

Профилирование циркулирующих микроРНК в поисках потенциальных биомаркеров гипертрофической кардиомиопатии

Научный руководитель – Фаворова Ольга Олеговна

Писклова Мария Владиславовна

Аспирант

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова, Москва, Россия

E-mail: pisklova_maria@mail.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - одна из наиболее распространенных наследственных патологий сердца, спектр клинических проявлений которой лежит в диапазоне от отсутствия симптомов до прогрессирующей сердечной недостаточности и внезапной смерти.

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, посттранскрипционно регулирующие экспрессию генов. Чтобы оценить возможность использования этих молекул в качестве биомаркеров ГКМП, мы провели профилирование микроРНК в плазме 9 пациентов с ГКМП и 6 здоровых добровольцев с использованием высокопроизводительного секвенирования.

МикроРНК выделяли из плазмы, свободной от тромбоцитов, с помощью набора miRNeasy Serum / Plasma Kit (QIAGEN, США). Библиотеки малых РНК были подготовлены с помощью набора TruSeq Small RNA Library Prep Kit (Illumina, США) и секвенированы на платформе Illumina MiSeq. Различия в уровнях miRNA между сравниваемыми группами рассчитывали с помощью пакета edgeR версии 3.14.0.

Уровни 36 микроРНК различались у пациентов с ГКМП и здоровых добровольцев ($p < 0,05$): в группе больных уровни 23 микроРНК были значительно снижены, а уровни 13 микроРНК - повышены. Среди них поправку на множественные сравнения выдержали только кардиоспецифичные микроРНК - miR-208b и miR-499-5p ($\log_{2}FC = -3,17$, $\text{padj} = 1,4 \times 10^{-5}$ и $\log_{2}FC = -3,84$, $\text{padj} = 0,043$, соответственно). Гены этих микроРНК расположены в локусах ключевых генов, участвующих в развитии ГКМП - MYH7 и MYH7B, мутации в которых часто встречаются у пациентов с ГКМП. Затем в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) пациенты с ГКМП были разделены на две группы. Пациенты с сердечной недостаточностью III и IV классов по NYHA ($n = 5$) с обструкцией выводного тракта левого желудочка (градиент давления ≥ 50 мм рт. ст.) как в покое, так и при физической нагрузке составили группу больных с тяжелой ГКМП; пациенты с сердечной недостаточностью I и II классов ($n = 4$) - группу с легкой формой ГКМП. Профили микроРНК в этих группах сравнивали по отдельности со здоровыми контролями. Уровни циркулирующих микроРНК статистически значимо различались при обоих сравнениях: было выявлено 11 микроРНК, специфичных для пациентов с легкой формой ГКМП и 28 других микроРНК, специфичных для пациентов с тяжелым течением ГКМП ($p < 0,05$). В то же время было выявлено снижение уровней miR-499-5p, miR-208b и miR-454 и повышение уровня miR-339-5p в обеих группах больных, независимо от формы ГКМП. Изменения уровней этих четырех циркулирующих микроРНК при ГКМП показаны впервые.

В целом, полученные результаты дают основание полагать, что обнаруженные микроРНК могут быть использованы при создании панели биомаркеров ГКМП и её тяжести. Предположительно, в качестве универсальных биомаркеров ГКМП могут использоваться miR-499-5p, miR-208b, miR-454 и miR-339-5p. В то же время поиски микроРНК как маркеров для прогнозирования тяжести ГКМП следует продолжить.