



СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ В КЛЕТКАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ПОИСК МЕХАНИЗМОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЛЯ НАУЧНО-ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ

И. Ю. Юров^{1,2,3}, С. Г. Ворсанова^{1,2}, О. С. Куринная^{1,2}, М. А. Зеленова^{1,2},
К. С. Васин^{1,2}, Ю. Б. Юров^{1,2}

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва,

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика
Ю. Е. Вельтищева» ФGAOY BO PНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва,

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ. За последние два десятилетия было продемонстрировано, что геномная патология в виде хромосомных и генных мутаций, а также геномной и хромосомной нестабильности затрагивает непосредственно клетки головного мозга. Подобные формы тканевого мозаицизма (геномная патология ограниченная тканями мозга) могут причиной широкого спектра заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Для использования результатов этих исследований с целью разработки научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации тяжелых заболеваний мозга имеется необходимость получения знаний относительно причин и последствий геномных вариаций в клетках ЦНС. Наиболее перспективными в данном контексте являются методы системного анализа последствий геномной вариабельности. Позволяя определять процессы-кандидаты заболеваний мозга и предрасположенность к нестабильности генома в определенных тканях, эти методы дают беспрецедентные возможности для молекулярной терапии и научно-обоснованной реабилитации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головной мозг, геномные вариации, нейрореабилитации, системный анализ, хромосомный мозаицизм.

Для цитирования: Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Куринная О. С., Зеленова М. А., Васин К. С., Юров Ю. Б. Системный анализ геномной патологии в клетках центральной нервной системы: поиск механизмов заболеваний головного мозга для научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(1-2):136–138

SYSTEM ANALYSIS OF GENOMIC PATHOLOGY IN THE CELLS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: UNCOVERING MECHANISMS OF BRAIN DISEASES FOR SCIENCE-BASED THERAPY AND NEUROREHABILITATION

I. Y. Iourov^{1,2,3}, S. G. Vorsanova^{1,2}, O. S. Kurinnaia^{1,2}, M. A. Zelenova^{1,2}, K. S. Vasin^{1,2}, Y. B. Yurov^{1,2}

¹Mental Health Research Center, Moscow,

²Academician Y. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Medical University, Moscow,

³Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

SUMMARY. During the last two decades, it has been demonstrated that genomic pathology manifesting as chromosome and gene mutations as well as genomic and chromosomal instability affects directly the brain. These forms of tissular mosaicism (mosaicism confined to the brain) may cause the wide spectrum of central nervous system (CNS) diseases. To use the results of such studies for developing science-based therapy and neurorehabilitation of severe brain diseases, there is a need for acquiring knowledge about causes and consequences of genomic variations in CNS cells. The most promising methods in this context are system analyses of genomic instability. Uncovering candidate processes for brain diseases and tissue-specific susceptibility to genome instability, these methods give opportunity for molecular therapy and science-based neurorehabilitation.

KEY WORDS: brain, genome variations, neurorehabilitation, system analysis, chromosomal mosaicism.

For citation: Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Kurinnaia O. S., Zelenova M. A., Vasin K. S., Yurov Y. B. System analysis of genomic pathology in the cells of the central nervous system: uncovering mechanisms of brain diseases for science-based therapy and neurorehabilitation. *The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov.* 2022;14(1-2):136–138

Благодаря достижениям в области медицинской геномики и молекулярной цитогенетики (цитогеномики) стало возможным изучение варибельности генома в клетках центральной нервной системы (ЦНС). В результате подобных исследований было обнаружено, что соматические хромосомные и генные мутации могут селективно поражать клетки головного мозга, являясь ключевым элементом патогенетического каскада многих нейродегенеративных и нервно-психических заболеваний [1–3]. Важно отметить, что эти вариации генома, в основном, проявляются в виде соматического мозаицизма и хромосомной/геномной нестабильности. Особого внимания заслуживает высокая варибельность уровней (пропорций аномальных/нормальных клеток) мозаицизма и нестабильности в онтогенезе, за счёт которой существует возможность внешнего воздействия на пораженные клеточные популяции с целью снижения числа клеток с геномной патологией. Это позволит улучшить качество жизни пациентов, снизить риски осложнений, повысить нейропротективный потенциал, затормозить процессы старения ЦНС, сопровождающиеся снижением функциональности мозга [4–6]. Тем не менее, реализация идеи об экзогенном контроле уровней геномной нестабильности и мозаицизма для научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации требует особого методического арсенала технологий, которые позволяют оценить причины этих форм генетической варибельности (например, предрасположенность к геномной нестабильности), а также их функциональные последствия на молекулярном и клеточном уровнях.

Системный анализ стал крайне важной частью современной медицинской геномики (системной геномики). Принципиально новые данные, получаемые за счет исследований в области системной геномики, изменили наше представление о причинах генетически обусловленных заболеваний мозга. За счёт анализа функциональных последствий геномных вариаций (аннотирование изменения генома в соответствии с онтологической или функциональной особенностью затронутого гена) становится возможным определить предрасположенность к геномной нестабильности, а также идентифицировать процессы-кандидаты патологических изменений в тканях ЦНС [7]. Фактически, речь идёт о пост-геномных технологиях, которые основаны на системном анализе последствий изменения генома на эпигенетическом, протеомном и метаболомном уровнях [8]. Использование подобных методов в значительной степени способствует интерпретации больших массивов цитогеномных данных [9], позволяя идентифицировать кластеры процессов-кандидатов, которые могут быть скорректированы с помощью лекарственной терапии или нейрореабилитационных процедур [7, 8, 10].

Соматический мозаицизм и геномная нестабильность, поражающие клетки ЦНС, достаточно распространённый механизм болезней мозга. Спектр заболеваний ЦНС, ассоциированных с подобными

формами варибельности генома, крайне широк и включает в себя нейродегенеративные заболевания с поздней и ранней манифестацией (например, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, атаксия-телеангиэктазия), психические расстройства (шизофрения, аутизм) и эпилепсию [10–12]. Несмотря на это, фундаментальные исследования варибельности генома клеток ЦНС требуют значительного расширения с целью анализа геномной и хромосомной нестабильности в поражённых областях мозга при нейродегенеративных болезнях и эпилептических расстройствах. Более того, системный анализ геномной патологии в клетках ЦНС проводится достаточно редко, не позволяя перейти от дескриптивных исследований, демонстрирующих наличие или отсутствие генетических нарушений в клетках мозга, к разработкам научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации.

Решение задачи использования данных фундаментальных исследований геномных вариаций и нестабильности в клетках ЦНС для разработки научно-обоснованной терапии и нейрореабилитации, как уже отмечалось, должно основываться на методологии системной геномики. Во-первых, требуются наличие массива данных относительно варибельности генома на межиндивидуальном и межклеточном уровнях. Системный анализ этих массивов позволит идентифицировать предрасположенность к геномной нестабильности, мониторинг которой может осуществляться с помощью исследований клеток тканей, доступных для исследования (например, лимфоциты периферической крови, фибробласты кожи, постоперационный биологический материал). Во-вторых, системный анализ массивов геномных данных позволяет идентифицировать метаболические процессы-кандидаты, изменённые из-за геномной нестабильности и/или соматического мозаицизма. Научно-обоснованная терапия и нейрореабилитация при успешном применении системного анализа геномных данных должна быть направлена на экзогенную коррекцию процессов, нарушенных за счёт геномных вариаций и нестабильности. Эффективность подобных процедур напрямую зависит от квалификации исследователей в области системного анализа геномных данных и клинических специалистов, использующих полученные данные для улучшения качества жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследования в лабораториях авторов поддержаны Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6 и Госзаданием Минздрава России № 121031000238-1.

Financing. Research in the laboratories of the authors was supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia No. АААА-А19-119040490101-6 and the State Assignment of the Ministry of Health of Russia No. 121031000238-1.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Юров Иван Юрьевич/Iourov Ivan Yurievich

<https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>

Ворсанова Светлана Григорьевна/Vorsanova Svetlana

Grigorevna <https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>

Куринная Оксана Сергеевна/Kurinnaiia Oksana Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0002-7087-3929>

Зеленова Мария Александровна/Zelenova Maria

Alexandrovna <https://orcid.org/0000-0001-7458-5396>

Васин Кирилл Сергеевич/Vasin Kirill Sergeevich

<https://orcid.org/0000-0002-2799-3706>

Юров Юрий Борисович/Yurov Yuri Borisovich

<https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>

Литература/References

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases. *Curr Genomics*. 2012; 13(6):477–488. <https://doi.org/10.2174/138920212802510439>
2. Rohrbach S., Siddoway B., Liu C. S., Chun J. Genomic mosaicism in the developing and adult brain. *Dev Neurobiol*. 2018;78(11):1026–1048. <https://doi.org/10.1002/dneu.22626>
3. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Chromosome instability in the neurodegenerating brain. *Front Genet*. 2019;10:892. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00892>
4. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging. *Mol Cytogenet*. 2020;13:16. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00488-0>
5. Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kutsev S.I. Chromosome instability, aging and brain diseases. *Cells*. 2021;10(5):1256. <https://doi.org/10.3390/cells10051256>
6. Dai X., Guo X. Decoding and rejuvenating human ageing genomes: Lessons from mosaic chromosomal alterations. *Ageing Res Rev*. 2021;68:101342. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101342>
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Pathway-based classification of genetic diseases. *Mol Cytogenet*. 2019;12:4. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0418-4>
8. Iourov I.Y. Cytopostgenomics: What is it and how does it work? *Curr Genomics*. 2019;20(2):77–78.
9. Heng H.H., Horne S. D., Chaudhry S., Regan S. M., Liu G., Abdallah B. Y., Ye C. J. A postgenomic perspective on molecular cytogenetics. *Curr Genomics*. 2018;19(3):227–239. <https://doi.org/10.2174/1389202918666170717145716>
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism. *Genes*. 2019;10(5):379. <https://doi.org/10.3390/genes10050379>
11. Costantino I., Nicodemus J., Chun J. Genomic mosaicism formed by somatic variation in the aging and diseased brain. *Genes*. 2021;12(7):1071. <https://doi.org/10.3390/genes12071071>
12. Miller M.B., Reed H. C., Walsh C.A. Brain somatic mutation in aging and Alzheimer's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2021;22:239–256. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-121520-081242>