

Изучение влияния de novo мутации в гене SLC6A1 на развитие шизофрении

Научный руководитель – Дашинимаев Эрдэм Баирович

Бужина Евгения Сергеевна

Студент (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: zhenya.bukina97@gmail.com

Шизофрения - полигенное полиморфное заболевание, однозначная причина которого не определена[2]. В развитии данного заболевания участвуют как социальные, так и генетические факторы. Из-за клинической и этиологической гетерогенности таргетное лечение шизофрении на данный момент отсутствует[4]. Однако приблизится к разработке персонализированной терапии данного заболевания могут позволить методы психогенетики.

В нашей работе мы исследуем влияние de novo мутации в гене SLC6A1 на патогенез шизофрении. SLC6A1 кодирует обратный транспортер гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - белок GAT-1[4]. Нарушения в работе ГАМК-ергической регуляции характерны в патогенезе шизофрении с преобладающей когнитивной симптоматикой[2, 3].

Генетическая архитектура шизофрении достаточно сложна, и при оценке генетической предрасположенности к развитию данного заболевания используются различные подходы[5]. Оценка полигенного риска осуществляется методом полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Studies - GWAS), по результатам которого можно выявить наличие у пациента однонуклеотидных полиморфизмов (снипов, от англ. single nucleotide polymorphism - SNP), характерных для развития заболевания[1]. Они как правило отражают наследственную предрасположенность. Однако известны случаи развития шизофрении у пациентов с низким полигенным риском в результате мутаций, возникших de novo[4].

В нашем распоряжении имеются фибробласты кожи пациента, больного шизофренией (далее пробанда) и его родителей. Результаты GWAS показали отсутствие полигенного риска развития шизофрении у родителей. Однако методом секвенирования по Сенгеру у пробанда была обнаружена отсутствующая у родителей миссенс мутация в гене SLC6A1, возникшая de novo.

Целью нашего исследования является изучение влияния de novo мутации в гене SLC6A1 на патогенез шизофрении. Для этого мы получили индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) из фибробластов пробанда и его родителей, которые на данный момент анализируются стандартным набором методов (морфологический анализ; покраска селективными антителами специфических маркеров; проверка уровня экспрессии специфических маркеров ИПСК методом ПЦР в реальном времени; тест на функциональную активность: способность дифференцироваться в три зародышевых листка). Далее мы планируем перепрограммировать ИПСК в нейроны и провести их сравнительный анализ. Следующим этапом будет редактирование мутации в гене SLC6A1 в ИПСК, их последующая дифференцировка в нейроны и сравнительный анализ.

Таким образом, наше исследование направлено на совершенствование подходов к таргетной терапии полигенных и гетерогенных по своему патогенезу психических заболеваний. Методы in vitro дают возможность изучать механизмы развития заболевания с учетом индивидуальных различий и эффективнее проводить скрининг препаратов для персонализированной терапии.

Источники и литература

- 1) Bush W. S., Moore J. H. Chapter 11: Genome-wide association studies // PLoS computational biology. 2012. № 12 (8). С. e1002822.
- 2) Fromer M. [и др.]. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks // Nature. 2014. № 7487 (506). С. 179–184.
- 3) Hashimoto T. [и др.]. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia // The American journal of psychiatry. 2008. № 4 (165). С. 479–489.
- 4) Rees E. [и др.]. De novo mutations identified by exome sequencing implicate rare missense variants in SLC6A1 in schizophrenia // Nature neuroscience. 2020. № 2 (23). С. 179–184.
- 5) Sullivan P. F., Daly M. J., O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications // Nature reviews. Genetics. 2012. № 8 (13). С. 537–551.