

# Повышенный уровень метилирования промоторов генов в трофобласте спонтанных абортусов с трисомией 16

Васильев С.А.<sup>1,2</sup>, Толмачева Е.Н.<sup>1</sup>, Васильева О.Ю.<sup>1</sup>, Никитина Т.В.<sup>1</sup>, Саженова Е.А.<sup>1</sup>,  
Марков А.В.<sup>1,2</sup>, Сердюкова Е.С.<sup>2</sup>, Лебедев И.Н.<sup>1</sup>

- 1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10
- 2 — Национальный исследовательский Томский государственный университет  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

Обнаружен повышенный уровень нарушений эпигенетической регуляции экспрессии генов в трофобласте хориона спонтанных абортусов с трисомией 16. Среди гиперметилированных генов была значимо обогащена группа генов секретируемых белков, значительное количество генов кодировали рецепторы и транскрипционные факторы. Гиперметилирование выявленных генов является потенциальной причиной гибели эмбрионов с трисомией 16 на ранних стадиях развития.

**Ключевые слова:** трисомия 16, метилирование ДНК, спонтанные абортусы.

**Для цитирования:** Васильев С.А., Толмачева Е.Н., Васильева О.Ю., Никитина Т.В., Саженова Е.А., Марков А.В., Сердюкова Е.С., Лебедев И.Н. Повышенный уровень метилирования промоторов генов в трофобласте спонтанных абортусов с трисомией 16. *Медицинская генетика* 2020; 19(12): 71-72.  
**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.12.71-72

**Автор для корреспонденции:** Васильев С.А.; e-mail: stas.vasilyev@gmail.com

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке гранта РНФ № 19-74-10026

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020.

## Increased methylation of gene promoters in the trophoblast of spontaneous miscarriages with trisomy 16

Vasilyev S.A.<sup>1,2</sup>, Tolmacheva E.N.<sup>1</sup>, Vasilyeva O.Yu.<sup>1</sup>, Nikitina T.V.<sup>1</sup>, Sazhenova E.A.<sup>1</sup>, Markov A.V.<sup>1,2</sup>, Serdukova E.S.<sup>2</sup>, Lebedev I.N.<sup>1</sup>

- 1 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 634050, Russia
- 2 — National Research Tomsk State University  
Lenin Avenue 36, Tomsk, 634050, Russia

An increased level of abnormal epigenetic regulation of gene expression in the trophoblast of spontaneous miscarriages with trisomy 16 was found. Among the hypermethylated genes, the group of genes of secreted proteins was significantly enriched, and a significant number of genes encoded receptors and transcription factors. Hypermethylation of the identified genes is a potential cause of death of embryos with trisomy 16 in the early stages of development.

**Keywords:** trisomy 16, DNA methylation, spontaneous miscarriages

**For citation:** Vasilyev S.A., Tolmacheva E.N., Vasilyeva O.Yu., Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Markov A.V., Serdukova E.S., Lebedev I.N. Increased methylation of gene promoters in the trophoblast of spontaneous miscarriages with trisomy 16. *Medical genetics*. 2020; 19(12): 71-72. (In Rus.).  
**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.12.71-72

**Corresponding author:** Vasilyev S.A.; e-mail: stas.vasilyev@gmail.com

**Funding.** The study was supported by Russian Science Foundation (Grant No. 19-74-10026).

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest

**Accepted:** 20.05.2020.

Одной из причин, вносящих значительный вклад в этиологию ранней эмбриональной гибели, являются хромосомные аномалии. Среди них наиболее значение имеет трисомия хромосомы 16, встречающаяся у 1–1,5% всех эмбрионов в первом триместре беременности. Кроме того, часто наблюдается ограниченный плацентарный мозаицизм по

этой анеуплоидии, что делает актуальным изучение механизмов влияния трисомии 16 во внезародышевых тканях на жизнеспособность эмбриона. Ранее с помощью метилочипов Infinium 27K (Illumina) было проведено широкогеномное сравнение уровня метилирования промоторов генов в трофобласте хориона 15 спонтанных абортусов с мозаичной (n=13) и

чистой ( $n=2$ ) формами трисомии хромосомы 16 и 6 медицинских абортусов [1]. Анализ показал значимое гиперметилирование в промоторах 90 генов при  $\Delta B > 0,15$  и 17 генов при  $\Delta B > 0,2$ . Среди первых были обогащены гены секретируемых белков (29 генов,  $p=5,8E-8$ ); еще 10 генов кодируют рецепторы. Обнаруженное гиперметилирование может приводить к снижению экспрессии этих факторов, нарушая процесс нормального сигнального взаимодействия матери с эмбрионом.

Поэтому целью настоящего исследования стал более подробный анализ нарушений эпигенетической регуляции экспрессии генов в трофобласте хориона спонтанных абортусов с трисомией 16.

Уровень метилирования в промоторах нескольких генов (*ANKRD53*, *GATA3-AS1*, *TRPV6*, *SCL13A4*, *CALCB*), по предварительным данным дифференциально-метилированных у спонтанных абортусов с трисомией, был более полно проанализирован с помощью таргетного бисульфитного массового параллельного секвенирования в трофобласте 22 спонтанных абортусов с трисомией 16 и 10 медицинских абортусов.

Во всех пяти генах трисомия 16 была ассоциирована со значимым гиперметилированием (от 1 до 45 CpG-сайтов на ген, 6–38% проанализированных CpG-сайтов). Ни одного гипометилированного CpG-сайта не наблюдалось. Наиболее выраженное гиперметилирование отмечалось в промоторе гена белка *ANKRD53*, участвующего в расхождении хромосом в митозе. Оно может нарушать процесс нормальной сегрегации хромосом и объяснять большую долю мозаичных кариотипов среди спонтанных абортусов с трисомией 16 при ее преимущественно мейотической природе. В пользу этого предположения свидетельствует и то, что по результатам массового параллельного секвенирования уровень метилирования промотора гена *ANKRD53* повышался пропорционально снижению доли трисомного клона у спонтанных абортусов с мозаичной трисомией 16.

Среди дифференциально-метилированных генов на метилочипе продукты семи гиперметилированных генов могут связываться с ДНК. Среди них наиболее выраженное гиперметилирование отмечалось для гена длинной некодирующей РНК *GATA3-AS1*, которая осуществляет позитивную регуляцию экспрессии транскрипционного фактора GATA3. GATA3 является ключевым фактором поддержания стволовых клеток трофобласта и их дифференцировки. С помощью массового параллельного секвенирования был выявлен конкретный регион в промоторе гена *GATA3-AS1*, гиперметилированный у спонтанных абортусов с трисомией 16. Повышенный уровень метилирования гена *GATA3-AS1* может быть связан с нарушением нормального развития и дифференцировки трофобласта у эмбрионов с трисомией 16, приводящим к гибели эмбриона на ранних стадиях развития.

В целом, наши результаты указывают на то, что трисомия 16 ассоциирована с повышением общего уровня метилирования генома в трофобласте, что может приводить к гибели эмбриона в первом триместре беременности. Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с одним из расположенных на хромосоме 16 генов-регуляторов метилирования, экспрессия которого изменяется вследствие трисомии: метилтрансфераз белков (*SETD6*, *SETD1A*, *PRDM7* и *PRMT7*), коактиваторов метилтрансфераз (*CREBBP*, *PAGRI*) и ключевого инсулятора хроматина *CTCF*. Тем не менее, потенциально, повышенный уровень метилирования выявленных генов у спонтанных абортусов с трисомией 16 может являться адаптацией трофобласта к гибели эмбриона, и необходимы дополнительные исследования по анализу уровня метилирования выявленных генов у спонтанных абортусов с нормальным кариотипом.

### Литература/ References

1. Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Skryabin N.A., Lebedev I.N. Epigenetic effects of trisomy 16 in human placenta. *Molecular Biology*. 2013; 47(3): 373–381.