

Клеточные и геномные технологии в исследовании гипертрофической кардиомиопатии

Е.В. Дементьева*, С.В. Павлова, А.Е. Шульгина, С.М. Закиян

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

* *dementyeva@bionet.nsc.ru*

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; система CRISPR/Cas9; варианты с неясным клиническим значением

Cell and genome technologies in studying hypertrophic cardiomyopathy

E.V. Dementyeva*, S.V. Pavlova, A.E. Shulgina, S.M. Zakian

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

* *dementyeva@bionet.nsc.ru*

Key words: hypertrophic cardiomyopathy; induced pluripotent stem cells; CRISPR/Cas9; variants of unknown significance

Несмотря на то что гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, проблема разработки эффективных методов его терапии так и остается нерешенной. Применение клеточных технологий – получение кардиомиоцитов в результате направленной дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека – открыло новые возможности для выяснения молекулярных патогенетических механизмов, лежащих в основе ГКМП, и поиска мишеней для терапии.

Наряду с клеточными технологиями, при изучении ГКМП все более активно используются методы редактирования нуклеотидных последовательностей, в особенности система CRISPR/Cas9. Совместное применение двух технологий позволяет получать изогенные линии ИПСК, которые различаются наличием и/или отсутствием одного генетического варианта, что дает возможность решать целый ряд научных задач: создавать новые клеточные модели для изучения ГКМП и «здоровые» изогенные контроли, а также выяснять патогенетический вклад вариантов с неясным клиническим значением в развитие ГКМП.

Помимо обзорной части, в докладе будут представлены данные авторов по использованию технологий ИПСК и CRISPR/Cas9 для оценки патогенетического вклада в развитие ГКМП двух вариантов с неясным клиническим значением: p.M659I в гене *MYH7* и p.N515del в гене *MYBPC3*. Было показано, что наличие данных генетических вариантов (как пациент-специфичных, так и внесенных с помощью системы CRISPR/Cas9) приводило к увеличению размера и нарушению энергетического метаболизма кардиомиоцитов по сравнению с изогенным контролем. Кроме того, вариант p.M659I в гене *MYH7* также вызывал изменения в паттерне экспрессии ряда регуляторных и саркомерных генов и увеличение уровня ионов кальция на стадии покоя кардиомиоцитов. Эти результаты свидетельствуют в пользу патогенности исследуемых вариантов.

Финансирование: Исследование поддержано бюджетным проектом ИЦиГ СО РАН FWNR-2022-0015 и Российским научным фондом, № 22-15-00271.