

Моделирование нейродегенеративных заболеваний с помощью индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и технологии редактирования CRISPR/Cas9

Е.В. Григорьева^{1*}, Э.Р. Аллаярова^{1,2}, С.М. Закиян¹, А.А. Малахова¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

* evlena@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; CRISPR/Cas9; ген *SNCA*

Modeling neurodegenerative diseases using induced pluripotent stem cells and CRISPR/Cas9 editing technology

E.V. Grigor'eva^{1*}, E.R. Allayarova^{1,2}, S.M. Zakian¹, A.A. Malakhova¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

* evlena@bionet.nsc.ru

Key words: induced pluripotent stem cells; CRISPR/Cas9; SNCA gene

Благодаря открытию феномена репрограммирования соматических клеток к плюрипотентному состоянию и способности плюрипотентных клеток направленно дифференцироваться практически в любой тип клеток, появилась возможность создавать пациент-специфичные клеточные модели заболеваний, ассоциированных с различными патогенными генетическими вариантами. Полученные клеточные платформы позволяют изучать на молекулярно-генетическом уровне ранние патологические процессы, запускающие каскад сигнальных путей, проводить поиск мишеней, модулирующих эти сигнальные пути, а также осуществлять тестирование новых потенциальных лекарственных препаратов. За последние 15 лет в лаборатории эпигенетики развития ИЦиГ СО РАН был создан биобанк пациент-специфичных ИПСК от больных такими заболеваниями, как болезни Гентингтона, Паркинсона, Альцгеймера, лобно-височная деменция с паркинсонизмом-17, амиотрофический боковой склероз, спинальная мышечная атрофия, миодистрофия Дюшенна, гипертрофическая кардиомиопатия, семейная средиземноморская лихорадка, семейная гиперхолестеринемия IIa типа и др. Также благодаря технологии CRISPR/Cas9 были созданы трансгенные линии, несущие генетически кодируемые биосенсоры, такие как MitoTimer, биосенсор стресса ЭПР, а также изогенные линии ИПСК со встроенным трансгеном *SNCA* (ИПСК-SNCA).

Известно, что болезнь Паркинсона ассоциируется с генетическими вариантами в различных генах, наиболее распространенными из которых являются *LRRK2*, *GBA1*, *PRKN*, *PINK1*. Ранее было доказано, что некоторые варианты в гене *SNCA* вызывают семейные формы данного заболевания и деменцию с тельцами Леви. В трансгенных ИПСК-SNCA повышается экспрессия синуклеина, что должно приводить к накоплению олигомерных форм и агрегатов синуклеина в клетках, и таким образом, моделировать болезнь Паркинсона. Используя дофаминергические нейроны, полученные из ИПСК-SNCA, возможно изучать ранние патологические процессы при синуклеинопатии.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 23-15-00224.