



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *SPINK5* ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ NETHERTON ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

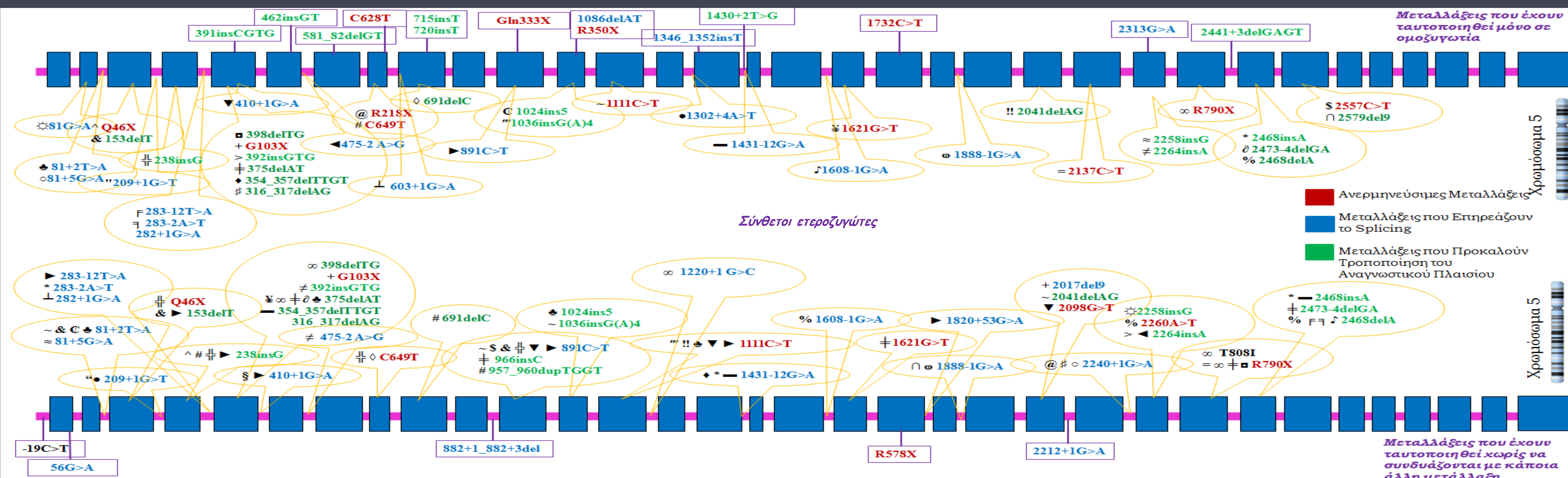
Κ. Σαρρή¹, Γ. Βασιλόπουλος¹, Κ. Σταμάτης¹, Ε. Ζαφειρίου², Α. Ρουσσάκη-Schulze², Ζ. Μαμούρης¹, Θ. Σαραφίδου¹

¹Εργαστήριο Γενετικής, Συγκριτικής και Εξελικτικής Βιολογίας, Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, ²Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Netherton (Netherton syndrome, NS) είναι ένα σπάνιο νόσημα του δέρματος που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό είναι 1 στις 200.000 γεννήσεις. Το NS χαρακτηρίζεται από συγγενή ιχθυασόμορφη ερυθροδερμία, μη πομφολυγώδη ιχθυασόμορφη ερυθροδερμία, 'τρίχες μπαμπού' (trichorrhexis invaginata) και αλλεργική προδιάθεση με αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης E (IgE). Το υπεύθυνο γονίδιο χαρτογραφείται στη χρωμοσωμική περιοχή 5q32 και ονομάζεται *SPINK5* (serine protease inhibitor Kazal-type 5). Το *SPINK5* αποτελείται από 33 εξώνια και κωδικοποιεί τη LEKTI (lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor), έναν λεμφοεπιθηλιακό αναστολέα. Η LEKTI συμμετέχει στη ρύθμιση της απολέπισης του δέρματος ενώ θεωρείται πως διαθέτει και αντιφλεγμονώδη/αντιμικροβιακό ρόλο.

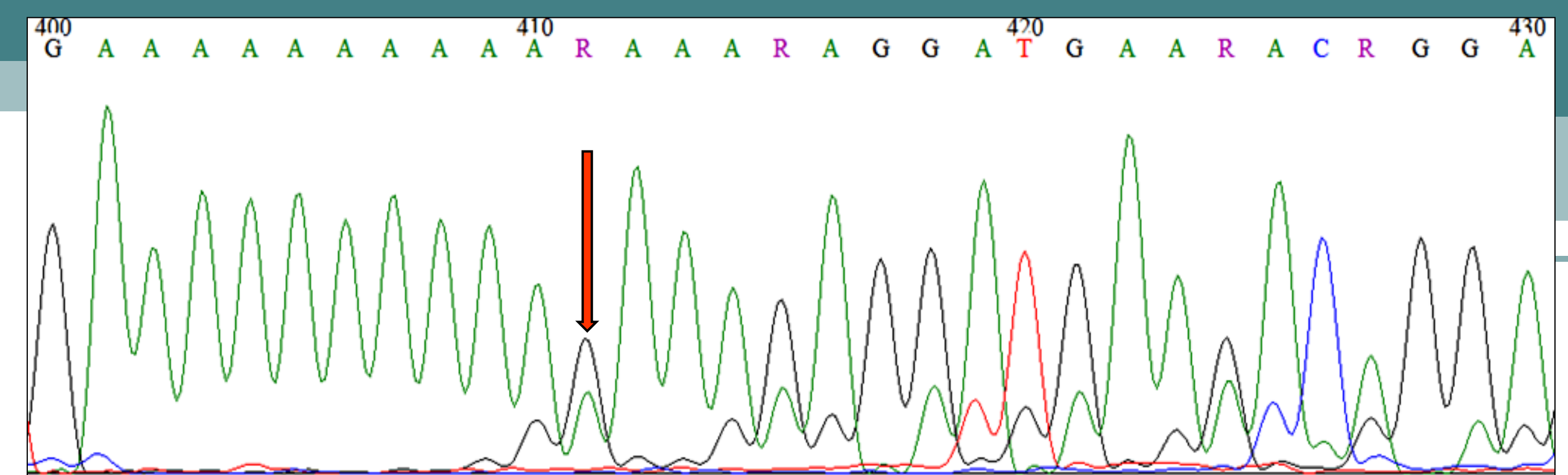
Περισσότερες από 65 μεταλλάξεις έχουν αναγνωρισθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Netherton στο *SPINK5* τόσο σε εξώνια όσο και σε ιντρόνια (Εικ.). Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις διαφέρουν σε συχνότητα εμφάνισης μεταξύ των πληθυσμών. Παρόλα αυτά όμως, δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση μεταξύ του γενότυπου και του φαινότυπου των ασθενών, καθώς ούτε και με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που αυτοί εμφανίζουν.



ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ασθενής από την Ελλάδα εμφάνιζε:

- ❖ εκτεταμένο ερυθρηματολεπιδώδες εξάνθημα προσώπου, τριχωτού κεφαλής, κορμού και άκρων συνοδευόμενο από αίσθημα νυγμών, κνησμού και καύσου λόγω της έντονης ξηρότητας,
- ❖ ερυθρότητα και εκτενές εξάνθημα συνοδευόμενο από ρίγος χωρίς πυρετό
- ❖ trichorrhexis invaginata



Ενισχύθηκαν με PCR όλα τα εξώνια και μικρές ιντρονιακές περιοχές του *SPINK5*. Στη συνέχεια, τα ενισχυμένα τμήματα αλληλουχίστηκαν και συγκρίθηκαν με την πρότυπη αλληλουχία. Οι περιοχές στις οποίες εντοπίστηκαν παραλλαγές, ενισχύθηκαν με PCR και αλληλουχίστηκαν και στη μητέρα της ασθενούς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε κωδικές περιοχές

- ❖ Η ασθενής βρέθηκε πως ήταν είναι ετερόζυγη για τη μετάλλαξη 2468delA στο εξώνιο 26 η οποία προκαλεί πρόωρο κωδικόνιο λήξης (Εικ.). Η ανάλυση DNA της μητέρας αποκάλυψε τη μητρική προέλευση αυτής της μετάλλαξης.
- ❖ Η ασθενής βρέθηκε επίσης πως είναι ομόζυγη για τον πολυμορφισμό G1258A ο οποίος δημιουργεί μια παραλλαγή της LEKTI (E420K) που έχει δείχθει πως τροποποιεί τη διαδικασία ενεργοποίησής της, έχοντας ως αποτέλεσμα την αυξημένη επιδερμική ενεργότητα πρωτεάσης.
- ❖ Επιπλέον, βρέθηκε ετερόζυγη για δύο παραλλαγές στα εξώνια 5 και 13, πατρικής προέλευσης

Σε μη κωδικές περιοχές

- ❖ Η ασθενής βρέθηκε πως είναι ετερόζυγη για εννιά παραλλαγές σε ιντρονιακές περιοχές, όλες πατρικής προέλευσης.
- ❖ Επιπλέον, βρέθηκε ομόζυγη για δύο παραλλαγές στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μετάλλαξη 2468delA, ταυτοποιείται για πρώτη φορά στον ελληνικό πληθυσμό και πιθανώς οδηγεί σε αποικοδόμηση του mRNA, όπως έχει δείχθει για την 2648insA στην ίδια θέση.

Η 2468delA, σε συνδυασμό με κάποια παραλλαγή στο αλληλόμορφο πατρικής προέλευσης, πιθανώς ευθύνονται για τον παθολογικό φαινότυπο.



Έλεγχος με αντίστροφη μεταγραφή συζευγμένη με PCR σε RNA από κερατινοκύτταρα της ασθενούς ώστε να εντοπιστεί τυχόν τροποποίηση του μοτίβου συναρμογής, όπως έχει δείχθει για άλλες ιντρονιακές παραλλαγές του γονιδίου *SPINK5*.

Μελλοντικές εφαρμογές της διερεύνησης μεταλλάξεων σε ασθενείς με σύνδρομο Netherton από την Ελλάδα και της δημιουργίας στοχευμένων γενετικών ελέγχων για την ταυτοποίηση του συνδρόμου :

- στοχευμένος έλεγχος σε προγεννητικό επίπεδο, όταν υφίσταται κίνδυνος γέννησης παιδιού που φέρει το σύνδρομο.
- ορθή διάγνωση του συνδρόμου, κατά τους πρώτους μήνες ζωής του ασθενούς, όταν ακόμα τα συμπτώματα δεν είναι σαφή.