

Влияние мутации c.7416_7418delGAA в гене *FLNC*, ассоциированной с рестриктивной кардиомиопатией, на хондрогенную дифференцировку в пациент-специфичной 3D модели хрящевой ткани

М.Ю. Шарикова*, Д.В. Голиусова, О.С. Лебедева, А.Н. Богомазова

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина

Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

* *sharikova.marg@yandex.ru*

Ключевые слова: рестриктивная кардиомиопатия; ген *FLNC*; филамин C; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК); хондроциты; органоиды хряща

Effect of the c.7416_7418delGAA mutation in the *FLNC* gene associated with restrictive cardiomyopathy on chondrogenic differentiation in a patient-specific 3D model of cartilage

M.Y. Sharikova*, D.V. Goliusova, O.S. Lebedeva, A.N. Bogomazova

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological

Agency, Moscow, Russia

* *sharikova.marg@yandex.ru*

Key words: restrictive cardiomyopathy; *FLNC* gene; filamin C; induced pluripotent stem cells (iPSCs); chondrocytes; cartilage organoids

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – это орфанная патология миокарда, часто связанная с мутациями генов цитоскелетных и саркомерных белков, в частности гена актин-связывающего белка филамина C (*FLNC*). При *FLNC*-РКМП с ранней манифестацией у пациентов отмечаются нарушения опорно-двигательного аппарата, сочетанные с повреждением миокарда. Целью данного исследования являлась оценка влияния гетерозиготной делеции c.7416_7418delGAA в гене *FLNC* на характеристики хондроцитов в клеточной модели хрящевой ткани, полученной *in vitro* путем хондрогенной дифференцировки ИПСК пациента с исследуемой мутацией и ИПСК неродственных здоровых доноров и последующего формирования органоидов хряща в условиях биореактора. В качестве контроля были использованы первичная культура хондроцитов человека, культивируемых в 2D условиях, и сформированные из них хондросферы, культивируемые в условиях биореактора. В полученной клеточной модели ген *FLNC* экспрессируется на высоком уровне. Было обнаружено снижение уровня экспрессии ключевых маркеров хондрогенной дифференцировки (*ACAN*, *COL1A2*, *COL2A1*) в хондроцитах с исследуемой мутацией относительно хондроцитов одного здорового донора. В составе органоидов с мутацией наблюдалась тенденция к сохранению недифференцированных клеток, экспрессирующих маркеры ИПСК (*OCT4*, *SALL4*, *SPP1*). В совокупности полученные данные указывают на участие филамина C в хондрогенной дифференцировке и демонстрируют потенциальную роль мутаций *FLNC* в развитии патологий хряща у пациентов с *FLNC*-РКМП. *Финансирование:* Исследование выполнено в рамках государственного задания «Органоид сердца 25-27», номер государственного учета НИОКТР 125030703325-7.