Медицинские науки

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОМНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ ПРИ АТАКСИИ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ (СИНДРОМ ЛУИ-БАР)

Юров И.Ю., Тагирова М.К., Колотий А.Д., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б.

ФБГУ «Научный центр психического здоровья РАМН», Москва;
ФБГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, Москва;
Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, e-mail: y_yurov@yahoo.com

Атаксия-телеангиэктазия (АТ) или синдром Луи-Бар является тяжелым нейродегенеративным заболеванием раннего возраста, связанным с мутациями в гене *ATM* и хромосомной нестабильностью (ХН) [1, 6]. Известно, что хромосомная нестабильность при АТ поражает преимущественно клетки иммунной системы. Причины прогрессирующей мозжечковой нейродегенерации у больных АТ и ее возможная связь с ХН в мозге до сих пор не известны. Ранее была выдвинута гипотеза о том, что ХН может специфически поражать нервные клетки в отделах мозга, подверженных нейродегенерации, т.е. в мозжечке больных АТ [2].

Для экспериментальной проверки этой гипотезы в настоящей работе проведен молекулярно-цитогенетический анализ особенности ХН в клетках головного мозга больных с АТ (постмортальные образца коры и мозжечка). Исследование хромосомных разрывов и анеуплоидии проведено с помощью многоцветовой интерфазной флюоресцентой гибридизации *in situ* (MFISH), интерфазного хромосомоспецифичного многоцветового окрашивания (ICS-MCB), иммуно-FISH и биоинформатического анализа как описано ранее [3, 4, 5]. В мозге больных АТ по сравнению с контролем выявлено 2–5-кратное увеличение уровня анеуплоидии в коре и мозжечке. Кроме того, было выявлено 5–20-кратное увеличение числа клеток со специфическими разрывами хромосомы 14 в нервных клетках мозжечка, в то время как в других отделах мозга хромосомные разрывы не наблюдались. Методом ICS-MCB было показано, что в клетках головного мозга при АТ выявляются специфические маркеры геномной нестабильности, связанные с нарушением процессов репарации ДНК, сегрегации хромосом и, по-видимому, апоптоза. В частности, в 5–15% клеток выявлялись неслучайные хромосомные разрывы в хромосомах 7,14 и X. Аномальный анеуплоидный хромосомный набор и дополнительные хромосомы с разрывами наблюдались в 40–70% клеток только в мозжечке. Иммуно-FISH показал, что подавляющее большинство клеток (более 80%), в которых наблюдалась ХН могут представлять собой незрелые клетки Пуркинье, которые являются мишенью нейродегенериции при АТ. Применение ICS-MCB позволило картировать рекуррентные точки разрыва интерфазных хромосом, связанные с мозжечковой нейродегенерацией при АТ, в участках 7p14, 14q12, Xp22.1, Xp22.3. С помощью биоинформатических технологий (анализа геномных и эпигенетических баз данных) было показано, что в участке 14q12, расположены гены-кандидаты, которые, возможно, являются мишенями ХН при АТ – FOXG1B и NOVA1. Другие точки разрывов не содержат специфических генов-мишеней, однако они расположены в участках ломкости хромосом – FRA7C, FRAXB и FRAXC. Следовательно, ген АТ (*ATM*) может регулировать стабильность сайтов ломкости.

Полученные данные свидетельствуют о том, что селективная мозаичная экспрессия ХН в мозжечке может являться основной причиной нейродегенерации при АТ. Применение комплекса молекулярно-цитогенетических и биоинформатических технологий позволяет проводить мониторинг геномной нестабильности и картирование генов-мишеней в нервных клетках головного мозга. Таким образом, АТ может рассматриваться в качестве адекватной генетической модели для выявления роли нестабильности генома в патогенезе неврологических и нейродегенеративных заболеваний.

Список литературы

1. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Колотий А.Д. Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга при атаксии-телеангиэктазии (синдром Луи-Бар) // Мед.генетика. – 2008. – №7(73). – P. 22–26.

2. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Ataxia telangiectasia paradox can be explained by chromosome instability at the subtissue level // Med.Hypotheses. – 2007. – №68(3). – P. 716.

3. Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Interphase chromosome-specific multicolor banding (ICS-MCB): a new tool for analysis of interphase chromosomes in their integrity // Biomol.Eng. – 2007. – №24(4). – P. 415–417.

4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomic. – 2008. – №9(8). – P. 452–465.

5. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Koloti A.D., Yurov Y.B. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum.Mol.Genet. – 2009. – №18(14). – P. 2656–2669.

6. McKinnon J.P. ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia // Annu. Rev. Pathol. – 2012. – №7. – P. 303–321.