

**Роль иммунных и нейрональных клеточных популяций в патогенезе болезни
Альцгеймера: анализ омиксных данных**

Научный руководитель – Кудряшова Ольга Михайловна

Колгаева Ксения Александровна

Студент (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: kolgaeva123@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) - нейродегенеративное заболевание, связанное с накоплением бета-амилоида, гиперфосфорилированного тау-белка и хроническим воспалением. Аллель APOE4 повышает риск БА, особенно в поздней стадии, а ген SORL1 участвует в метаболизме амилоида и влияет на механизм болезни. В работе исследуется влияние различных типов клеток мозга на патогенез БА, используя образцы мозга, где типы клеток могут взаимодействовать.

В данном исследовании были использованы и интегрированы публичные данные РНК секвенирования (RNA-seq), включающие: образцы 39 пациентов с ранним (EOAD) и поздним (LOAD) (GSE203206); линии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) с нокаутом SORL1, дифференцированных в различные клеточные типы (GSE238013); а также ксенотрансплантированные микроглиальные клетки с разными аллелями APOE (GSE271385). Обработка данных РНК секвенирования включала программы kallisto, STAR, feature counts. Анализ дифференциальной экспрессии (ДЭ) проводился с помощью алгоритма limma, EdgeR. Оценка биологических процессов проводилась с использованием GO, MsigDB, GBMdeconvoluteR, и метода расчета насыщения генных сигнатур (ssGSEA).

Кластеризация образцов пациентов выявила четыре группы с различной биологией и молекулярными процессами. Два кластера характеризовались выраженной экспрессией генов, отвечающих за активные иммунные процессы, воспаление, ангиогенез и окислительный стресс - процессами, ранее связанных с БА [1]. Также выделен кластер с высокой синаптической активностью, обогащенный сигнатурами, связанными с нейрональной функцией и синаптической организацией.

Анализ реконструирования клеточного состава показал, что иммунные кластеры имели высокую долю микроглиальных, астроцитарных, НК- и Т-клеточных маркеров, в то время как кластер с высокой синаптической активностью был обогащен нейрональными маркерами, что напоминает явление синаптической компенсации.

Анализ ИПСК с нокаутом гена SORL1, показал, что иммунный кластер, характеризующейся сниженной экспрессией SORL1, также характеризовался снижением генов, выявленных при нокауте гена SORL1 в микроглиальных клетках. В то же время кластер, обогащенный нейрональными генными маркерами, демонстрировал низкую экспрессию генов, снижающихся при выключении SORL1 именно в нейронах. Изучение дифференцированных генов микроглии, ксенотрансплантированной с аллелями APOE4 и APOE2, на данных пациентов, выявило значительные различия между контрольной группой и кластерами, ассоциированными с болезнью. Интересно, что гены, пониженные в микроглии APOE4, наоборот, наблюдались с наибольшей экспрессией в образцах иммуно-выраженного кластера и не зависело от APOE изоформы пациента. С другой стороны, эта группа генов значимо отличала образцы БА с ранним и поздним началом. Таким образом, проведенный комплексный анализ позволил выделить характерные кластеры БА с молекулярной точки зрения, а также оценить роль микроглиальных и других клеточных популяций и изоформ APOE.

Источники и литература

- 1) Calabrò, M., Rinaldi, C., Santoro, G., Crisafulli, C. (2020). The biological pathways of Alzheimer disease: A review. AIMS Neuroscience, 8(1), 86–132.