

Аннотация научно-исследовательской работы
от ФГБУ «ФМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России
на 2015 и плановый период 2016-2017 гг.

Тема научного исследования

Роль эпигенетических механизмов в регуляции регенераторного потенциала органов и тканей при кардиометаболическом синдроме и сердечной недостаточности.

Актуальность исследования:

В качестве перспективного терапевтического подхода к лечению и/или предотвращению развития сердечнососудистых заболеваний в последние десятилетия все чаще рассматривают клеточную терапию, и перспективность такого подхода подтверждается рядом клинических исследований (PredaandValen, 2013) и исследований с использованием животных моделей (Fanetal., 2010; Zhuoetal., 2010). Однако, донор-специфичные факторы, например возраст, могут снижать терапевтическую эффективность трансплантации аутологичного клеточного материала (Wongetal., 2011; Wagneretel., 2009). И основное заболевание донора, и сопутствующие заболевания могут оказывать существенное влияние на терапевтический/регенераторный потенциал клеточного продукта, предназначенного для клинических протоколов, однако ни природа этих воздействий, ни молекулярные механизмы, отвечающие за их реализацию в настоящее время остаются неисследованными. Развитие многофакторных хронических заболеваний во многом обусловлено взаимодействием генома с окружающей средой и эти взаимодействия регулируются эпигенетическими механизмами, поэтому наша работа направлена на исследование связи динамики паттерна метилирования регуляторных участков ДНК в ходе регенерации при кардиометаболическом синдроме и сердечной недостаточности. Потенциальная обратимость эпигенетических изменений определяет возможности для разработки новых стратегий профилактики и/или лечения заболеваний, обусловленных эпигенетическими механизмами.

Результаты исследования должны создать новые фундаментальные предпосылки как для понимания молекулярных механизмов метаболических нарушений при сердечнососудистых заболеваниях, так и для разработки новых терапевтических/профилактических стратегий и выявления прогностических маркеров.

Научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования):

Институт молекулярной биологии и генетики.

Руководитель исследования — Дмитриева Рената Игоревна, в.н.с. группы клеточной биологии

1. Группа клеточной биологии
2. НИО инфильтративных заболеваний сердца
3. НИЛ молекулярной кардиологии
4. НИЛ иммунологии
5. Институт сердца и сосудов
6. НИО сердечной недостаточности

Цель:

Исследовать связь изменений паттерна метилирования ДНК в резидентных мультипотентных клетках разных тканей при кардиометаболическом синдроме и сердечной недостаточности с изменениями регенераторного потенциала органов и тканей. Выявить звенья регенераторных сигнальных путей, которые могут регулироваться на эпигенетическом уровне и, учитывая потенциальную обратимость этих изменений, предложить новые терапевтические и профилактические стратегии и прогностические маркеры.

Задачи:

1. Выявить ключевые гены метаболических сигнальных путей, регуляция которых нарушена в ходе запуска дифференцировки мультипотентных стромальных клетках разного происхождения при кардиометаболическом синдроме и хронической сердечной недостаточности.
2. Выявить ключевые тканеспецифичные регуляторы дифференцировки, динамика экспрессии которых нарушена в ходе запуска дифференцировки мультипотентных стромальных клетках разного происхождения при кардиометаболическом синдроме и хронической сердечной недостаточности. Изучить влияние паракринных эффектов тканевых макрофагов на процессы дифференцировки мультипотентных стromальных клеток, их секреторный и пролиферативный потенциал.
3. В группе выбранных генов определить те, нарушения регуляции которых при дифференцировке сопровождаются нарушениями динамики паттерна метилирования ДНК, провести детальный анализ профиля метилирования

промоторных районов генов-кандидатов. Выбрать группы доноров и пациентов для дальнейших исследований.4. Для выбранных на предшествующем этапе образцов провести полногеномное исследование динамики метилирования ДНК на выбранной репрезентативной модели дифференцировки с использованием мультипотентных клеток, полученных от здоровых доноров и пациентов с кардиометаболическим синдромом и сердечной недостаточностью.

5. Провести обработку полученных результатов, проанализировать связь изменений паттерна метилирования ДНК в резидентных мультипотентных клетках разных тканей при кардиометаболическом синдроме и сердечной недостаточности с изменениями регенераторного потенциала. Выявить звенья сигнальных путей, отвечающих за регенераторный потенциал, которые регулируются на уровне метилирования ДНК и предложить новые терапевтические и/или профилактические стратегии и прогностические маркеры.

6. Разработать прибор для стимуляции ангиогенных и паракринных свойств стромальных мезенхимных клеток с целью коррекции метаболических сигнальных путей, регуляция которых нарушена при ишемии, кардиометаболическом синдроме и хронической сердечной недостаточности