

Транскриптомика плацентарной ткани: идентификация молекулярных механизмов и мишеней для таргетной терапии больших акушерских синдромов

Трифонов Е.А.¹, Марков А.В.¹, Степанов И.А.², Ижойкина Е.В.², Степанов В.А.¹

1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

2 — ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д.Евтушенко»
634063, г. Томск, улица Ивана Черных, 96/1

Многочисленными исследованиями показано, что ключевые патогенетические механизмы больших акушерских синдромов (БАС) связаны с нарушением процессов плацентации. В связи с чем, целью нашей работы являлся поиск новых генетических маркеров этих гестационных осложнений на основе интегративного анализа данных, полученных при полногеномном экспрессионном профилировании плацентарной ткани. Нами выявлено 64 гена, транскрипционная активность которых статистически значимо изменяется как минимум при двух заболеваниях группы БАС. Показана значимая роль нарушения межклеточных взаимодействий и регуляции модификации белков в плацентарной ткани при развитии изученных патологических состояний беременности, идентифицированы мастер-регуляторы, рассматриваемые в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Ключевые слова: транскриптом, плацента, мастер-регулятор, большие акушерские синдромы.

Для цитирования: Трифонов Е.А., Марков А.В., Степанов И.А., Ижойкина Е.В., Степанов В.А. Транскриптомика плацентарной ткани: идентификация молекулярных механизмов и мишеней для таргетной терапии больших акушерских синдромов. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 73-75.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.73-75

Автор для корреспонденции: Трифонов Е.А. *Александра*; **e-mail:** ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №18-29-13045, №18-44-700007).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

Transcriptomics of placental tissue: identification of molecular mechanisms and measures for targeted therapy of grave obstetric syndromes

Trifonova E.A.¹, Markov A.V.¹, Stepanov I.A.², Ijoykina E.V.², Stepanov V.A.¹

1 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 634050, Russia

2 — Tomsk Regional Perinatal Center
Ivana Chernykh str. 96/1, Tomsk, 634063, Russia

It is shown that the key pathogenetic mechanisms of grave obstetric syndromes (GOS) are associated with impaired placentation. The aim of the work was to search for new genetic markers of GOS on the basis of integrative analysis of genome-wide expression profiling data. We found that the transcriptional activity of 64 genes changes in at least two GOS diseases. The significant role of disturbance of intercellular interactions and regulation of protein modification in placental tissue during the development of the pregnancy complications is shown. Master regulators that are potential therapeutic targets have been identified.

Keywords: transcriptome, placenta, master regulator, grave obstetric syndromes.

For citation: Trifonova E.A., Markov A.V., Stepanov I.A., Ijoykina E.V., Stepanov V.A. Transcriptomics of placental tissue: identification of molecular mechanisms and measures for targeted therapy of grave obstetric syndromes. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 73-75. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.73-75

Corresponding author: Trifonova Ekaterina Aleksandrovna; **e-mail:** ekaterina.trifonova@medgenetics.ru

Funding: This work was supported by the Russian Federal Property Fund (projects No. 18-29-13045, No. 18-44-700007).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020.

Несмотря на стремительное развитие перинатальной медицины, большие акушерские синдромы (БАС), являющиеся основной причиной материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности, остаются актуальной проблемой и требуют глубокого изучения. Показано, что основные этиопатогенетические механизмы данных патологических состояний беременности связаны с нарушением процессов плацентации и ремоделирования спиральных артерий миометрия. Мы предполагаем, что для понимания фундаментальных основ становления БАС приоритетное значение имеет изучение молекулярных механизмов, детерминирующих морфофункциональные нарушения в фетоплацентарной системе. В связи с этим, целью нашей работы являлось проведение интегративного анализа данных, полученных при полногеномном экспрессионном профилировании плацентарной ткани, как основы для поиска молекулярных механизмов и идентификации новых генетических маркеров, определяющих подверженность БАС.

Материалы и методы

Для анализа нами были выбраны следующие наиболее распространенные патологии из группы БАС: преэклампсия (ПЭ), преждевременные роды (ПР) и задержка роста плода (ЗРП). В базе данных GEO (Gene Expression Omnibus; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) было найдено 30 серий, описывающих характеристику транскриптома плацентарной ткани человека при выбранных фенотипах, которые были дополнены результатами собственного полногеномного исследования экспрессии генов [1]. Суммарный объем анализируемых в интегративном анализе образцов плацентарной ткани человека составил 481. Для поиска дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) в группах «случай-контроль» был использован метод обобщенных линейных моделей программного пакета *limma*. Для идентификации потенциальных терапевтических мишеней данные, полученные в рамках интегративного подхода, анализировали с применением метода «восходящего анализа», выполненного на платформе GenExplain (<https://genexplain.com>).

Результаты

Проведенный интегративный анализ выявил 4939 генов, дифференциально экспрессирующихся при ПЭ и физиологической беременности, 52 гена было обнаружено при сравнении групп с нормальной

беременностью и ЗРП и 96 – при анализе контрольной группы и выборки с ПР. Анализ общности дифференциальной экспрессии при изученных осложнениях беременности выявил только один ген – *SOD1*, ассоциированный со всеми рассматриваемыми заболеваниями. Кроме того, были обнаружены 64 гена, транскрипционная активность которых статистически значимо изменялась как минимум при двух нозологических формах БАС.

С целью оценить потенциальную биологическую значимость ассоциаций, выявленных в транскриптомных исследованиях молекулярных механизмов БАС, мы провели функциональную аннотацию и анализ белок-белковых взаимодействий идентифицированных 64 генов-кандидатов БАС с использованием вычислительного метода «GSEA» (Gene Set Enrichment Analysis) и базы данных STRING. Нами было выявлено 10 категорий, включающих 34 гена из 64 изученных. Необходимо отметить, что большая часть этих генов одновременно вовлечена в реализацию нескольких генных онтологий и молекулярных процессов (например, локусы *EDNRA*, *SOD1*, *SASH1*, *MAPK11*, *NPNT*, *ABCA7*, *ADAM9*, *NTRK2*, *UBB*, *MID1*, *ENG*, *TRIM38*, *SH2D3A*, *NCOA2*, *ADAMTS3* включены минимум в три и более из обнаруженных категорий). Наиболее значимые биологические пути, процессы и молекулярные функции, обогащенные данными генами-кандидатами БАС, представлены категориями «регуляция ответа на стимулы», «регуляция межклеточных взаимодействий», «положительная регуляция MAPK каскада», «регуляция внутриклеточной передачи сигнала» и «регуляция процесса модификации белка». Вероятно, данный факт свидетельствует о ключевой роли в молекулярных механизмах БАС нарушения межклеточных взаимодействий в плацентарной ткани.

Полученная с помощью базы данных «STRING» сеть белок-белковых взаимодействий подтверждает взаимосвязи между генами, выявленные при исследовании биологических путей и процессов. При анализе данной сети, включающей 26 протеинов, кодируемых изучаемыми генами, были выявлены 8 генов, для которых доверительный уровень взаимодействий (combined score) составляет более 0,9: *SOD1*, *CEACAM8*, *NCOA2*, *TRIP10*, *TSPAN14*, *TXNRD1*, *UBB*, *WDR61*. Продукты этих генов, согласно известным на сегодняшний день данным об их функциональных особенностях, могут быть вовлечены в молекулярные механизмы исследуемой патологии беременности. Необходимо отметить, что центральное место в данной сети с наибольшим числом взаимодействий

занимают гены *SOD1*, *TXNRD1* и *UBB*, кодирующие соответственно супероксиддисмутазу 1 типа, цитозольную форму тиоредоксинредуктазы и убиквитин. Необходимо отметить, что ключевая роль последнего в этиопатогенезе БАС подтверждается также результатами, полученными в рамках «восходящего анализа». Так, наиболее вероятными регуляторными молекулами, запускающими каскад реакций с вовлечением обнаруженных ДЭГ, являются продукты генов *MECOM*, *CDC34*, *UBE2E1*, *UBE2D4*, *STAT3* и *UBE2R2*.

Таким образом, проведенный интегративный анализ транскриптомных данных позволил идентифи-

цировать перспективные генетические маркеры подверженности БАС и потенциальные терапевтические мишени, а также обозначить наиболее важные общие молекулярные механизмы ПЭ, ПР и ЗРП, связанные с патологическими процессами, протекающими в плацентарной ткани.

Литература/ References

1. Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Ershov N.I., Serebrova V.N., Vorozhishcheva A.Y., Stepanov V.A. Analysis of the placental tissue transcriptome of normal and preeclampsia complicated pregnancies. *Acta Naturae*. 2014;6(2):71-83.