

Создание изогенных линий ИПСК путем редактирования оснований для исследования семейной гиперхолестеринемии

А.С. Зуева^{1,2*}, А.И. Шевченко¹, С.П. Медведев¹, С.М. Закиян^{1,2}, И.С. Захарова¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

* a.zueva@g.nsu.ru

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; ИПСК; редактирование оснований; изогенная линия; клеточные модели

Creation of isogenic lines of iPSCs by base editing for the study of familial hypercholesterolemia

A.S. Zueva^{1,2*}, A.I. Shevchenko¹, S.P. Medvedev¹, S.M. Zakian^{1,2}, I.S. Zakharova¹

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

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

* a.zueva@g.nsu.ru

Key words: familial hypercholesterolemia; iPSCs; cell models; base editing; isogenic cell lines

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – распространенное заболевание, характеризующееся высоким риском атеросклероза и сердечно-сосудистых патологий. Большинство случаев обусловлено мутациями в гене рецептора ЛПНП (LDLR), нарушающими выведение холестерина и ведущими к образованию атеросклеротических бляшек. Эндотелиоциты – ключевые участники атерогенеза, накапливая липопротеины в субэндотелии. Эффективная диагностика и лечение LDLR-зависимой СГХС ограничены. Для решения проблемы необходимы пациент-специфичные модели, отражающие молекулярный патогенез заболевания.

В данной работе впервые создана система изогенных генетически модифицированных ИПСК на основе линии ICGi036-A от пациента-компаундной гетерозиготы с двумя вариантами LDLR: патогенным с.530C>T (p.Ser177Leu) и вероятно патогенным с.1054T>C (p.Cys352Arg).

Для коррекции однонуклеотидных замен использован CRISPR/Cas-опосредованный base editing, минимизирующий нецелевые эффекты. Получены 3 линии ИПСК, включая гомозиготы по «здоровому» (с.530C) и «больному» (с.530T) аллелям, сохраняющие плюрипотентность. Впервые для СГХС созданы эндотелиальные производные изогенных ИПСК.

Ранее нами показано, что эндотелиальные клетки пациентов с СГХС имеют дисфункцию захвата ЛПНП. Производные линии, гомозиготной по с.530C, демонстрируют достоверное восстановление интернализации ЛПНП. В линии с.530T интернализация отсутствует – полная потеря функции LDLR.

Полученная система изогенных линий ИПСК пациентов с СГХС и их эндотелиальных производных может стать платформой для изучения течения патологических процессов на молекулярном уровне, а также оценки эффективности потенциальных фармакологических препаратов.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 24-15-00346.