

Differentiel methylering af apoptoserelaterede gener i Systemisk Lupus Erythematosus

Introduktion

Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) er en sjælden, kronisk immun sygdom, hvor immunsystemet danner kerneantistoffer mod kroppens egne bestanddele. Omkring 1800 danskere lider af sygdommen, som primært rammer kvinder i 25-35-års alderen. Sygdommen opstår af ukendte årsager, men både arvelige og miljømæssige faktorer spiller ind på sygdomsudviklingen. I dag behandles SLE med symptomdæmpende og immunsupprimerende midler, men kan ikke kureres.

Opdagelse af årsagerne til immunreaktionen kan føre til udvikling af årsagsrettede behandlingsformer med færre bivirkninger, indgriben tidligere i sygdomsforløbet, og i sidste ende forebyggelse af sygdommen. Mere viden om SLE kan give bedre livskvalitet til ramte, og måske endda bruges til klarlægning af årsagerne til andre, lignende, autoimmune sygdomme.

Formål og problemformulering

Gennem en kortlægning af DNA-methyleringen af apoptoserelaterede gener, vil jeg undersøge om de af disse gener, der tidligere er fundet differentielt methyleret i ondartede tumorer, er modsat differentielt methyleret i hudceller fra SLE-patienter med hudinvolvering, sammenlignet med raske kontroller.

Baggrund

Epigenetik, derunder DNA-methylering, har vist sig at spille en væsentlig rolle i sygdomsprocessen for SLE og lignende autoimmune sygdomme (3). Måske kan ændringer i netop DNA-methyleringen, differentiel methylering, forklare noget af sygdomsmekanismen (2).

Fx er det måske primært apoptoserelaterede gener, som regulerer celledeling og celledød, der er differentielt methylerede. Dette kunne forklare den anormale apoptose, og manglende fjernelse af postapoptosisk materiale, som er observeret hos SLE-patienter (2), idet hypomethylering af proapoptosegener og hypermethylering af antiapoptosegener tilsammen medfører henholdsvis mere og mindre transkription af de pågældende gener; hvilket i sidste ende fører til mere apoptose. Samme mekanisme kendes fra kræft, hvor der omvendt er en stærk tendens til hypermethylering af proapoptose gener og hypomethylering af antiapoptose gener i tumorer; hvilket som bekendt medfører tumorgenese (1). Således kan det antages, at de selvsamme apoptoserelaterede gener, der er differentielt methyleret i kræft, er modsat differentielt methyleret hos SLE-patienter.

Den differentielle methylering af apoptoserelaterede gener i cancer knytter sig til cancer cellerne (1). Det er derfor nærliggende at antage, at evt. differentiel methylering af apoptoserelaterede gener i SLE også vil knytte sig til de væv fx hud eller CNS, som angribes af immunsystemet hos den enkelte patient.

Hypoteser

Apoptoserelaterede gener, som er differentielt methyleret i kræfttumorer, således at apoptosen nedreguleres, er modsat differentielt methyleret i det/de væv, hvor man ser symptomer hos SLE-patienter, således at apoptosen opreguleres.

Metoder

Til projektet bruges mikrobiopsier af hud fra SLE-patienter med hudinvolvering og raske kontroller matchet efter køn, alder, rygning og etnicitet.

Methylation BeadChip array: Oprenset DNA fra hudceller bisulfitbehandles. Prøverne fordeles på en mikro BeadChip og analyseres. Herefter kan resultatet undersøges, for at be- eller afkræfte hypotesen.

Pyrosekventering: Bisulfitkonverteret DNA for de mest fremtrædende gener fundet i BeadChip array'en analyseres i en pyrosekventeringsmaskine, for at bekræfte fundet og bestemme den præcise methyleringsgrad af genet.

Konklusion

Det forventes, at projektet bekræfter hypotesen, om at apoptoserelaterede gener, som er differentielt methyleret i kræfttumorer er modsat differentielt methyleret i hudceller hos SLE-patienter med hudinvolvering. Desuden forventes det, at det gennem projektet bliver muligt at udpege en række særligt interessante gener, hvis methylering undersøges nærmere. Gennem projektet opnås altså ny viden om methylerings indflydelse på SLE-patogenesisen. Viden som kan være med til at afdække mekanismerne bag udviklingen af SLE, og dermed bruges i jagten på nye, effektive og skånsomme årsagsrettede behandlingsformer.

Referencer og tak til

En stor tak til Constance Jensina Ulff-Møller, Ph.D-studerende ved Københavns Universitet, for hendes hjælp med og engagement i mit projekt.

- 1) Clark S J & Melki J. DNA Methylation and Gene Silencing in Cancer: Which Is the Guilty Party. *Published Online: 2002; | doi:10.1038/sj.onc.1205598* 21 (35). doi:10.1038/sj.onc.1205598.
- 2) Liu Z & Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med.* 2012;18(6):871-82.
- 3) Zouali M. Epigenetics in lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1217:154-65.