

Создание и совершенствование клеточных моделей нейродегенеративных заболеваний человека с помощью инструментов направленного редактирования геномов

С.П. Медведев^{1, 2*}, С.М. Закиян^{1, 2}

¹ *Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия*

² *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

* *medvedev@bionet.nsc.ru*

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания; ИПСК; редактирование геномов; трансгенез

Generation and development of cell models of human neurodegenerative diseases using directed genome editing

S.P. Medvedev^{1, 2*}, S.M. Zakian^{1, 2}

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

² *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russia*

* *medvedev@bionet.nsc.ru*

Key words: neurodegenerative diseases; iPSCs; genome editing; transgenesis

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция или боковой амиотрофический склероз, обладают крайне большой генетической гетерогенностью. Науче известны сотни генетических вариантов, расположенных в десятках локусов генома, которые ассоциированы с развитием данных патологий или повышают риск их возникновения. Для изучения механизмов патогенеза данных болезней и тестирования перспективных средств терапии необходимо создание модельных систем, которые воспроизводят патологический фенотип на разных уровнях организации живых систем. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) человека являются инструментом для создания исследовательских платформ, предназначенных для проведения широкого круга экспериментов на релевантных типах клеток, например нейронах различных типов, получаемых при направленной дифференцировке ИПСК. Совмещение технологий получения и дифференцировки ИПСК с современными инструментами направленного редактирования геномов дает новые возможности, которые существенно расширяют перспективы применения клеточных моделей для выяснения роли отдельных генетических вариантов, в том числе вариантов с неопределенным значением, в развитии патологий. Кроме того, использование направленного трансгенеза позволяет получать модели для прижизненного исследования внутриклеточных процессов, таких как функционирование сигнальных каскадов, систем поддержания гомеостаза или функционирования органелл, а также определять относительную концентрацию клинически значимых соединений и метаболитов. В докладе будет представлен опыт создания изогенных и трансгенных клеточных моделей нейродегенеративных заболеваний в лаборатории эпигенетики развития ИЦиГ СО РАН, а также анализ проблем и перспектив применения различных инструментов редактирования геномов ИПСК человека.

Финансирование: Исследование поддержано бюджетным проектом ИЦиГ СО РАН, № FWNR-2022-0015.