

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.84-85>

Связь аномалий метилирования ДНК с нарушением экспрессии белков в хорионе спонтанных абортусов

Зуев А.С., Шевцов Д.Г., Васильева О.Ю., Деменева В.В., Никитина Т.В., Саженова Е.А., Толмачева Е.Н., Васильев С.А.

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

Сходство механизмов патогенеза невынашивания беременности, преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов в части аномальной плацентации предполагает существование общих паттернов метилирования для различных патологий. Поэтому целью работы стал сравнительный анализ аномалий метилирования ДНК и выявление их связи с экспрессией белков в ворсинах хориона спонтанных абортусов. Профили метилирования ДНК ворсин хориона при невынашивании беременности и указанных патологиях были получены методом бисульфитного секвенирования ограниченного набора локусов и из наборов данных Genome Expression Omnibus соответственно. Экспрессию генов определяли иммуногистохимией. Единственным общим гиперметилированным геном для рассматриваемых патологий оказался *CLEC16A*. Для спонтанных абортусов (СА) было выявлено 237 дифференциально-метилированных генов (ДМГ). Гены *GLI3*, *EGFR*, *CMIP* и *PBRM1* дифференциально экспрессировались в ворсинах хориона при СА. Таким образом, значительное количество специфичных для СА ДМГ было связано с изменениями их экспрессии. Функции выявленных генов предполагают их роль в формировании летального фенотипа.

Ключевые слова: спонтанный аборт, дифференциально метилированные гены, акушерские синдромы, ворсины хориона.

Для цитирования: Зуев А.С., Шевцов Д.Г., Васильева О.Ю., Деменева В.В., Никитина Т.В., Саженова Е.А., Толмачева Е.Н., Васильев С.А. Связь аномалий метилирования ДНК с нарушением экспрессии белков в хорионе спонтанных абортусов. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 84-85.

Автор для корреспонденции: Зуев А.С.; e-mail: adenozinoph@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №23-15-00341.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Association of DNA methylation abnormalities with abnormal protein levels in the chorionic villi of spontaneous abortions

Zuev A.S., Shevtsov D.G., Vasilyeva O.Yu., Demeneva V.V., Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Tolmacheva E.N., Vasilyev S.A.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

The similarity of pathogenesis mechanisms for pregnancy loss, preeclampsia, fetal growth restriction, and preterm birth due to abnormal placentation suggests the existence of common methylation patterns for various pathologies. Therefore, the aim of this study was to conduct a comparative analysis of DNA methylation abnormalities and their association with protein expression in chorionic villi from spontaneous abortions. The DNA methylation profiles of chorionic villi in cases of pregnancy loss and the aforementioned pathologies were obtained using reduced representation bisulfite sequencing and data sets from the Genome Expression Omnibus, respectively. Gene expression was determined by immunohistochemistry. The only commonly hypermethylated gene among the studied pathologies was *CLEC16A*. For spontaneous abortions (SA), 237 differentially methylated genes (DMGs) were identified. The *GLI3*, *EGFR*, *CMIP*, and *PBRM1* genes showed differential expression in the chorionic villi of SA samples. Thus, a significant number of SA-specific DMGs were associated with changes in their expression. The functions of these identified genes suggest their role in the formation of lethal phenotypes.

Keywords: spontaneous abortion, differentially methylated genes, obstetric syndromes, chorionic villi.

For citation: Zuev A.S., Shevtsov D.G., Vasilyeva O.Yu., Demeneva V.V., Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Tolmacheva E.N., Vasilyev S.A. Association of DNA methylation abnormalities with abnormal protein levels in the chorionic villi of spontaneous abortions. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 84-85. (In Russian).

Corresponding author: Zuev A.S.; e-mail: adenozinoph@yandex.ru

Funding. This work was supported by grant No. 23-15-00341 from the Russian Science Foundation (RSF).

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

Received: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

Метилирование ДНК играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов, в том числе обеспечивая нормальную плацентацию. Аномалии метилома хориона, показанные при больших акушерских синдромах (БАС), могут быть свойственны и для спонтанных абортусов (СА), также имеющих нарушения плацентации [1-2]. В связи с этим, предполагается наличие общих изменений метилома, а также нарушений метилирования, специфичных для СА.

Методы

Профили метилирования ДНК ворсин хориона спонтанных (n = 7) и медицинских абортусов (n = 7) были получены методом бисульфитного секвенирования ограниченного набора локусов (RRBS). Профили метилирования в ворсинах хориона при БАС были получены из наборов данных GSE100197, GSE74738, GSE115508, GSE197795. Анализ данных метилирования проводился в R 4.3.0. Анализ обогащения и белковых взаимодействий дифференциально-метилованных генов (ДМГ) проводился с использованием баз данных DAVID и STRING. Анализ экспрессии проводился с помощью иммуногистохимии.

Результаты и обсуждение

Был выявлен один общий гиперметилованный ген для всех изученных патологий — *CLEC16A*. Для СА было выявлено 237 уникальных ДМГ, вовлеченных в эмбриональное развитие и морфогенез, связанных с эпидермальным фактором роста, функционированием цилиарного аппарата, регулирующих матричные и эпигенетические процессы.

Эпидермальный фактор роста участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, морфогенезе, активации каскадов сигнальных путей MAPK/ERK, PI3K/Akt и JAK/STAT [3]. Работа цилиарного аппарата необходима для адгезии и миграции клеток, а функционирование первичных ворсинок играет ключевую роль в сенсорной и сигнальной функциях, гисто- и органогенезе [4,5].

Иммуногистохимический анализ выявил отличия в экспрессии *GLI3*, *EGFR*, *CMIP* и *PBRM1* в ворсинах хориона при СА в сравнении с медицинскими абортусами. При этом некоторые отличия могут указывать на роль паракринной регуляции клеточных популяций ворсин.

Заключение

Значительное количество специфичных для СА ДМГ было связано с изменениями их экспрессии, а их функции предполагают участие в формировании летального фенотипа.

Литература/References

1. Norton C., Clarke D., Holmstrom J., et al. Altered Epigenetic Profiles in the Placenta of Preeclamptic and Intrauterine Growth Restriction Patients. *Cells*. 2023;12(8):1130.
2. Vlahos A., Mansell T., Saffery R., Novakovic B. Human placental methylome in the interplay of adverse placental health, environmental exposure, and pregnancy outcome. *PLoS Genet*. 2019; 15(8): e1008236
3. Wee P., Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017;9(5):52.
4. Yu X., Li L., Ning A., et al. Primary cilia abnormalities participate in the occurrence of spontaneous abortion through TGF- β /SMAD2/3 signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2024;239(8):e31292.
5. Ritter A., Roth S., Kreis N.N., et al. Primary Cilia in Trophoblastic Cells: Potential Involvement in Preeclampsia. Hypertension. 2020;76(5):1491-1505.