

Популяционная транскриптомика преэклампсии

Бабовская А.А.*, Трифонова Е.А., Степанов В.А.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия

* anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

Ключевые слова: плацента; преэклампсия; популяции; транскриптом; высокопроизводительное секвенирование

Мотивация и цель: Преэклампсия (ПЭ) является одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, она оказывает негативное влияние как на состояние здоровья самой беременной, так и на состояние плода и новорожденного. Многочисленные исследования указывают на многофакторную природу ПЭ, со значимой ролью в ее формировании генетических факторов, однако причины возникновения ПЭ до настоящего времени остаются неизвестными. Считается, что основополагающими в патогенезе ПЭ являются нарушения при формировании плаценты, а вероятный механизм таких нарушений заключается в дисрегуляции экспрессии генов, участвующих в процессах плацентации в норме. Стоит отметить, что неоднократно сообщалось как о разной частоте возникновения ПЭ в популяциях человека, так и о наличии этнических особенностей в течении беременности в целом. В связи с этим исследования, направленные на изучение экспрессии генов при физиологической беременности (ФБ) и ПЭ в различных популяциях, несомненно, являются актуальными. Таким образом, целью настоящего исследования были изучение транскриптомного профиля децидуальных клеток (ДК) человека и оценка его межпопуляционной вариабельности при физиологической беременности и преэклампсии в популяциях России.

Методы и алгоритмы: Осуществлен полнотранскриптомный анализ (RNA-seq) ДК плаценты, полученных с помощью технологии лазерной микродиссекции криоконсервированных биоптатов материнской части плаценты от русских и бурятских женщин с ФБ и ПЭ.

Результаты: Анализ дифференциальной экспрессии генов ДК в обследованных группах женщин позволил выявить статистически значимые различия транскриптомного профиля при сравнении здоровых и больных индивидов из популяционных выборок русских и бурят. Установлено, что гены, ассоциированные с ПЭ у русских, сверхпредставлены в процессах метаболизма и активности молекул – производных жирных кислот, ионного транспорта и поляризации мембраны. Физиологическими эффектами изменения экспрессии генов, участвующих в перечисленных процессах, является нарушение водно-солевого обмена, которое рассматривается как значимый фактор развития отеков и артериальной гипертензии – основных патогенетических механизмов преэклампсии. В свою очередь у женщин с ПЭ зафиксировано увеличение атерогенных триглицеридов низкой плотности и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, что способствует атерогенезу и дисфункции спиральных артерий.

У бурятских женщин изменения экспрессионного профиля ДК в результате ПЭ затрагивают сигнальный путь клеточного апоптоза, пути регуляции биосинтеза и

процессов транскрипции, а также процессы дифференцировки костных, хрящевых и эпителиальных клеток, необходимых для нормального роста и развития организма. Изменение баланса между программами пролиферации и апоптоза в эндотелиальных клетках, а также в популяциях трофобласта могут приводить к плацентарной ишемии, нарушению процессов ангиогенеза и инвазии, что в свою очередь будет способствовать развитию преэклампсии. Кроме того, нарушение экспрессии генов, ответственных за дифференцировку костных, хрящевых и эпителиальных клеток, вероятно, может рассматриваться как один из патогенетических факторов задержки роста плода.

Полученные оценки вариабельности в представленных выборках свидетельствуют о том, что доля межпопуляционных различий среди индивидов с физиологической беременностью составляет 6 %. В то же время аналогичный показатель межгрупповой вариабельности (Nst) в группах с ПЭ составил всего 1 %, такая тенденция может быть в результате того, что молекулярные механизмы болезни приводят к частичной элиминации популяционной специфики транскриптомов. Интересно отметить, что среди индивидов в группах с ПЭ доля внутрипопуляционной изменчивости была меньше ($Nit = 46 \%$), чем данный показатель в группе с физиологической беременностью ($Nit = 67 \%$). Таким образом, в работе показано, что развитие патологического процесса приводит к снижению межиндивидуальной и межпопуляционной вариабельности, что проявляется в большем сходстве транскриптомных профилей ДК пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами с физиологической беременностью.

Выводы: Впервые на уровне отдельных клеток плацентарной ткани была проведена оценка внутри- и межпопуляционной вариабельности полногеномной экспрессии генов. Эти данные имеют большое значение для изучения механизмов здоровой плацентации, а обнаруженные общие и специфические функциональные процессы могут лечь в основу дальнейших исследований популяционных особенностей акушерских осложнений.

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

Population transcriptomics of preeclampsia

Babovskaya A.A.*, Trifonova E.A., Stepanov V.A.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, RAS, Tomsk, Russia

* anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

Key words: placenta; preeclampsia; populations; transcriptome; high throughput sequencing

Motivation and Aim: Preeclampsia (PE) is one of the most severe complications of pregnancy; it has a negative impact on both the health of the pregnant woman and the fetus. Numerous studies indicate the multifactorial nature of PE with a significant role in its formation of genetic factors, but the causes of PE still remain unknown. It is believed that disturbances during the formation of the placenta are fundamental in the pathogenesis of PE. The probable mechanism of such disturbances is the dysregulation of the expression of genes involved in normal placentation processes. It is worth noting that it has been reported about the different frequency of PE in human populations and in general about the presence of ethnic characteristics during pregnancy. In this regard,

studies aimed at studying gene expression during normal pregnancy (NP) and PE in various populations are undoubtedly relevant. Thus, the purpose of this study was to study the transcriptomic profile of human decidual cells (DCs) and assess its inter-population variability during NP and PE in Russian populations.

Methods and Algorithms: We provide an analysis of full transcriptome (RNA-seq) of placental DCs obtained using laser microdissection of the maternal part of placenta from Russian and Buryat women with NP and PE.

Results: Analysis of the differential expression of DCs genes in the examined groups of women made it possible to identify statistically significant differences in the transcriptomic profile when comparing individuals with NP and PE from population samples of Russians and Buryats. It has been established that genes associated with PE in Russians women are overrepresented in the processes of metabolism and activity of fatty acid molecules, ion transport and membrane polarization. The physiological effects of changes in genes involved in the listed processes is a violation of water-salt metabolism which is considered as a significant factor in the development of edema and arterial hypertension – the main pathogenetic mechanisms of preeclampsia. In turn, in women with PE was recorded an increase in atherogenic low-density triglycerides and a decrease in the concentration of high-density lipoproteins, which contributes to atherogenesis and dysfunction of the spiral arteries.

In Buryat women, changes in the expression profile of DCs as a result of PE affect the signaling pathway of cell apoptosis, pathways for regulating biosynthesis and transcription processes, as well as the processes of differentiation of bone, cartilage and epithelial cells necessary for normal growth and development of the body. Changes in the balance between proliferation and apoptosis programs in endothelial cells as well as in trophoblast can lead to placental ischemia, disruption of angiogenesis and invasion, which in turn will contribute to the development of preeclampsia. In addition, disruption of the expression of genes responsible for the differentiation of bone, cartilage and epithelial cells can probably be considered as one of the pathogenetic factors of fetal growth retardation.

The obtained estimates of variability in the presented samples indicate that the share of inter-population differences among individuals with normal pregnancy is 6 %. At the same time this indicator of inter-population variability (Nst) in groups with PE was only 1 %; this trend may be due to the fact that the molecular mechanisms of the disease lead to partial elimination of the population specificity of transcriptomes. It is interesting to note that among individuals in the groups with PE the proportion of inter-individual variability was less (Nit = 46 %) than this indicator in the group with normal pregnancy (Nit = 67 %). Thus, the work shows that the development of the pathological process leads to a decrease in inter-individual and inter-population variability, which is manifested in greater similarity of transcriptomic profiles of DCs in patients with PE compared to women with normal pregnancy.

Conclusion: For the first time in single decidual cells of placenta was assessed inter-individual and inter-population variability of genome-wide gene expression. These data are of great importance for studying the mechanisms of healthy placentation and the discovered general and specific functional processes can form the basis for further studies of the population characteristics of obstetric complications.

Funding: The research was carried out at the expense of the state assignment (Basic scientific research No. 122020200083-8).