

EPIGENETİK

Hafta 14: Epigenetik ve İnsan Hastalıkları IV
İnsanda imprinting hastalıkları

Doç Dr Arzu ATALAY

İNSANDA İMPRINTİNG HASTALIKLARI

- İnsanda 100'den fazla genin epigenetik mekanizmalarla damgalandığı bilinmektedir.
- Damgalama işaretleri germline da silinir ve yeni jenerasyonlara aktarılırken paternal veya maternal olarak aktarılır.

GENOMİK DAMGALAMA HASTALIKLARINDA MUTASYONLARIN VE EPİMUTASYONLARIN ÇEŞİTLERİ

1. UNIPARENTAL DISOMY (UPD)

Bir ebeveyynden gelen iki kromozomun veya kromozom segmentinin anormal olarak kalıtılmasıdır.

UPD'nin Fenotipteki Etkileri

1. UPD imprinted genlerde olursa, bu genlerin dengesiz ifadesine neden olur.
2. Bir ebeveyn otozomal resesif mutasyonu allel taşıyorsa ve uniparental isodisomy (UPiD) (aynı ebeveynden kromozom duplikasyonu) çocuğu varsa, bu çocuk da aynı alleli homozigot olarak taşır.
3. Eğer UPD trizomik zigottan gelmişse, bazı trizomik zigotlar yaşayabilir. Bu mozaik yapının çıktıları UPD veya trizomik hücre hattından kaynaklı olabilir. Bunu da ayırt etmek genelde imkansızdır.

GENOMİK DAMGALAMA HASTALIKLARINDA MUTASYONLARIN VE EPİMUTASYONLARIN ÇEŞİTLERİ

1. Uniparental disomy (UPD)
2. Kromozomal delesyonlar ve duplikasyonlar
3. Genomik nokta mutasyonları
4. Damgalama bozuklukları

TRANSIENT NEONATAL DIABETS MELLITUS/TNDM KROMOZOM 6

- TNDM hipoglisemi, IUGR (rahim içi gelişme geriliği), abdominal duvar bozuklukları gibi etkileri olan nadir bir hastalıktır.
- 6q24'ün imprinted lokusundaki PLAGL1/ZAC geninin aşırı ifadesi ile ilişkilidir.
- UPD(6)pat, 6q24'ün paternal duplikasyonu, anormal metilasyon gibi epigenetik nedenleri vardır.

SILVER-RUSSEL SENDROMU/SRS

KROMOZOM 7-11

- SRS, pre ve postnatal büyüme bozuklukları ile karakterize edilen doğuştan gelen bir hastalıktır.
- UPD(7)mat, 11q15 imprinted bölgesinde ICR1 hipometilasyonu, maternal duplikasyonlar, UPD(11)mat gibi epigenetik etkenleri olan heterojen bir hastalıktır.

BECKWITH-WIEDEMANN SENDROMU/ BWS KROMOZOM 11

- Exomphalos, macroglossia, gigantizm, hipoglisemi, hemihypertrophy gibi belirtileri vardır.
- ICR2 hipometilasyonu, UPD(11)pat, ICR1 hipermetilasyonu gibi epigenetik nedenlerle hastalık ortaya çıkar.

MATERNAL VE PATERNAL UPD(14) SENDROMLARI/ UPD(14)mat/pat – KROMOZOM 14

- UPD(14)mat; pre ve postnatal büyüme gerilikleri, güçsüz kaslar, besleme sıkıntıları, küçük el ve ayak
- UPD(14)pat; gelişim bozuklukları, polyhydroamnios, abdominal duvar bozuklukları gibi belirtileri vardır. Anne karnında veya doğumdan sonra ilk ay hayatlarını kaybederler.
- İkisinde de; DLK1/GLT2 lokusu etkilenir.
- DLK1(delta, *Drosophila* homolog like-1): transmembran sinyal proteini, (paternal)
- GLT2(gene trap locus 2): transkripsiyon regülasyon miRNA'sı. (maternal)

ANGELMAN VE PRADER-WILLI SENDROMLARI – KROMOZOM 15

- PWS: Paternal 15. kromozomda delesyon,
- AS: Maternal 15. kromozomda delesyon,
UBE3A1 mutasyonu, imprinting bozuklukları,
UPD(15)pat

KROMOZOM 20 VE *GNAS* LOKUSU

- *GNAS*: birçok transkript kodlayan kompleks bir damgalanmış lokustur. Bazı lokuslar biallelik olarak, bazıları paternal ya da maternal olarak ifade edilirler.
- *GNAS1*'deki mutasyon;
- Pseudohypoparathyroidism 1a(PHP1A), pseudopseudoparathyroidism (PPHP) ve progressive osseous hypoplasia hastalıkları ile ilişkilidir.

GENOMİK DAMGALAMA HASTALIKLARINDA GENETİK TESTLER

- Metilasyon spesifik PCR
- Bisülfid sekanslama
- Methylation-specific Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification (MS-MLPA)
- Metilasyon spesifik microarray