

Клеточные особенности проявления атаксия-телеангиэктазия подобного заболевания

Научный руководитель – Куранова Мирья Леонидовна

Ушаков Роман Евгеньевич

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: uszakow@yandex.ru

На сегодняшний день атаксия-телеангиэктазия подобное заболевание (ATLD) принято подразделять на два типа: ATLD1 (OMIM: 604391) и ATLD2 (OMIM:615919). Заболевание имеет некоторые фенотипические признаки атаксии-телеангиэктазии (АТ; OMIM:208900), но телеангиэктазии и иммунодефицит для ATLD1 не характерны, либо проявляются во взрослом состоянии. В отличие от атаксии-телеангиэктазии, для пациентов ATLD1 и их родителей повышенный риск онкологических заболеваний также не является характерным. Поскольку ген *MRE11A* локализуется в 11q21, а ген *ATM*, мутированный при АТ, локализуется в 11q23, клинически и на клеточном уровне ATLD1 и АТ похожи, и только очень подробный анализ межгенных взаимодействий позволит отделить ATLD от АТ исключительно на основе генетических данных.

В работе была описана клеточная линия пациента с диагнозом ATLD, а также проведен анализ нуклеотидных замен, выявленных методом NGS, в генах *ATM*, *MRE11A*, *RAD50*, *NBS1*, *CETX*, *APTX* и *BRAT1*. Несмотря на то, что патогенные замены в данных генах не были обнаружены, клинически заболевание диагностировано как ATLD.

При построении репарационных кривых $pATM^{Ser1981}$ и $p53BP1$ статистически значимых отличий от здорового донора не было обнаружено, однако наблюдалось мозаичное проявление киназы $pATM^{Ser1981}$ в клетках пациента. При окрашивании линии на клеточные маркеры LMNA A/C, HP1gamma, SIRT1, SIRT6, H3K27me3 и H3K9me3 наблюдалось статистически значимое различие в уровнях средней интенсивности флуоресценции в клетках пациента от здорового донора по SIRT1 (в 6 раз меньше), SIRT6 (в 1,35 раза меньше) и H3K9me3 (в 1,3 раза меньше). Во всех клеточных линиях дермальных фибробластов АТ, описанных нами ранее, средний уровень интенсивности флуоресценции HP1gamma был достоверно ниже, чем в клетках здорового донора, а средний уровень SIRT6 достоверно выше [1]. Кроме того, высокая доля клеток пациента ATLD демонстрировала накопление aberrаций ядерной ламины: 4,6% клеток одновременно имело блеббы и инвагинации ядерной ламины и 8,4% - признаки фрагментации ядра, в то время как в клетках здорового донора доля блеббов и инвагинаций составляет не более 1%. Во всех клеточных линиях АТ, описанных нами ранее, доля клеток, имеющих одновременно блеббы и инвагинации, составляет от 3% до 13% [1]. Описанные нами особенности клеточной линии пациента с ATLD выявляют необходимость исследования функциональной активности белка MRE11A и активности экспрессии гена *MRE11A* для более полного понимания патогенеза ATLD и особенностей его проявления. Тем не менее, клеточная линия пациента с ATLD отличается от описанных нами ранее клеточных линий дермальных фибробластов пациентов с различными формами АТ по нескольким клеточным маркерам и характеру репарации ДНК.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-315-00213

Источники и литература

- 1) Куранова М.Л. Клеточные и молекулярные особенности проявления атаксии-телеангиэктазии. Автореферат дисс. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 2014