

EPIGENETİK NEDİR?

DNA METİLASYONU ve HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Semra HIZ KURUL

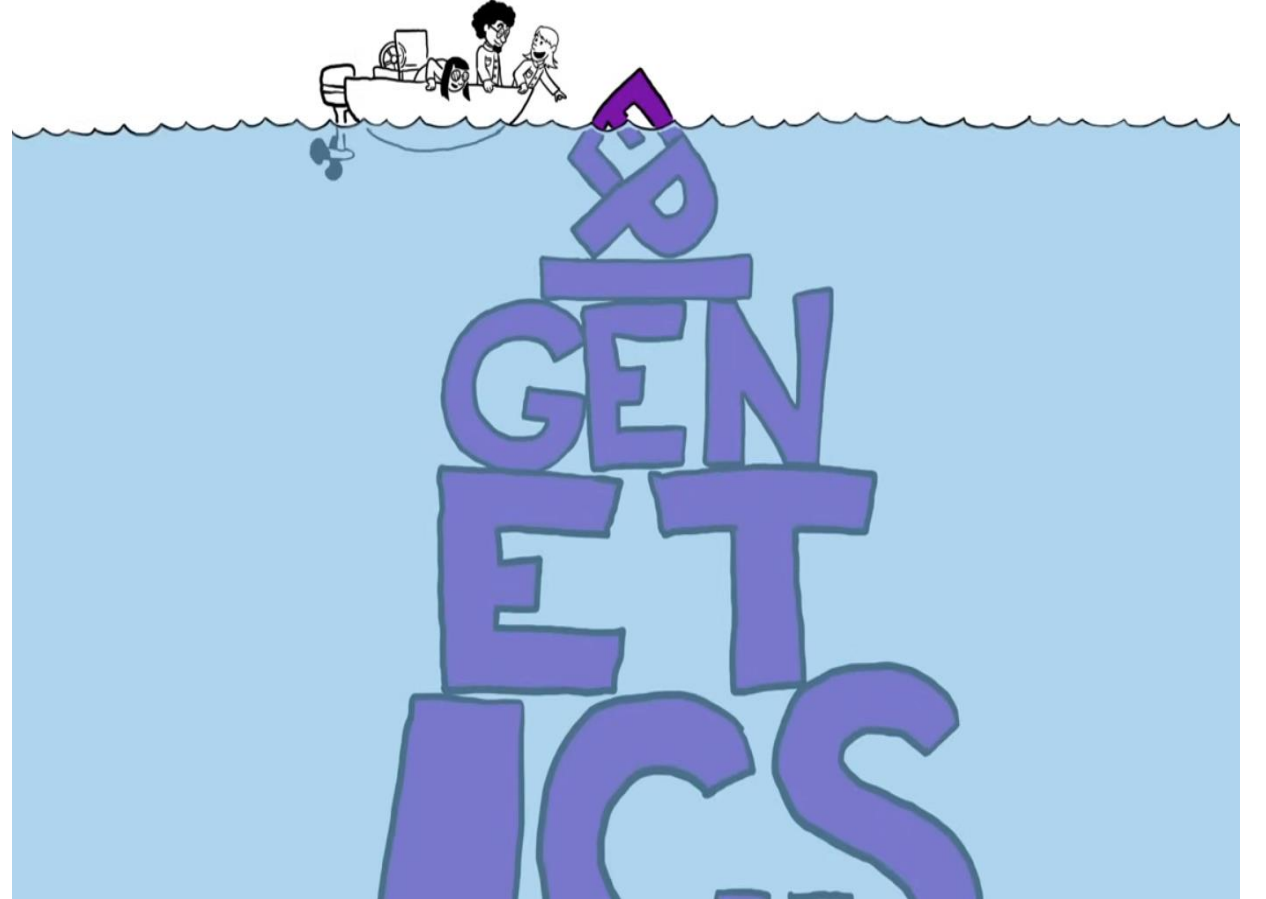
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Gen $\Rightarrow$ mRNA $\Rightarrow$ Protein

Gen ifadesinin kontrolü?

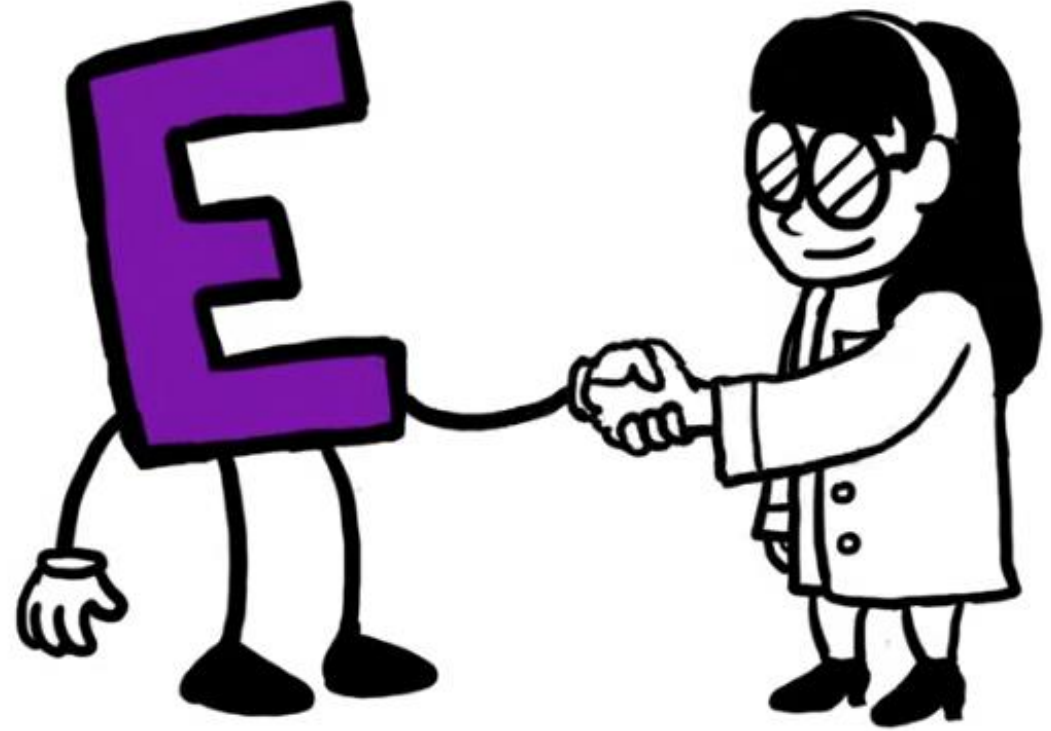
Sıra epigenetikte

Nörolojik hastalıkların
etiopatogeneğinde
zincirin eksik halkası



Sıra epigenetikte

Nörolojik hastalıkların
etiopatogeneğinde
zincirin eksik halkası



EPİGENETİK

Genetiğin
(DNA dizisinin)
üstünde

Gen ifadesini düzenleyen faktörler ve
düzenleyici ilişkilerin bütünü

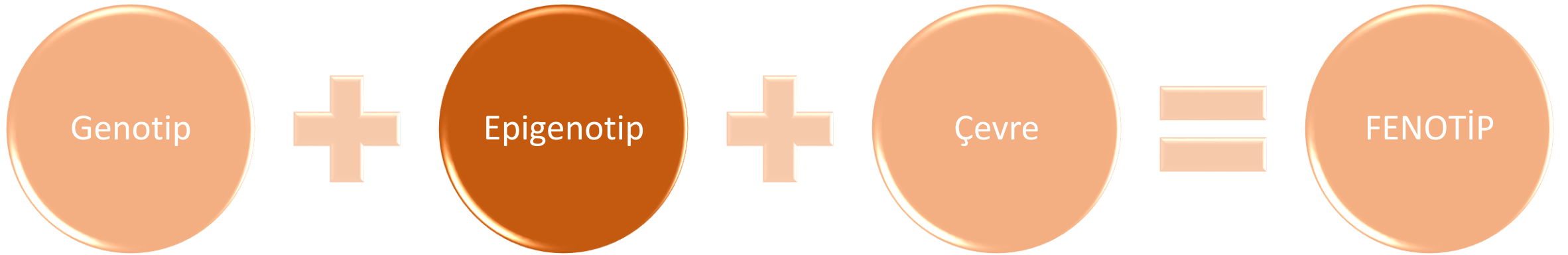
EPİGENETİK

Genetiğin
(DNA dizisinin)
üstünde

DNA'nın ifade edilip edilmeyeceği,
ne zaman, ne kadar süre ile, ne miktarda ifade
edileceği ile ilgili karar ve kontrol mekanizması

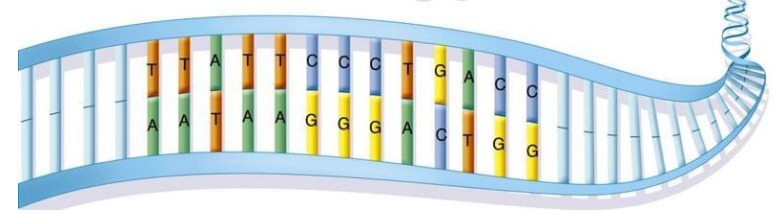
EPİGENETİK

genomun mikro ve makro çevre ile etkileşmesini sağlayan
ara yüz



EPIGENETİK

Genom A T G C'den oluşmuş bir düz yazı ise



EPIGENETİK

DNA'nın üç boyutlu yapısı

Kondanse/dekondanse olması

RNA'ların etkisi

*Epigenetik dokunuslar bu düz yazıyı bir Utilla İlhan
siirine çevirir*

Epigenetik değişiklikler nelerdir ?

DNA zinciri
seviyesinde

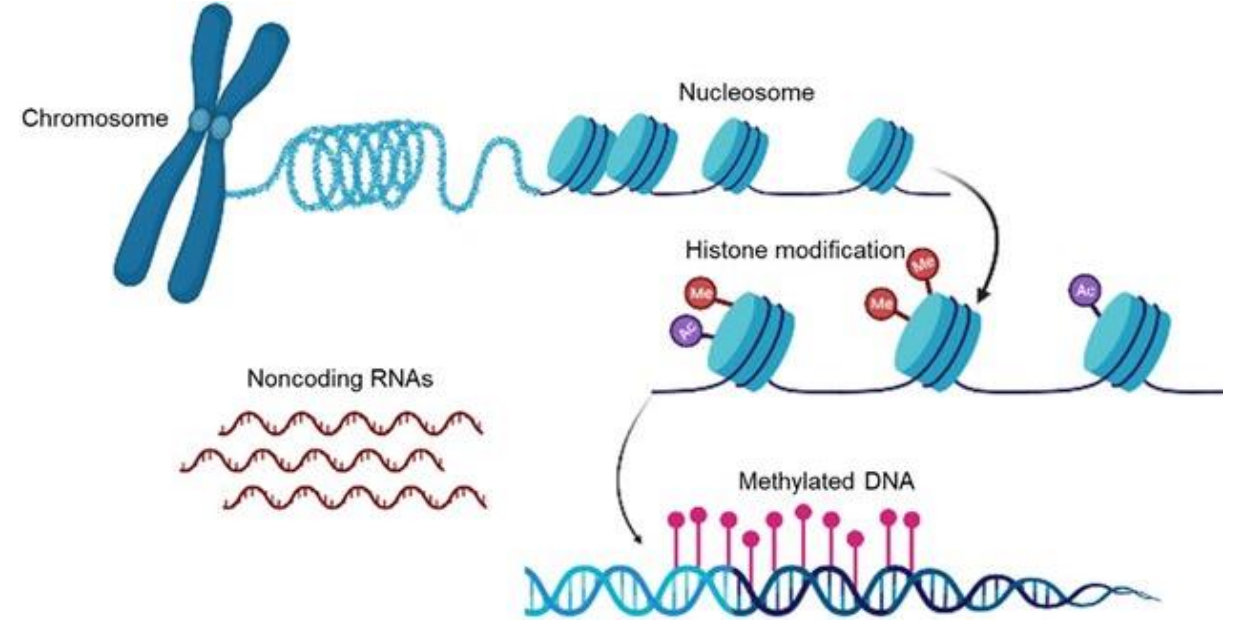
- DNA metilasyonu

Kromatin
seviyesinde

- Histon modifikasyonları

Transkripsiyon
sonrası

- Kodlamayan RNA'lar



DNA metilasyonu

Genetik mutasyon

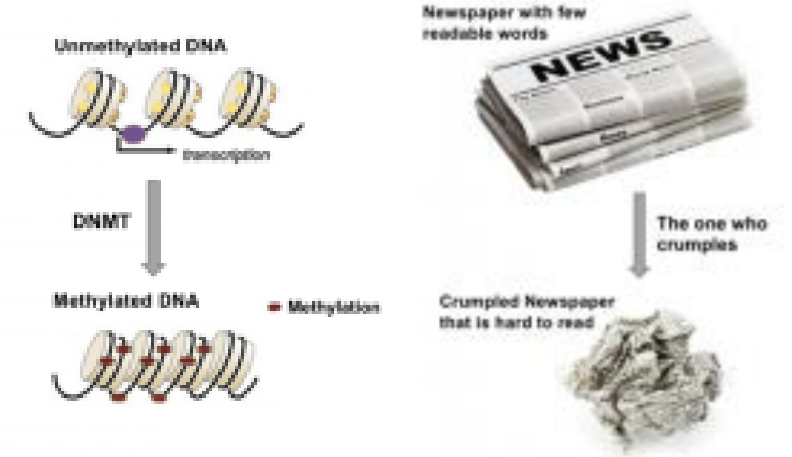


→ Hastalık

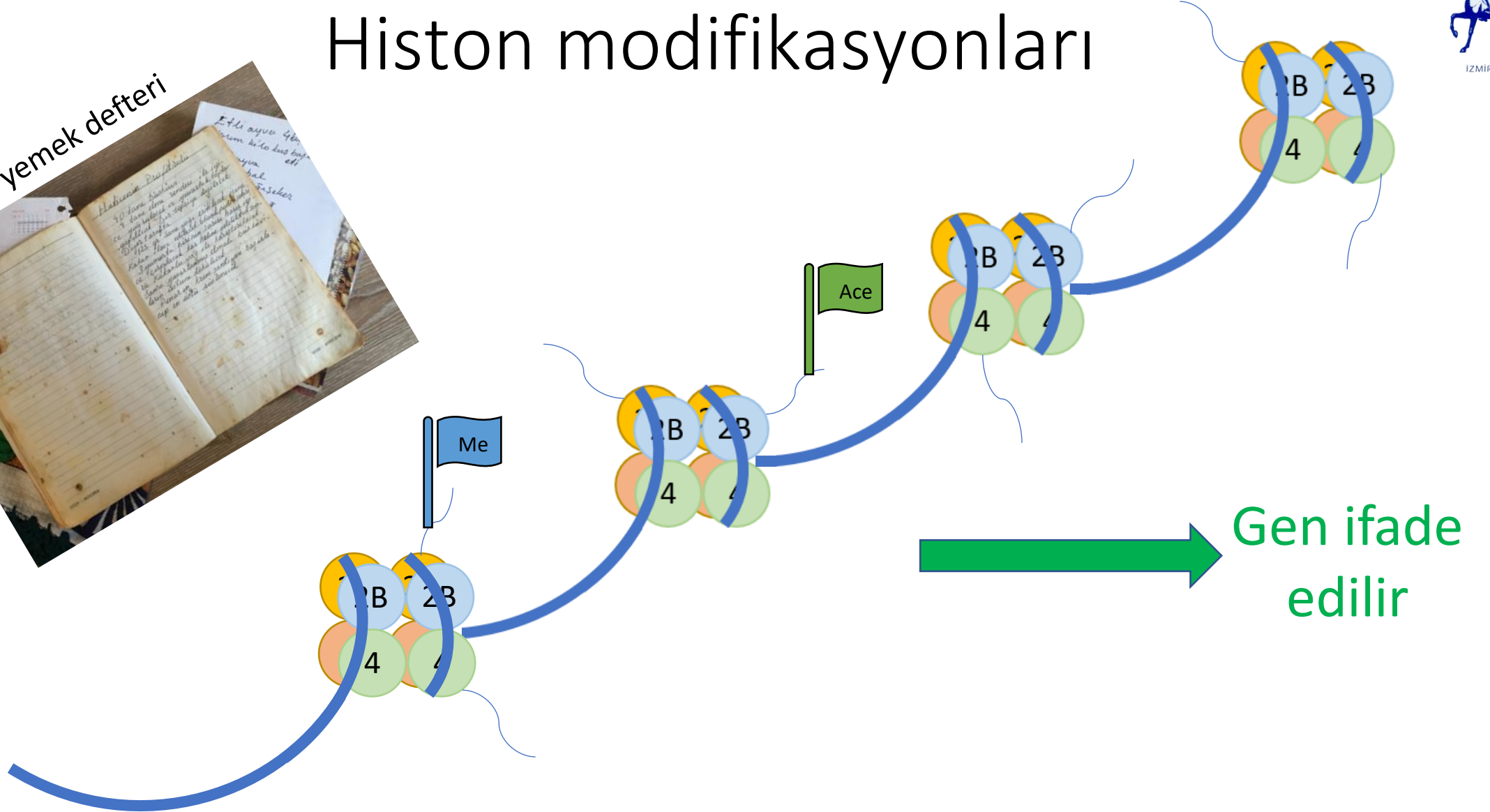
DNA metilasyonu



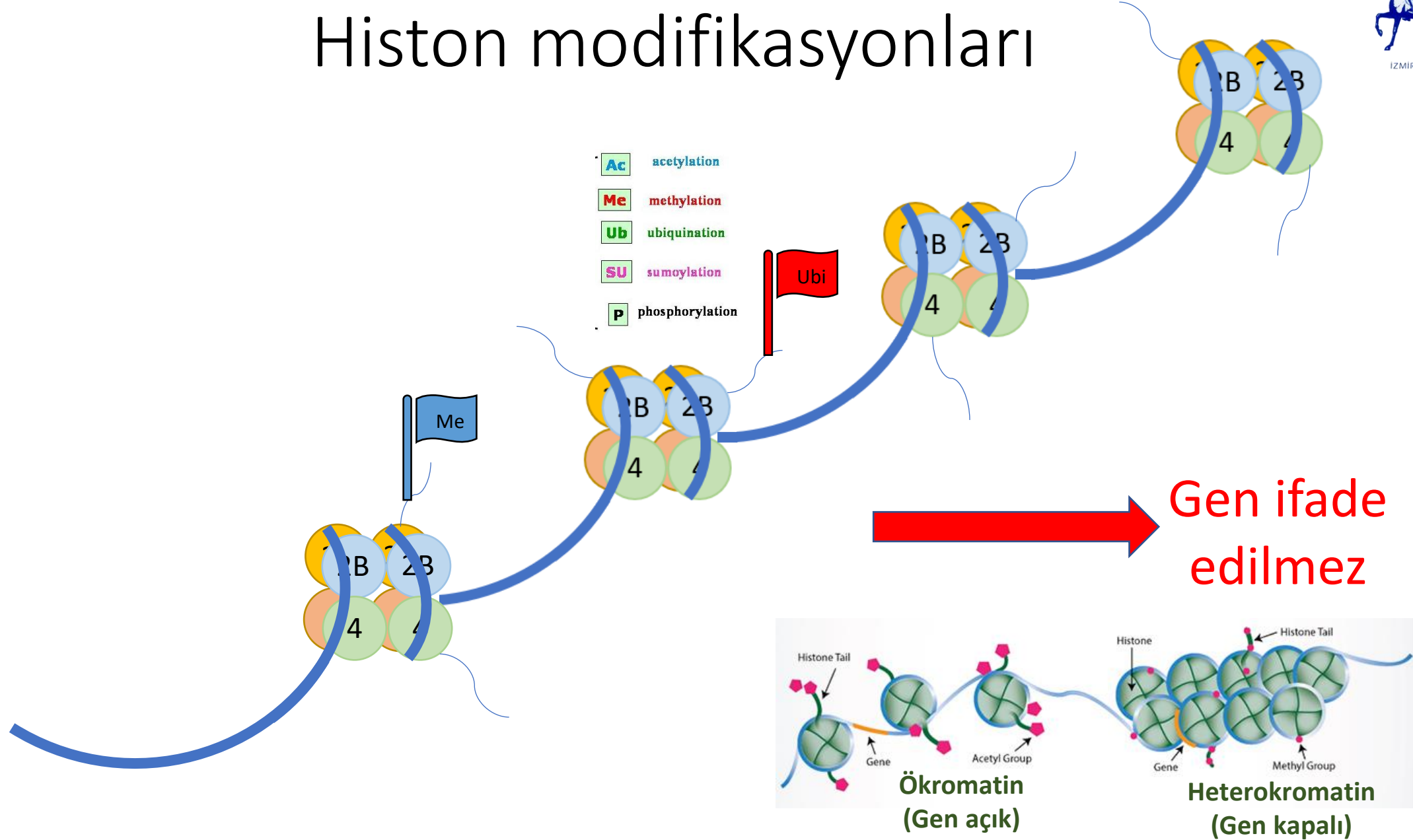
→ Hastalık



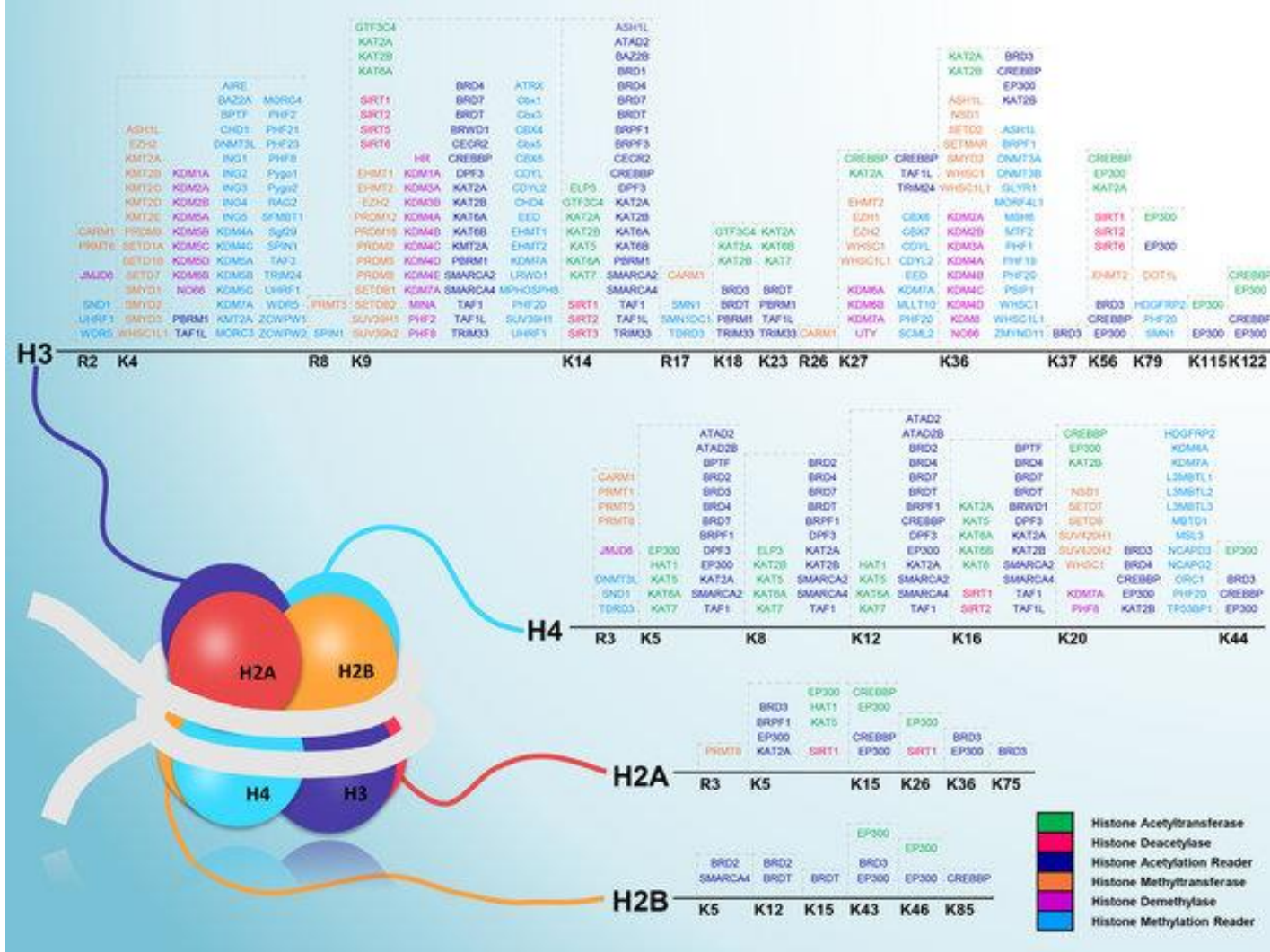
Histon modifikasyonları



Histon modifikasyonları



Histon modifikasyonları



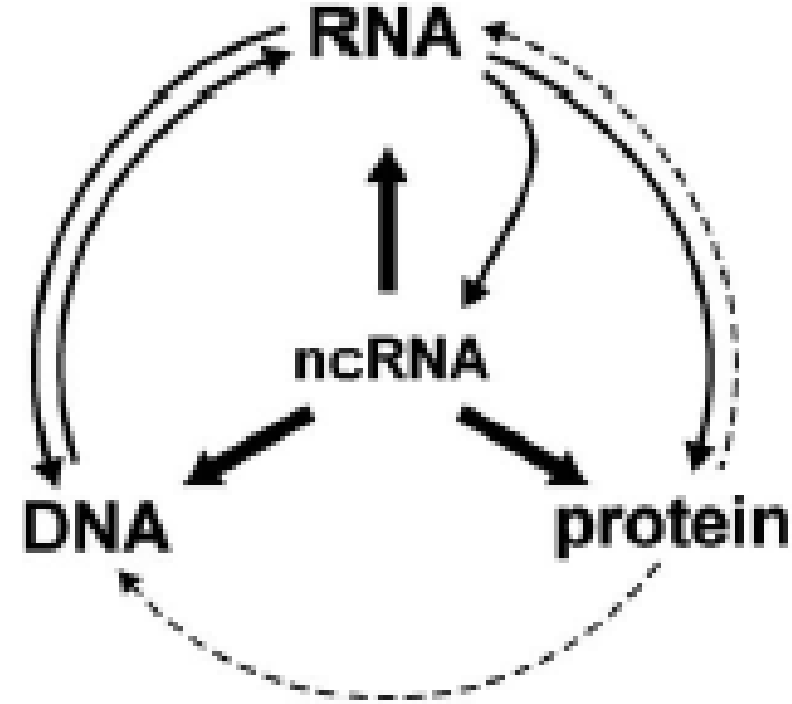
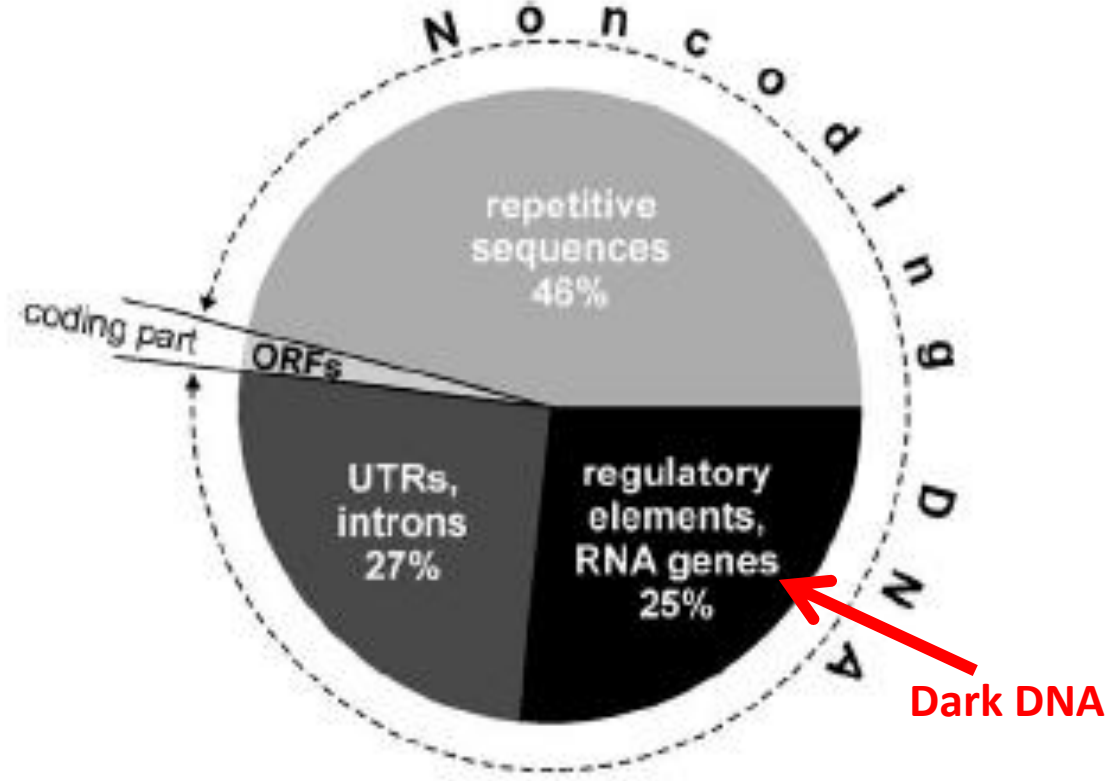
DNA'da
histon modifikasyonlarını
düzenleyen,
bölgeye spesifik 300 kadar
gen mevcut

KMT2D Kabuki tip 1
EHMT1 Kleefstra tip 1



Kodlamayan RNA'lar

gen ifadesinin kontrolünde
“yaşamın direksiyonu”



Genetik Bilgi Akışı
→

Regülatör Nükleik
Asit-Protein
Etkileşimleri
.....→

ncRNA lar
→

Epigenetik değişiklikler ve ilişkili nörolojik hastalıklar

DNA Metilasyonu	Histon modifikasyonları	Kodlamayan RNA'lar
Rett sendromu	Rubinstein Taybi sendromu	Miyotonik distrofi tip1 DMPK genindeki CTG tekrarları
Frajl X	Kabuki sendromu	Spinoserebellar ataksi tip8 ATXN8-OS genindeki CTGCAG tekrarları
Angelman sendromu	Kleefstra sendromu	Spinoserebellar ataksi tip10 ATXN10 genindeki ATTCT tekrarları
Prader-Willi sendromu	Sotos sendromu	Spinoserebellar ataksi tip31 BEAN1 genindeki TGGAA tekrarları
Huntington sendromu	Coffin Siris sendromu	Spinoserebellar ataksi tip36 NOP56 genindeki GGCCTG tekrarları

Alzheimer, Parkinson, ALS, OSB, Şizofreni, MS, kanser, vd...

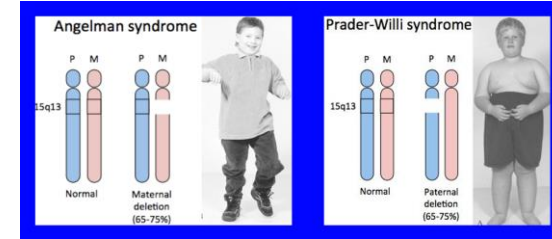
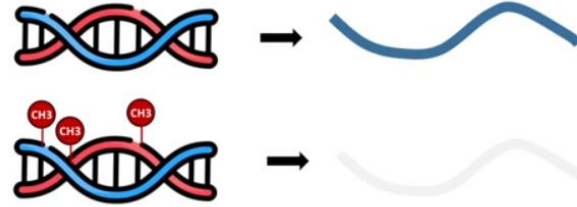
DNA Metilasyonu

DNA metilasyonunun biyolojik önemi

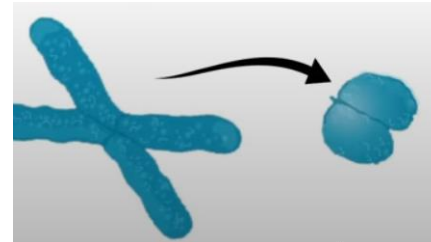
- Embriyonik gelişim



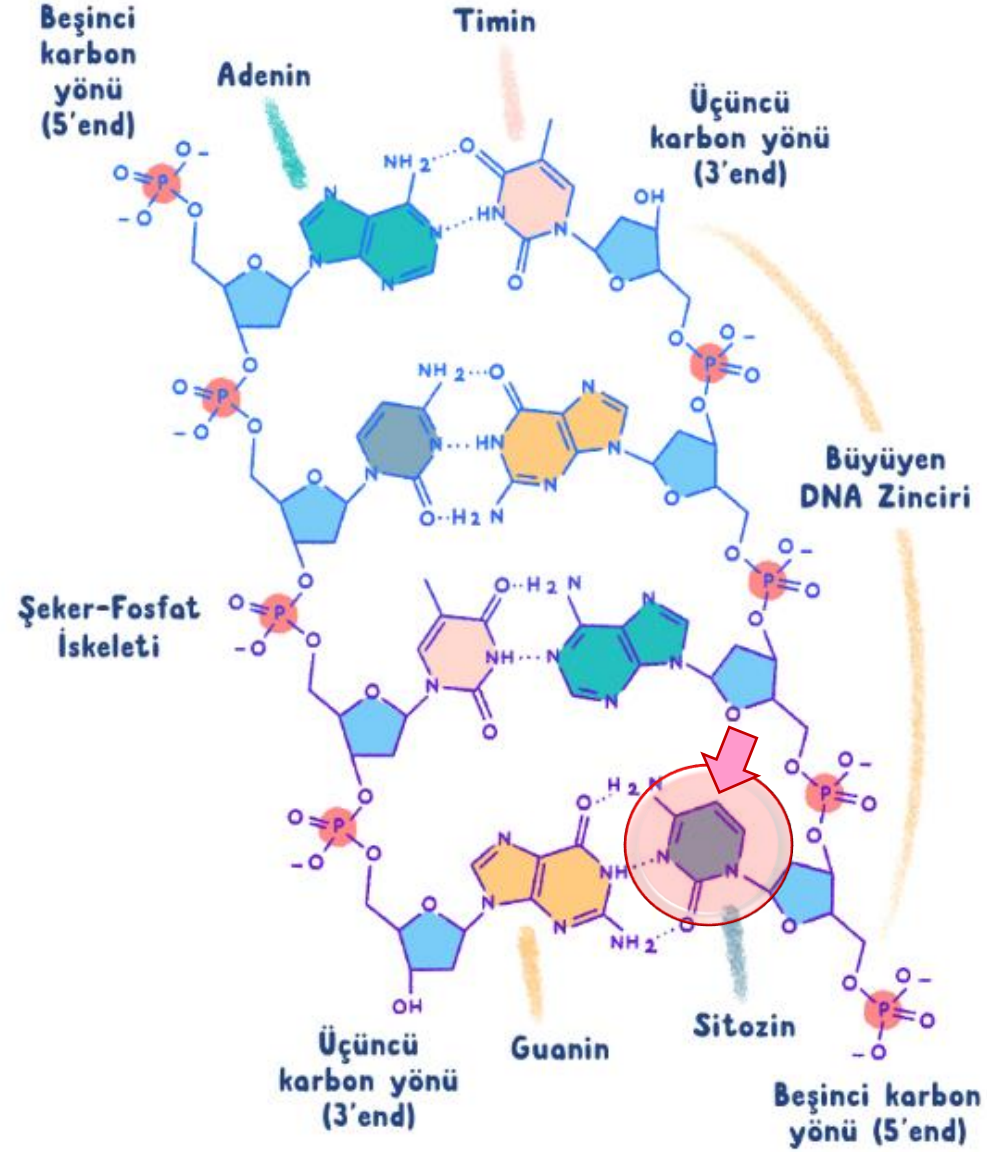
- Genomik imprinting



- X kromozom inaktivasyonu



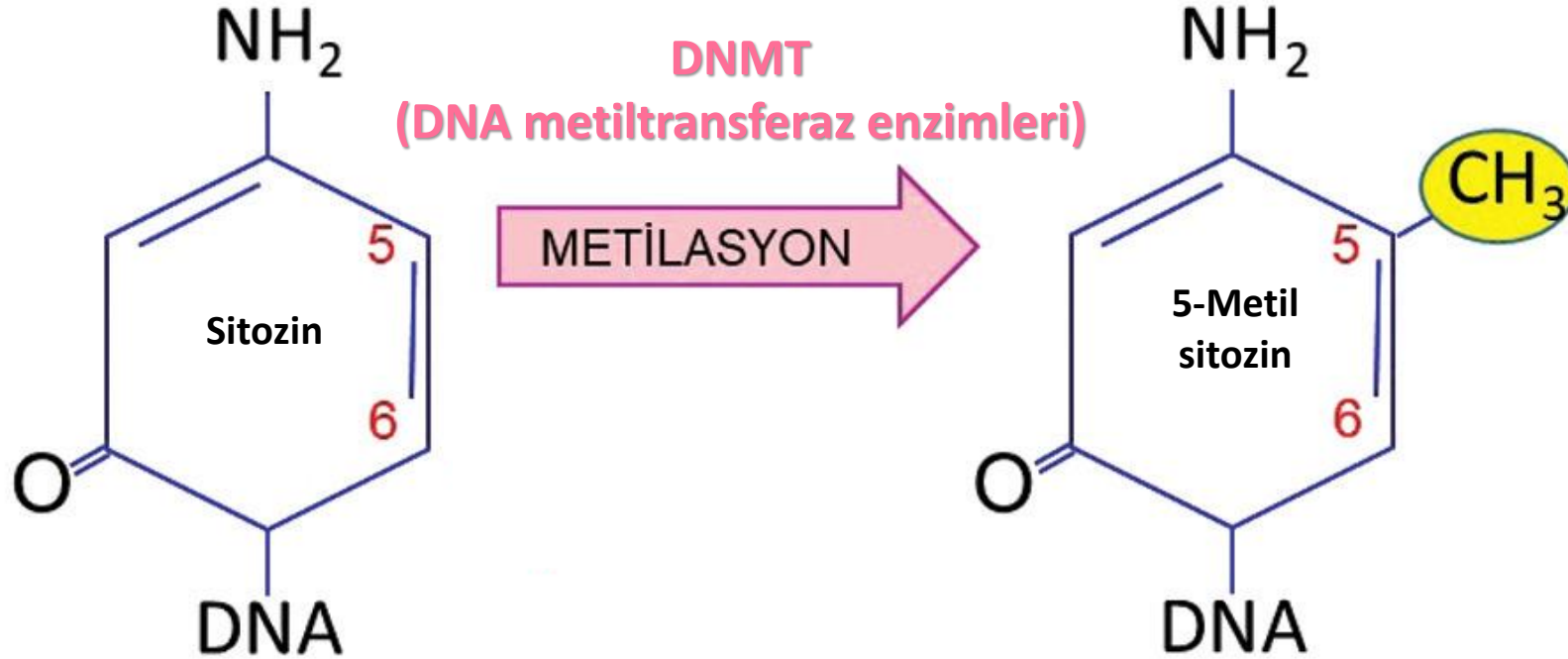
DNA Molekülü



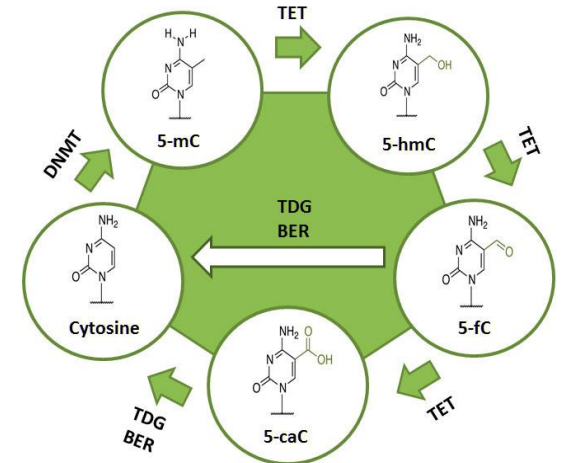
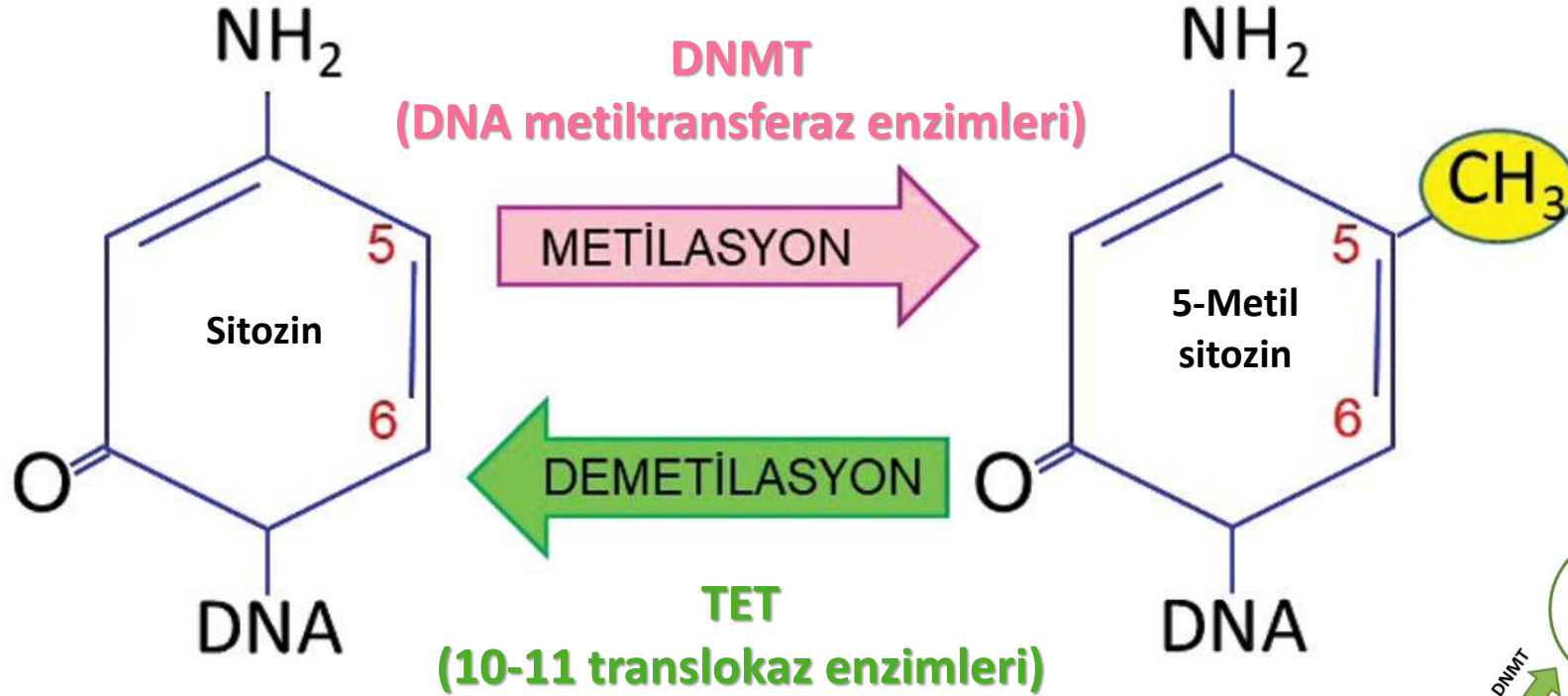
DNA metilasyonu nedir ?



DNA metilasyonu nedir ?



DNA metilasyonu nedir ?



DNA metilasyonunun etkisi?

Metilasyon



Kromatin kondansasyonu



Transkripsiyon faktörlerinin bağlanamaması



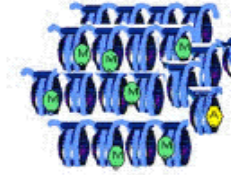
Genin ifadesi önlenmesi

Genin susması

İnaktif (kondanse) kromatin

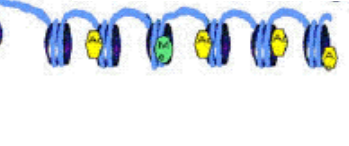
(Heterokromatin)

Gen kapalı



Aktif (kondanse olmayan) kromatin
(Ökromatin)

Gen açık



DNA metilasyonunun gerçekleştiği özel DNA alanları

CpG adaları

GGGCAGTGTGACCGGCAGCGGTCCTGGGAGGCGC
CCGGCGCGGTGGAGCAGCTCCCCTGCTCCGCA
GCCGTCACCGCCGCGCGTCGCCGCGCCCTGGCC
TCCCGCACTCGCGCACTCCTGTCGGCGGCCACC
GCCACCTCCACCTCGATGCGGTGCGGGCTGC
TGCGTGATGGGGCTGCGGAGCGGCGCCCTGCGG
CTCGCGGCGGCGCGCTGCTCGCGCTGAGGTGCGT
CGGTGCCCGGCCCCCGCGCCCCCGCGCGCGCGC
GGCTCCTGTTGACCCTGTCGCGCGTGGTCTGC
AGCGCGGCTGAGGTAAGGCGGCGGGGCTGGCCG
CGGTTGGCGCGCGGTGCGGGGTTGGGGAGGG
GGCCGCTTCGCGGGGAGGAGCGGCGGGGCCGG
GGTCCGGGCGGGGTCTGAGGGGA

AAGCCCTAGCCAGCCTCCAGCAAGTGGACATTGGT
CAGGTTTGGCAGGATTCTCCCTGAAGTGGACT
GAGAGCCACACCCTGGCCTGTCACCATACCCATCC
CCTATCCTTAGTGAAGCAAACTCCTTTGTTCCCTT
CTCCTTCTCCTAGTGACAGGAAATATTGTGATCCTA
AAGAATGAAAATAGCTTGTACCTCGTGGCCTCAG
GCCTCTTGACTTCAGGCGGTTCTGTTTAATCAAGT
GACATCTTCCGAGGCTCCCTGAATGTGGCAGATG
AAAGAGACTAGTTCAACCCTGACCTGAGGGGAAAG
CCTTTGTGAAGGGTCAGGAG

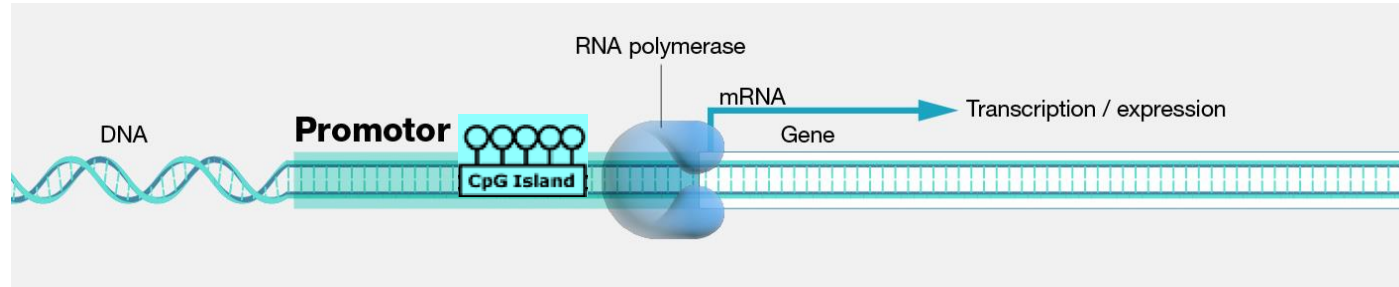
CpG adaları

- Sitozin-guanin (CG) dinukleotid yoğunluğunun fazla olduğu kısa DNA parçaları
- ~500-5000 baz
 - 'p' → C ve G bir fosfodiester bağıyla bağlı

```
GGGCAGTGTGACCGGCAGCGGTCCTGGGAGGCGC
CGCGCGCGGTGGAGCAGCTCCCGTCTCTCGCA
GCCGTCACCGCCGCGCGTCGCGCGCCCTGGCC
TCCCGCACTCGCGCACTCCTGTCGGCGGCCACC
GCCACCTCCACCTCGATGCGGTGCGGGCTGC
TGCGTGATGGGGCTGCGGAGCGGCGCCCTGCGG
CTCGCGGCGGCGCGCTGCTCGCGCTGAGGTGCGT
CGGTGCCCGGCCCCCGCGGCCCGCGCGCGCGC
GGCTCCTGTTGACCGGTCCGCGCGTGGGTCTGC
AGCGCGGCTGAGGTAAGGCGGCGGGGCTGGCCG
CGGTTGGCGCGCGGTGCGGGGTTGGGGAGGG
GGCCGCTTCGCGGGGAGGAGCGGC CGGGCCGG
GGTCCGGGCGGGGTCTGAGGGGA
AAGCCCTAGCCAGCCTCCAGCAAGTGGACATTGGT
CAGGTTTGGCAGGATTCTCCCTGAAGTGGACT
GAGAGCCACACCCTGGCCTGTCACCATACCCATCC
CCTATCCTTAGTGAAAGCAAACTCCTTTGTTCCCTT
CTCCTTCTCCTAGTGACAGGAAATATTGTGATCCTA
AAGAATGAAAATAGCTTGTACCTCGTGGCCTCAG
GCCTCTTGACTTCAGGCGGTTCTGTTTAATCAAGT
GACATCTTCCGAGGCTCCCTGAATGTGGCAGATG
AAAGAGACTAGTTCAACCCTGACCTGAGGGGAAAG
CCTTTGTGAAGGGTCAGGAG
```

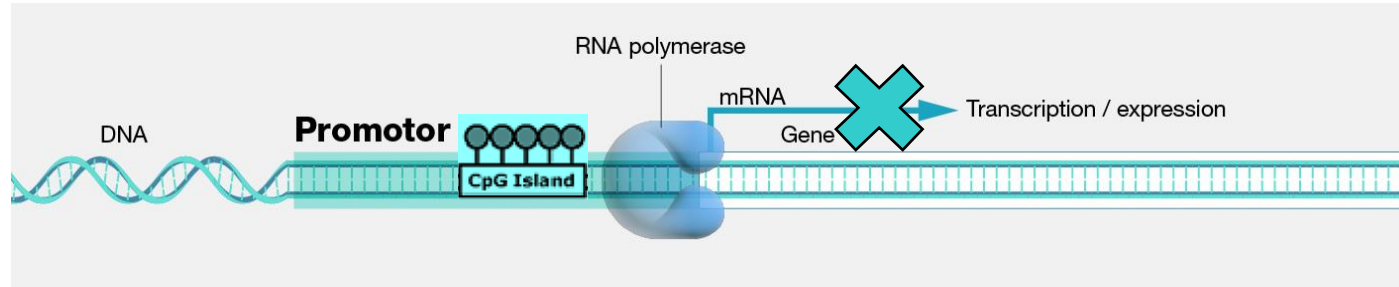
CpG adaları

- CpG adaları genlerin promotor bölgelerinde yoğun
- Promotor bölgelerine transkripsiyon faktörleri bağlanır ve gen ifade olur



CpG adaları

- CpG adalarındaki sitozinler metillenirse transkripsiyon faktörleri promotor bölgeye bağlanamaz
- Gen ifadesi durur



CpG adaları

“metilasyon” gen ifadesinin baskılanması

“demetilasyon” gen ifadesinin aktivasyonu



DNA metilasyonu ilişkili hastalıklar

Rett

Frajl-X

Angelman

Prader-Willi

MeCP2 defektleri ve ilişkili nörogelişimsel hastalıklar

Rett sendromu

Rett sendromu

- 6-18 aylığa kadar normal büyüme-gelişme sonrası gerilemenin başlaması
- Kazanılmış mikrosefali
- Amaçlı el hareketlerinin kaybı, stereotipik el hareketleri
- Ataksi, tremor
- Nöbetler
- Apne-hiperpne atakları
- Bilişsel gerilik, otistik belirtiler



Rett sendromu

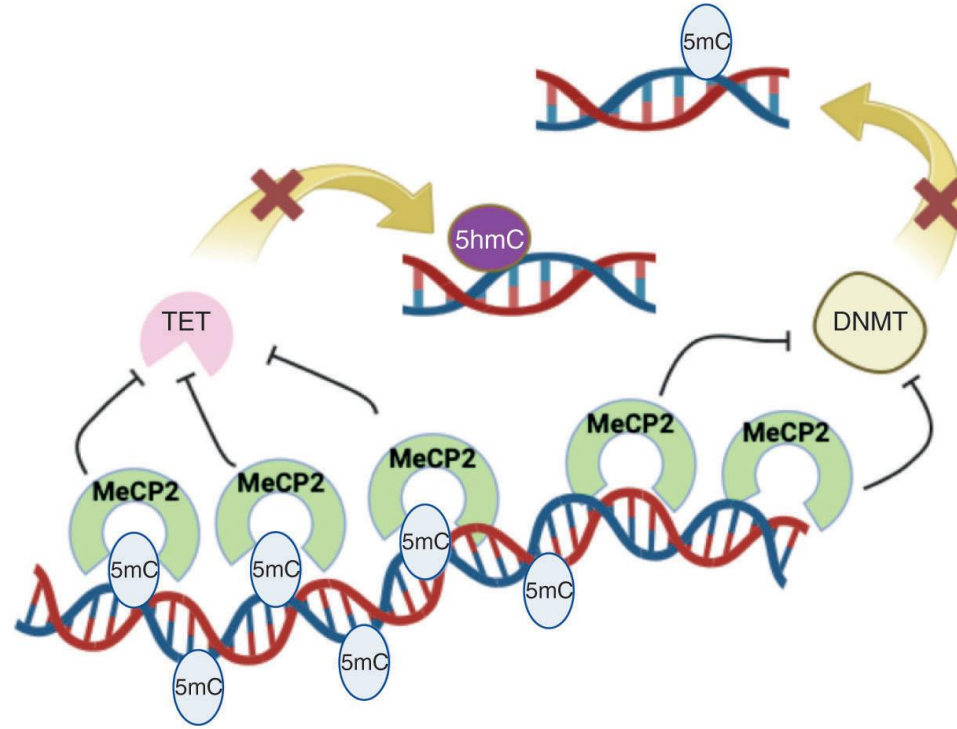
- 1 / 10.000-15.000 canlı kız doğum
- X'e bağlı baskın
- *MECP2* genindeki çoğunlukla işlev kaybı mutasyon
- MeCP2 → DNA'ya bağlanarak çok sayıda genin ifadesini epigenetik olarak düzenleyen bir protein



MeCP2

Nöronlarda hücresel yapı ve işlevin “bekçisi”

MeCP2 seviyesindeki
azalma ya da artışlar
nöronlar için
ciddi hasar verici



MeCP2'nin Etkilediği Önemli Genler

Nöronal Gelişim ve Fonksiyon Genleri

BDNF: (Brain-Derived Neurotrophic Factor) Nöronal sağkalım, farklılaşma ve plastisite

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

GRIN2A/GRIN2B: NMDA reseptör alt üniteleri, sinaptik plastisite

GRIA1/GRIA2: AMPA reseptör alt üniteleri

GABRB3: GABA-A reseptör alt ünitesi

Sinaptik Fonksiyon Genleri

GRID1: Glutamat reseptörü

NRXN1: Nöronal hücre adezyonu ve sinaptik fonksiyon

NLGN3: Sinaptik organizasyon

SYN1: Sinaptik vezikül proteini

VAMP4: Vezikül trafiği ve sinaptik transmisyon

Nörotransmitter Metabolizması

SLC6A4: Serotonin taşıyıcı

SLC1A1: Glutamat taşıyıcı

GAD1/GAD2: Glutamat dekarboksilaz, GABA sentezi

TH: Tirozin hidroksilaz, dopamin sentezi

İyonik Kanal ve Transmembran Proteinleri

SCN1A/SCN2A: Voltaj kapılı sodyum kanalları

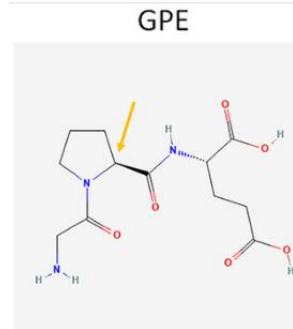
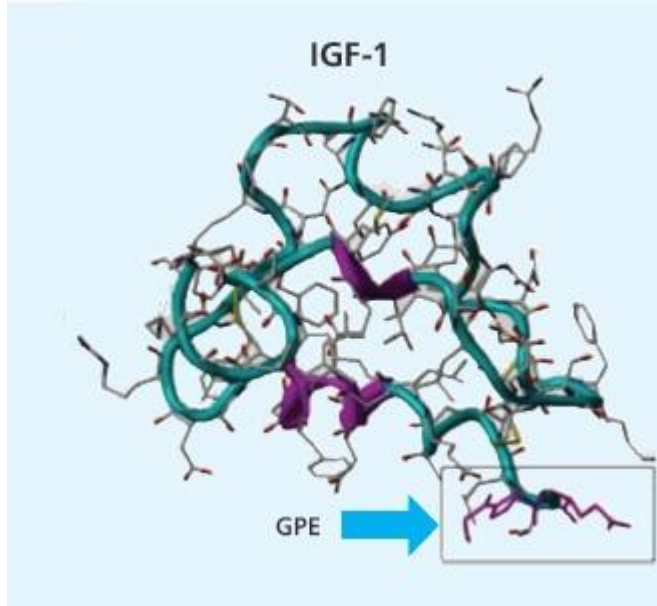
KCNQ2/KCNQ3: Potasyum kanalları

CACNA1C: Kalsiyum kanalı alt ünitesi

FXRD1: İyon transportu regülatörü

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 IGF-1

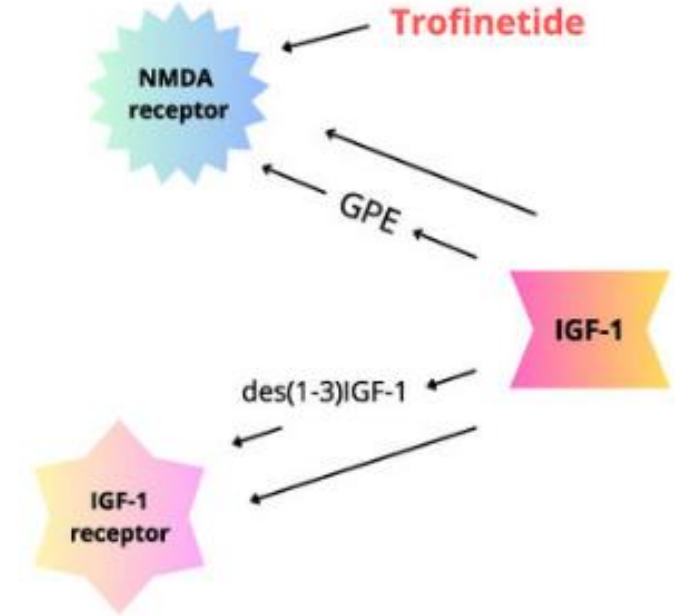
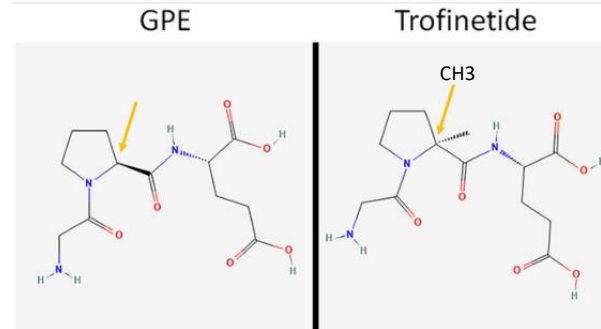
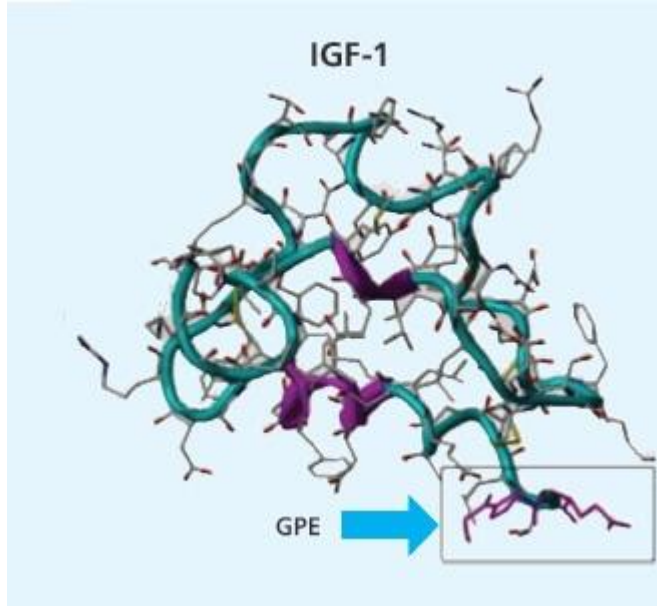
- *MECP2* mutasyonu → IGF-1 düzeyinde düşüş
- IGF-1 tedavisinin sinaptik fonksiyonlarda iyileşme



Trofinetide

(glisil-L-2-metilprolil-L-glutamik asit)

IGF-1'in N-terminalindeki GPE tripeptidinin sentetik analogu



Trofinetide

(glisil-L-2-metilprolil-L-glutamik asit)

- LAVENDER™ (NCT04181723)
 - Rett sendromlu kız çocukları ve yetişkin yaştaki kadınların tedavisinde Trofinetid çalışması
- El işlevleri, yürüme, sözlü iletişim, mizaç ve apne ataklarında iyileşmeler
- Mart 2023'te Rett sendromu tedavisi için 5-20 yaş için FDA tarafından onaylandı



Frajlil X

Normal X-chromosome



Normal *FMR1* gene

Fragile X-chromosome

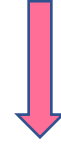


Mutated *FMR1* gene

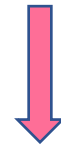
Gap

Frajlil-X

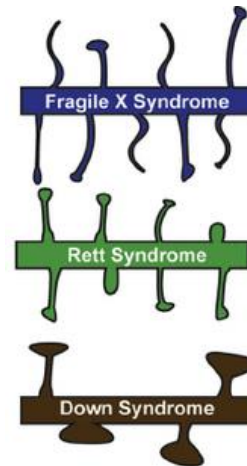
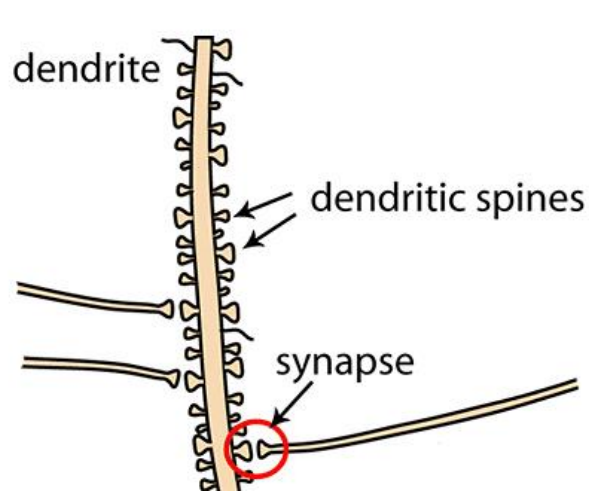
Fragile-X Mental Retardation-1 (*FMR1* geni)



FMR1 proteini

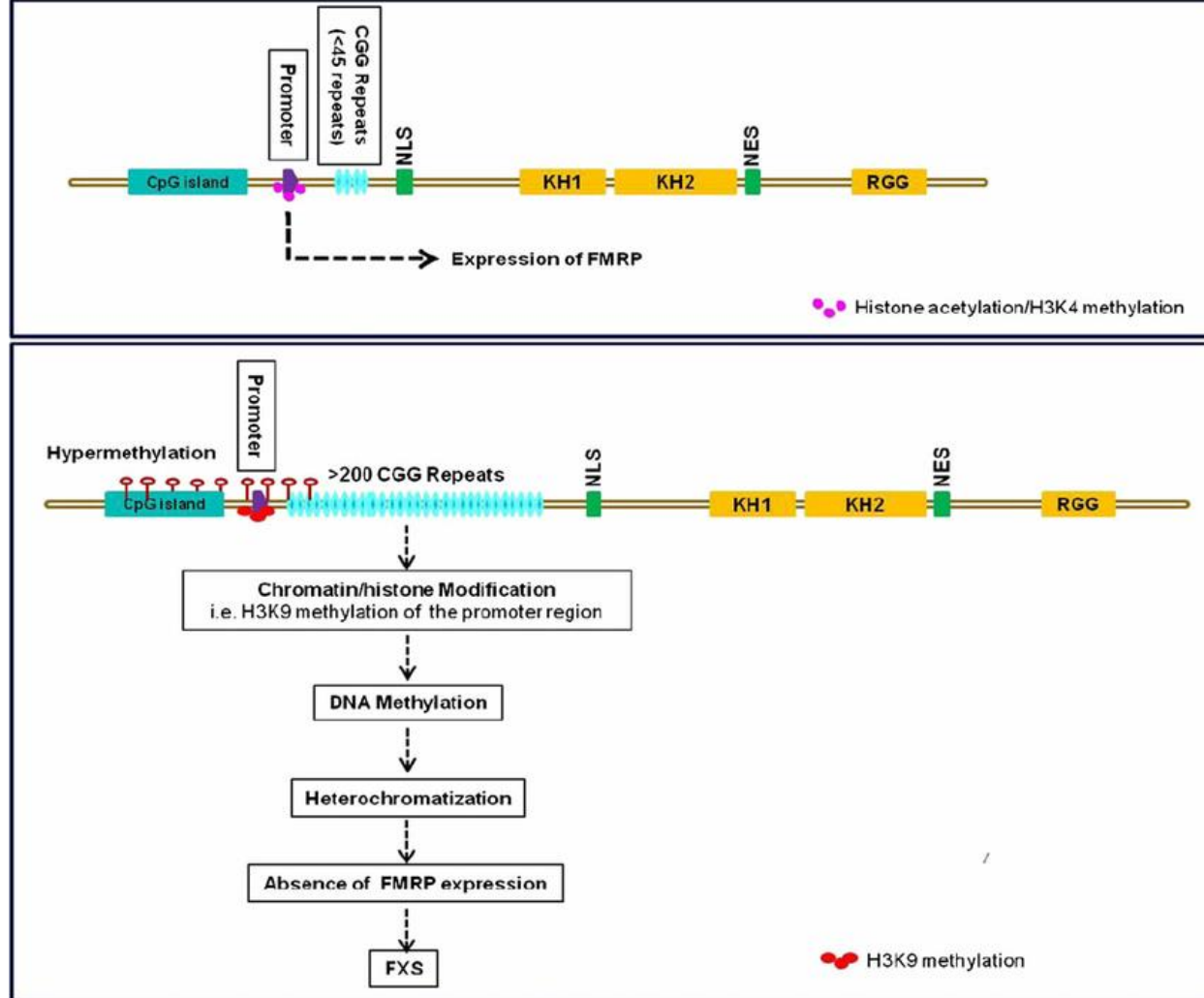


Sinaptik işlevlerde görevli mRNA ve proteinlerin düzenlenmesi



Sinaptopati

Frajl-X



FMR1 genindeki CGG tekrarlarının
sayıca artması



promotor bölge metilasyonu



FMR1 protein ifadesinin baskılanması



Frajl X fenotipi

Frajl-X Tedavisi

FMR1 geninin CRISPR-Cas9 ile demetilasyonu

Angelman sendromu tedavisi

UBE3A Gen Ekspresyonu Aktivasyonu

- **Antisens Oligonükleotid (ASO)**
 - Susmuş olan paternal UBE3A geninin ekspresyonunu aktive etme
 - GTX-102 klinik denemelerde test edilmekte
 - Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of GTX-102 in Pediatric Subjects With Angelman Syndrome

Sonuç olarak

Epigenetik

- Genlerin bir “üst seviyesinde” etki eden düzenleyici faktörler ve bunların ilişkiler bütünü
- Epigenetik işaretler çevresel şartlara göre gerektiği yere, gerektiği kadar, gerektiği sürece konup, sonra kaldırılabilir
- Uzun ve kısa süreli çeşitli epigenetik mekanizmaların beraber ve koordinasyon içinde çalışmasıyla hangi genom bölgesinin ne zaman, nerede, ne kadar ve ne süreyle açık kalacağı belirlenir
- Mekanizmalarının anlaşılması ile bireyselleştirilmiş tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır