

Процессы-кандидаты расстройств аутистического спектра, выявленные с помощью анализа вариаций числа копий последовательностей ДНК

Зеленова М.А.^{1,2}, Ворсанова С.Г.^{1,2}, Юров И.Ю.^{1,2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация

² Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, Российская Федерация

Резюме. Несмотря на большое количество выявленных генов-кандидатов психических заболеваний, молекулярные механизмы большинства из них остаются неизвестными. Чтобы восполнить этот пробел, в данной работе мы исследуем не гены, а геномные сети-кандидаты в группе детей с нарушениями психики. Выявление таких процессов в настоящее время видится более перспективным с точки зрения разработки терапевтических стратегий, чем определение генов-кандидатов.

Ключевые слова: умственная отсталость, аутизм, психические заболевания, молекулярные механизмы, геномные сети, гены-кандидаты, геном

Candidate processes for autism spectrum disorders revealed by copy number variation analysis

Zelenova M.A.^{1,2}, Vorsanova S.G.^{1,2}, Iourov I.Y.^{1,2,3}

¹ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

² Academician Y.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia

Summary. Despite the large number of candidate genes for mental disorders, molecular mechanisms of the majority remain unknown. To fill this gap, we have studied genomic networks-candidates (instead of genes) in a group of children with brain disorders. The identification of such processes seems to be more promising for developing therapeutic strategies in contrast to candidate gene identification.

Key words: intellectual disability, autism, mental illness, molecular mechanisms, genomic networks, candidate genes, genome

Актуальность исследования: В настоящее время различные формы вариабельности генома ассоциированы с заболеваниями головного мозга. По мере накопления данных становится очевидна сложная этиология многих психических болезней, включающая генетические вариации, факторы окружающей среды и взаимодействие между ними. Несмотря на большое количество выявленных генов-кандидатов, воспроизводимость данных исследований не велика [4]. Существующая проблема является как следствием методологических трудностей (различные методы анализа, биоинформатической обработки и характеристики исследуемых групп) так и того, что определенные молекулярные процессы нарушаются за счёт комплексных изменений на геномном, эпигеномном и протеомном/метаболомном уровнях. Это соответствует гипотезе о двух или множественных «ударах» (two/multiple hit hypothesis) и акцентирует внимание на «нагрузке» (burden) геномных вариаций различного типа. Таким образом, геномные вариации приводят к изменению ряда (каскада) процессов, важных для раз-

вития и функционирования мозга. Выявление таких процессов позволяет разработать терапевтические вмешательства, специфичные для каждой формы психической патологии [2, 4].

Цель исследования: Выявление геномных сетей (процессов-кандидатов), нарушенных у детей с умственной отсталостью или аутистическими проявлениями и пороками развития и оценка их возможных функциональных последствий.

Пациенты и методы: Методом молекулярного кариотипирования (Affymetrix Cytoscan HD) были исследованы геномы 191 ребенка с нарушениями психики (умственная отсталость/задержка развития, аутистические расстройства) и врожденными пороками развития. Для оценки функциональных последствий геномных вариаций с помощью выявления нарушенных геномных сетей был применен оригинальный биоинформатический анализ [1, 3, Zelenova et al., 2019 (в печати)].

Результаты: Было показано, что недифференцированная умственная отсталость и аутизм могут быть ассоциированы с нарушением 13 кластеров процессов (геномных сетей): «нейродегенера-

ция», «функционирование актина», «функционирование протеасомы», «сигнальный путь ERBB», «регуляция транскрипции», «сигнальная сеть TP53», «сигнальная сеть Notch», «старение», «митотическое деление клетки», «репарация ДНК», «функционирование везикул», «макромолекулярные взаимодействия», «В-лимфоциты».

Заключение: Геномные сети представляют более перспективные «мишени» для развития терапевтических стратегий при болезнях мозга по сравнению с генами-кандидатами. Например, при отдельных формах аутистических расстройств, связанных с хромосомной патологией, возможна терапевтическая коррекция путем стимуляции нарушенных метаболических процессов (в частности, геномная сеть «метаболизма цинка») за счёт геномной вариации [2]. При недифференцированных формах аутизма и умственной отсталости, однако, ситуация сложнее, чем с синдромаль-

ными формами психической патологии. В связи с этим, исследования по выявлению геномных сетей-кандидатов необходимы для понимания природы данных состояний и последующей разработки фармакотерапии и назначения терапевтической коррекции. Результаты подобных исследований становится возможным применять только при активном сотрудничестве со специалистами в области клинической генетики и фармакологии. Таким образом, в разработке эффективной таргетной терапии психических расстройств играют критическую роль полноценно проведенные исследования по выявлению геномных сетей-кандидатов (как в группах пациентов, так и в индивидуальных случаях) вместе с трансляцией полученных данных при взаимодействии с другими специалистами. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА в рамках научного проекта № 18-515-34005.

Литература

1. Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Yurov YB. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. *Human Molecular Genetics*. 2009;18:2656-2669. doi:10.1093/hmg/ddp207
2. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov YB. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Molecular Cytogenetics*. 2015;8:82. doi:10.1186/s13039-015-0185-9.
3. Iourov IY, Vorsanova SG, Zelenova MA, Korostelev SA, Yurov YB. Genomic Copy Number Variation Affecting Genes Involved in the Cell Cycle Pathway: Implications for Somatic Mosaicism. *International Journal of Genomics*. 2015;2015:757680. doi:10.1155/2015/757680.
4. Vorsanova SG, Yurov YB, Iourov IY. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions. *Current Bioinformatics*. 2017;12:19-26. doi:10.2174/1574893611666160606164849

Сведения об авторах

Зеленова Мария Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». E-mail: maria_zelenova@yahoo.com.

Ворсанова Светлана Григорьевна — доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕ, заведующая лабораторией, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: svorsanova@mail.ru.

Юров Иван Юрьевич — доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». E-mail: ivan.iourov@gmail.com