

Синдром Прадера-Вилли: результаты перспективных исследований по редактированию эпигенома



Редактирование эпигенетических изменений при синдроме Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) - это наследственное мультисистемное заболевание, связанное с нарушением импринтинга, вызванное потерей функции отцовской копии хромосомной области 15q11-q13.

Основные проявления заболевания: гипоталамическая дисфункция, приводящая к гипотонии в неонатальном периоде, гиперфагии с развитием морбидного ожирения в детском возрасте, гипогонадизму, низкорослости, вторичной надпочечниковой недостаточности, гипотиреозу, нарушениям поведения и когнитивным расстройствам.

Молекулярная причина: у пациентов отсутствует экспрессия группы отцовских генов в локусе 15q11-q13 (включая *SNRPN*, *SNORD116*, *MAGEL2*, *NDN*). Материнские аллели этих генов присутствуют, но эпигенетически заблокированы гиперметилированием.

В настоящее время заболевание не имеет патогенетического лечения. Особенно сложна коррекция аппетита и ожирения. В журнале *Nature Communications* опубликованы результаты исследования, в котором изучался потенциальный способ лечения этих пациентов путем редактирования эпигенома. Коротко рассмотрим результаты исследования.

Целью авторов было использовать высокоточную технологию CRISPR-эпигеномного редактирования для направленного деметилирования импринтинг-контролирующего

региона у пациентов с СПВ и реактивации материнских аллелей в локусе 15q11-q13 в клеточных моделях пациентов.

Дизайн и методы исследования

1. Модель: Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иППСК) были получены от пациентов с разными молекулярными подтипами СПВ (делеция, однородительская материнская дисомия, дефект импринтинга).
2. Использовалась система CRISPR/dCas9-SunTag-TET1 для таргетного деметилирования ДНК. Неактивный Cas9 доставлял копии деметилазы TET1 в необходимый регион
3. В ходе исследования оценивались:
 - Уровень метилирования ДНК (бисульфитное и нанопоровое секвенирование).
 - Экспрессия целевых генов (RT-qPCR, РНК-секвенирование).
 - Дифференцировка иППСК в гипоталамические органоиды.
 - Одноклеточный транскриптомный анализ и анализ кальциевой активности нейронов в органоидах.

Ключевые результаты:

1. Восстановилась экспрессия ключевых генов (*SNRPN*, *SNORD116*, *IPW*, *MAGEL2*) до уровня контрольных клеток. Эффект был стабильным при пассировании клеточных культур.
2. После дифференцировки в гипоталамические органоиды восстановленная экспрессия целевых генов и эпигенетические изменения сохранялись. Также реактивировались нейрон-специфичные импринтированные гены (*SNORD115*, **UBE3A-ATS**).
3. Произошла коррекция патологических признаков на уровне транскриптома и функции нейронов:
 - Редактирование частично нормализовало патологические транскриптомные сигнатуры СПВ (обогащение генов синаптической передачи, снижение экспрессии рибосомных генов).
 - После эпигеномного редактирования спонтанная кальциевая активность нейронов, которая изначально была снижена, восстановилась до контрольного уровня.

4. Не было выявлено значимых изменений метилирования или нарушения экспрессии генов в потенциальных нецелевых локусах.

Ограничения метода:

- Экспрессия некоторых генов (*NDN*, *MKRN3*) не была восстановлена полностью.
- Метод не полностью подходит для коррекции однородительской дисомии: система не различает материнские аллели, что может привести к нежелательной биаллельной активации.
- Есть потенциальный риск возникновения нежелательного эффекта, приводящего к другому заболеванию: активация гена **UBE3A-ATS** может приводить к снижению экспрессии *UBE3A*, что теоретически несет риск проявлений, сходных с синдромом Ангельмана.
- Вопрос долговременной стабильности эпигенетических изменений *in vivo* и безопасных методов доставки *in vivo* требуют дальнейших исследований.

Потенциальная значимость исследования

Этот подход открывает путь к разработке таргетной терапии СПВ, основанной на исправлении эпигенетических нарушений. Он также может быть адаптирован для других заболеваний импринтинга и состояний, связанных с aberrантным метилированием ДНК. Но необходима оптимизация метода для полной реактивации всех целевых генов, обеспечения аллельной специфичности и разработка безопасных систем доставки *in vivo*.

Подробно с дизайном исследования, методами и результатами можно ознакомиться в полном тексте статьи на сайте журнала.

Ссылка:

Nemoto, A., Imaizumi, K., Miya, F. *et al.* Rescue of imprinted genes by epigenome editing in human cellular models of Prader-Willi syndrome. *Nat Commun* 16, 9442 (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-64932-8>

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-64932-8>