

Молекулярные биологи ищут причины развития синдрома ломкой X-хромосомы

Новосибирские ученые проводят уникальные исследования по определению механизма и причин появления распространенного генетического заболевания, приводящего к умственной отсталости человека



Научный сотрудник Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН, старший преподаватель НГУ к.б.н. **Дмитрий Владимирович Юдкин** рассказал о сути своего исследования, о том, удастся ли разработать всесторонний алгоритм диагностики болезни и получится ли найти новую, более эффективную терапию для пациентов, страдающих этим неизлечимым недугом.

Синдром ломкой X-хромосомы – весьма распространенное наследственное заболевание (примерно один случай на 2000–6000 человек), для которого медицина на сегодняшний день не знает ни лекарств, ни даже совершенной диагностики.

– У нас в организме есть ДНК, некоторые участки которой много раз повторяются. При этом они должны быть строго определенного размера. Но иногда что-то происходит, и один из повторенных участков резко увеличивается! Из-за этого нарушается работа гена, который находится рядом и за что-то определенное отвечает. Например, при синдроме ломкой X-хромосомы повтор, располагающийся перед началом гена FMR1, увеличивается – ген начинает работать сильнее, хромосома становится хрупкой, отламывается кончик и из-за этого развивается некое заболевание. Со временем, когда повтор становится еще больше, ген вообще «выключается» полностью, что приводит к тяжелым изменениям – вплоть до умственной отсталости, – рассказал исследователь.

Медицинская практика показывает, что сейчас к пациентам с такими хромосомными аномалиями применяется лишь симптоматическая терапия:

– На базе обычных клиник диагностика проводится не до конца, и в основном только клиническими

методами. То есть по симптомам врачами выносятся заключение, что это предположительно синдром ломкой X-хромосомы. Но точно сказать так ли это никто не сможет, пока не сделана молекулярная диагностика. Поэтому пациентам постоянно дают в детском возрасте фолиевую кислоту. Что позволяет им относительно нормально развиваться и даже немного обучаться в специальных группах, – пояснил Дмитрий Юдкин.

Также в мире сейчас используются различные методы, которые приводят к «включению» гена FMR1 обратно в работу:

– Такие исследования проводятся на культурах клеток, с добавлением определенных веществ, реактивирующих ген. Но главная проблема этих веществ: они настолько токсичны, что убивают множество клеток. То есть, конечно, они «включают» этот ген, но при этом большая часть клеток погибает. Кстати говоря, еще одно из направлений, по которому мы уже начали работу – поиск безвредных методов активации гена у пациентов.

Команда Дмитрия Юдкина и Международный томографический центр СО РАН получили грант на комплексное исследование, которого именно и не хватало для полной всеобъемлющей диагностики данного заболевания.

– В чем суть: мы посмотрим, что у пациентов происходит на молекулярном уровне (какой размер повтора, как он изменился, насколько увеличился и как нарушилась работа гена), а томографисты в это же время сделают функциональную МРТ (проанализируют, как изменилась структура головного мозга, его работа в целом). То есть пациенты будут выполнять какие-то простые задания (смотреть картинки, рисовать), а в это время МРТ регистрирует то, каким образом передаются сигналы в мозг. Потом мы сравним результаты исследования с данными о здоровых людях и станем разбираться, что же именно нарушено и отчего на уровне ДНК зависят изменения в мозге.

Такую задачу планируют решить ученые за ближайшие три года. По прошествии этого времени они надеются подготовить алгоритм комплексной диагностики и модель развития заболевания.

Биолог отмечает, что их волнует проблема не только данной конкретной болезни, они пытаются понять причины самой экспансии (резкого увеличения числа копий повторяющихся участков молекулы ДНК у индивидов в последующих поколениях родословной) в целом:

– Реальная причина экспансии пока не известна. Например, исследователями было показано на культурах клеток, что борат калия в пище увеличивает способность повтора расти. (В Америке это вещество добавляется в хлебобулочные изделия для того, чтобы делать их

пышнее). Но насколько это происходит в реальной жизни, а не в чашке Петри, пока неизвестно. Мы будем работать и в этом направлении.

Дмитрий Юдкин считает, что синдром ломкой X-хромосомы заслуживает пристального внимания из-за его распространенности:

– У нас была проблема доступа к пациентам, и, когда мы обратились в Новосибирский областной диагностический центр, сказав, что нам нужно столько-то человек, они заявили, что подобные объемы по их меркам очень малы! Ведь дети с умственной отсталостью – самые распространенные больные в генетической консультации.

Оказывается, такой статистики можно было бы избежать, если бы родители проводили необходимые анализы до беременности. По словам ученого, женщине необходимо сдать кровь, так как именно она является носителем болезни, которая на ней может и не отразиться, но передается от нее к сыну.

– Обычно родители идут в больницу постфактум, когда уже у малыша появились симптомы умственной отсталости (где-то в возрасте трех лет), – объясняет молекулярный биолог. – Когда я работал в Америке, на одной из конференций, посвященных этому синдрому, выступали врачи. Они жаловались, что многие мамы даже после рождения ребенка с симптомами заболевания не делают необходимые анализы, а спокойно рожают второго и даже третьего сына – все они оказываются больными! Это, как правило, представляют бедных, необразованных слоев населения.

Сейчас сектор хромосомных патологий уже приступил к полноценной работе: научные сотрудники начали отрабатывать первые шаги в диагностике на пробных образцах ДНК. Но, несмотря на то, что комплексное исследование новосибирских ученых уникальное и имеет огромное значение для медицины, сами исследователи отдают себе отчет в том, что полностью победить болезнь на геномном уровне не получится:

– Если все этапы нашей работы пройдут успешно и дело дойдет до конкретного препарата, то он все равно не сможет внести изменения в ДНК. Единственное, что мы можем сделать – это заставить ген работать несмотря ни на что, хотя повтор и останется таким же, – утверждает Дмитрий Юдкин. – Тем не менее с помощью этого препарата мы сможем серьезно улучшить качество жизни пациента: позволить ребенку нормально развиваться, получать образование на каком-то уровне и не сильно отставать от здоровых сверстников.

Марина Москаленко

Фото предоставлено пресс-службой НГУ

Сибирские ученые нашли биомаркеры биполярного аффективного

Исследователи из Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН выяснили, что изменение уровня экспрессии некоторых белков в крови способно показать нарушение психического здоровья человека и помочь своевременно поставить верный диагноз

Биомаркеры – это биологические признаки, которые используют в качестве индикатора состояния здоровья. Сегодня их называют краеугольным камнем персонализированной медицины будущего. Существуют и уже используются тысячи таких показателей, однако остается потребность в поиске новых, которые бы смогли помочь в диагностировании сложных нарушений функционирования организма.

За последние годы достигнут огромный прогресс в снижении смертности таких распространенных групп заболеваний, как онкология и кардиопатология, но смертность, вызванная психическими нарушениями, все еще угрожающе высока.

– Это не удивительно, учитывая то, что молекулярные основы психических расстройств в значительной степени остаются неясными, несмотря на существенный прогресс в понимании их симптоматики, – рассказывает младший научный сотрудник Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН **Ирина Владимировна Алексеева**. – До сих пор нет достоверных молекулярных маркеров, позволяющих надежно идентифицировать людей с повышенным риском развития психопатологии, таких как биполярное аффективное расстройство.

К решению этой проблемы и приступили ученые из ИХБФМ СО РАН: поиску способов выявления физиологических отклонений, благодаря чему при своевременной диагностике пациент смог бы получить необходимое лечение.

Биполярное аффективное расстройство – одно из самых известных психических заболеваний. Еще

недавно оно имело куда более пугающее название – «маниакально-депрессивный психоз». По статистике, им страдает примерно 1,5% населения всей планеты. Проявление симптомов начинается в возрасте от 10 до 40 лет, а пик обращений за помощью – в 30. Какой-либо гендерной предрасположенности не выявлено, то есть мужчины и женщины одинаково подвержены этому недугу.

– На сегодняшний день заболевание обозначается как тяжелое психическое, – рассказывает И. Алексеева. – Оно провоцирует у больного опасное для жизни поведение: разрушение личностных отношений и карьеры, вызывает суицидальные мысли, особенно если болезнь не лечится. Именно поэтому поиск биомаркеров биполярного аффективного расстройства весьма важен для клиницистов ввиду необходимости постановки правильного диагноза и выбора верной стратегии терапии.

Для решения поставленной задачи сибирские ученые объектом исследования выбрали десять человек, находящихся на лечении в НИИ психического здоровья (Томск). Еще десять здоровых людей составили контрольную группу. В результате впервые были получены данные о связи уровня экспрессии таких белков, как аполипротеины класса А и С, транстиртин и сывороточный амилоид А1, с нейропсихическими заболеваниями. Так, например, изменение показателей аполипротеина С3 может вести к нарушению метаболизма холестерина, который является медиатором для синтеза многих гормонов в нашем организме. Это ведет к дисбалансу, присущему многим психическим недугам. Также у больных, страдающих биполярным расстройством, наблюдается



снижение сывороточного амилоида А1, который обладает прямым и опосредованным бактерицидным и бактериостатическим действием. А понижение уровня транстиртина, отвечающего за транспортировку гормона трийодтиронина, ведет к дисфункции щитовидной железы.

По мнению ученых, новый подход имеет неоспоримый потенциал для улучшения диагностики и развития методов лечения психических заболеваний и нуждается в дальнейших исследованиях: например, в выявлении влияния нейролептиков, которые принимают пациенты, на показатели уровня экспрессии белков и способа корреляции этих показателей.

Анна Терехова

Фото автора