



**Vilniaus
universitetas**

Lietuvos jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“, 2024 m. lapkričio 21 d.

SARKOPENIJA IR SENATVINIS IŠSEKIMO SINDROMAS: PLATAUS MASTO VISO GENOMO ASOCIACIJOS TYRIMAS

KRISTIJONA GUTAUSKAITĖ

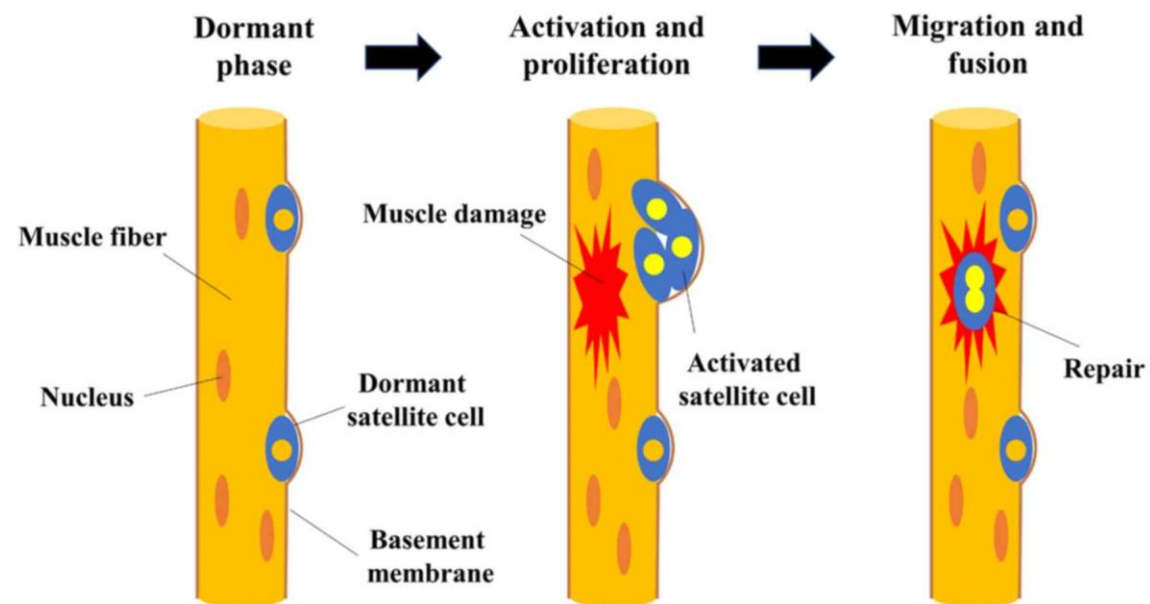
V. Ginevičienė, A. Urnikytė, E. Pranckevičienė, J. Kilaitė, R. Dadelienė, A. Mastavičiūtė, I.I Ahmetov, V. Alekna

PROBLEMA

- Sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas – dvi glaudžiai siejamos geriatrinės būklės, kurioms būdingas laipsniškas skeleto raumenų masės ir funkcijos mažėjimas.
- Senstant visuomenei, sarkopenija ir senatvinis išsekimo sindromas tampa vis aktualesnė sveikatos problema.

PIRMINĖS PRIEŽASTYS

- Satelitinių ląstelių pokyčiai
- Hormonų pokyčiai
- Imunologinė disfunkcija
- Mitochondrijų disfunkcija



I pav. Raumenų regeneracija.
(Nishikawa et al., 2021)

TYRIMO TIKSLAS

- Nustatyti ir įvertinti senyvo amžiaus asmenų genetinius veiksnius, siejamus su sarkopenija ir išsekimo sindromu, taikant plataus masto viso genomo asociacijos analizę.

TIRIAMIEJI

- Tyrimo metu ištirti 192 senyvo amžiaus (42 vyrai ir 150 moterų, amžiaus vidurkis $82,2 \pm 7,6$ metai) Lietuvos gyventojai.
 - Atvejo grupę sudarė 57 asmenys su patvirtinta sarkopenijos ir/arba senatvinio išsekimo sindromo diagnoze (17 vyrų ir 40 moterų, $85,3 \pm 6,7$ metų amžiaus),
 - Kontrolinė grupė - 135 kontrolinės grupės sveikų asmenų (25 vyrų ir 110 moterų, $80,2 \pm 7,5$ metų amžiaus), neturintys sarkopenijos ir/arba išsekimo sindromą.
- Tiriamųjų fenotipo duomenys sudarė anketinė apklausa ir funkcinis ištyrimas.

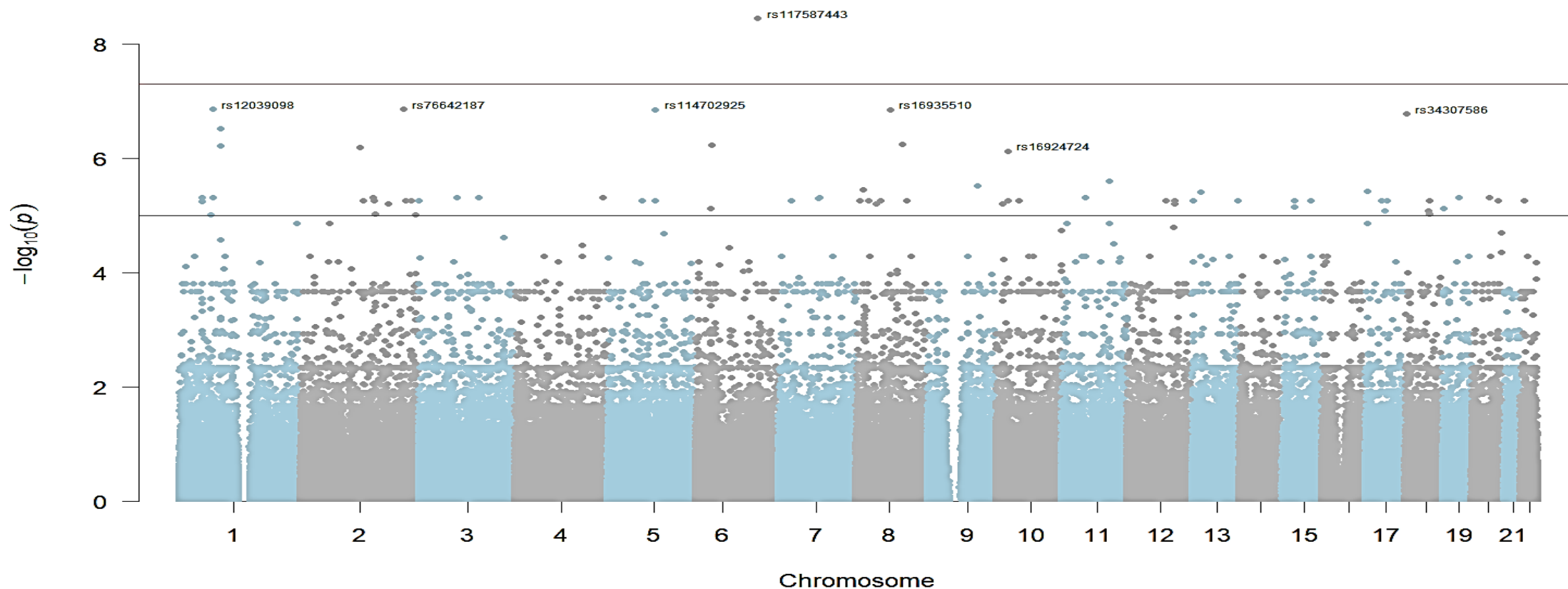
METODIKA: DNR SKYRIMAS IŠ KRAUJO



- DNR išskirta iš periferinio kraujo leukocitų „PureLink™ Genomic DNA Mini Kit“ rinkiniu pagal gamintojo protokolą. DNR koncentracija ir kokybė vertinta „NanoDrop® ND-1000“ spektrofotometru.
- DNR mėginių plataus masto genotipavimas pagal vieno nukleotido polimorfizmo (VNP) žymenis atliktas *Infinium Global Screening Array-24 v3.0 Kit (700 000 VNP)*, iScan Illumina instrumentas.
- Duomenų kokybės kontrolė atlikta *genomestudio*. *plink* ir *king* programiniais įrankiais. Genomo asociacijos analizė buvo atlikta naudojant *plink* v.1.07 bionformacinį įrankį. Anotavimas buvo atliktas naudojant „ANNOVAR“ įrankį.
- Asociacija buvo laikoma statistikai reikšminga, jei p reikšmė $< 1 \times 10^{-5}$, ir galimai statistiškai reikšminga, jei p reikšmė $< 5 \times 10^{-8}$

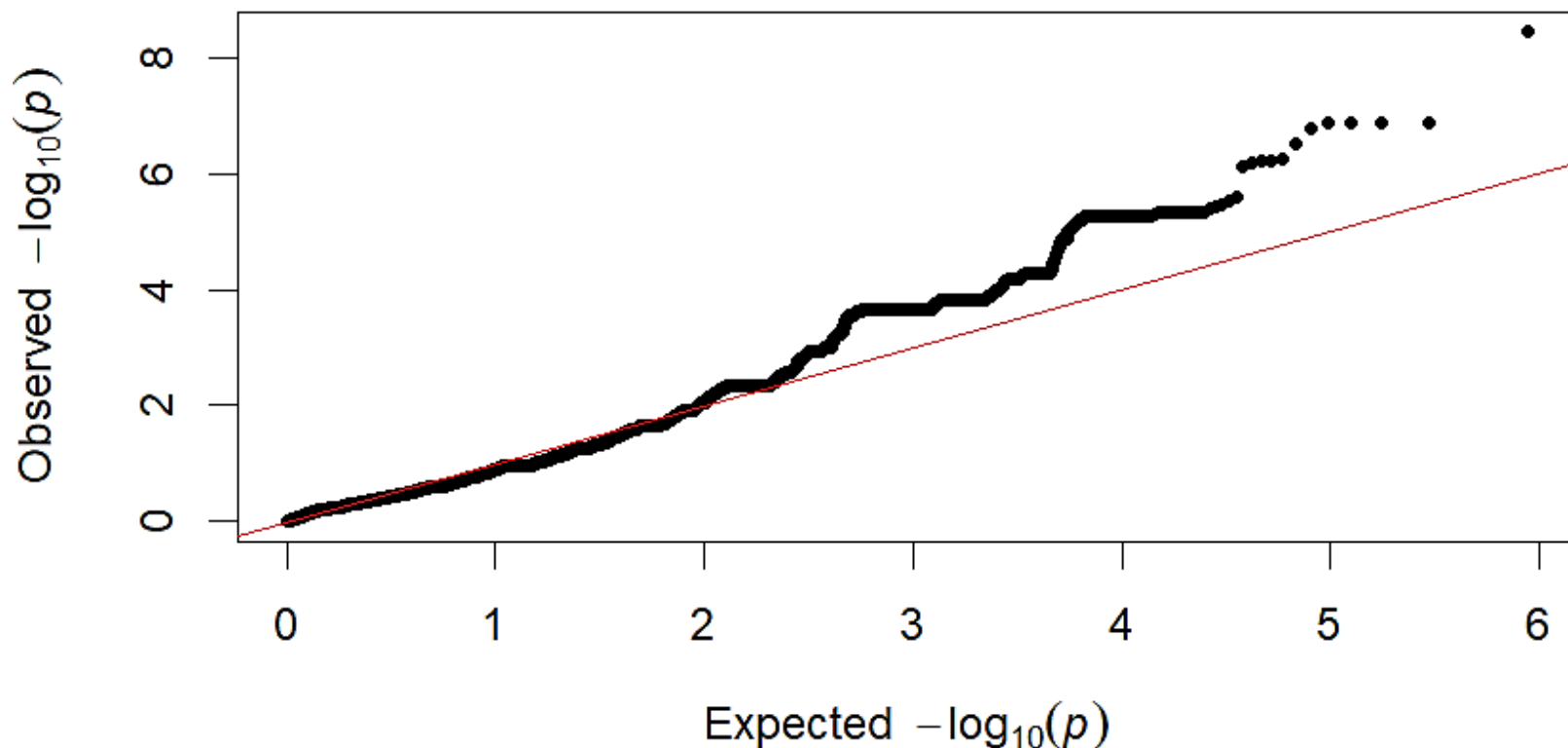
REZULTATAI

ASOCIACIJA SU SARKOPENIJOS/IŠSEKIMO SINDROMO STATUSU 1



REZULTATAI

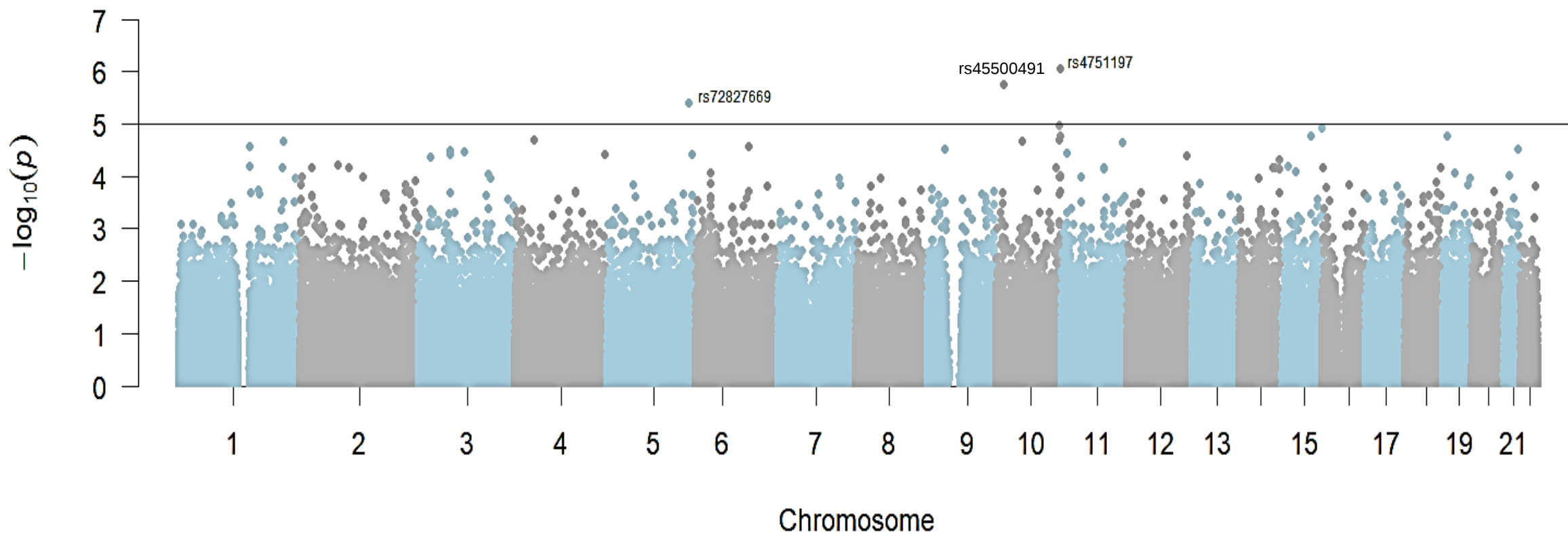
ASOCIACIJA SU SARKOPENIJOS/IŠSEKIMO SINDROMO STATUSU 1



rs117587443: chromosoma 6
(6:127054767), neapibūdināts
LOC105377989 geno introno
variantas – RNR genas, **susijęs su**
ncRNR klase

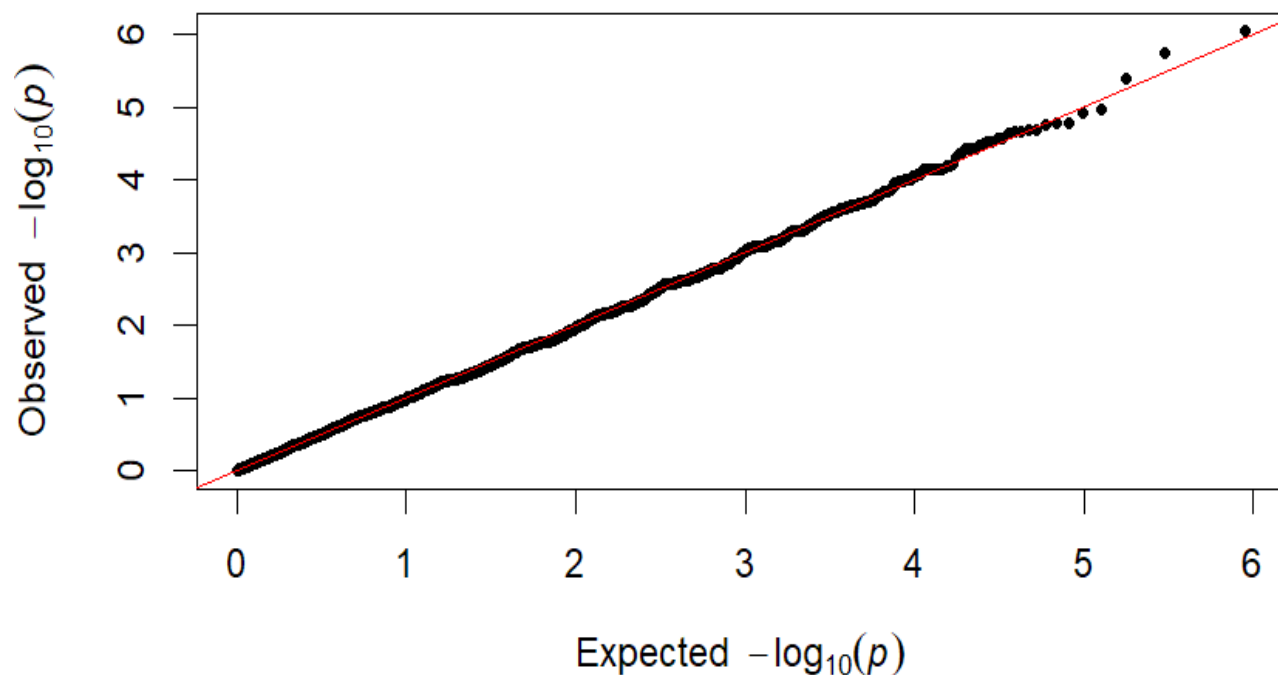
REZULTATAI

ASOCIACIJA SU SARKOPENIJOS/IŠSEKIMO SINDROMO STATUSU 2



REZULTATAI

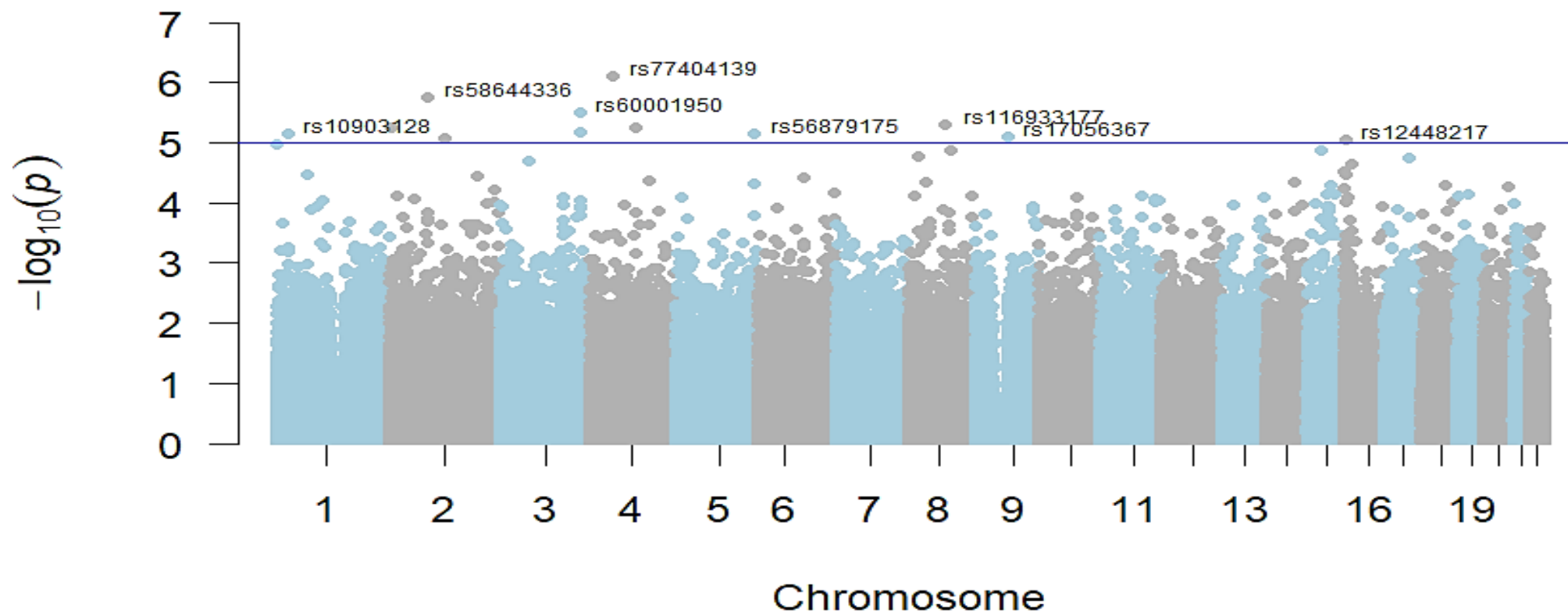
ASOCIACIJA SU SARKOPENIJOS/IŠSEKIMO SINDROMO STATUSU 2



1. **rs4751197**: chr10:130355227 **Nežinomos** klinikinės **Reikšmės Variantas (NRV)**
2. **rs45500491**: chr10:17124765, A>G variantas **CUBN gene**: kobalamino (Cbl, vitamino B12) signalinis kelias – vit B12 transportas ir metabolizmas, plazmos lipoproteinų agregacija, remodeliavimas ir klirensas. **Dalyvauja lipoproteinų, vitaminų ir geležies metabolizme.**
3. **rs72827669**: chr5:168249018 variantas **SLIT3 gene**: Slit-Robo signalinis kelias - svarbus daugeliui **neurologinio tipo procesams**, kaip uoslės, regos nervo ir motorinio aksono fascikuliacijos formavimasis; prisideda prie **ląstelių migracijos** ir kitų audinių funkcionavimo, kaip plaučiai, inkstai, kepenys, raumenys¹⁰

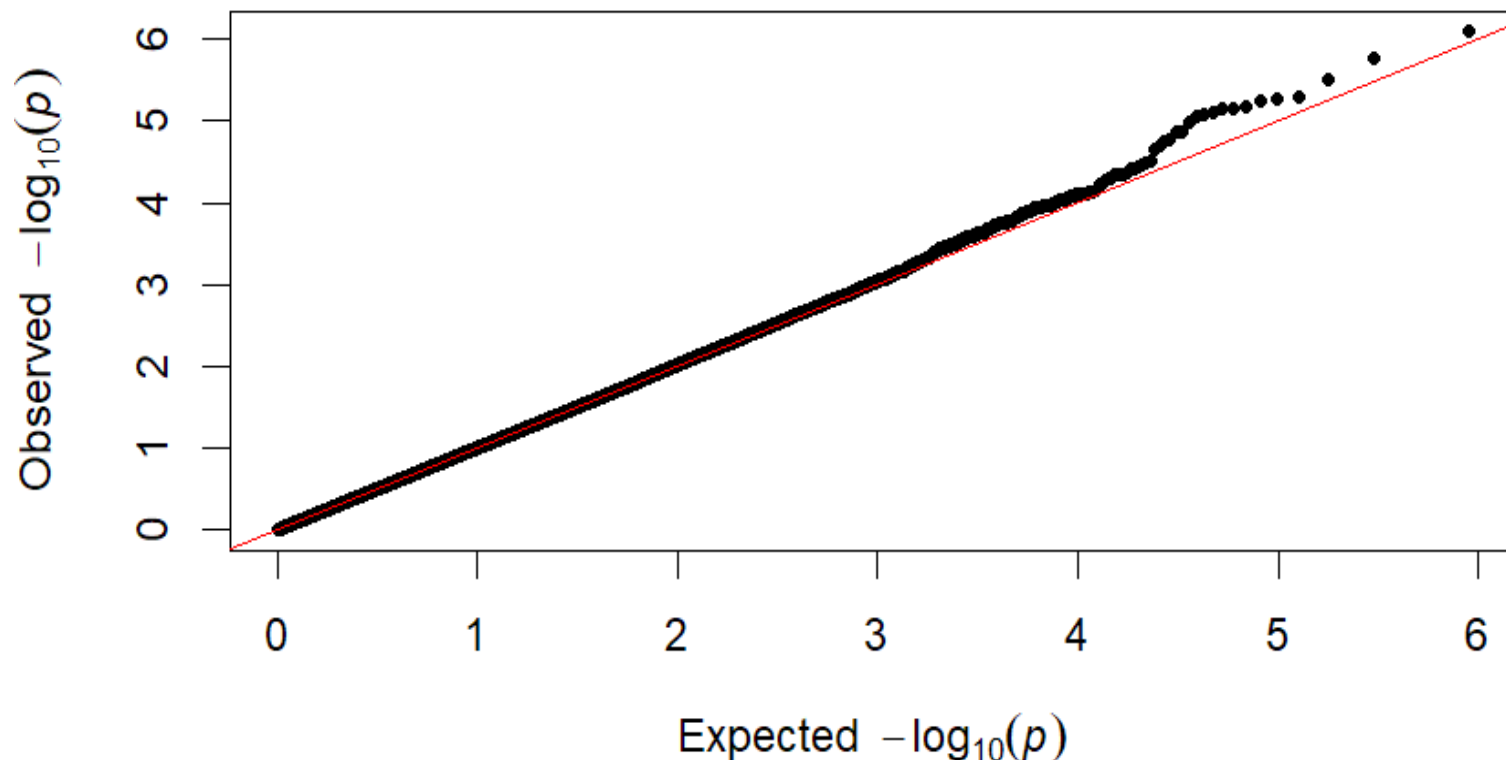
REZULTATAI

ASOCIACIJA SU ĖISENOS GREIČIU



REZULTATAI

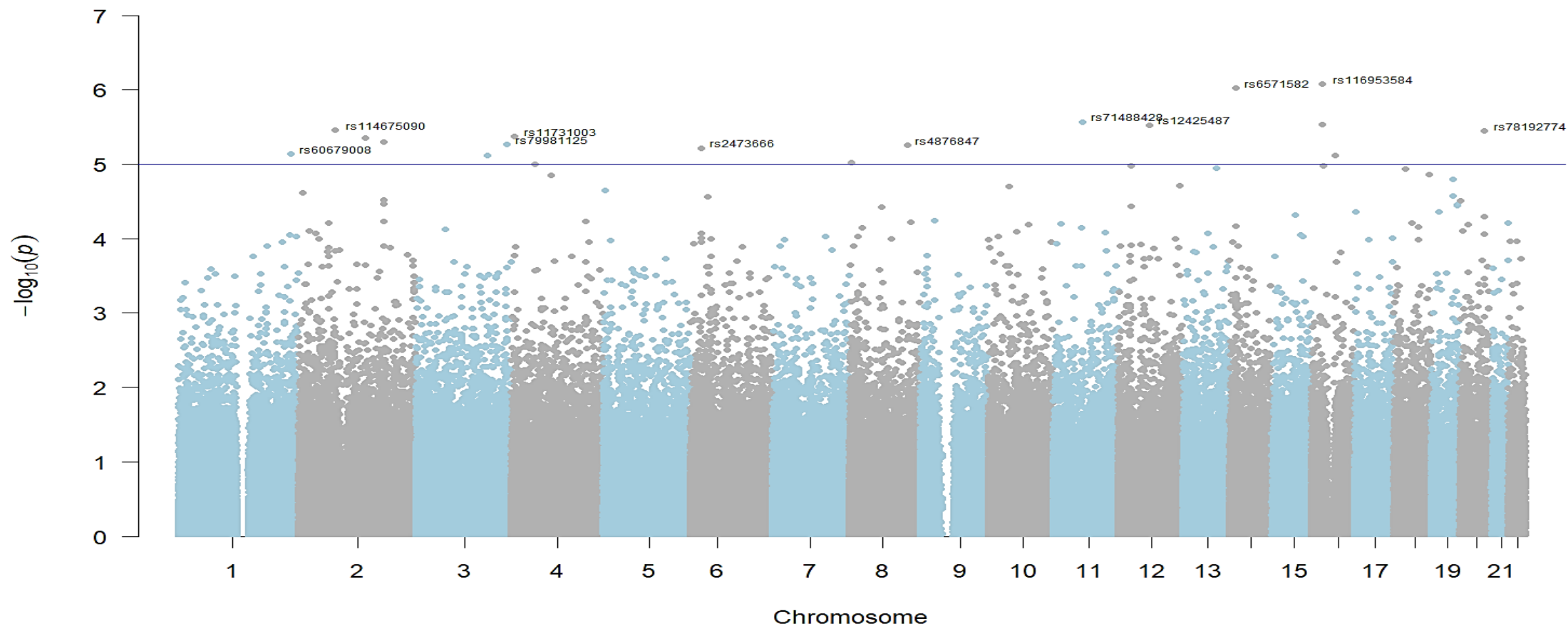
ASOCIACIJA SU ĖISENOS GREIČIU



1. **rs77404139**: *SGCB* genas koduoja transmembraninius distrofino-glikoproteino komplekso komponentus, **sarkoglikanų šeimos narį** (stabilizuoja raumenų skaidulų membranas ir raumenų citoskeletą).
2. **rs935630**: neapibūdintas *LOC105373390* geno introno variantas (RNR genas, susijęs su lncRNR klase)
3. **rs60001950 (NRV)**
4. **rs56879175 (NRV)**
5. **rs10903128 (NRV)**

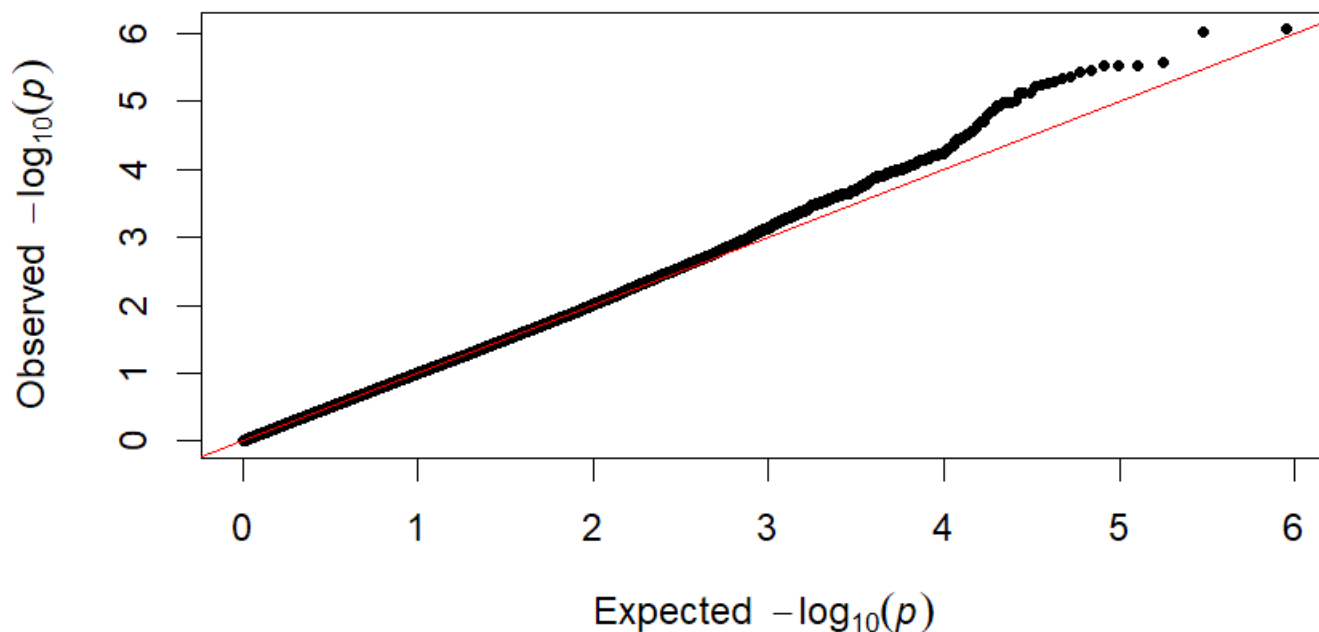
REZULTATAI

ASOCIACIJA SU BENDRA LIESĄJA KŪNO MASE



REZULTATAI

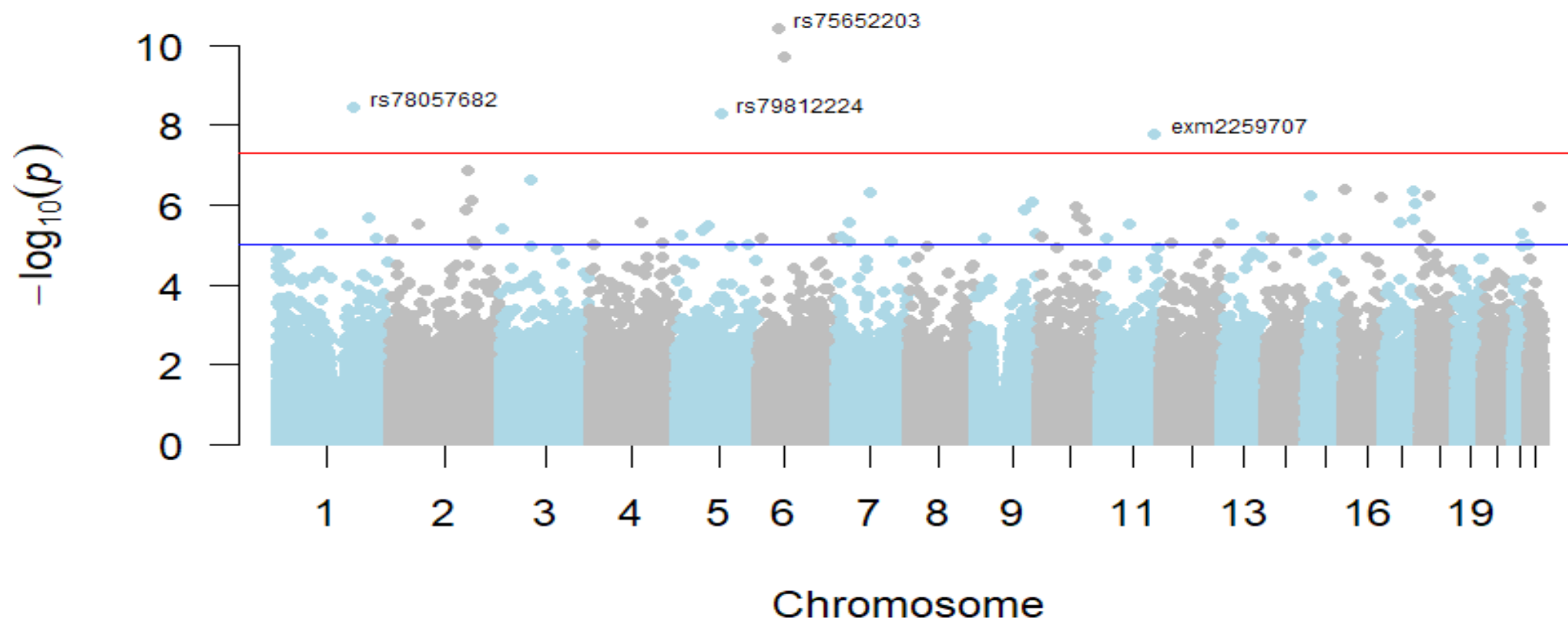
ASOCIACIJA SU BENDRA LIESAJA KŪNO MASE



1. **rs6571582 - NPAS3** geno variantas: dalyvauja **neurogenezėje**, svarbus psichologinių ligų patogenezėje
2. **rs1169535 - IRAK2** geno variantas: koduoja su interleukino-1 receptoriumi susijusią kinazę 2, siejamas su **viduląsteline signalizacijos kaskada**, transkripcijos reguliavimu.
3. **rs11731003 - SORCS2** geno variantas: dalyvauja CNS neuropeptidų receptorių aktyvume
4. **rs59939477 - THSD7B** geno: dalyvauja aktino citoskeleto reorganizavime.
5. **rs4876847 - SAMD12** geno: dalyvauja transmembraninių receptorių baltymų tirozino kinazės signalizacijos kelyje.
6. **rs2473666 (NRV)**
7. **rs4456805(NRV)**

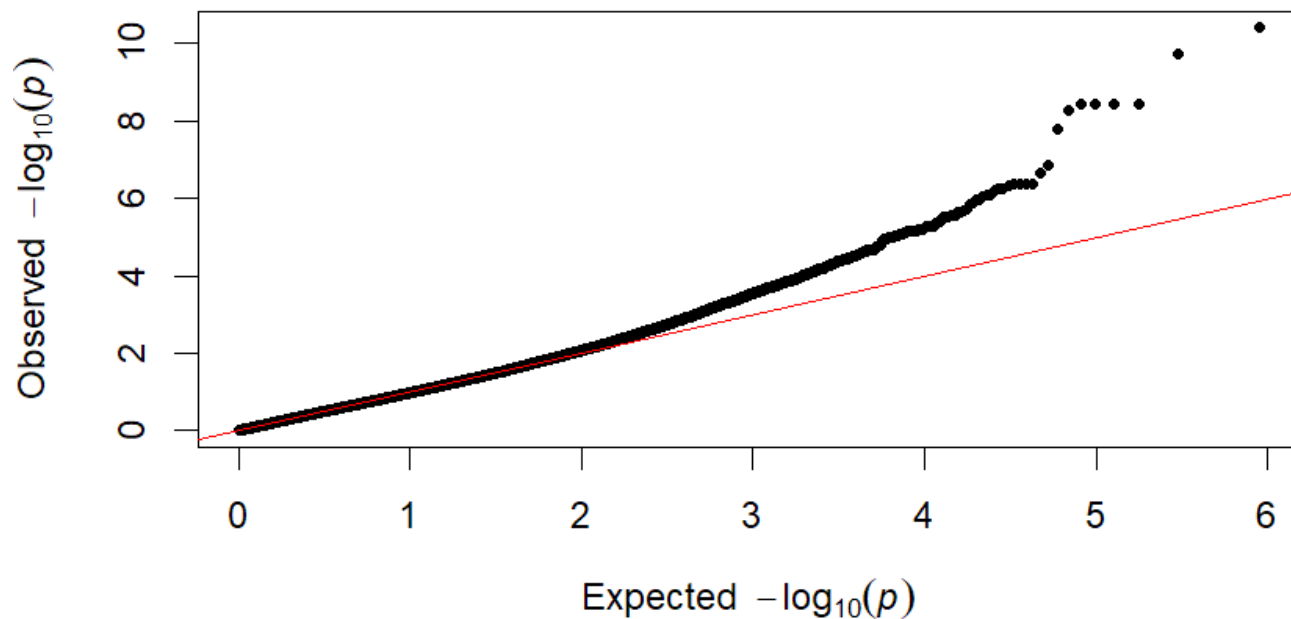
REZULTATAI

ASOCIACIJA SU PLAŠTAKŲ JĖGA



REZULTATAI

ASOCIACIJA SU PLAŠTAKŲ RAUMENŲ JĖGA



1. **rs78057682 - *DNM3*** genas koduoja guanozino trifosfatą (GTP) surišantį baltymą, dalyvauja vezikuliname transporte, **būtinąs ląstelių signalų perdavimui**
2. Exm2259707 (rs11601979) introno variantas ***GRIK4*** gene (glutamato jonotropinio receptoriaus kainato tipo 4 subvienetas): veikia kaip **neurotransmiteris centrinėje nervų sistemoje**, aktyvuodamas ligandų valdomus jonų kanalus ir su G baltymu susietus membraninius receptorius.
3. **rs75652203 (NRV)**
4. **rs79812224 (NRV)**

IŠVADOS

1. Nustatyta reikšminga asociacija rs117587443 genomo varianto bei galimai reikšminga sąsaja rs4751197, rs45500491 bei rs72827669 variantų su **sarkopenijos/senatvinio išsekimo statusu** tiriamųjų grupėje. Visi identifikuoti genomo variantai yra susiję su molekuliniiais-ląsteliniiais procesais centrinėje nervų sistemoje, dalyvauja lipoproteinų, vitaminų ir geležies metabolizme arba yra nežinomos klinikinės reikšmės.
2. Atlikus **genomo-fenomo** duomenų asociacijos analizę, nustatyta reikšminga sąsaja rs75652203 varianto bei galimai reikšminga sąsaja rs79812224, rs78057682, rs11601979 genomo variantų su tiriamųjų **funkcinių pajėgumu**. Identifikuoti genomo variantai yra susiję su molekuliniiais-ląsteliniiais procesais raumenų ir centrinėje nervų sistemoje, dalyvauja ląstelių signalų perdavime ir transkripcijos reguliavime, arba yra nežinomos klinikinės reikšmės.



AČIŲ UŽ DĖMESĮ!

Darbas yra dalis projektinės veiklos – LMT mokslininkų grupių projekto „Genomo, epigenomo ir telomerų ilgio ypatumai esant sarkopenijai ir senatviniam išsekimui” (GEPITEL). Projektą finansuoja Lietuvos mokslo taryba (LMT), sutarties Nr. S-MIP-22-36. 18