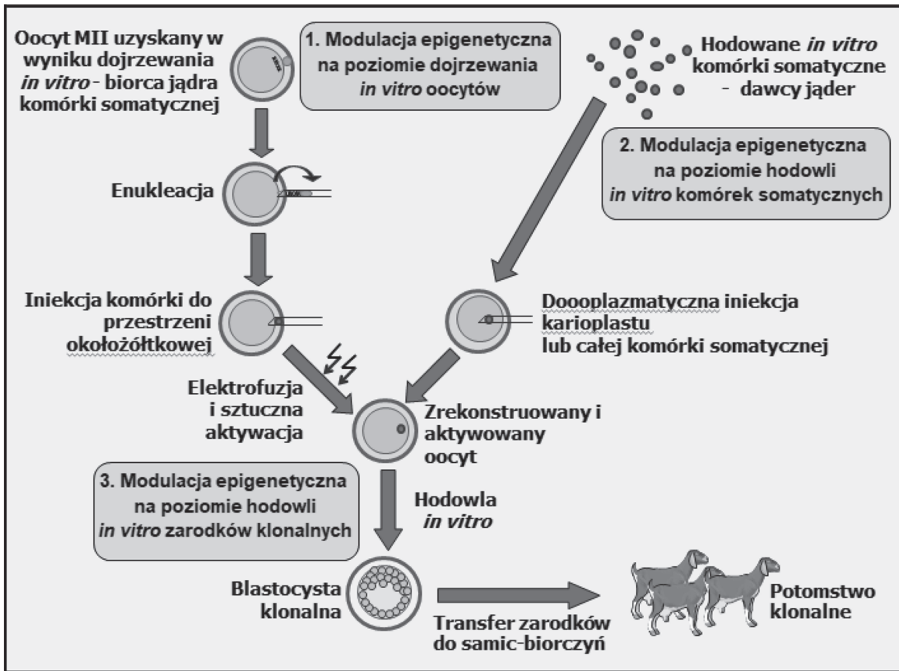
okołoudzeniowym (Sinclair i in., 1999; Heyman i in., 2002, 2004; Farin i in., 2006); 5) wysoki odsetek poronień (resorpcji płodów) w I trymestrze ciąży (Hill i in., 2000; Young i in., 2001; Lee i in., 2004); 6) transformację nowotworową komórek w zarodkach i płodach oraz w tkankach i narządach urodzonego potomstwa (Hill i in., 1999; Rhind i in., 2003; Panarace i in., 2007; Rudenko i Matheson, 2007; Gong i in., 2014; Shen i in., 2017; La Rovere i in., 2019); 7) zaburzenia w procesach różnicowania komórek w ramach ich tkankowo- i organospecyficznego specjalizacji w czasie histo- i organogenezy (Hill i in., 1999; Young i in., 2001; Chavatte-Palmer i in., 2002; Smith i in., 2012; La Rovere i in., 2019); 8) wady rozwojowe płodów i potomstwa, wynikające z letalnych lub subletalnych efektów anatomicznych i histopatologicznych w obrębie różnych narządów wewnętrznych (Farin i in., 2001; Edwards i in., 2002; Dawson i in., 2004; Chavatte-Palmer i in., 2004, 2006; Park i in., 2005; Smith i in., 2012); 9) ujawnienie się fenotypowych cech charakterystycznych dla syndromów nadmiernej masy okołoudzeniowej potomstwa (LOS; ang. *Large Offspring Syndrome*) oraz rozrostu (hiperplazji komórkowej) i przerostu (hipertrofii komórkowej) łożyska, tj. placentomegalii (LPS; ang. *Large Placenta Syndrome*) (Young i in., 1998, 2001; De Sousa i in., 2001; Constant i in., 2006); jak również 10) brak spontanicznych porodów (Hill i in., 1999; Heyman i in., 2002; Batchelder i in., 2005; Panarace i in., 2007; Rudenko i Matheson, 2007).

### **Sztuczna transformacja (modulacja) profilu pamięci epigenetycznej genomu jądrowego zarodków oraz praktyczne zastosowanie sztucznej modulacji epigenetycznej komórek**

Czynnikiem determinującym nie tylko przed- i poimplantacyjny potencjał rozwojowy, lecz także jakość zarodków jest stopień zaawansowania epigenetycznych modyfikacji ich genomu jądrowego. Obniżenie aktywności transkrypcyjnej może być spowodowane gwałtownym wzrostem częstotliwości takich zmian w pamięci epigenetycznej komórek zarodkowych (blastomerów) jak: 1) procesy metylacji reszt cytozyny w DNA oraz 2) procesy deacetylacji reszt lizyny histonów rdzenia nukleosomowego chromatyny jądrowej (Whitworth i Prather, 2010; Urrego i in., 2014; Samiec i Skrzyszowska, 2018a, b; Xu i Xie, 2018; Rivera, 2019; Wang i in., 2019). Jednakże te szkodliwe dla funkcji fizjologicznych i przeżywalności blastomerów transformacje biochemiczne genomu jądrowego można zahamować, a nawet odwrócić ich przebieg w kierunku wzrostu natężenia ekspresji genów, korzystnego dla aktywności metabolicznej i proliferacyjnej komórek zarodkowych. Jednym ze sposobów odwrócenia zaawansowanych zmian we wzorcu kowalencyjnych modyfikacji epigenetycznych, które obejmują gwałtowną metylację DNA lub spadek poziomu acetylacji białek histonowych, wydaje się być sztuczna modulacja profilu pamięci epigenetycznej genomu jądrowego (ryc. 5) poprzez ekspozycję hodowanych *in vitro* oocytów i/lub zarodków ssaków na działanie syntetycznych związków hamujących aktywność metylotransferaz DNA (inhibitory DNMT) oraz deacetylaz histonów (inhibitory HDAC) (Zhao i in., 2010a; Samiec i Skrzyszowska, 2012; Song i in., 2014; Wang i in., 2018). Do grupy inhibitorów DNMT należą m.in.: 1) 5-azacytydina (5-aza-C) (Gupta i in., 2019) oraz jej pochodna – 5-aza-2'-deoksytydina (decytabina; 5-aza-dC) (Ding i in., 2008; Huan i in., 2013; Saini i in., 2016, 2017); 2) zebularyna (nukleozydo-

wy analog cytydyny) (Diao i in., 2013; Xiong i in., 2013; Taweechaipaisankul i in., 2019a); jak również 3) *S*-adenozylhomocysteina (SAH) (Jeon i in., 2008). Z kolei, druga grupa egzogennych modulatorów epigenetycznych z rodziny inhibitorów HDAC obejmuje m.in.: 1) trichostatynę A (*N*-arylowa/*N*-fenylowa pochodna kwasu hydroksamowego; TSA) (Lee i in., 2010; Bo i in., 2011; Opiela i in., 2017; Samiec i in., 2015, 2019; Skrzyszowska i Samiec, 2020); 2) skryptaid (hydroksyamid kwasu 6-(1,3-dioksy-1*H*,3*H*-benzo[de]izokwinolin-2-yl)-heksanowego) (Zhao i in., 2009, 2010b; Xu i in., 2013; Wen i in., 2014); 3) kwas walproinowy (kwas 2-propylopentanowy/kwas 2-propyłowalerianowy; VPA) lub walproinian sodu (2-propylopentanian sodu/2-propyłowalerian sodu; SV) (Costa-Borges i in., 2010; Kim i in., 2011; Sangalli i in., 2014); 4) oksamflatynę (aromatyczna/*N*-fenylowa pochodna sulfonoamidu kwasu hydroksamowego) (Su i in., 2011; Park i in., 2012); 5) butanian sodu (maślan sodu; NaBu) (Das i in., 2010; Liu i in., 2012; Kumar i in., 2013); a także 6) *bishydroksyamid* kwasu *m*-karboksycynamonowego (CBHA) (Dai i in., 2010; Song i in., 2014; Agrawal i in., 2018a, b).

Wyniki badań wszystkich wymienionych wyżej autorów wskazują, że zastosowanie inhibitorów DNMT i/lub inhibitorów HDAC do sztucznej transformacji profilu pamięci epigenetycznej genomu jądrowego hodowanych *in vitro* oocytów i zarodków różnych gatunków ssaków (świnia, bydło, koza, owca, jak zwyczajny, bawół indyjski/wodny – rzeczny lub błotny, dziki kot bengalski, mysz) wywiera pozytywny wpływ na złożone procesy przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej genów. Ten korzystny wpływ przejawia się w przywróceniu scenariusza prawidłowego i pełnego przeprogramowania pamięci epigenetycznej jąder komórkowych w rozwijających się zarodkach i płodach oraz w przywróceniu prawidłowego wzorca ekspresji kluczowych grup genów (np. genów pluripotencji) w ich komórkach poprzez zwiększenie częstotliwości pasywnej i aktywnej demetylacji reszt cytozyny DNA oraz osłabienie natężenia deacetylacji (tj. wzmożoną hiperacetylację) reszt lizyny histonów chromatyiny jądrowej (Wang i in., 2011a, b, 2018; Saini i Selokar, 2018; Taweechaipaisankul i in., 2019b). Pośrednim wskaźnikiem właściwego przebiegu procesu epigenetycznego przeprogramowania aktywności transkrypcyjnej DNA genomowego w transformowanych/modulowanych epigenetycznie zarodkach, które uzyskano na drodze technologii wspomaganego rozrodu zwierząt (ARTs; ang. *assisted reproductive technologies*) takich jak: klonowanie somatyczne (SCNT; ang. *somatic cell nuclear transfer*), standardowe zapłodnienie *in vitro* (IVF; ang. *in vitro fertilization*) i mikrochirurgiczne zapłodnienie *in vitro* techniką docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI; ang. *intracytoplasmic sperm injection*), jest zwiększenie potencjału rozwojowego *ex vivo* i/lub *in vivo* zarodków i płodów (mierzonego na podstawie odsetka zarodków rozwijających się do stadium blastocysty, odsetka rozwijających się do końca ciąży płodów, czy odsetka potomstwa urodzonego w odniesieniu do grupy kontrolnej), podwyższenie cytologicznej jakości blastocyst, ocenianej w oparciu o całkowitą liczbę komórek, a także obniżenie częstości występowania anomalii rozwojowych i defektów anatomico-fizjologicznych płodów oraz poprawa kondycji zdrowotnej urodzonego potomstwa (Yang i in., 2007; Shi i Wu, 2009; Diao i in., 2013; Samiec i Skrzyszowska, 2018a; Skrzyszowska i Samiec, 2020).



Ryc. 5. Modulacja profilu pamięci epigenetycznej genomu jądrowego zarodków kozy domowej uzyskiwanych na drodze klonowania somatycznego

Fig. 5. Modulating profile of nuclear genome epigenetic memory in cloned caprine embryos generated by somatic cell nuclear transfer (SCNT)

Obecnie, sztuczna modulacja epigenetyczna komórek znajduje także praktyczne zastosowanie w nowoczesnych terapiach antynowotworowych (tzw. epiterapiach) (Galetzka i in., 2012; Hitchins, 2015; Roos i in., 2014, 2016; Amengual i in., 2018; Sermer i in., 2019). Z jednej strony, celem onkologicznych epiterapii nowej generacji jest wykorzystanie eksperymentalnie, przedklinicznie, klinicznie i farmakokinetycznie przetestowanych – pod kątem potencjalnych właściwości onko- i teratogennych – modulatorów/modyfikatorów epigenetycznych, albo z grupy niespecyficznych bądź specyficznych egzogennych inhibitorów DNMT i/lub HDAC, albo z grupy ektopowych acetylotransferaz (acetylaz) histonów (HATs) i/lub demetylaz reszt lizyny histonów H3 oraz H4 (HDMS), do wywołania stosunkowo szybkiej i skutecznej inaktywacji kaskady patogenetycznych procesów wewnątrzkomórkowej kancerogenezy (karcynogenezy) (Huang i Wen, 2015; Jankowska i in., 2015; Maes i in., 2015; Riedel i in., 2015; Hu i in., 2018; Persky i in., 2018). Z drugiej zaś strony, celem tych nowatorskich metod epigenetycznie uwarunkowanej chemioterapii przeciwnowotworowej jest inicjowanie procesów nieodwracalnego unicestwienia, tj. starzenia się i mortalizacji (uśmierdzenia), komórek neoplastycznych (nowotworowych) poprzez uaktywnienie antymitogennego/cytostatycznego profilu oddziaływania ścieżek epigenomowo-zależnej supresji złośliwej transformacji onkogennej komórek (Kratz

i in. 2014; Jia i in., 2016; Kamdar i in., 2016; Benevolenskaya i in., 2016; McClure i in., 2018; Schobert i Biersack, 2018).

Wyżej wymienione strategie epigenetycznej terapii onkologicznej są coraz częściej stosowane w badaniach przedklinicznych i w próbach klinicznych związanych z opracowaniem i optymalizacją leczenia: 1) raków pochodzenia zarodkowego (potworniaki i rozrodczaki jajnika, nasieniaki jąder, kosmówczaki, rdzeniaki zarodkowe); 2) nowotworów hematologicznych (ostra i przewlekła białaczka szpikowa, przewlekła białaczka limfocytowa, szpiczak mnogi/plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne, złośliwe chłoniaki niezziarnicze B- i T-komórkowe, ziarnica złośliwa/chłoniak Hodgkina); oraz 3) nowotworów jelita grubego (okreźnicy), prostaty i piersi.

Ponadto, aplikacyjne możliwości sztucznej transformacji epigenetycznej komórek przy użyciu ektopowych inhibitorów DNMT i/lub HDAC bądź acetylaz i/lub demetylaz reszt lizyny białek histonowych (HATs i/lub HDMs) zostały zwiększone poprzez ich wykorzystanie w nowoczesnych metodach epiterapeutycznych, stosowanych nie tylko w przypadku zdiagnozowania u pacjentów chorób neurodegeneracyjnych, lecz również w przypadku identyfikacji u nich jednostek chorobowych, które są ujęte w aktualnych klasyfikacjach psychiatrycznych (Best i Carey, 2010; Qureshi i Mehler, 2011; Shimamura i in., 2011; Ai i in., 2012; Brunet i Berger, 2014; Lee i Sachdev, 2014; Tremolizzo i in., 2014; Maes i in., 2015).

Te nowatorskie metody terapii epigenetycznej są ukierunkowane na próby przedkliniczne oraz praktykę kliniczną w przypadku takich chorób neurodegeneracyjnych jak: 1) padaczka (epilepsja); 2) choroba Alzheimerera; 3) choroba Huntingtona (płásawica Huntingtona); 4) stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex* – SM; ang. *multiple sclerosis* – MS); jak również 5) stwardnienie zanikowe boczne (choroba Charcota, choroba Lou Gehriga, choroba neuronu ruchowego; łac. *sclerosis lateralis amyotrophica* – SLA; ang. *amyotrophic lateral sclerosis* – ALS) (Gray i Dangond, 2006; Cacabelos i Torrellas, 2014; Devall i in., 2014; Wang i in., 2014; Bennett i in., 2015; Feng i in., 2015; Gjoneska i in., 2015; Küçükali i in., 2015; Narayan i in., 2015; Pihlström i in., 2015; Valor, 2015; Fagone i in., 2016; Neven i in., 2016).

Wspomniane wcześniej epiterapie nowej generacji znajdują także coraz szersze zastosowanie w przedklinicznej i klinicznej fazie badań, mających na celu stworzenie nowoczesnych i doskonalenie już istniejących metod leczenia takich chorób psychicznych jak: 1) choroba afektywna dwubiegunowa (psychoza maniakalno-depresyjna, cyklofrenia); 2) schizofrenia; 3) depresja; 4) autyzm; 5) demencja; 6) alkoholizm; oraz 7) skłonności samobójcze, autodestrukcyjne i neurotyczne (Archer i in., 2010; Ai i in., 2012; Lee i Sachdev, 2014; Wong i in., 2014; Tremolizzo i in., 2014; Castellani i in., 2015; Ibi i González-Maeso, 2015; Januar i in., 2015; Fries i in., 2016; Walker i in. 2016).

O istotności błędnych modyfikacji biochemicznych DNA i chromatyny jądrowej jako epimutacji determinujących występowanie różnych fenotypów chorobowych świadczyć może tworzenie biomedycznych baz danych, które obejmują wzajemne zależności między mutacjami genetycznymi (genowymi i chromosomowymi), mutacjami epigenetycznymi w obrębie kodu metylującego DNA (metyłomu) oraz kodu histonowego chromatyny (epigenomu histonowego) oraz rearanżacjami struktury

przestrzennej (architektoniki) chromatyny jądrowej i rozwojem cech genotypowych i fenotypowych charakterystycznych dla określonych jednostek chorobowych (Ai i in., 2012; Brunet i Berger, 2014; Devall i in., 2014; Bennett i in., 2015; Hitchins, 2015; Huang i Wen, 2015; Pihlstrøm i in., 2015; Riedel i in., 2015). Najpełniejszym, jak dotąd, uwzględniającym wszystkie te powiązania katalogiem wydaje się być baza danych DANcER (ang. *Disease-Annotated Chromatin Epigenetics Resource*) (Archer i in., 2010; Kücükalı i in., 2015; Lardenoije i in., 2015; Narayan i in., 2015; Yan i in., 2016).

### Podsumowanie

Na obecnym etapie badań oraz w stosunkowo nieodległej przyszłości przedstawiciele określonych klas sztucznych modulatorów epigenetycznych znalazły lub znajdują praktyczne zastosowanie w epiterapiach nowej generacji, które mogą okazać się niezwykle przydatnym narzędziem biomedycznym w leczeniu wybranych jednostek chorobowych człowieka o podłożu epigenetycznym. Doskonałą egzemplifikacją takich działań sektora medyczno-biofarmaceutycznego mogą być terapie epigenetyczne ukierunkowane na kliniczne leczenie niektórych chorób neurodegeneracyjnych (np. epilepsji) i psychicznych (np. choroby afektywnej dwubiegunowej), a także na kliniczne leczenie ściśle wskazanych hematologicznych chorób nowotworowych (np. zespołów mielodysplastycznych, chłoniaków, czy ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej), które uzyskały akceptację prawną i bioetyczną oraz zgodę Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (US FDA; ang. *United States Food and Drug Administration*) (Kalin i in., 2009; Yoon i Eom, 2016; Sermer i in., 2019).

Ponadto, rezultaty zakrojonych na szeroką skalę działań z zakresu rozwoju nowych strategii transformacji/modulacji epigenetycznych, które służą zwiększaniu efektywności uzyskiwania i powielania zarodków wybranych gatunków i ras zwierząt gospodarskich nowoczesnymi metodami biotechnologii rozrodu oraz genomowej inżynierii zarodkowej (klonowania somatycznego, zapłodnienia *in vitro*, czy też mikroiniekcji konstrukcji genowych do zygot), ze względu na duże znaczenie dla rozwoju gospodarki oraz stosunkowo wysoki potencjał aplikacyjny w rolnictwie i w sektorze przemysłowo-badawczym, mogą realnie doprowadzić w najbliższej przyszłości i powinny przyczynić się w perspektywie kilkuletniej do:

- 1) ochrony zasobów genetycznych i tworzenia rezerw genetycznych zagrożonych wyginięciem, rodzimych ras zwierząt gospodarskich wybranych gatunków;
- 2) restytucji oraz multiplikacji subpopulacji ginących i rzadkich ras zwierząt hodowlanych w celu zachowania bioróżnorodności oraz podwyższenia stopnia wewnątrzpopulacyjnej i międzyosobniczej zmienności genetycznej;
- 3) poprawy wskaźników wartości hodowlanej i użytkowej zwierząt gospodarskich, w tym zwiększenia ich wydajności mlecznej, mięsnej i rozplodowej;
- 4) przełożenia wyników prac rozwojowych na wdrożenia w różnych dziedzinach gospodarki krajowej, m.in. w rolniczym sektorze biotechnologicznym, których celem jest tworzenie odzwierzęcych produktów biotechnologicznych dla przemysłu rolno-spożywczego i biofarmaceutycznego oraz medycyny weterynaryjnej, transplantacyjnej i regeneracyjnej tkanek zwierząt gospodarskich, a także na potrzeby przedklinicznych i klinicznych testów w terapiach genetycznie uwarunkowanych lub nabytych chorób zwierząt hodowlanych.

## Piśmiennictwo

- Agrawal H., Selokar N.L., Saini M., Singh M.K., Chauhan M.S., Palta P., Singla S.K., Manik R.S. (2018a). *m*-carboxycinnamic acid *bishydroxamide* improves developmental competence, reduces apoptosis and alters epigenetic status and gene expression pattern in cloned buffalo (*Bubalus bubalis*) embryos. *Reprod. Domest. Anim.*, 53 (4): 986–996.
- Agrawal H., Selokar N.L., Saini M., Singh M.K., Chauhan M.S., Palta P., Singla S.K., Manik R.S. (2018b). Epigenetic alteration of donor cells with histone deacetylase inhibitor *m*-carboxycinnamic acid *bishydroxymide* improves the *in vitro* developmental competence of buffalo (*Bubalus bubalis*) cloned embryos. *Cell. Reprogram.*, 20 (1): 76–88.
- Ai S., Shen L., Guo J., Feng X., Tang B. (2012). DNA methylation as a biomarker for neuropsychiatric diseases. *Int. J. Neurosci.*, 122 (4): 165–176.
- Allegrucci C., Thurston A., Lucas E., Young L. (2005). Epigenetics and the germline. *Reproduction*, 129 (2): 137–149.
- Amengual J.E., Lichtenstein R., Lue J., Sawas A., Deng C., Lichtenstein E., Khan K., Atkins L., Rada A., Kim H.A., Chiuza C., Kalac M., Marchi E., Falchi L., Francescone M.A., Schwartz L., Cremers S., O'Connor O.A. (2018). A phase I study of romidepsin and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma. *Blood*, 131 (4): 397–407.
- Archer G.S., Dindot S., Friend T.H., Walker S., Zaunbrecher G., Lawhorn B., Piedrahitita J.A., (2003). Hierarchical phenotypic and epigenetic variation in cloned swine. *Biol. Reprod.*, 69 (2): 430–436.
- Archer T., Beninger R.J., Palomo T., Kostrzewa R.M. (2010). Epigenetics and biomarkers in the staging of neuropsychiatric disorders. *Neurotox. Res.*, 18 (3-4): 347–366.
- Armstrong L.M., Lako W., Dean W., Stojkovic M. (2006). Epigenetic modification is central to genome reprogramming in somatic cell nuclear transfer. *Stem Cells*, 24 (4): 805–814.
- Balter M. (2015). BEHAVIORAL GENETICS. Can epigenetics explain homosexuality puzzle? *Science*, 350 (6257): 148.
- Batchelder C.A., Hoffer K.A., Bertolini M., Moyer A.L., Mason J.B., Petkov S.G., Famula T.R., Anderson G.B. (2005). Effect of the nuclear-donor cell lineage, type, and cell donor on development of somatic cell nuclear transfer embryos in cattle. *Cloning Stem Cells*, 7 (4): 238–254.
- Beaujean N., Taylor J., Gardner J., Wilmut I., Meehan R., Young L. (2004). Effect of limited DNA methylation reprogramming in the normal sheep embryo on somatic cell nuclear transfer. *Biol. Reprod.*, 71 (1): 185–193.
- Benevolenskaya E.V., Islam A.B., Ahsan H., Kibriya M.G., Jasmine F., Wolff B., Al-Alem U., Wiley E., Kajdacsy-Balla A., Macias V., Rauscher G.H. (2016). DNA methylation and hormone receptor status in breast cancer. *Clin. Epigenetics*, 8, 17.
- Bennett D.A., Yu L., Yang J., Srivastava G.P., Aubin C., De Jager P.L. (2015). Epigenomics of Alzheimer's disease. *Transl. Res.*, 165 (1): 200–220.
- Best J.D., Carey N. (2010). Epigenetic therapies for non-oncology indications. *Drug Discov. Today*, 15 (23-24): 1008–1014.
- Betts D.H., Perrault S., Harrington L., King W.A. (2006). Quantitative analysis of telomerase activity and telomere length in domestic animal clones. *Methods Mol. Biol.*, 325: 149–180.
- Bo F., Di L., Qing-chang F., Liang R., Hong M., Liang W., Zhen-hua G., Zhong-qiu L. (2011). Effect of trichostatin A on transfected donor cells and subsequent development of porcine cloned embryos. *Zygote*, 19 (3): 237–243.
- Bonk A.J., Cheong H.T., Li R., Lai L., Hao Y., Liu Z., Samuel M., Ferguson E.A., Whitworth K.M., Murphy C.N., Antoniou E., Prather R.S. (2007). Correlation of developmental differences of nuclear transfer embryos cells to the methylation profiles of nuclear transfer donor cells in swine. *Epigenetics*, 2 (3): 179–186.
- Bonk A.J., Li R., Lai L., Hao Y., Liu Z., Samuel M., Ferguson E.A., Whitworth K.M., Murphy C.N., Antoniou E., Prather R.S. (2008). Aberrant DNA methylation in porcine *in vitro*-, parthenogenetic-, and somatic cell nuclear transfer-produced blastocysts. *Mol. Reprod. Dev.*, 75 (2): 250–264.



- Brunet A., Berger S.L. (2014). Epigenetics of aging and aging-related disease. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 69 (Suppl. 1): S17–S20.
- Buganim Y., Faddah D.A., Jaenisch R. (2013). Mechanisms and models of somatic cell reprogramming. *Nat. Rev. Genet.*, 14 (6): 427–439.
- Bui H.T., Van Thuan N., Kishigami S., Wakayama S., Hikichi T., Ohta H., Mizutani E., Yamaoka E., Wakayama T., Miya no T. (2007). Regulation of chromatin and chromosome morphology by histone H3 modifications in pig oocytes. *Reproduction*, 133 (2): 371–382.
- Cacabelos R., Torrellas C. (2014). Epigenetic drug discovery for Alzheimer's disease. *Expert Opin. Drug Discov.*, 9 (9): 1059–1086.
- Castellani C.A., Laufer B.I., Melka M.G., Diehl E.J., O'Reilly R.L., Singh S.M. (2015). DNA methylation differences in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia identifies psychosis related genes and networks. *BMC Med. Genomics*, 8: 17.
- Chavatte-Palmer P., Heyman Y., Richard C., Monget P., LeBourhis D., Kann G., Chilliard Y., Vignon X., Renard J.P. (2002). Clinical, hormonal, and hematologic characteristics of bovine calves derived from nuclei from somatic cells. *Biol. Reprod.*, 66 (6): 1596–1603.
- Chavatte-Palmer P., Remy D., Cordonnier N., Richard C., Issenman H., Laigre P., Heyman Y., Mialot J.P. (2004). Health status of cloned cattle at different ages. *Cloning Stem Cells*, 6 (2): 94–100.
- Chavatte-Palmer P., De Sousa N., Laigre P., Camous S., Ponter A.A., Beckers J.-F., Heyman Y. (2006). Ultrasound fetal measurements and pregnancy associated glycoprotein secretion in early pregnancy in cattle recipients carrying somatic clones. *Theriogenology*, 66 (4): 829–840.
- Christians E., Rao V.H., Renard J.P. (1994). Sequential acquisition of transcriptional control during early embryonic development in the rabbit. *Dev. Biol.*, 164 (1): 160–172.
- Constant F., Guillomot M., Heyman Y., Vignon X., Laigre P., Servely J.L., Renard J.P., Chavatte-Palmer P. (2006). Large offspring or large placenta syndrome? Morphometric analysis of late gestation bovine placentomes from somatic nuclear transfer pregnancies complicated by hydrallantois. *Biol. Reprod.*, 75 (1): 122–130.
- Corry G.N., Tanasijevic B., Barry E.R., Krueger W., Rasmussen T.P. (2009). Epigenetic regulatory mechanisms during preimplantation development. *Birth Defects Res. C Embryo Today*, 87 (4): 297–313.
- Costa-Borges N., Santaló J., Ibáñez E. (2010). Comparison between the effects of valproic acid and trichostatin A on the *in vitro* development, blastocyst quality, and full-term development of mouse somatic cell nuclear transfer embryos. *Cell. Reprogram.*, 12 (4): 437–446.
- Dai X., Hao J., Hou X.J., Hai T., Fan Y., Yu Y., Jouneau A., Wang L., Zhou Q. (2010). Somatic nucleus reprogramming is significantly improved by *m*-carboxycinnamic acid bishydroxamide, a histone deacetylase inhibitor. *J. Biol. Chem.*, 285 (40): 31002–31010.
- Das Z.C., Gupta M.K., Uhm S.J., Lee H.T. (2010). Increasing histone acetylation of cloned embryos, but not donor cells, by sodium butyrate improves their *in vitro* development in pigs. *Cell. Reprogram.*, 12 (1): 95–104.
- Dawson A.J., King T.J., Wilmut I., Harkness L.M., Kelly B.G., Rhind S.M. (2004). Immunohistochemical characterization of cloned lamb nephropathy. *J. Histochem. Cytochem.*, 52 (12): 1657–1664.
- Dean W., Santos F., Reik W. (2003). Epigenetic reprogramming in early mammalian development and following somatic nuclear transfer. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 14 (1): 93–100.
- Deng M., Liu Z., Chen B., Wan Y., Yang H., Zhang Y., Cai Y., Zhou J., Wang F. (2020). Aberrant DNA and histone methylation during zygotic genome activation in goat cloned embryos. *Theriogenology*, 148: 27–36.
- Deshmukh R.S., Østrup O., Østrup E., Vejlsted M., Niemann H., Lucas-Hahn A., Petersen B., Li J., Callesen H., Hyttel P. (2011). DNA methylation in porcine preimplantation embryos developed *in vivo* and produced by *in vitro* fertilization, parthenogenetic activation and somatic cell nuclear transfer. *Epigenetics*, 6 (2): 177–187.
- De Sousa P.A., King T., Harkness L., Young L.E., Walker S.K., Wilmut I. (2001). Evaluation of gestational deficiencies in cloned sheep fetuses and placentae. *Biol. Reprod.*, 65 (1): 23–30.
- Devall M., Mill J., Lunnon K. (2014). The mitochondrial epigenome: a role in Alzheimer's disease? *Epigenomics*, 6 (6): 665–675.

- Diao Y.F., Naruse K.J., Han R.X., Li X.X., Oqani R.K., Lin T., Jin D.I. (2013). Treatment of fetal fibroblasts with DNA methylation inhibitors and/or histone deacetylase inhibitors improves the development of porcine nuclear transfer-derived embryos. *Anim. Reprod. Sci.*, 141 (3–4): 164–171.
- Ding X., Wang Y., Zhang D., Wang Y., Guo Z., Zhang Y. (2008). Increased pre-implantation development of cloned bovine embryos treated with 5-aza-2'-deoxycytidine and trichostatin A. *Theriogenology*, 70 (4): 622–630.
- Edwards L., Peura T., Hartwich K., Rudiger S., McMillen I.C., Walker S. (2002). Postnatal growth and circulating ACTH and cortisol concentrations during the first month of life in cloned lambs. *Endocrinology*, 143 (9): 3699–3702.
- Eilertsen K.J., Power R.A., Harkins L.L., Misica P. (2007). Targeting cellular memory to reprogram the epigenome, restore potential, and improve somatic cell nuclear transfer. *Anim. Reprod. Sci.*, 98 (1-2): 129–146.
- Esteves T.C., Balbach S.T., Pfeiffer M.J., Araúzo-Bravo M.J., Klein D.C., Sinn M., Boiani M., (2011). Somatic cell nuclear reprogramming of mouse oocytes endures beyond reproductive decline. *Aging Cell*, 10 (1): 80–95.
- Fagone P., Mangano K., Di Marco R., Touil-Boukoffa C., Chikovan T., Signorelli S., Lombardo G.A., Patti F., Mammana S., Nicoletti F. (2016). Expression of DNA methylation genes in secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 290: 66–69.
- Farin P.W., Crosier A.E., Farin C.E. (2001). Influence of *in vitro* systems on embryo survival and fetal development in cattle. *Theriogenology*, 55 (1): 151–170.
- Farin P.W., Piedrahita J.A., Farin C.E. (2006). Errors in development of fetuses and placentas from *in vitro*-produced bovine embryos. *Theriogenology*, 65 (1): 178–191.
- Feng Y., Jankovic J., Wu Y.C. (2015). Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 349 (1-2): 3–9.
- Fries G.R., Li Q., McAlpin B., Rein T., Walss-Bass C., Soares J.C., Quevedo J. (2016). The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 68: 474–488.
- Galetzka D., Hansmann T., El Hajj N., Weis E., Irmischer B., Ludwig M., Schneider-Rätzke B., Kohlschmidt N., Beyer V., Bartsch O., Zechner U., Spix C., Haaf T. (2012). Monozygotic twins discordant for constitutive BRCA1 promoter methylation, childhood cancer and secondary cancer. *Epigenetics*, 7 (1): 47–54.
- Gao R., Wang C., Gao Y., Xiu W., Chen J., Kou X., Zhao Y., Liao Y., Bai D., Qiao Z., Yang L., Wang M., Zang R., Liu X., Jia Y., Li Y., Zhang Y., Yin J., Wang H., Wan X., Liu W., Zhang Y., Gao S. (2018). Inhibition of aberrant DNA re-methylation improves post-implantation development of somatic cell nuclear transfer embryos. *Cell Stem Cell*, 23 (3): 426–435.e5.
- Gjoneska E., Pfenning A.R., Mathys H., Quon G., Kundaje A., Tsai L.H., Kellis M. (2015). Conserved epigenomic signals in mice and humans reveal immune basis of Alzheimer's disease. *Nature*, 518 (7539): 365–369.
- Gomes N.M., Ryder O.A., Houck M.L., Charter S.J., Walker W., Forsyth N.R., Austad S.N., Venditti C., Pagel M., Shay J.W., Wright W.E. (2011). Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination. *Aging Cell*, 10 (5): 761–768.
- Gong J., Wang Z., Polejaeva I., Salgia R., Kao C.M., Chen C.T., Chen G., Chen L. (2014). Activating the expression of human K-ras<sup>G12D</sup> stimulates oncogenic transformation in transgenic goat fetal fibroblast cells. *PLoS One* 9 (3): e90059.
- Gonzales-Cope M., Sidoli S., Bhanu N.V., Won K.J., Garcia B.A. (2016). Histone H4 acetylation and the epigenetic reader Brd4 are critical regulators of pluripotency in embryonic stem cells. *BMC Genomics*, 17 (1): 95.
- Gray S.G., Dangond F. (2006). Rationale for the use of histone deacetylase inhibitors as a dual therapeutic modality in multiple sclerosis. *Epigenetics*, 1 (2): 67–75.
- Gupta M.K., Heo Y.T., Kim D.K., Lee H.T., Uhm S.J. (2019). 5-Azacytidine improves the meiotic maturation and subsequent *in vitro* development of pig oocytes. *Anim. Reprod. Sci.*, 208: 106–118.
- Hanna C.W., Demond H., Kelsey G. (2018). Epigenetic regulation in development: is the mouse a good model for the human? *Hum. Reprod. Update*, 24 (5): 556–576.

- He X., Tan C., Li Z., Zhao C., Shi J., Zhou R., Wang X., Jiang G., Cai G., Liu D., Wu Z. (2019). Characterization and comparative analyses of transcriptomes of cloned and *in vivo* fertilized porcine pre-implantation embryos. *Biol. Open*, 8 (4): pii: bio039917.
- Heyman Y., Chavatte-Palmer P., LeBourhis D., Camous S., Vignon X., Renard J.P. (2002). Frequency and occurrence of late-gestation losses from cattle cloned embryos. *Biol. Reprod.*, 66 (1): 6–13.
- Heyman Y., Richard C., Rodriguez-Martinez H., Lazzari G., Chavatte-Palmer P., Vignon X., Galli C. (2004). Zootechnical performance of cloned cattle and offspring: preliminary results. *Cloning Stem Cells*, 6 (2): 111–120.
- Hill J.R., Roussel A.J., Cibelli J.B., Edwards J.F., Hooper N.L., Miller M.W., Thompson J.A., Looney C.R., Westhusin M.E., Robl J.M., Stice S.L. (1999). Clinical and pathologic features of cloned transgenic calves and fetuses (13 case studies). *Theriogenology*, 51 (8): 1451–1465.
- Hill J.R., Burghardt R.C., Jones K., Long C.R., Looney C.R., Shin T., Spencer T.E., Thompson J.A., Winger Q.A., Westhusin M.E. (2000). Evidence for placental abnormality as the major cause of mortality in first-trimester somatic cell cloned bovine fetuses. *Biol. Reprod.*, 63 (6): 1787–1794.
- Hitchins M.P. (2015). Constitutional epimutation as a mechanism for cancer causality and heritability? *Nat. Rev. Cancer*, 15 (10): 625–634.
- Hu B., Younes A., Westin J.R., Turturro F., Claret L., Feng L., Fowler N., Neelapu S., Romaguera J., Hagemeister F.B., Rodriguez M.A., Samaniego F., Fayad L.E., Copeland A.R., Nastoupil L.J., Nieto Y., Fanale M.A., Oki Y. (2018). Phase-I and randomized phase-II trial of panobinostat in combination with ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 59 (4): 863–870.
- Huan Y.J., Zhu J., Xie B.T., Wang J.Y., Liu S.C., Zhou Y., Kong Q.R., He H.B., Liu Z.H., (2013). Treating cloned embryos, but not donor cells, with 5-aza-2'-deoxycytidine enhances the developmental competence of porcine cloned embryos. *J. Reprod. Dev.*, 59 (5): 442–449.
- Huang C., Wen B. (2015). “Identification card”: sites on histone modification of cancer cell. *Chin. Med. Sci. J.*, 30 (4): 203–209.
- Ibi D., González-Maeso J. (2015). Epigenetic signaling in schizophrenia. *Cell. Signal.*, 27 (10): 2131–2136.
- Jankowska A.M., Millward C.L., Caldwell C.W. (2015). The potential of DNA modifications as biomarkers and therapeutic targets in oncology. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 15 (10): 1325–1337.
- Januar V., Saffery R., Ryan J. (2015). Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions. *Int. J. Epidemiol.*, 44 (4): 1364–1387.
- Jeon B.G., Coppola G., Perrault S.D., Rho G.J., Betts D.H., King W.A. (2008). S-adenosylhomocysteine treatment of adult female fibroblasts alters X-chromosome inactivation and improves *in vitro* embryo development after somatic cell nuclear transfer. *Reproduction*, 135 (6): 815–828.
- Jia M., Gao X., Zhang Y., Hoffmeister M., Brenner H. (2016). Different definitions of CpG island methylator phenotype and outcomes of colorectal cancer: a systematic review. *Clin. Epigenetics*, 8: 25.
- Jin M., Zhu S., Hu P., Liu D., Li Q., Li Z., Zhang X., Xie Y., Chen X. (2014). Genomic and epigenomic analyses of monozygotic twins discordant for congenital renal agenesis. *Am. J. Kidney Dis.*, 64 (1): 119–122.
- Kalin J.H., Butler K.V., Kozikowski A.P. (2009). Creating zinc monkey wrenches in the treatment of epigenetic disorders. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 13 (3): 263–271.
- Kamdar S.N., Ho L.T., Kron K.J., Isserlin R., van der Kwast T., Zlotta A.R., Fleshner N.E., Bader G., Bapat B. (2016). Dynamic interplay between locus-specific DNA methylation and hydroxymethylation regulates distinct biological pathways in prostate carcinogenesis. *Clin. Epigenetics*, 8: 32.
- Kim Y.J., Ahn K.S., Kim M., Shim H. (2011). Comparison of potency between histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid on enhancing *in vitro* development of porcine somatic cell nuclear transfer embryos. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, 47 (4): 283–289.
- Kourmouli N., Jeppesen P., Mahadevhaiah S., Burgoyne P., Wu R., Gilbert D.M., Bongiorno S., Prantera G., Fanti L., Pimpinelli S., Shi W., Fundele R., Singh P.B.

- (2004). Heterochromatin and tri-methylated lysine 20 of histone H4 in animals. *J. Cell Sci.*, 117 (12): 2491–2501.
- Kratz C.P., Edelman D.C., Wang Y., Meltzer P.S., Greene M.H. (2014). Genetic and epigenetic analysis of monozygotic twins discordant for testicular cancer. *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.*, 5 (3): 135–139.
- Küçükali C.İ., Kürtüncü M., Çoban A., Çebi M., Tüzün E. (2015). Epigenetics of multiple sclerosis: an updated review. *Neuromolecular Med.*, 17 (2): 83–96.
- Kühholzer-Cabot B., Brem G. (2002). Aging of animals produced by somatic cell nuclear transfer. *Exp. Gerontol.*, 37 (12): 1317–1323.
- Kumar B.M., Maeng G.H., Lee Y.M., Lee J.H., Jeon B.G., Ock S.A., Kang T., Rho G.J. (2013). Epigenetic modification of fetal fibroblasts improves developmental competency and gene expression in porcine cloned embryos. *Vet. Res. Commun.*, 37 (1): 19–28.
- Kurome M., Hisatomi H., Matsumoto S., Tomii R., Ueno S., Hiruma K., Saito H., Nakamura K., Okumura K., Matsumoto M., Kaji Y., Endo F., Nagashima H. (2008). Production efficiency and telomere length of the cloned pigs following serial somatic cell nuclear transfer. *J. Reprod. Dev.*, 54 (4): 254–258.
- Ladstätter S., Tachibana K. (2019). Genomic insights into chromatin reprogramming to totipotency in embryos. *J. Cell Biol.*, 218 (1): 70–82.
- Lagutina I., Fulka H., Brevini T.A., Antonini S., Brunetti D., Colleoni S., Gandolfi F., Lazzari G., Fulka J. Jr., Galli C. (2010). Development, embryonic genome activity and mitochondrial characteristics of bovine-pig inter-family nuclear transfer embryos. *Reproduction*, 140 (2): 273–285.
- Lagutina I., Zakhartchenko V., Fulka H., Colleoni S., Wolf E., Fulka J. Jr., Lazzari G., Galli C. (2011). Formation of nucleoli in interspecies nuclear transfer embryos derived from bovine, porcine, and rabbit oocytes and nuclear donor cells of various species. *Reproduction*, 141 (4): 453–465.
- Lardenoije R., Iatrou A., Kenis G., Kompotis K., Steinbusch H.W., Mastroeni D., Coleman P., Lemere C.A., Hof P.R., van den Hove D.L., Rutten B.P. (2015). The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.*, 131: 21–64.
- La Rovere M., Franzago M., Stuppia L. (2019). Epigenetics and neurological disorders in ART. *Int. J. Mol. Sci.*, 20 (17): pii: E4169.
- Lee H.S., Yu X.F., Bang J.I., Cho S.J., Deb G.K., Kim B.W., Kong I.K. (2010). Enhanced histone acetylation in somatic cells induced by a histone deacetylase inhibitor improved inter-generic cloned leopard cat blastocysts. *Theriogenology*, 74 (8): 1439–1449.
- Lee R.S., Peterson A.J., Donnison M.J., Ravelich S., Ledgard A.M., Li N., Oliver J.E., Miller A.L., Tucker F.C., Breier B., Wells D.N. (2004). Cloned cattle fetuses with the same nuclear genetics are more variable than contemporary half-siblings resulting from artificial insemination and exhibit fetal and placental growth deregulation even in the first trimester. *Biol. Reprod.*, 70 (1): 1–11.
- Lee T., Sachdev P. (2014). The contributions of twin studies to the understanding of brain ageing and neurocognitive disorders. *Curr. Opin. Psychiatry*, 27 (2): 122–127.
- Li C., Zhao S., Zhang N., Zhang S., Hou Y. (2013). Differences of DNA methylation profiles between monozygotic twins' blood samples. *Mol. Biol. Rep.*, 40 (9): 5275–5280.
- Li X., Xiao B., Chen X.S. (2017). DNA methylation: a new player in multiple sclerosis. *Mol. Neurobiol.*, 54 (6): 4049–4059.
- Liu H., Kim J.M., Aoki F. (2004). Regulation of histone H3 lysine 9 methylation in oocytes and early preimplantation embryos. *Development*, 131 (10): 2269–2280.
- Liu L., Liu Y., Gao F., Song G., Wen J., Guan J., Yin Y., Ma X., Tang B., Li Z. (2012). Embryonic development and gene expression of porcine SCNT embryos treated with sodium butyrate. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.*, 318 (3): 224–234.
- Maes T., Mascaró C., Ortega A., Lunardi S., Ciceri F., Somervaille T.C., Buesa C. (2015). KDM1 histone lysine demethylases as targets for treatments of oncological and neurodegenerative disease. *Epigenomics*, 7 (4): 609–626.
- Malki K., Koritskaya E., Harris F., Bryson K., Herbster M., Tosto M.G. (2016). Epigenetic differences in monozygotic twins discordant for major depressive disorder. *Transl. Psychiatry*, 6 (6): e839.

- Mann M.R.W., Lee S.S., Doherty A.S., Verona R.I., Nolen L.D., Schultz R.M., Bartolomei M.S. (2004). Selective loss of imprinting in the placenta following preimplantation development in culture. *Development*, 131 (15): 3727–3735.
- Matoba S., Liu Y., Lu F., Iwabuchi K.A., Shen L., Inoue A., Zhang Y. (2014). Embryonic development following somatic cell nuclear transfer impeded by persisting histone methylation. *Cell*, 159 (4): 884–895.
- Mayer W., Niveleau A., Walter J., Fundele R., Haaf T. (2000). Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature* 403 (6769): 501–502.
- McClure J.J., Li X., Chou C.J. (2018). Advances and challenges of HDAC inhibitors in cancer therapeutics. *Adv. Cancer Res.*, 138: 183–211.
- Narayan P.J., Lill C., Faull R., Curtis M.A., Dragunow M. (2015). Increased acetyl and total histone levels in post-mortem Alzheimer's disease brain. *Neurobiol. Dis.*, 74: 281–294.
- Narbonne P., Miyamoto K., Gurdon J.B. (2012). Reprogramming and development in nuclear transfer embryos and in interspecific systems. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 22 (5): 450–458.
- Nashun B., Hill P.W., Hajkova P. (2015). Reprogramming of cell fate: epigenetic memory and the erasure of memories past. *EMBO J.*, 34 (10): 1296–1308.
- Neven K.Y., Piola M., Angelici L., Cortini F., Fenoglio C., Galimberti D., Pesatori A.C., Scarpini E., Bollati V. (2016). Repetitive element hypermethylation in multiple sclerosis patients. *BMC Genet.*, 17 (1): 84.
- Ngun T.C., Vilain E. (2014). The biological basis of human sexual orientation: is there a role for epigenetics? *Adv. Genet.*, 86: 167–184.
- Niemann H. (2016). Epigenetic reprogramming in mammalian species after SCNT-based cloning. *Theriogenology*, 86 (1): 80–90.
- Okada Y., Yamaguchi K. (2017). Epigenetic modifications and reprogramming in paternal pronucleus: sperm, preimplantation embryo, and beyond. *Cell. Mol. Life Sci.*, 74 (11): 1957–1967.
- Ollikainen M., Craig J.M. (2011). Epigenetic discordance at imprinting control regions in twins. *Epigenomics*, 3 (3): 295–306.
- Opiela J., Samiec M., Romanek J. (2017). *In vitro* development and cytological quality of inter-species (porcine→bovine) cloned embryos are affected by trichostatin A-dependent epigenomic modulation of adult mesenchymal stem cells. *Theriogenology*, 97: 27–33.
- Panarace M., Agüero J.L., Garrote M., Jauregui G., Segovia A., Cané L., Gutiérrez J., Marfil M., Rigali F., Pugliese M., Young S., Lagioia J., Garnil C., Forte Pontes J.E., Ereno Junio J.C., Mower S., Medina M. (2007). How healthy are clones and their progeny: 5 years of field experience. *Theriogenology*, 67 (1): 142–151.
- Park M.R., Cho S.K., Lee S.Y., Choi Y.J., Park J.Y., Kwon D.N., Son W.J., Paik S.S., Kim T., Han Y.M., Kim J.H. (2005). A rare and often unrecognized cerebromeningitis and hemodynamic disorder: A major cause of sudden death in somatic cell cloned piglets. *Proteomics*, 5 (7): 1928–1939.
- Park S.J., Park H.J., Koo O.J., Choi W.J., Moon J.H., Kwon D.K., Kang J.T., Kim S., Choi J.Y., Jang G., Lee B.C. (2012). Oxamflatin improves developmental competence of porcine somatic cell nuclear transfer embryos. *Cell. Reprogram.*, 14 (5): 398–406.
- Persky D.O., Li H., Rimsza L.M., Barr P.M., Popplewell L.L., Bane C.L., Von Gehr A., LeBlanc M., Fisher R.I., Smith S.M., Friedberg J.W. (2018). A phase I/II trial of vorinostat (SAHA) in combination with rituximab-CHOP in patients with newly diagnosed advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): SWOG S0806. *Am. J. Hematol.*, 93 (4): 486–493.
- Pihlstrøm L., Berge V., Rengmark A., Toft M. (2015). Parkinson's disease correlates with promoter methylation in the  $\alpha$ -synuclein gene. *Mov. Disord.*, 30 (4): 577–580.
- Qureshi I.A., Mehler M.F. (2011). Advances in epigenetics and epigenomics for neurodegenerative diseases. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 11 (5): 464–473.
- Reik W., Santos F., Mitsuya K., Morgan H., Dean W. (2003a). Epigenetic asymmetry in the mammalian zygote and early embryo: relationship to lineage commitment? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 358 (1436): 1403–1409.
- Reik W., Santos F., Dean W. (2003b). Mammalian epigenomics: reprogramming the genome for development and therapy. *Theriogenology*, 59 (1): 21–32.
- Rhind S.M., King T.J., Harkness L.M., Bellamy C., Wallace W., De Sousa P., Wilmut I. (2003). Cloned lambs – lessons from pathology. *Nat. Biotechnol.*, 21 (7): 744–745.

- Rice W.R., Friberg U., Gavrilets S. (2012). Homosexuality as a consequence of epigenetically canalized sexual development. *Q. Rev. Biol.*, 87 (4): 343–368.
- Rice W.R., Friberg U., Gavrilets S. (2013). Homosexuality via canalized sexual development: a testing protocol for a new epigenetic model. *Bioessays*, 35 (9): 764–770.
- Riedel S.S., Neff T., Bernt K.M. (2015). Histone profiles in cancer. *Pharmacol. Ther.*, 154: 87–109.
- Riesche L., Bartolomei M.S. (2018). Assisted reproductive technologies and the placenta: clinical, morphological, and molecular outcomes. *Semin. Reprod. Med.*, 36 (03/04): 240–248.
- Rivera R.M. (2019). Consequences of assisted reproductive techniques on the embryonic epigenome in cattle. *Reprod. Fertil. Dev.*, 32 (2): 65–81.
- Rodriguez-Osorio N., Urrego R., Cibelli J.B., Eilertsen K., Memili E. (2012). Reprogramming mammalian somatic cells. *Theriogenology*, 78 (9): 1869–1886.
- Roifman M., Choufani S., Turinsky A.L., Drewlo S., Keating S., Brudno M., Kingdom J., Weksberg R. (2016). Genome-wide placental DNA methylation analysis of severely growth-discordant monozygotic twins reveals novel epigenetic targets for intrauterine growth restriction. *Clin. Epigenetics*, 8: 70.
- Roos L., Spector T.D., Bell C.G. (2014). Using epigenomic studies in monozygotic twins to improve our understanding of cancer. *Epigenomics*, 6 (3): 299–309.
- Roos L., van Dongen J., Bell C.G., Burri A., Deloukas P., Boomsma D.I., Spector T.D., Bell J.T. (2016). Integrative DNA methylome analysis of pan-cancer biomarkers in cancer discordant monozygotic twin-pairs. *Clin. Epigenetics*, 8: 7.
- Rudenko L., Matheson J.C. (2007). The US FDA and animal cloning: risk and regulatory approach. *Theriogenology*, 67 (1): 198–206.
- Saini M., Selokar N.L. (2018). Approaches used to improve epigenetic reprogramming in buffalo cloned embryos. *Indian J. Med. Res.*, 148 (Suppl.): S115–S119.
- Saini M., Selokar N.L., Agrawal H., Singla S.K., Chauhan M.S., Manik R.S., Palta P. (2016). Treatment of buffalo (*Bubalus bubalis*) donor cells with trichostatin A and 5-aza-2'-deoxycytidine alters their growth characteristics, gene expression and epigenetic status and improves the *in vitro* developmental competence, quality and epigenetic status of cloned embryos. *Reprod. Fertil. Dev.*, 28 (6): 824–837.
- Saini M., Selokar N.L., Agrawal H., Singla S.K., Chauhan M.S., Manik R.S., Palta P. (2017). Treatment of donor cells and reconstructed embryos with a combination of trichostatin A and 5-aza-2'-deoxycytidine improves the developmental competence and quality of buffalo embryos produced by handmade cloning and alters their epigenetic status and gene expression. *Cell. Reprogram.*, 19 (3): 208–215.
- Salehi M., Abouhamzeh B., Hosseini A., Zare Z., Bakhtari A. (2020). Comparison of epigenetic modifier genes in bovine adipose tissue-derived stem cell based embryos, as donors, with *in vitro* and parthenogenesis embryos. *Cell J.*, 22 (2), 149–157.
- Samiec M., Skrzyszowska M. (2012). High developmental capability of porcine cloned embryos following trichostatin A-dependent epigenomic transformation during *in vitro* maturation of oocytes pre-exposed to *R*-roscovitine. *Anim. Sci. Pap. Rep.*, 30 (4): 383–393.
- Samiec M., Skrzyszowska M. (2018a). Intrinsic and extrinsic molecular determinants or modulators for epigenetic remodeling and reprogramming of somatic cell-derived genome in mammalian nuclear-transferred oocytes and resultant embryos. *Pol. J. Vet. Sci.*, 21 (1): 217–227.
- Samiec M., Skrzyszowska M. (2018b). Can reprogramming of overall epigenetic memory and specific parental genomic imprinting memory within donor cell-inherited nuclear genome be a major hindrance for the somatic cell cloning of mammals? – a review. *Ann. Anim. Sci.*, 18 (3): 623–638.
- Samiec M., Opiela J., Lipiński D., Romanek J. (2015). Trichostatin A-mediated epigenetic transformation of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells biases the *in vitro* developmental capability, quality, and pluripotency extent of porcine cloned embryos. *Biomed Res. Int.* 2015, Article ID 814686, 13 pages.
- Samiec M., Romanek J., Lipiński D., Opiela J. (2019). Expression of pluripotency-related genes is highly dependent on trichostatin A-assisted epigenomic modulation of porcine mesenchymal stem cells analysed for apoptosis and subsequently used for generating cloned embryos. *Anim. Sci. J.*, 90 (9): 1127–1141.
- Sangalli J.R., Chiaratti M.R., De Bem T.H., de Araújo R.R., Bressan F.F., Sam-

- paio R.V., Perecin F., Smith L.C., King W.A., Meirelles F.V. (2014). Development to term of cloned cattle derived from donor cells treated with valproic acid. *PLoS One*, 9 (6): e101022.
- Santos F., Dean W. (2004). Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction*, 127 (6): 643–651.
- Schaetzlein S., Rudolph K.L. (2005). Telomere length regulation during cloning, embryogenesis and ageing. *Reprod. Fertil. Dev.*, 17 (1-2): 85–96.
- Schobert R., Biersack B. (2018). Multimodal HDAC inhibitors with improved anticancer activity. *Curr. Cancer Drug Targets*, 18 (1): 39–56.
- Seah M.K.Y., Messerschmidt D.M. (2018). From germline to soma: epigenetic dynamics in the mouse preimplantation embryo. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 128: 203–235.
- Sermer D., Pasqualucci L., Wendel H.G., Melnick A., Younes A. (2019). Emerging epigenetic-modulating therapies in lymphoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 16 (8): 494–507.
- Shen Y., Xu K., Yuan Z., Guo J., Zhao H., Zhang X., Zhao L., Qing Y., Li H., Pan W., Jia B., Zhao H.Y., Wei H.J. (2017). Efficient generation of P53 biallelic knockout *Diannan* miniature pigs via TALENs and somatic cell nuclear transfer. *J. Transl. Med.*, 15 (1): 224.
- Shi L., Wu J. (2009). Epigenetic regulation in mammalian preimplantation embryo development. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 7: 59.
- Shi W., Dirim F., Wolf E., Zakhartchenko V., Haaf T. (2004). Methylation reprogramming and chromosomal aneuploidy in *in vivo* fertilized and cloned rabbit preimplantation embryos. *Biol. Reprod.*, 71 (1): 340–347.
- Shimamura M., Sato N., Morishita R. (2011). Experimental and clinical application of plasmid DNA in the field of central nervous diseases. *Curr. Gene Ther.*, 11 (6): 491–500.
- Silveira M.M., Salgado Bayão H.X., Dos Santos Mendonça A., Borges N.A., Vargas L.N., Caetano A.R., Rumpf R., Franco M.M. (2018). DNA methylation profile at a satellite region is associated with aberrant placentation in cloned calves. *Placenta*, 70: 25–33.
- Sinclair K.D., McEvoy T.G., Maxfield E.K., Maltin C.A., Young L.E., Wilmut I., Broadbent P.J., Robinson J.J. (1999). Aberrant fetal growth and development after *in vitro* culture of sheep zygotes. *J. Reprod. Fertil.*, 116 (1): 177–186.
- Singh S.M., Murphy B., O'Reilly R. (2002). Epigenetic contributors to the discordance of monozygotic twins. *Clin. Genet.*, 62 (2): 97–103.
- Skrzyszowska M., Samiec M. (2020). Enhancement of *in vitro* developmental outcome of cloned goat embryos after epigenetic modulation of somatic cell-inherited nuclear genome with trichostatin A. *Ann. Anim. Sci.*, 20 (1): 97–108.
- Skvortsova K., Iovino N., Bogdanović O. (2018). Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 19 (12): 774–790.
- Smith L.C., Suzuki J. Jr., Goff A.K., Filion F., Therrien J., Murphy B.D., Kohan-Ghadr H.R., Lefebvre R., Brisville A.C., Buczinski S., Fecteau G., Perecin F., Meirelles F.V. (2012). Developmental and epigenetic anomalies in cloned cattle. *Reprod. Domest. Anim.*, 47 (Suppl. 4): 107–114.
- Song Y., Hai T., Wang Y., Guo R., Li W., Wang L., Zhou Q. (2014). Epigenetic reprogramming, gene expression and *in vitro* development of porcine SCNT embryos are significantly improved by a histone deacetylase inhibitor – *m*-carboxycinnamic acid bishydroxamide (CBHA). *Protein Cell*, 5 (5): 382–393.
- Su J., Wang Y., Li Y., Li R., Li Q., Wu Y., Quan F., Liu J., Guo Z., Zhang Y. (2011). Oxamflatin significantly improves nuclear reprogramming, blastocyst quality, and *in vitro* development of bovine SCNT embryos. *PLoS One*, 6 (8): e23805.
- Taudt A., Colomé-Tatché M., Johannes F. (2016). Genetic sources of population epigenomic variation. *Nat. Rev. Genet.*, 17 (6): 319–332.
- Taweechaipaisankul A., Kim G.A., Jin J.X., Lee S., Qasim M., Kim E.H., Lee B.C. (2019a). Enhancement of epigenetic reprogramming status of porcine cloned embryos with zebularine, a DNA methyltransferase inhibitor. *Mol. Reprod. Dev.*, 86 (8): 1013–1022.
- Taweechaipaisankul A., Jin J.X., Lee S., Kim G.A., Suh Y.H., Ahn M.S., Park S.J., Lee B.Y., Lee B.C. (2019b). Improved early development of porcine cloned embryos by treatment with quisinostat, a potent histone deacetylase inhibitor. *J. Reprod. Dev.*, 65 (2): 103–112.
- Tremolizzo L., Rodriguez-Menendez V., Conti E., Zoia C.P., Cavaletti G., Ferra-

- rese C. (2014). Novel therapeutic targets in neuropsychiatric disorders: the neuroepigenome. *Curr. Pharm. Des.*, 20 (11): 1831–1839.
- Urrego R., Rodriguez-Osorio N., Niemann H. (2014). Epigenetic disorders and altered gene expression after use of Assisted Reproductive Technologies in domestic cattle. *Epigenetics*, 9 (6): 803–815.
- Valor L.M. (2015). Epigenetic-based therapies in the preclinical and clinical treatment of Huntington's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 67: 45–48.
- Vignion X., Zhou Q., Renard J.P. (2002). Chromatin as a regulative architecture of the early developmental functions of mammalian embryos after fertilization or nuclear transfer. *Cloning Stem Cells*, 4 (4): 363–377.
- Walker R.M., Christoforou A.N., McCartney D.L., Morris S.W., Kennedy N.A., Morten P., Anderson S.M., Torrance H.S., Macdonald A., Sussmann J.E., Whalley H.C., Blackwood D.H., McIntosh A.M., Porteous D.J., Evans K.L. (2016). DNA methylation in a Scottish family multiply affected by bipolar disorder and major depressive disorder. *Clin. Epigenetics*, 8: 5.
- Wang F., Fischhaber P.L., Guo C., Tang T.S. (2014). Epigenetic modifications as novel therapeutic targets for Huntington's disease. *Epigenomics*, 6 (3): 287–297.
- Wang H., Cui W., Meng C., Zhang J., Li Y., Qian Y., Xing G., Zhao D., Cao S. (2018). MC1568 enhances histone acetylation during oocyte meiosis and improves development of somatic cell nuclear transfer embryos in pig. *Cell. Reprogram.*, 20 (1): 55–65.
- Wang L.J., Zhang H., Wang Y.S., Xu W.B., Xiong X.R., Li Y.Y., Su J.M., Hua S., Zhang Y. (2011b). Scriptaid improves *in vitro* development and nuclear reprogramming of somatic cell nuclear transfer bovine embryos. *Cell. Reprogram.*, 13 (5): 431–439.
- Wang Y., Su J., Wang L., Xu W., Quan F., Liu J., Zhang Y. (2011a). The effects of 5-aza-2'-deoxycytidine and trichostatin A on gene expression and DNA methylation status in cloned bovine blastocysts. *Cell. Reprogram.*, 13 (4): 297–306.
- Wang Y., Liu Q., Tang F., Yan L., Qiao J. (2019). Epigenetic regulation and risk factors during the development of human gametes and early embryos. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 20: 21–40.
- Wen B.Q., Li J., Li J.J., Tian S.J., Sun S.C., Qi X., Cai W.T., Chang Q.L. (2014). The histone deacetylase inhibitor Scriptaid improves *in vitro* developmental competence of ovine somatic cell nuclear transferred embryos. *Theriogenology*, 81 (2): 332–339.
- Whitworth K.M., Prather R.S. (2010). Somatic cell nuclear transfer efficiency: How can it be improved through nuclear remodeling and reprogramming? *Mol. Reprod. Dev.*, 77 (12): 1001–1015.
- Wong C.C., Meaburn E.L., Ronald A., Price T.S., Jeffries A.R., Schalkwyk L.C., Plomin R., Mill J. (2014). Methyloomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol. Psychiatry*, 19 (4): 495–503.
- Wong C.C., Parsons M.J., Lester K.J., Burrage J., Eley T.C., Mill J., Dempster E.L., Gregory A.M. (2015). Epigenome-wide DNA methylation analysis of monozygotic twins discordant for diurnal preference. *Twin Res. Hum. Genet.*, 18 (6): 662–669.
- Wrenzycki C., Herrmann D., Lucas-Hahn A., Korsawe K., Lemme E., Niemann H. (2005). Messenger RNA expression patterns in bovine embryos derived from *in vitro* procedures and their implications for development. *Reprod. Fertil. Dev.*, 17 (1-2): 23–35.
- Xiong X., Lan D., Li J., Zhong J., Zi X., Ma L., Wang Y. (2013). Zebularine and scriptaid significantly improve epigenetic reprogramming of yak fibroblasts and cloning efficiency. *Cell. Reprogram.*, 15 (4): 293–300.
- Xu W., Li Z., Yu B., He X., Shi J., Zhou R., Liu D., Wu Z. (2013). Effects of *DNMT1* and *HDAC* inhibitors on gene-specific methylation reprogramming during porcine somatic cell nuclear transfer. *PLoS One*, 8 (5): e64705.
- Xu Q., Xie W. (2018). Epigenome in early mammalian development: inheritance, reprogramming and establishment. *Trends Cell Biol.*, 28 (3): 237–253.
- Yan H., Tian S., Slager S.L., Sun Z., Ordog T. (2016). Genome-wide epigenetic studies in human disease: a primer on -omic technologies. *Am. J. Epidemiol.*, 183 (2): 96–109.
- Yang L., Liu X., Song L., Su G., Di A., Bai C., Wei Z., Li G. (2019). Inhibiting repressive epigenetic modification promotes telomere rejuvenation in somatic cell reprogramming. *FASEB J.*, 33 (12): 13982–13997.



- Yang X., Smith S.L., Tian X.C., Lewin H.A., Renard J.P., Wakayama T. (2007). Nuclear reprogramming of cloned embryos and its implications for therapeutic cloning. *Nat. Genet.*, 39 (3): 295–302.
- Yoon S., Eom G.H. (2016). HDAC and HDAC inhibitor: from cancer to cardiovascular diseases. *Chonnam Med. J.*, 52 (1): 1–11.
- Young L.E., Sinclair K.D., Wilmut I. (1998). Large offspring syndrome in cattle and sheep. *Rev. Reprod.*, 3 (3): 155–163.
- Young L.E., Fernandes K., McEvoy T.G., Butterwith S.C., Gutierrez C.G., Carlson C., Broadbent P.J., Robinson J.J., Wilmut I., Sinclair K.D. (2001). Epigenetic change in *IGF2R* is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nat. Genet.*, 27 (2): 153–154.
- Yu C.C., Furukawa M., Kobayashi K., Shikishima C., Cha P.C., Sese J., Sugawara H., Iwamoto K., Kato T., Ando J., Toda T. (2012). Genome-wide DNA methylation and gene expression analyses of monozygotic twins discordant for intelligence levels. *PLoS One*, 7 (10): e47081.
- Zhao J., Ross J.W., Hao Y., Spate L.D., Walters E.M., Samuel M.S., Rieke A., Murphy C.N., Prather R.S. (2009). Significant improvement in cloning efficiency of an inbred miniature pig by histone deacetylase inhibitor treatment after somatic cell nuclear transfer. *Biol. Reprod.*, 81 (3): 525–530.
- Zhao J., Whyte J., Prather R.S. (2010a). Effect of epigenetic regulation during swine embryogenesis and on cloning by nuclear transfer. *Cell Tissue Res.*, 341 (1): 13–21.
- Zhao J., Hao Y., Ross J.W., Spate L.D., Walters E.M., Samuel M.S., Rieke A., Murphy C.N., Prather R.S. (2010b). Histone deacetylase inhibitors improve *in vitro* and *in vivo* developmental competence of somatic cell nuclear transfer porcine embryos. *Cell. Reprogram.*, 12 (1): 75–83.
- Zhou C., Zhang J., Zhang M., Wang D., Ma Y., Wang Y., Wang Y., Huang Y., Zhang Y. (2020). Transcriptional memory inherited from donor cells is a developmental defect of bovine cloned embryos. *FASEB J.*, 34 (1): 1637–1651.

Zatwierdzono do druku: 10 VII 2020

MARCIN SAMIEC, MARIA SKRZYSZOWSKA

### **Epigenetic mechanisms and the possibilities of epigenetic modulation in the ontogenesis of mammals**

#### SUMMARY

Genetic factors are one of the major regulators responsible for ontogenetic development of mammals. Nonetheless, extragenic (epigenetic) factors appear to play the most pivotal role in the molecular mechanisms underlying proper gene expression at all the stages of ontogenesis in different mammalian species. In turn, aberrations in the processes of epigenetic reprogramming of genome-wide transcriptional activity (designated as the so-called epimutations) not only bring about a lot of severe developmental anomalies in mammalian embryos, conceptuses and progeny, but also give rise to premature senescence or oncogenic transformation of cells and even neurodegenerative and psychiatric diseases. The purpose of our study is to present the state of the art deciphering epigenetic agents and mechanisms determining normal ontogenetic development of mammals. Furthermore, this study seeks to provide knowledge about the broad spectrum of dysfunctions occurring in the processes of epigenetic reprogramming within nuclear genome with an insight into anatomo-, histo-, and physiopathological changes at various developmental stages of mammalian ontogenesis. At the present stage of investigations, suitable approaches to

epigenetic therapies, examples of which have been described in the current research article, can turn out to be remarkably helpful to treat some disease entities with an epigenetic background, e.g., epilepsy or myelodysplastic syndromes.

Key words: mammals, genes, epigenetic factors and mechanisms, genome reprogramming, transcriptional activity, epimutations, ontogenesis, assisted reproductive technologies, developmental abnormalities, neoplastic transformation, oncological, neurodegenerative and mental disorders, epigenetic modulation