



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Imprinting I I



Lezione 17



Come e quando?

☺ L'imprinting è una forma di regolazione genica, che si esprime attraverso meccanismi epigenetici che si attuano nel corso dello sviluppo e della vita dell'organismo.



Come e quando i genomi parentali vengono "marcati" per consentire ai meccanismi di regolazione di selezionare i diversi alleli?



Bisogna ricordare che gli attori di questa azione sono 2:

Il locus su cui l'imprinting agisce

Il locus che ha questa capacità





Come e quando?



2 Non e ' un cambiamento permanente del DNA

2 Deve essere abolito prima di trasmettere il genoma

2 Deve essere ripristinato coerentemente al sesso dell 'individuo che trasmette

2 Su questa nuova "etichettatura " agiscono i meccanismi di regolazione genica secondo i pattern previsti per cellule, tessuti.....





Prader-Willi/Angelman



sono dei modelli, non ci interessa la malattia in quanto tale



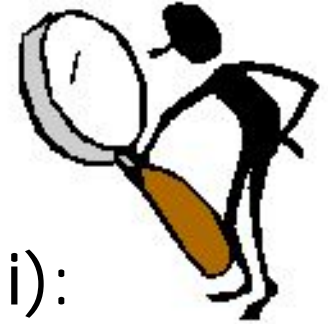
Sindromi neurologiche distinte. Mappano in 15q11 - 13 e sono sottoposte ad imprinting differenziale

* PWS: ritardo mentale, ipotonia, obesità, ipogonadismo maschile. 1:15.000

* AS: ritardo mentale, alterazioni del linguaggio, ritardo di crescita, iperattività, ilarità, inappropriata. 1:15.000



Eziologia PW S/AS



Queste sindromi hanno eziologia variabile

- * **DELEZIONI** (anche citogeneticamente evidenti):
circa il 75% in entrambe.
- * **DISOMIA UNIPARENTALE**: circa il 20% PW S,
meno del 3% in AS.
- * **MUTAZIONI PUNTI FORMI**: non riscontrate in PW S.
circa il 15% in AS (UBE3A).
- * **ERRORI DI IMPRINTING**: circa 2% in PW S, 15%
AS. Entrambi i cromosomi hanno lo stesso pattern di
metilazione pur derivando da entrambi i genitori.



Eziologia citogenetica



- * DELEZIONI (anche citogeneticamente evidenti): circa il 75% in entrambe.
- * DISOMIA UNIPARENTALE: circa il 20% PWS, meno del 3% in AS.

☹ PWS : delezioni sul cromosoma paterno e disomia materna

☹ AS : delezioni sul cromosoma materno e disomia paterna

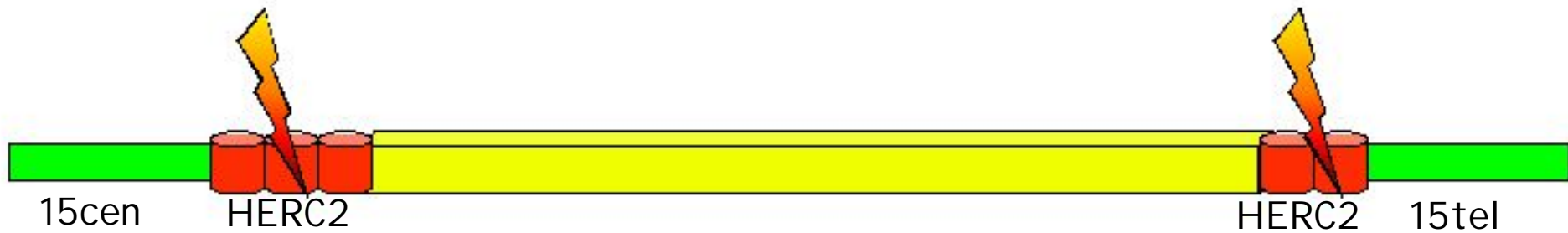
💣 La delezione piu ' frequente in entrambi coinvolge 4Mb



Delezione: dove?



* La delezione piu ' frequente in entrambe coinvolge le stesse 4Mb



💣 Rarissime famiglie presentano ricorrenza di AS senza delezione visibile.

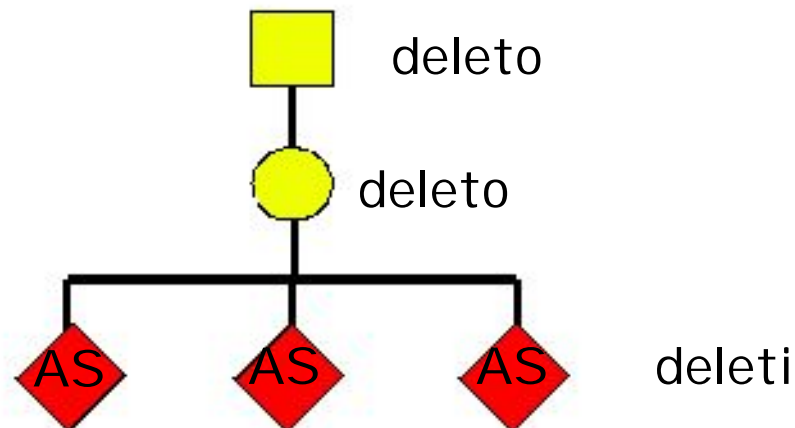


Angelman non deleti



- Rarissime famiglie presentano ricorrenza di AS senza delezione visibile.

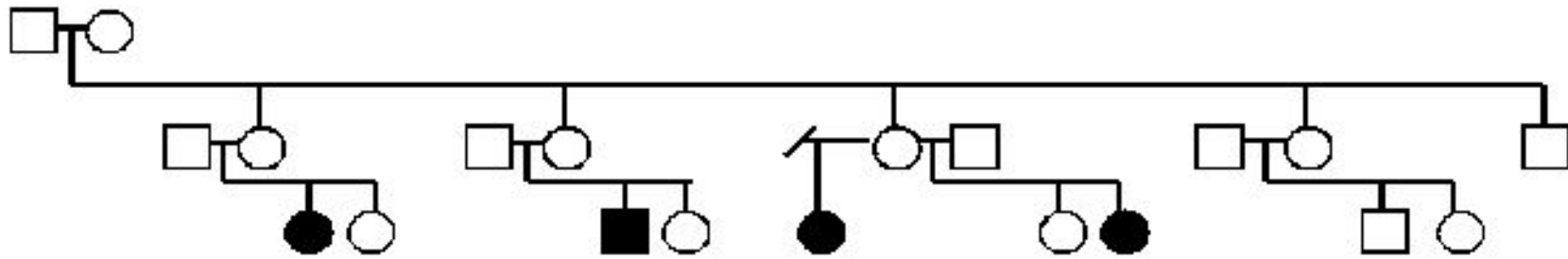
😊 Una di queste ha permesso di chiarire che i due locus PWS/AS sono diversi e di definire la regione minima di AS





Angelman familiare

Nel 1992 viene riportata un'altra famiglia AS in cui viene documentata l'assenza di delezioni anche nella regione minima e che porta ad escludere la presenza di mutazioni puntiformi recessive nell'eziologia di AS.



D15S13

$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{B}$
---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

GABRB3(CA)-2:

$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{C}$	$\frac{A}{C}$	$\frac{B}{C}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{C}{C}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{C}$
---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

GABRA5(CA)-1:

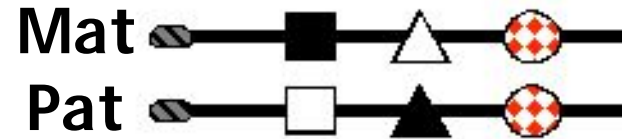
$\frac{D}{G}$	$\frac{C}{E}$	$\frac{A}{E}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{A}{E}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{C}{D}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{C}{D}$	$\frac{D}{G}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{B}{F}$	$\frac{B}{E}$	$\frac{D}{F}$	$\frac{C}{D}$	$\frac{C}{G}$	$\frac{C}{C}$	$\frac{D}{G}$	$\frac{D}{E}$
---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------



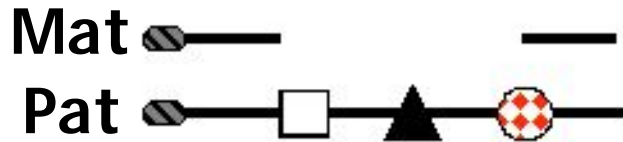
I ipotesi di organizzazione della regione



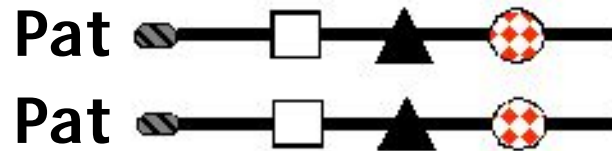
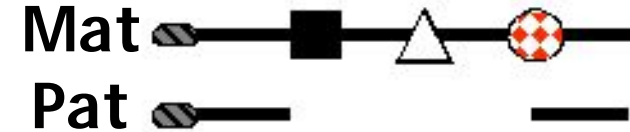
Angelman



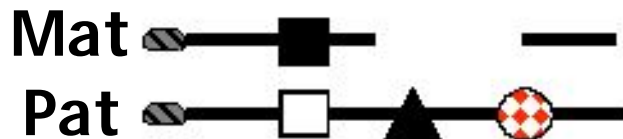
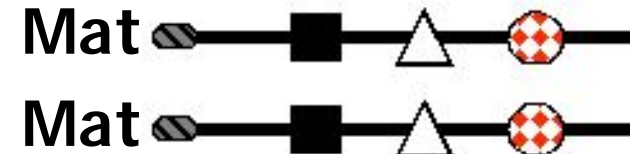
Prader-Willi



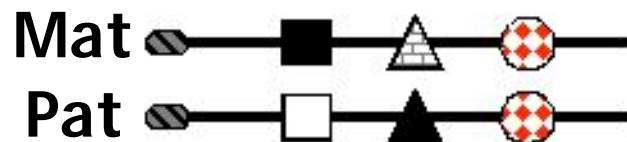
DELEZIONE



DISOMIA UNIPARENTALE



DELEZIONE SUBMICROSCOPICA



MUTAZIONE



Caratterizzazione molecolare



📖 1996 La caratterizzazione molecolare delle mutazioni nella regione PWS/AS permette di chiarire l'organizzazione del centro di imprinting (IC) e di proporre un modello.



SRNP: Small Nuclear ribonuclear Protein N: e' espresso solo dal cromosoma paterno, composto da 10 esoni.

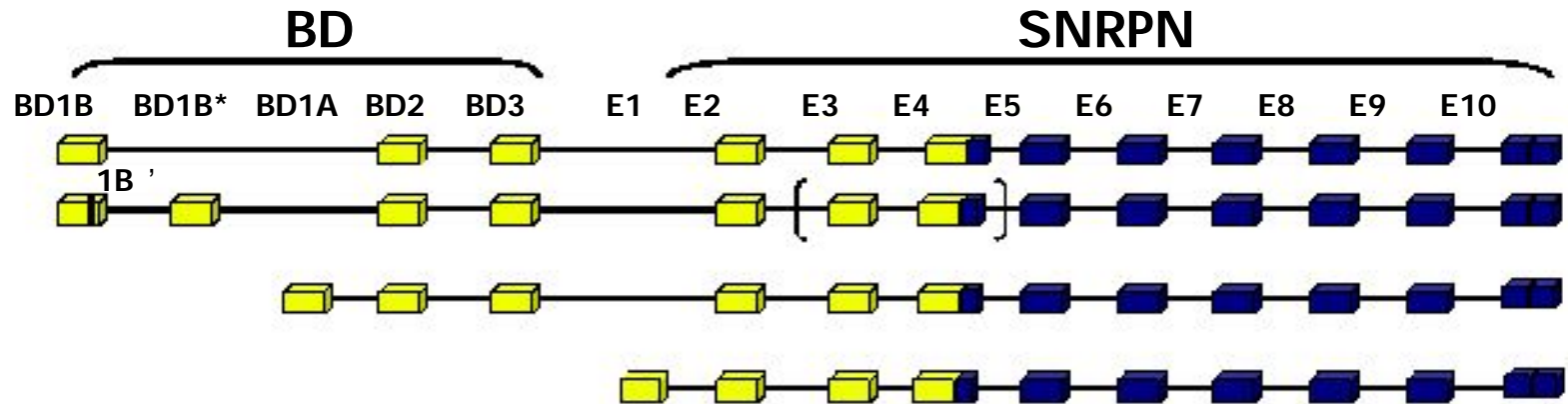
📖 Ricapitoliamo: l'imprinting implica l'acquisizione di segnali specifici della linea germinale, inducendo attività differenziale degli alleli parentali. Errori nella linea germinale impedirebbero l'acquisizione dell'epigenotipo corretto.



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

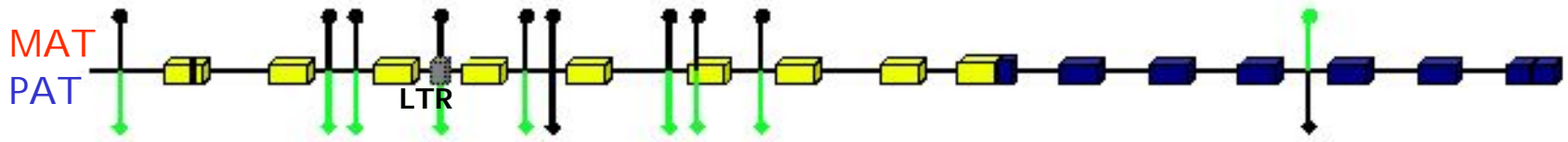
Struttura della regione

struttura
dei
trascritti



livello metilazione : Metilati Non metilati

struttura
genomica



Delezioni



Mutazioni a livello dell'esone1 impedirebbero se ereditate attraverso il padre il passaggio da mat>pat

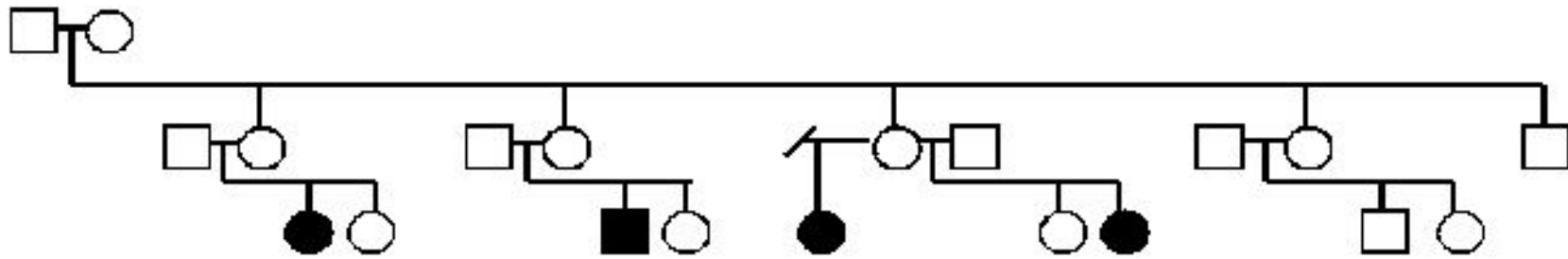
Mutazioni a livello di BD se ereditate attraverso madre impedirebbero il passaggio da pat>mat

By NA



Angelman familiare

Nel 1992 viene riportata un'altra famiglia AS in cui viene documentata l'assenza di delezioni anche nella regione minima e che porta ad escludere la presenza di mutazioni puntiformi recessive nell'eziologia di AS.



D15S13

$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{A}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{A}{B}$
---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

GABRB3(CA)-2:

$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{C}$	$\frac{A}{C}$	$\frac{B}{C}$	$\frac{A}{B}$	$\frac{C}{C}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{B}$	$\frac{B}{C}$
---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

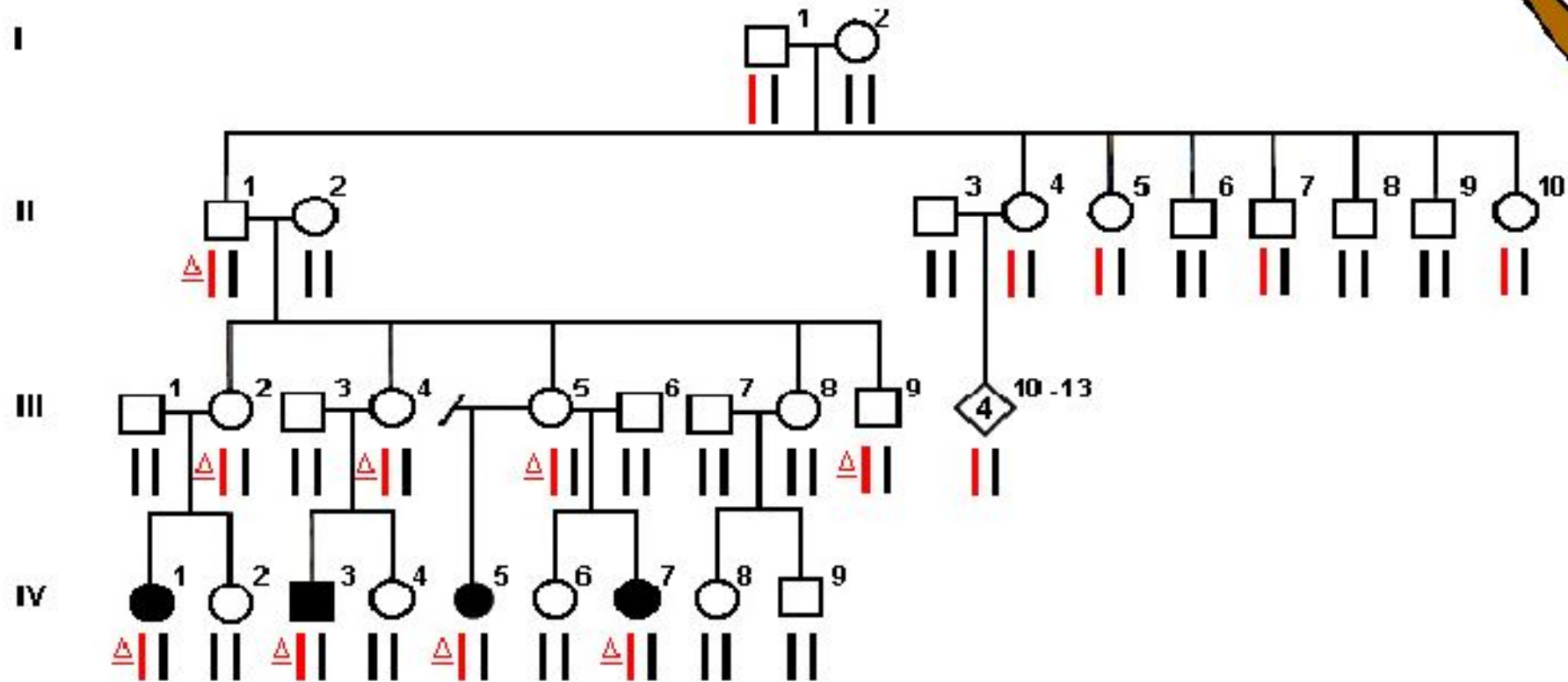
GABRA5(CA)-1:

$\frac{D}{G}$	$\frac{C}{E}$	$\frac{A}{E}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{A}{E}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{C}{D}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{C}{D}$	$\frac{D}{G}$	$\frac{D}{E}$	$\frac{B}{F}$	$\frac{B}{E}$	$\frac{D}{F}$	$\frac{C}{D}$	$\frac{C}{G}$	$\frac{C}{C}$	$\frac{D}{G}$	$\frac{D}{E}$
---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Perche' PWS/AS salta le generazioni



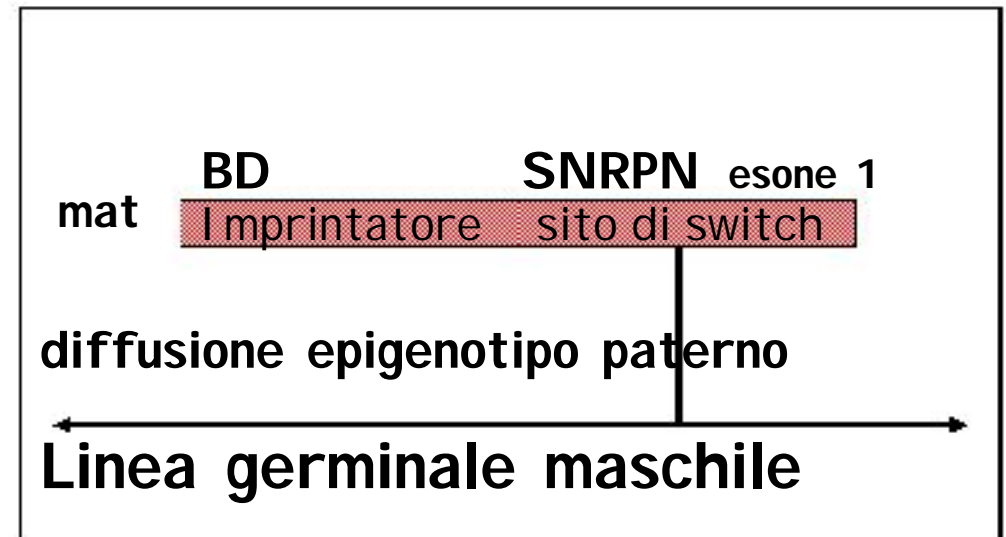
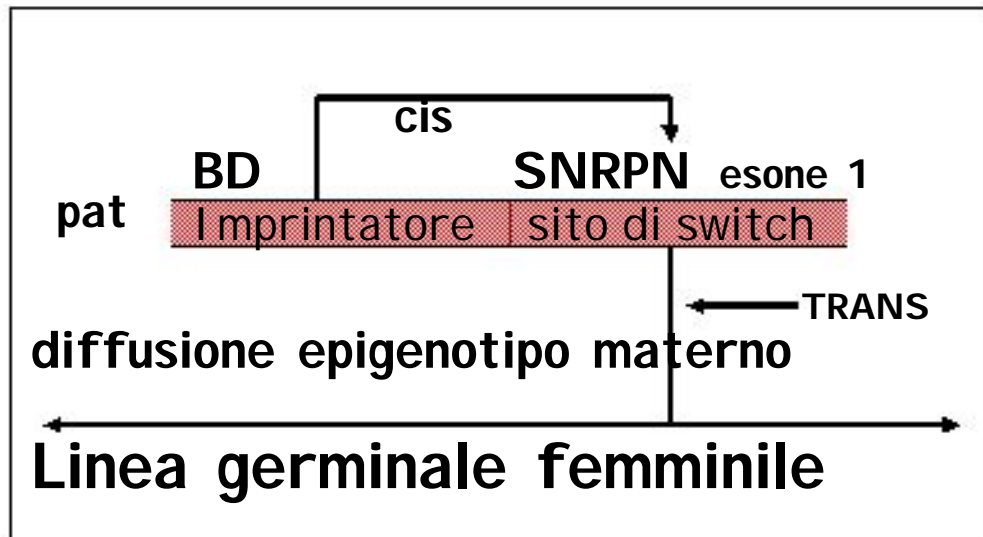


I ipotesi di funzionamento

Mutazioni a livello dell'esone 1 impedirebbero se ereditate attraverso il padre il passaggio da mat>pat

Mutazioni a livello di BD se ereditate attraverso madre impedirebbero il passaggio da pat>mat

💣 Si sta studiando il secondo attore: la domanda non è come un epigenotipo controlli i geni, ma come si instauri



☹ non corretta non spiega alcune osservazioni nel topo



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Nel topo...



● Nel topo *Srnpn* e ' biallelico nelle linee germinali

Esone 1 potrebbe cancellare il preesistente

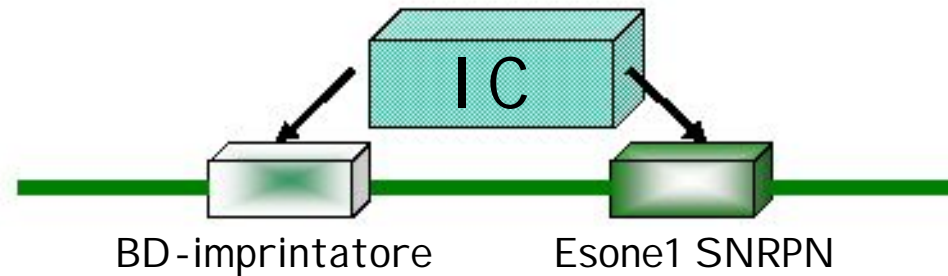
BD necessario nella linea XX per acquisire l'epigenotipo mat.

BD inattivo nella linea XY per acquisire l'epigenotipo pat.

😊 Modello corretto:

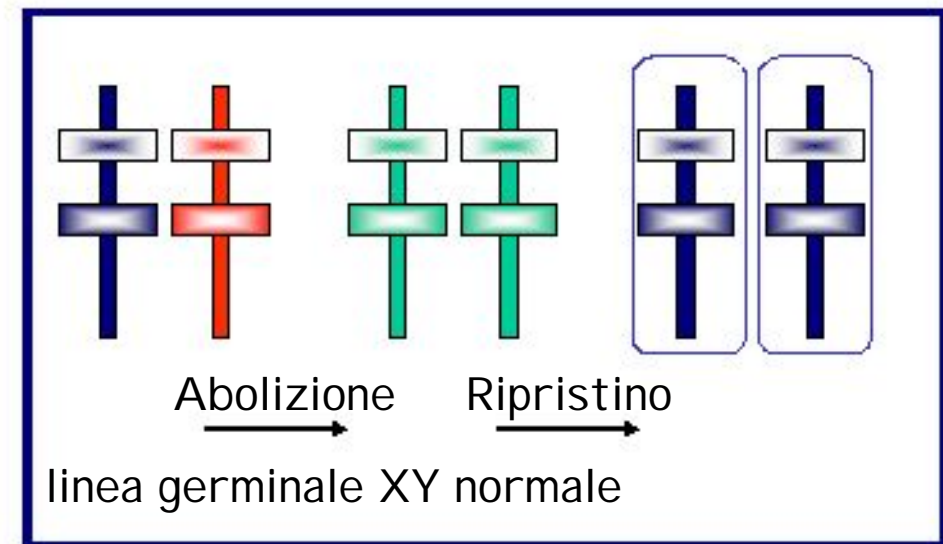
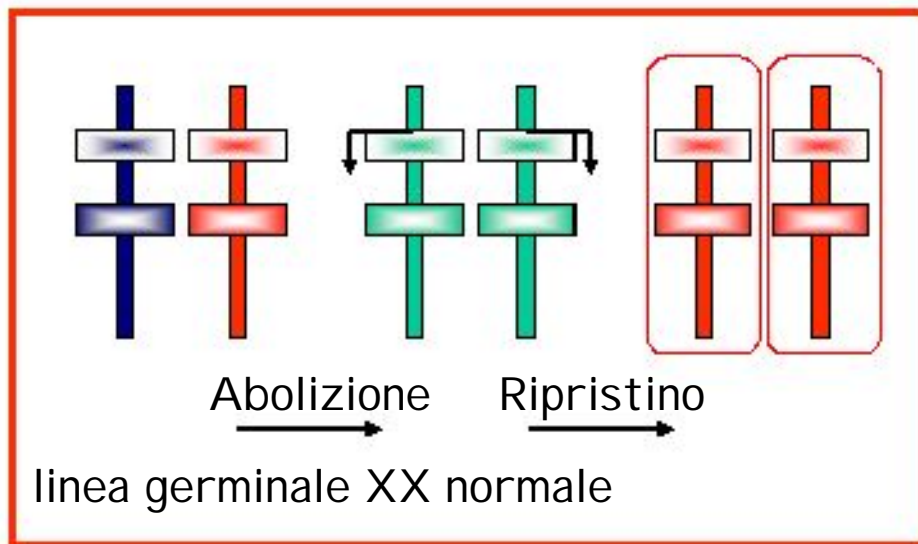


Modello



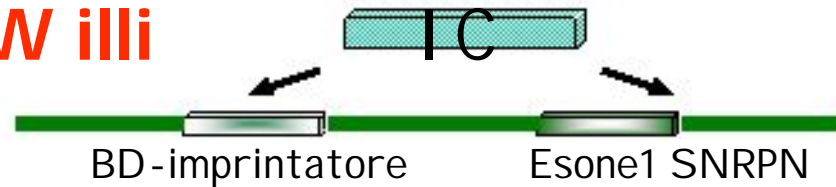
Tre passaggi sono necessari:

- * Abolizione : l' 'esone1 e ' richiesto in entrambe le linee germinali
- * Ripristino: BD attivo e ' richiesto in cis per l' 'epigenotipo materno
- * Ripristino: BD inattivo e ' richiesto per l' 'epigenotipo paterno



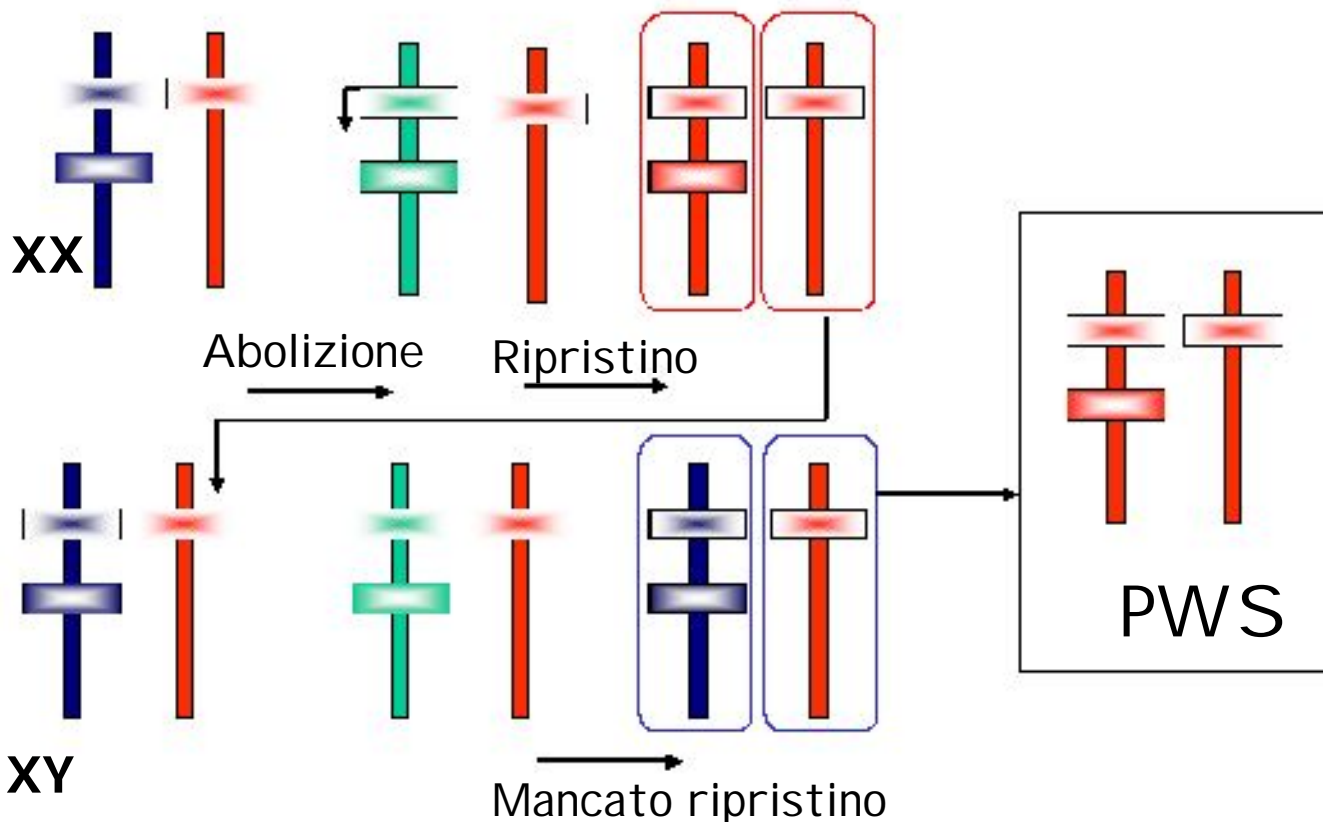


Famiglia Prader-Willi



Tre passaggi sono necessari:

- * Abolizione: l'esone1 è richiesto in entrambe le linee germinali
- * Ripristino: BD attivo è richiesto in cis per l'epigenotipo materno
- * Ripristino: BD inattivo è richiesto per l'epigenotipo paterno



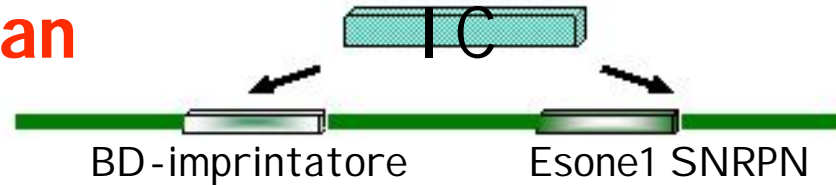
Le mutazioni dell'esone1 non cancellano l'imprinting sia in XX che in XY

In XX è irrilevante dal momento che comunque hanno epigenotipo mat

In XY saranno incapaci di convertire

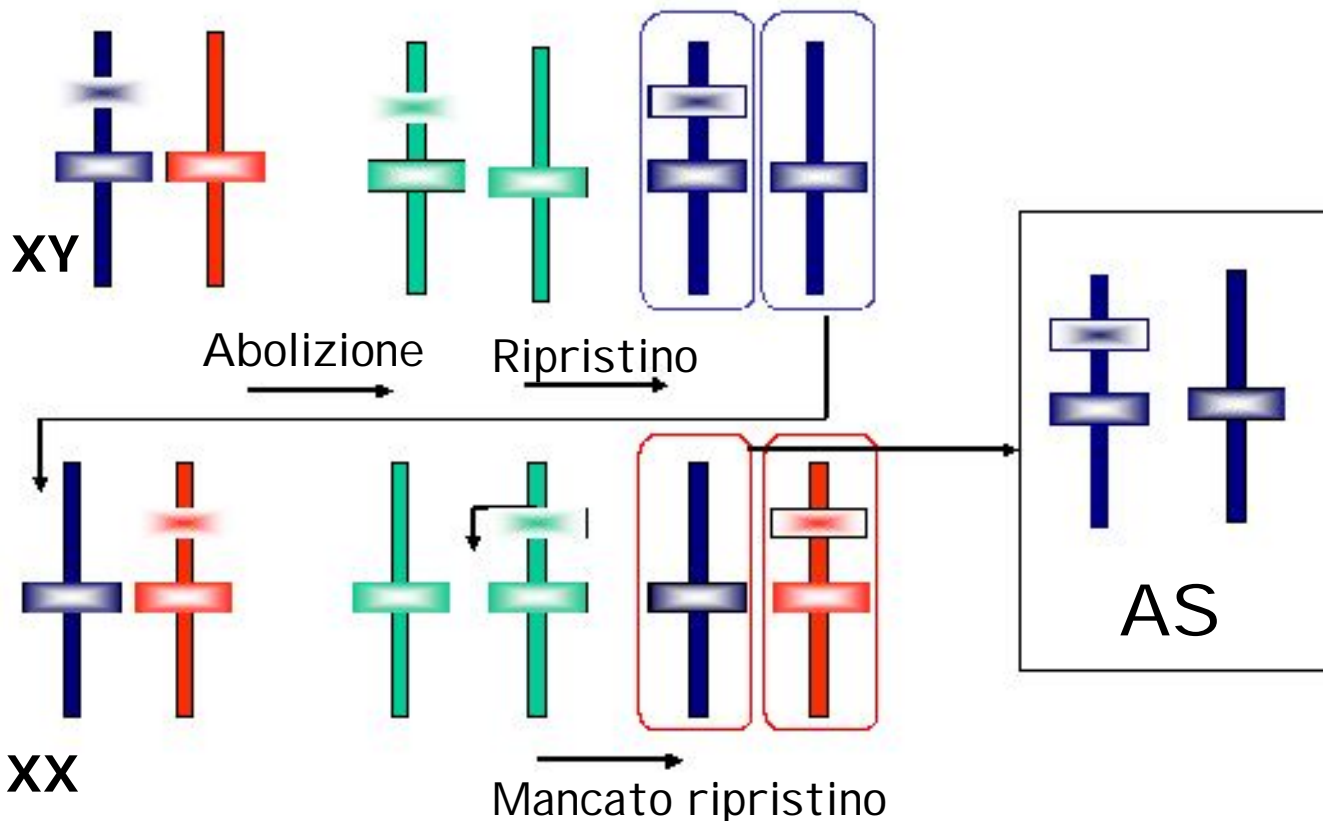


Famiglia Angelman



Tre passaggi sono necessari:

- * Abolizione: l'esone1 è richiesto in entrambe le linee germinali
- * Ripristino: BD attivo è richiesto in cis per l'epigenotipo materno
- * Ripristino: BD inattivo è richiesto per l'epigenotipo paterno



L'esone1 cancella l'imprinting sia in XX che in XY

BD mutato non ripristina, ma in XY è irrilevante perché l'epigenotipo è corretto

In XX saranno incapaci di instaurare l'epigenotipo materno



ALTRI LOCI "IMPRINTED"



* CROMOSOMA 6 in 6q24 (diabete mellito neonatale transitorio)

* CROMOSOMA 7 IN 7q (Russell-Silver Syndrome RSS)

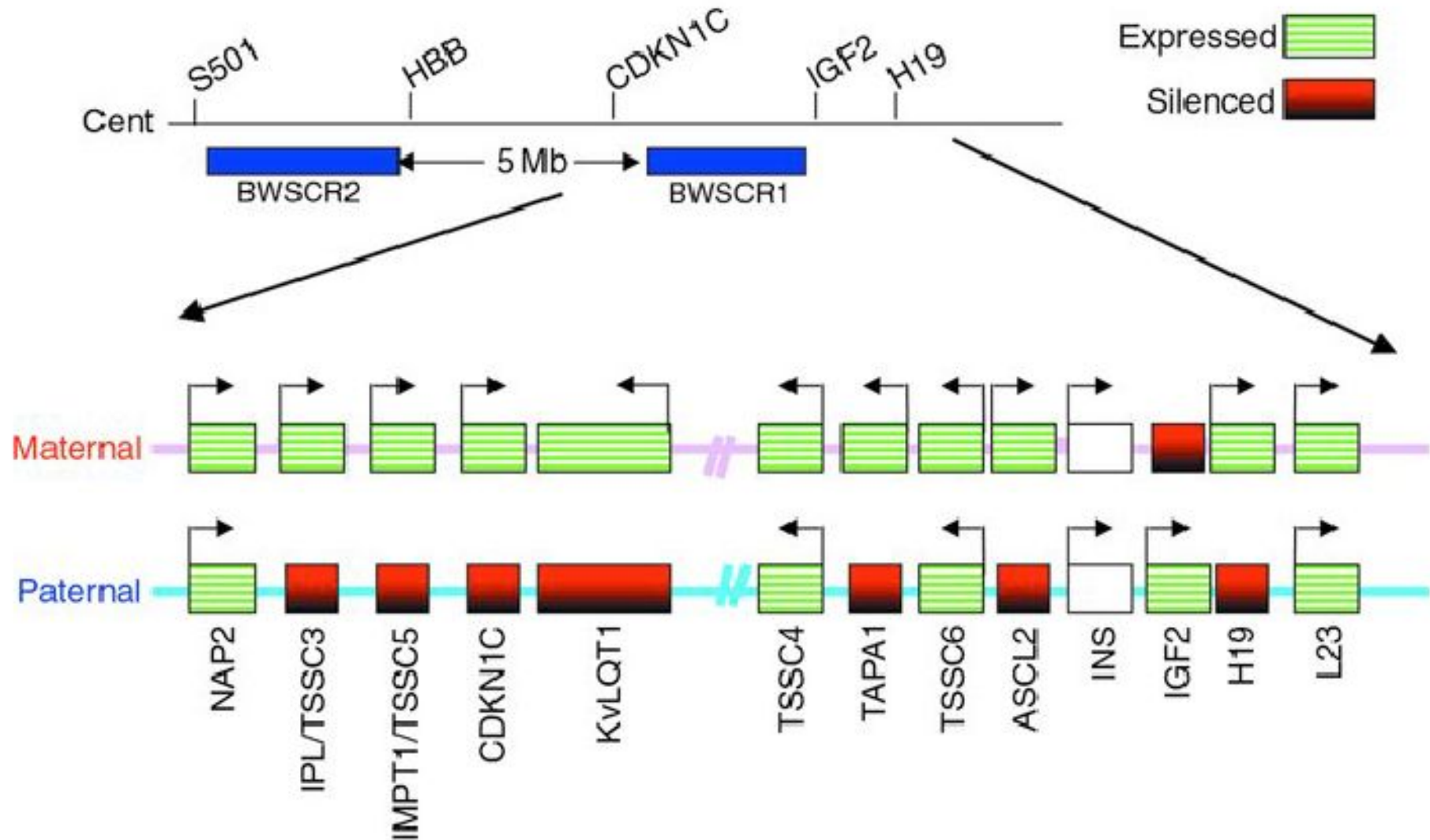
* CROMOSOMA 11 IN 11q (Beckwith-Wiedemann Syndrome BWS)

* CROMOSOMA 14 IN 14q23 (sindrome polimalformativa da disomia uniparentale)



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Sindrome di Beckwith-Wiedemann

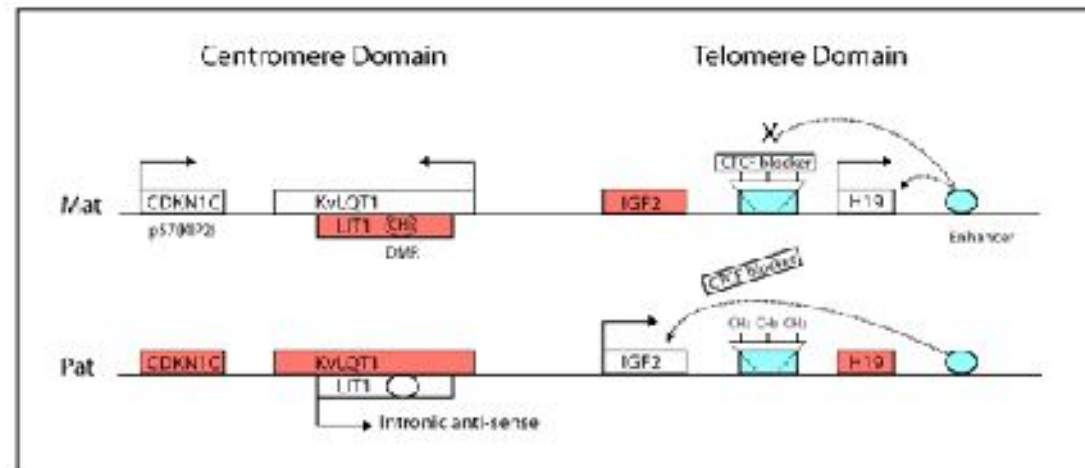




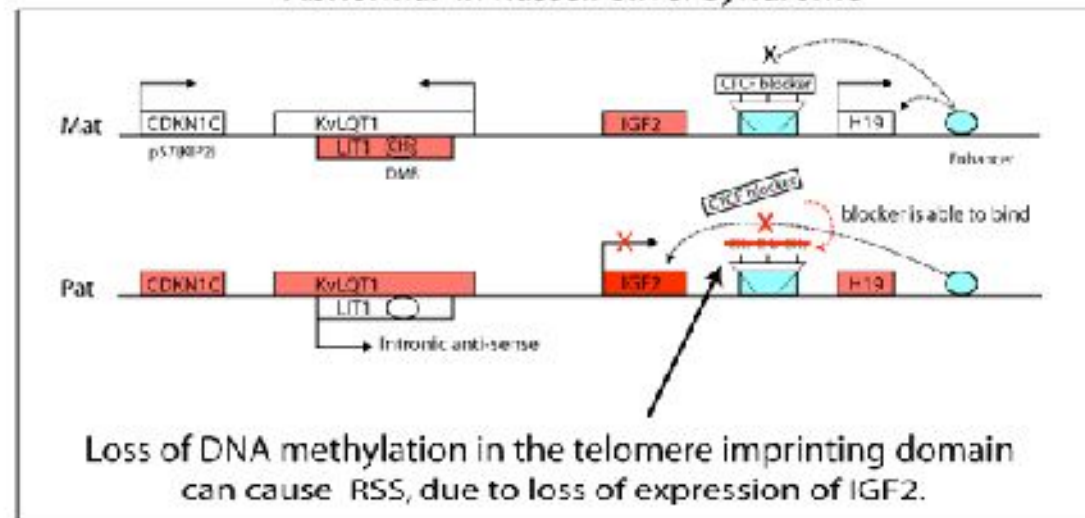
LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Sindrome di BWS E RSS

Normal

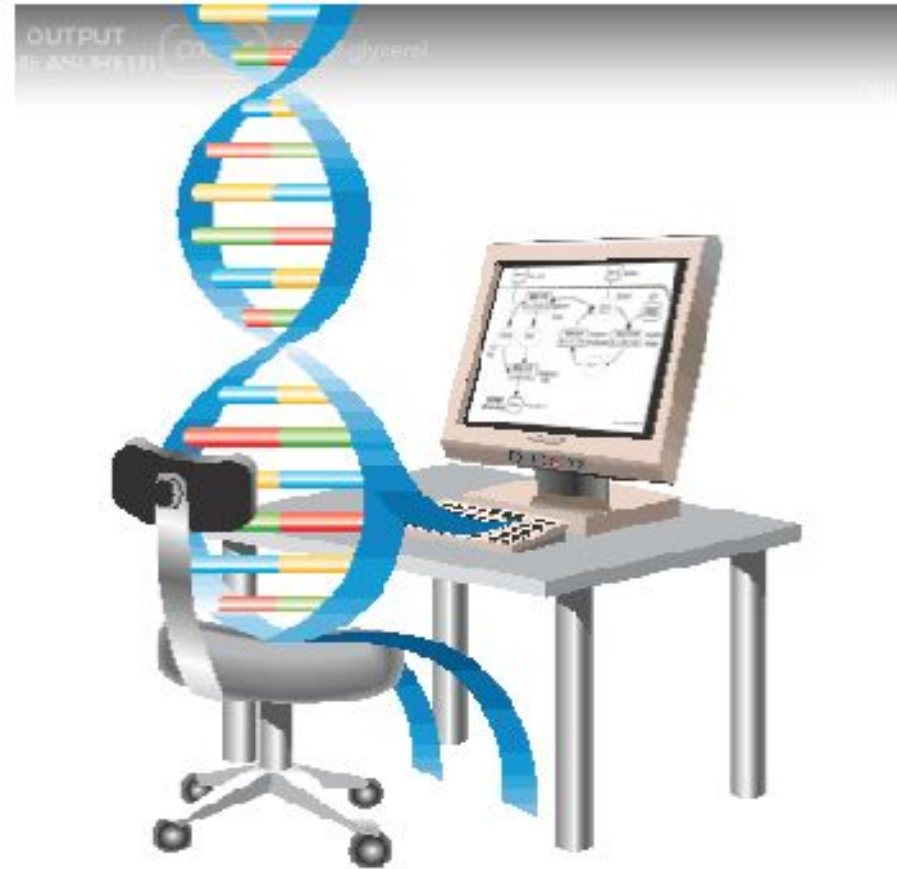


Abnormal in Russell-Silver Syndrome





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014



NON sono dispense, ma un ausilio allo studio sul libro