

Epigenetic dysregulation underlies radiation-induced transgenerational genome instability

[I Koturbash](#), [M Baker](#), [J Loree](#), [K Kutanzi](#), [D Hudson](#), [I Pogribny](#), [O Sedelnikova](#), [W Bonner](#), [O Kovalchuk](#)

PURPOSE: Although modern cancer radiation therapy has led to increased patient survival rates, the risk of radiation treatment-related complications is becoming a growing problem. Among various complications, radiation also poses a threat to the progeny of exposed parents. It causes transgenerational genome instability that is linked to transgenerational carcinogenesis. Although the occurrence of transgenerational genome instability, which manifests as elevated delayed and nontargeted mutation, has been well documented, the mechanisms by which it arises remain obscure.

We hypothesized that epigenetic alterations may play a pivotal role in the molecular etiology of transgenerational genome instability.

METHODS AND MATERIALS: We studied the levels of cytosine DNA methylation in somatic tissues of unexposed offspring upon maternal, paternal, or combined parental exposure.

RESULTS: We observed a significant loss of global cytosine DNA methylation in the thymus tissue of the offspring upon combined parental exposure. The loss of DNA methylation was paralleled by a significant decrease in the levels of maintenance (DNMT1) and de novo methyltransferases DNMT3a and 3b and methyl-CpG-binding protein MeCP2. Along with profound changes in DNA methylation, we noted a significant accumulation of DNA strand breaks in thymus, which is a radiation carcinogenesis target organ. **CONCLUSIONS:** The observed changes were indicative of a profound epigenetic dysregulation in the offspring, which in turn could lead to genome destabilization and possibly could serve as precursor for transgenerational carcinogenesis. Future studies are clearly needed to address the cellular and carcinogenic repercussions of those changes.

Une dysrégulation épigénétique est à la base d'une instabilité transgénérationnelle radio-induite du génome

[I Koturbash](#), [M Baker](#), [J Loree](#), [K Kutanzi](#), [D Hudson](#), [I Pogribny](#), [O Sedelnikova](#), [W Bonner](#), [O Kovalchuk](#)

OBJECTIF: Bien que les traitements modernes de radiothérapie contre le cancer aient conduit à l'augmentation du taux de survie des patients, le risque de complications liées à la radiothérapie devient un problème croissant. Parmi les différentes complications, le rayonnement constitue également une menace pour la descendance de parents exposés. Elle provoque une instabilité transgénérationnelle du génome, qui est liée à la cancérogenèse transgénérationnelle. Bien que l'apparition de l'instabilité transgénérationnelle du génome, qui se manifeste par des mutations élevées retardées et non ciblées, ait été bien documentée, les mécanismes par lesquels elles surviennent restent obscures. Nous faisons l'hypothèse que des altérations épigénétiques pourraient jouer un rôle central dans l'étiologie moléculaire de l'instabilité transgénérationnelle du génome.

METHODES ET MATERIAUX: Nous avons étudié les niveaux de cytosine méthylation de l'ADN dans les tissus somatiques de la descendance non exposée de mère, de père, exposés seuls ou en combinaison.

RÉSULTATS: Nous avons observé une perte significative de la cytosine méthylation de l'ADN globale dans le thymus de la progéniture des parents lors de l'exposition combinée. La perte de méthylation de l'ADN est allée de pair avec une importante diminution des niveaux de méthyltransférases de maintenance (DNMT1) et de novo DNMT3a et 3b et de protéines méthyl-CpG-binding MeCP2. Avec des changements profonds dans la méthylation de l'ADN, nous avons noté une accumulation significative de cassures de brins d'ADN dans le thymus, qui est un organe cible dans la cancérogenèse radio-induite.

CONCLUSIONS: Les changements observés ont été le signe d'un profond dérèglement épigénétique dans la descendance, ce qui pourrait conduire à la déstabilisation du génome et, éventuellement, pourrait servir de précurseur pour cancérogenèse transgénérationnelle. Des études ultérieures sont clairement nécessaires pour répondre aux repercussions cellulaires et cancérogène de ces changements.