

Экспрессия гена *FLNC* в клеточной модели *FLNC*-ассоциированной рестриктивной кардиомиопатии

Научный руководитель – Голиусова Дарья Владимировна

Шарикова Маргарита Юрьевна

E-mail: margo.sharikova@vk.com

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – это орфанная патология миокарда, характеризующаяся ригидностью стенок желудочков и диастолической дисфункцией. РКМП часто связана с мутациями генов, кодирующих белки цитоскелета или саркомеров [1]. Одним из генов, ассоциированных с РКМП, является ген гомодимерного актин-связывающего белка филamina C – *FLNC* [1,2].

Удобной моделью для изучения патогенеза РКМП являются кардиомиоциты, получаемые *in vitro* путём направленной дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациентов с диагнозом РКМП [3]. В нашей лаборатории ранее получены ИПСК линий *ips-fil14*, *ips-fil23* и *ips-fil24* из фибробластов пациента с гетерозиготной мутацией *c.7416_7418delGAA* в гене *FLNC*. В кардиомиоцитах данного пациента предполагается компенсаторное повышение экспрессии аллеля дикого типа гена *FLNC* для восполнения недостатка мономеров белка нормального строения. Целью настоящего исследования являлась оценка соотношения экспрессии аллеля дикого типа и мутантного аллеля (*wt/mut*) гена *FLNC* в кардиомиоцитах и других пациент-специфичных клеточных производных ИПСК линий *ips-fil14*, *ips-fil23* и *ips-fil24*. Основным методом исследования служила количественная ОТ-ПЦР с использованием аллель-специфичных проб типа TaqMan.

Анализ соотношения экспрессии аллелей *wt/mut* гена *FLNC* в ИПСК линий *ips-fil14*, *ips-fil23*, *ips-fil24* и в полученных из них кардиомиоцитах, нейральных клетках-предшественниках, клетках дефинитивной энтодермы и фибробластоподобных производных опроверг первоначальную гипотезу о тканеспецифичной повышенной экспрессии аллеля дикого типа гена *FLNC*. В полученной нами клеточной модели РКМП в кардиомиоцитах пациента не наблюдается значительного сдвига экспрессии гена *FLNC* в сторону какого-либо из аллелей: мутантного или дикого типа. В дальнейшем нами планируется проведение аналогичных исследований линии ИПСК того же пациента, независимо полученной в США. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №23-25-00456).

Источники и литература

- 1) Brodehl A, Gerull B. Genetic Insights into Primary Restrictive Cardiomyopathy. *Journal of clinical medicine*, 11(8), 2094.
- 2) Leber Y, Ruparel AA, Kirfel G, van der Ven PF, Hoffmann B, Merkel R, Bryson-Richardson RJ, Fürst DO. Filamin C is a highly dynamic protein associated with fast repair of myofibrillar microdamage. *Human molecular genetics*, 25(13), 2776–2788.
- 3) Perepelina K, Khudiakov A, Rodina N, Boytsov A, Vavilova T, Zlotina A, Sokolnikova P, Kostareva A. Generation of iPSC line FAMRCi010-A from patient with restrictive cardiomyopathy carrying genetic variant *FLNC* p.Gly2011Arg. *Stem cell research*, 59, 102639.

- 4) Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, Nakata T, Kawakami A, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I, Kudo A. Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant zacro. *Developmental biology*, 361(1), 79–89.