

Spremembe v metilaciji DNK pri periodičnem vročinskem sindromu z aftami, tonzilitisom in adenitisom

PIK3AP1 and SPON2 genes are differentially methylated in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome

Ema Lovšin, Jernej Kovač, Tine
Tesovnik, Nataša Toplak, Daša Perko,
Tomaž Rozmarič, Maruša Debeljak,
Tadej Avčin

Uvod

Periodični vročinski sindrom z aftami, tonzilitisom in adenitisom (angl. *periodic fever with aphthous pharyngitis and adenitis*, PFAPA) je avtoinflamatorna bolezen in velja za najpogostejši periodični vročinski sindrom v pediatrični populaciji. Večina sorodnih periodičnih vročinskih bolezni je genetsko pojasnenih, PFAPA pa še ostaja vzročno nepojasnjena. Klinična podobnost in pogostejše pojavljanje sindroma v nekaterih družinah kažeta na možno genetsko nagnjenost k bolezni. Genetske raziskave pri PFAPA do sedaj še niso odkrile vzročnih bolezenskih sprememb. Enotne so si, da geni povezani z avtoinflamacijo sicer prispevajo k razvoju bolezni, vendar PFAPA ni posledica sprememb v enem genu, niti ni bolezen, pri kateri gre za jasno povezavo s spremembami v avtoinflamatornih genih.

Metode

V raziskavo smo vključili 75 otrok s sindromom PFAPA, ki so bili obravnavani na Kliničnem oddelku za alergologijo,

revmatologijo in klinično imunologijo na Pediatrični kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Na DNK, izolirani iz periferne krvi, smo z metodo MeDIP in MBD primerjali vzorce metilacije DNK pri zdravih otrocih primerljive starosti. Dve identificirani regiji smo dodatno analizirali še z metodo MSRE-qPCR.

Rezultati

Pri otrocih s sindromom PFAPA smo identificirali 24 različno metiliranih regij, izmed katerih jih je 10 v bližini ali znotraj genov, ki sodelujejo v vnetno-imunskih procesih. Med različno metiliranimi regijami sicer ni statistično značilne obogatitve za določen biološki proces ali molekularno funkcijo in nobeden izmed identificiranih genov ni povezan z razvojem monogenetskih avtoinflamatornih bolezni.

Zaključek

Vpliv spremenjene metilacije DNK na sindrom PFAPA ostaja zaenkrat še nepojasnen, rezultati kažejo da bi bil

lahko posledica spremenjenih vzorcev metilacije, povzročenih z okoljskimi vplivi. Ugotovljene razlike med bolniki s sindromom PFAPA in zdravimi otroci opozarjajo na novo in še neznano vlogo metilacije DNK pri razvoju sindroma PFAPA in tudi drugih kompleksnih in še nepojasnjenih imunskih bolezni.

Ključne besede: PFAPA, metilacija DNK, vzorci metilacije, genetika, avtoinflamatorna bolezen

dr. Ema Lovšin, univ. dipl. bioteh.
Klinični inštitut za specialno
laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, Slovenija
ema.lovsin@kclj.si

doc. dr. Jernej Kovač, univ. dipl. biokem.
Klinični inštitut za specialno
laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, Slovenija

dr. Tine Tesovnik, univ. dipl. biokem.

Klinični inštitut za specialno
laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, Slovenija

izr. prof. dr. Nataša Toplak, dr. med.

Klinični oddelek za otroško alergologijo,
revmatologijo in klinično imunologijo,
Pediatrična klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Bohoričeva
20, 1000 Ljubljana, Slovenija; Katedra
za pediatrijo, Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

dr. Daša Perko, univ. dipl. bioteh.

Klinični inštitut za specialno
laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, Slovenija

Tomaž Rozmarič, univ. dipl. biokem.

Oddelek za pediatrijo in adolescentno
medicino, Medicinska fakulteta
Univerze na Dunaju
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Dunaj,
Avstrija

**doc. dr. Maruša Debeljak, univ. dipl.
biol., spec. lab. med. gen.**

Klinični inštitut za specialno
laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana
Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana, Slovenija

prof. dr. Tadej Avčin, dr. med.

Klinični oddelek za otroško alergologijo,
revmatologijo in klinično imunologijo,
Pediatrična klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Bohoričeva
20, 1000 Ljubljana, Slovenija; Katedra
za pediatrijo, Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija