DOI: 10.23888/humJ20194688-702

ГЕНОМ И МОЗГ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА СЛУЖБЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

GENOME AND BRAIN: FUNDAMENTAL RESEARCH IN THE SERVICE OF PRACTICAL
MEDICINE AND CLINICAL PSYCHOLOGY

Геном и мозг: фундаментальные исследования на службе практической медицины и клинической психологии

**профессор РАН, д.б.н.
Юров И.Ю.**

**Лаборатория молекулярной генетики и
цитогеномики мозга
имени проф. Ю.Б. Юрова,
ФГБНУ Научный Центр Психического
Здоровья**

**профессор, д.б.н. заслуженный деятель науки
Ворсанова С.Г.**

**Лаборатория молекулярной цитогенетики
нервно-психических заболеваний,
обособленное структурное подразделение
"Научно-исследовательский клинический
институт педиатрии" РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России**

Yurov and Tomasson Molecular Cytogenetics (2018) 11:36
<https://doi.org/10.1186/s13039-018-0383-3>

**посвящается профессору
 Юрию Борисовичу Юрову,
 выдающемуся
 отечественному ученому
 в области цитогенетики
 и медицинской геномики**

OBITUARY

Орен. Асеева

Yuri B. Yurov (1951-2017)

Yuri B. Yurov^{1,2*} and Svetlana G. Voronova^{1,2}

<https://doi.org/10.1186/s13039-018-0383-3>

Год издания: 2018

ISBN 978-5-91327-517-2

Год издания: 2019

ISBN 978-5-91327-581-3

Геном

Виртуальный

???

масс-медия/СМИ,
 некачественный
 «научпоп»,
 реклама, PR-акции
 и т.д.

≠

Реальный

Г) < < { | })
)) < < < { })
 { } { } { } { }
 { } { } { } { }

АУТИЗМ

- Распространенность 0,6-1,1%
- 70% - умственная отсталость
- 25% эпилепсия
- около 50% - генетические факторы
- 10-20% - известные генетические факторы
- этиология - более 150 генных и хромосомных мутаций, приводящих к аутизму.

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ** № 4 2013
Часть 2
Научный журнал

Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова
И.А., Юров И.Ю. Современные представления о
молекулярной генетике и геномике аутизма.
Фундаментальные Исследования. 2013. №4. Часть 2.
С.356-367.

356

■ BIOLOGICAL SCIENCES ■

УДК 61.575, 616.89, 616.159:159.9

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКЕ И ГЕНОМИКЕ АУТИЗМА

^{1,2,3}Ворсанова С.Г., ^{1,2,3}Юров Ю.Б., ²Сильванович А.П.,
^{1,2,3}Демидова И.А., ^{1,2}Юров И.Ю.

Schaefer, G., Mendelsohn, N. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genet Med* **10**, 4–12 (2008) doi:10.1097/GIM.0b013e31815efdd7

Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113(5), e472-e486.

**В настоящее время считается, что до 50% случаев аутизма
могут быть ассоциированы с разнообразными генетическими
дефектами**

Умственная отсталость: до 3% в общей популяции

ШИЗОФРЕНИЯ

- **Распространенность - 0,7-2% (15 до 45 лет)**
- В Москве - 1,4%
- 80% -генетические факторы
- менее 5% - известные генетические факторы
- этиология - более 50 генных и хромосомных мутаций,
- приводящих к шизофрении.

Болезнь Альцгеймера

- **Распространенность - 60-69 лет, 70-79 лет, 80-89 лет женского населения по ЕС составили соответственно 0,4; 3,6; 11,2%, а мужского — 0,3; 2,5; 10%.**
- По Москве (данные 1995 г) частота болезни Альцгеймера составляет 4,4%.
- около 50% - генетические факторы
- менее 2-5% - известные генетические факторы
- этиология — менее 5 генных и хромосомных мутаций, приводящих к болезни Альцгеймера.

Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease, Nature Reviews Neurology, vol. 7, no. 3, pp. 137–152, 2011.

Хромосомные аномалии:

0,5-0,7% среди новорожденных (врожденные пороки и/или микроаномалии развития, умственная отсталость, синдромы Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера, и.т.д.)

30% от общего числа случаев пороков развития у новорожденных

6-7% мертворожденных детей

до 50% среди детей с умственной отсталостью (1-3% в общей популяции)

*Хромосомная нестабильность наблюдается практически во всех клетках
неоплазий*

6% среди пациентов с нарушением репродуктивной функции

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕНЕТИКИ И ГЕНОМИКИ БОЛЕЗНЕЙ МОЗГА

- Этиологические факторы (генетика/внешняя среда) – в основном не известны
- Патогенез – в основном не ясен
- Биологические и диагностические маркеры – нет эффективных генетических маркеров
- Отсутствуют правдоподобные биологические и генетические теории патогенеза

Мозг человека

Средний вес – 1300-1400 г

Число нейронов – 90-100 миллиардов

**Число глиальных клеток – в 10-50 раз больше чем
нейронов (до 5 триллионов)**

**Число синапсов нейрона – 1000-10000
(5000-200000)**

Muotri AR, Gage FH. Generation of neuronal variability and complexity. Nature. 2006; 441(7097):1087-93. Review.

МАТЕРИАЛЫ СЕССИИ РАМН

А.С. Тиганов¹, Ю.Б. Юров¹, С.Г. Ворсанова^{1,2}, Н.Ю. Юров¹

¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2012. №9. С.45-53.

Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней

**Подавляющее большинство (>99%) генетических исследований болезней
мозга проводится на клетках крови**

ОДНАКО

**Нестабильность генома клеток головного мозга может оказывать
негативный эффект на развитие и функционирование нервной системы
человека как в норме, так и при нервных и психических болезнях**

СЛЕДОВАТЕЛЬНО

**Необходимы исследования нарушений генома непосредственно в клетках
головного мозга**

Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. Int Rev Cytol. 2006;249:143-91.

Aneuploidy and Confined Chromosomal Mosaicism in the Developing Human Brain

Yuri B. Yurov^{1,2*}, Ivan Y. Iourov^{1,2*}, Serliana G. Vorsanova^{1,2*}, Thomas Liehr³, Alexei D. Kalotil⁴, Sergei I. Katsen⁵, Frank Pellmar⁶, Alla K. Berezheva^{1,2}, Irina A. Denisova^{1,2}, Viktor S. Kravets¹, Viktor V. Mosakhov¹, Ilya V. Soloviev¹

Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G. et al. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain. PLoS ONE. 2007. Volume. 2. Issue. 6. e558.

Хромосомная нестабильность – механизм регуляции развития эмбрионального мозга

30-35% клеток эмбрионального мозга человека генетически аномальны

Аутизм:

В клетках крови 19 (16%) из 116 детей с аутизмом наблюдался низкопроцентный мозаицизм (анеуплоидия) с участием хромосом 9, 15, 18 и X.

Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. J Med Genet. 2007;44(8):521-5.

Шизофрения:

3-4% клеток коры головного мозга - трисомия хромосомы X; 0,5-2,5% - трисомия хромосомы 18; около 5% - анеуплоидия хромосомы 1.

Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG et al. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1. Schizophr Res. 2008;98(1-3):139-47.

Болезнь Альцгеймера ?=? Синдром Дауна:

Нестабильность/анеуплоидия хромосомы 21 + нарушения клеточного цикла нервных клеток

Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Yurov YB. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning. Neurobiol Dis. 2009; 34(2):212-20.

Hypothesis
 TheScientificWorldJOURNAL (2011) 11, 2602–2612
 ISSN 1537-744X; doi:10.1100/2011/625690

TheScientificWorldJOURNAL
 www.thescientificworld.com

The DNA Replication Stress Hypothesis of Alzheimer's Disease

Yuri B. Yurov,^{1,2,3} Svetlana G. Vorsanova,^{1,2,3} and Ivan Y. Iourov^{1,2}

Impact Factor 3.517
 More on impact >

frontiers
 in Genetics

Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY. Chromosome instability in the neurodegenerating brain. *Front Genet.* 2019; 10:892.

OPINION ARTICLE

Front. Genet. | doi: 10.3389/fgene.2019.00892

Chromosome instability in the neurodegenerating brain

Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Yurov YB. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. *Hum Mol Genet.* 2009 ; 18(14):2656-69.

genes

Genes 2019, 10(5), 379; <https://doi.org/10.3390/genes10050379>

IMPACT
FACTOR
3.191

Review

Ontogenetic and Pathogenetic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism

Ivan Y. Iourov ^{1,2,*}, Svetlana G. Vorsanova ^{1,2}, Yuri B. Yurov ^{1,2} and Sergei I. Kutsev ^{3,4}

Специальный Выпуск журнала Current Genomics 2018 - №3:

Yurov YB, Iourov IY. Editorial: Molecular Cyto(post)genomics. Curr Genomics. 2018; 19(3):157.

Изучение вариабельности генома в клетках головного мозга позволяет определить молекулярные и клеточные механизмы шизофрении и коморбидных расстройств

Yurov YB, Vorsanova SG, Demidova IA, Kolotii AD, Soloviev IV, Iourov IY. Mosaic Brain Aneuploidy in Mental Illnesses: An Association of Low-level Post-zygotic Aneuploidy with Schizophrenia and Comorbid Psychiatric Disorders. Curr Genomics. 2018 ;19(3):163-172.

Межклеточная вариабельность генома может влиять на поведенческие особенности в онтогенезе

Vorsanova SG, Zelenova MA, Yurov YB, Iourov IY. Behavioral Variability and Somatic Mosaicism: A Cytogenomic Hypothesis. Curr Genomics. 2018;19(3):158-162.

Биоинформатический анализ геномной патологии позволяет определять нейropsychологические корреляции генотип-фенотип

Iourov IY, Zelenova MA, Vorsanova SG, Voinova VV, Yurov YB. 4q21.2q21.3 Duplication: Molecular and Neuropsychological Aspects. Curr Genomics. 2018; 19(3):173-178.

«Энциклопедические данные» о соматической (межклеточной) вариабельности генома

Соматическая вариабельность генома является одним из наиболее распространенных генетических механизмов заболеваний; в особенности, болезней головного мозга (психических и нейродегенеративных).

Somatic Genome Variations

Ivan Y Iourov Svetlana G Vorsanova Yuri B Yurov

First published: 15 June 2012

eLS = Encyclopedia of Life Sciences – Wiley

<https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0023889>

John Wiley & Sons, Ltd.

Молекулярная (геномная) диагностика $\equiv$ определение механизмов заболевания

Генетические исследования:

НАУЧНЫЙ
РЕЗУЛЬТАТ
RESEARCH RESULT

Воронцова С.Г., Юров Ю.В., Демидова Н.А., Калачов А.Д., Куркина О.С.,
Кравец В.С., Юров И.Ю. Биомаркеры неврологических болезней мозга, обус-
ловленные хромосомной нестабильностью, у детей // Научный результат.
Медицина и фармация. 2018. Т. 4. № 2. С. 8-17.

Молекулярный диагноз —
не констатация факта,
а руководство к действию!

Journal of Cellular Biochemistry 120:111-117
 DOI 10.1002/jcb.23440

MOLECULAR
 CYTOGENETICS

IMPACT
 FACTOR
 2.66

RESEARCH

Open Access

3p22.1p21.31 microdeletion identifies CCK as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances

Ivan Y. Isurov^{1,2,3}, Svetlana G. Vorsanova^{1,2}, Victoria T. Voinova^{1,2,4} and Yuri B. Yurov^{1,2,3}

Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov Y.B.

Molecular Cytogenetics. 2015. 8:82.

Дополнительные ключевые публикации (статьи) авторов по данной теме

1. Vorsanova S.G., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S., Demidova I.A., Yurov Y.B. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of mothers of children with autism: a search of familial genetic markers of autistic disorders.//Neuroscience and Behavioural Physiology. 2010. Vol. 40. No.7. P.745-756.
2. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Юров И.Ю. Нестабильность хромосом в нервных клетках человека в норме и при нервно-психических заболеваниях.//Генетика. 2010. Том 46. №10. С.1352-1355.
3. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Генетические механизмы нарушения психики: хромосомные и геномные болезни.//Психологическая наука и образование PSYEDU.RU. 2010. №5. С.277-285.
4. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaya O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies.//Molecular Cytogenetics. 2012. 5:46.
5. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. Молекулярная цитогенетика и геномика аутизма.//Молекулярная Медицина. 2014. №2. С.3-7.
6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Юров Ю.Б. Анеуплоидия хромосомы 21 при заболеваниях головного мозга.//Фундаментальные Исследования. 2015. №7 (Часть 1). С.61-70.
7. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Коростелев С.А., Васин К.С., Зеленова М.А., Куринная О.С., Юров Ю.Б. Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью.//Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Том 116. №7. С.50-54.
8. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y. Neurogenomic pathway of autism spectrum disorders: linking germline and somatic mutations to genetic-environmental interactions.//Current Bioinformatics. 2017. Vol.12. P.19-26.
9. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Human Molecular Neurocytogenetics.//Current Genetic Medicine Reports. 2018. Volume 6. Issue 4. P.155-164.
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. The variome concept: focus on CNVariome.//Molecular Cytogenetics. 2019. 12:52.
11. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism.//Genes. 2019. 10(5):379.
12. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Pathway-based classification of genetic diseases.//Molecular Cytogenetics. 2019. 12:4.

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

Приглашаем к сотрудничеству!

Контактная информация: проф. РАН, д.б.н., заведующий лабораторией

Иван Юрьевич Юров, Загородное ш., д. 2., 119152; Tel: +7-495-109-03-93 + 3500

ivan.iourov@gmail.com

Авторы выражают благодарность:

**к.б.н. Куринной ОС,
к.б.н. Зеленовой МА,
к.б.н. Колотию АД,
к.б.н. Демидовой ИА,
к.б.н. Кравцу ВС,
к.м.н. Васину КС.**

Работа в лабораториях авторов частично выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА в рамках научного проекта 18-515-34005, а также при финансовой поддержке в рамках научно-исследовательской работы №АААА-А18-118051590122-7 (Министерство здравоохранения Российской Федерации) и научно-исследовательской работы №АААА-А19-119040490101-6 (Министерство науки и высшего образования Российской Федерации).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юров Иван Юрьевич – профессор РАН, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и цитогеномики мозга им. проф. Ю.Б. Юрова ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», главный научный сотрудник ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; профессор кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское ш., 34. email: ivan.iourov@gmail.com.

Ворсанова Светлана Григорьевна – профессор, доктор биологических наук, заслуженный деятель науки, академик РАЕ, заведующая лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2. email: svorsanova@mail.ru.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Iourov Ivan Yu. – professor of the RAS, Doctor of Biological Sciences, Chief of the Laboratory of Molecular Genetics and Cytogenomics of the Brain named after professor Yu.B. Iourov FSBSI "Scientific Center for Mental Health"; 115522, Moscow, 34 Kashirskoe ave.. email: ivan.iourov@gmail.com.

Vorsanova Svetlana G. – professor, Doctor of Biological Sciences, honored scientist, academician of the RAS, Chief of the Laboratory of Molecular Cytogenetics of Nervous-Mental Diseases of the SSU RCI Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishev; 125412, Moscow, 2 Taldomskaya str.. email: svorsanova@mail.ru.

Дата поступления / Paper received: 25.11.2019.

Дата принятия в печать / Paper accepted: 22.12.2019.

ССЫЛКА ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Юров И.Ю., Ворсанова С.Г. Геном и мозг: фундаментальные исследования на службе практической медицины и клинической психологии (презентация доклада) // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие: сетевой журн. 2019. Т.7, № 4 (27). Доступно по ссылке: <http://humjournal.rzgmu.ru/art&id=410> Ссылка активна на дд.мм.гггг. doi: 10.23888/humJ20194688-702

REFERENCE FOR CITING:

Iourov IYu, Vorsanova SG. Genome and brain: fundamental research in the service of practical medicine and clinical psychology. *Personality in a changing world: health, adaptation, development: a network journ.* 2019; 7 [4]. Available at: <http://humjournal.rzgmu.ru/art&id=410> Accessed dd Month yyyy. doi: 10.23888/humJ20194688-702