

Paper of the month, October 2013

Deep bisulfite sequencing of aberrantly methylated Loci in a patient with multiple methylation defects

Beygo J, Ammerpohl O, Gritzan D, Heitmann M, Rademacher K, Richter J, Caliebe A, Siebert R, Horsthemke B, Buiting K

PLoS One. 2013 Oct 9;8(10):e76953

Eines der spannendsten Felder der biomedizinischen Forschung ist die Epigenetik. Sie verspricht Antworten auf einige fundamentalen Fragen: Was macht uns zu dem, was wir sind? Sind es unsere Gene oder die Umwelt oder doch beides? Von der Beantwortung dieser Frage sind wir weit entfernt, aber die entsprechenden Bemühungen haben zuletzt viele wichtige Erkenntnisse geliefert. Eine entscheidende Bedeutung hatten hierbei Untersuchungen zum Imprinting, der unterschiedlichen genomischen Prägung durch Elternteil-abhängige Allele. Inzwischen sind rund 90 Gene bekannt, welche dem Imprinting unterliegen, meistens durch Methylierung von CpG Dinukleotiden. Die Imprinting-Steuerung ist nicht zufällig, sondern unterliegt wiederum genetischen Einflüssen. Ein wichtiges Gen ist hierbei *NLRP7*. *NLRP7-Mutationen* sind mit einer Reihe von Imprinting Defekten assoziiert. Dies hat sich die Gruppe um Karin Buiting und Bernhard Horsthemke vom Netzwerk Imprinting-Erkrankungen zu Nutze gemacht. Mit Hilfe von Array-Based CpG Methylation und Deep Bisulfite Amplicon Sequencing wurde das Methylierungsmuster an verschiedenen Imprinting-Loci bei einem Patienten untersucht, der multiple Anomalien aufweist und dessen Mutter mit heterozygoter *NLRP7*-Mutation hat. Der Patient zeigte methylierte CPGs an signifikant mehr Loci als gesunde Kontrollpersonen, unter anderem an 85 möglichen neuen Imprinting-Gene. Von den 19 detailliert untersuchten Loci zeigte sich bei einem eine Allel-Spezifität. Neue Imprinting-Gene konnten nicht etabliert werden, dennoch bietet die vorgelegte Studie einen wertvollen Beitrag zur Entschlüsselung der zu Grunde liegenden Muster und Mechanismen der *NLRP7*-abhängigen DNA-Methylierung im Kontext von allel-spezifischen Imprinting und nicht-allel-spezifischer Methylierung.

One of the most exciting fields of biomedical research is epigenetics. Epigenetic research tries to ask some fundamental questions: What makes us what we are? Nurture or nature or both? We are far from answering these questions, but past efforts have already provided many important insights. Imprinting – i.e. parent-of-origin-specific gene expression – has been always been one of the most informative epigenetic phenomena. Until now, around 90 genes are known to be imprinted in

humans, primarily by CpG methylation. Imprinting is not a random event, but is regulated by a set of genes. One of them is *NLRP7*. *NLRP7* mutations are associated with a number of imprinting defects. The group around Karin Buiting and Bernhard Horsthemke from the network imprinting disorders have worked with one of these affected families. They studied the methylation patterns of different imprinted loci in a patient with multiple anomalies born to a mother with a heterozygote *NLRP7* mutation using array-based CpG methylation and deep bisulfites amplicon sequencing. The patient showed a significantly higher number of aberrantly methylated CpGs than healthy controls, including 85 possible new imprinted genes. One of the 19 loci studied in detail showed allele-specificity. New imprinting genes could not be established. However, the study is a valuable contribution to deciphering the underlying patterns and mechanisms of *NLRP7*-dependent DNA methylation and gene expression regulation.