

**ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММИРОВАНИЯ МОДЕЛЬНЫХ
ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ МАКРОФАГОВ**

Сударских Т.С. (НИ ТГУ), Сяркина С.А. (НИ ТГУ)

**Научный руководитель – канд. мед. наук, зав. лабораторией Ларионова И.В.
(НИ ТГУ, НИИ онкологии ТНИМЦ)**

Введение. Опухولةассоциированные макрофаги (ОАМ) – это клетки врожденной иммунной системы, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании опухоли [1, 2]. Макрофаги являются компонентом опухолевого микроокружения, которое включает различные клетки иммунной системы, стромальные клетки, компоненты межклеточного матрикса. Известно, что ОАМ в опухоли участвуют в регуляции таких процессов как ангиогенез, рост опухоли, миграция и инвазия опухолевых клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса, регуляция про- и противоопухолевого иммунного ответа [1, 2].

По общепринятой классификации макрофаги делят по двум крайним состояниям поляризации: классически активированные про-воспалительные М1 макрофаги и альтернативно активированные противовоспалительные М2 макрофаги [3]. Для М1 макрофагов характерна противоопухолевая активность за счет активации адаптивного иммунного ответа, а М2 макрофаги, напротив, проявляют про-опухолевые свойства. Однако, данная номенклатура в большей степени отражает дифференцировку макрофагов в условиях *in vitro*, в то время как макрофаги в условиях *in vivo* приобретают специфичные функциональные фенотипы, зависящие от типа рака, стадии и внутриопухолевой гетерогенности [4].

Основная часть. Для исследования были выбраны клеточные линии 4-х типов рака: SW837 (аденокарцинома прямой кишки, 4 стадия, метастатический рак), MCF7 (аденокарцинома молочной железы, Lum A подтип), SKOV3 (серозная цистаденокарцинома яичника), PC3 (аденокарцинома простаты).

Модельные ОАМ получали путем стимуляции моноцитов периферической крови здоровых доноров. Моноциты были выделены из лейкоцитарного слоя с помощью магнитной сортировки (MACS) с CD14-положительной селекцией. Моноциты культивировали в среде X-VIVO с добавлением M-CSF, дексаметазона, IL-4 и опухолевого супернатанта от разных клеточных линий. Моноциты в концентрации 1×10^6 клеток/мл культивировали при 37 °C в течение 6 дней. После 6 дней культивирования клетки лизировали для выделения РНК. Выделение РНК из образцов ОАМ проводилось с использованием набора для выделения РНК на колонках (модифицированный). Образцы подвергались высокопроизводительному полнотранскриптомному секвенированию, затем производился биоинформатический анализ полученных данных.

Анализ транскриптного профиля модельных ОАМ при раке простаты показывает повышение экспрессии генов рецепторов, участвующих в пуринергическом сигнальном пути. Известно, что P2X и P2Y могут играть двоякую роль при раке простаты: активировать сигнальные пути, способствующие инвазивности и метастазированию опухоли, или замедлять прогрессирование. При этом в ОАМ снижается экспрессия генов, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход и формирование инвазивной среды, а также генов позитивной регуляции ангиогенеза. Кроме того, при раке простаты в ОАМ значительно повышается экспрессия генов, участвующих в подавлении Т-клеточного ответа: семейство генов CD300 и другие гены негативной регуляции MyD88-зависимого toll-like рецепторного сигнального пути.

В ОАМ при колоректальном раке значительно возрастает экспрессия генов сигнальных путей, связанных с липидным обменом. В последние годы уделяется внимание метаболическим расстройствам при колоректальном раке, вероятно, приводящим к изменению липидного обмена и прогрессированию заболевания. Интересно, что в ОАМ при

колоректальном раке подавляется способность к фагоцитозу, за счет снижения экспрессии генов, отвечающих за формирование фагосом и регулирующих сам процесс фагоцитоза, а также снижается экспрессия генов, участвующих в регуляции ангиогенеза.

В ОАМ при раке молочной железы, также как и при колоректальном раке, изменения в транскриптоме под влиянием опухолевых факторов связаны с метаболическим перепрограммированием. Повышается экспрессия генов углеводного обмена, в частности, генов метаболических путей фруктозы, маннозы и пентозы. Такие метаболические перестройки могут способствовать прогрессированию рака за счет поддержания пролиферации опухолевых клеток, их инвазии, а также формирования резистентности к лекарственным препаратам.

Модельные ОАМ при раке яичника демонстрируют повышение экспрессии группы генов, которые регулируют активацию Т-лимфоцитов и связанные с ними сигнальные пути, такие как PI3K/Akt, Jak/STAT, NF-kappa-B, MAPK.

Выводы. Проведен полнотранскриптомный анализ ОАМ, смоделированных *in vitro*, для 4 типов рака: рак молочной железы, колоректальный рак, рак простаты и рак яичника. Данное исследование позволяет оценить изменение профиля экспрессии генов макрофагов в ответ на секретируемые факторы опухолевых клеток различных типов рака, что имеет важное значение для выявления таргетных молекул, ассоциированных с особенностями опухолевого роста и прогрессии при различных типах рака и в будущем для разработки иммунотаргетных подходов на основе макрофагов.

Список использованных источников:

1. Gao J., Liang Y., Wang L. Shaping Polarization Of Tumor-Associated Macrophages In Cancer Immunotherapy // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 888713.
2. Wang J., Li D., Cang H., Guo B. Crosstalk between cancer and immune cells: Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment // *Cancer medicine*. – 2019. – Vol. 8(10). – P. 4709–4721.
3. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., Esmaeili S. A., Mardani F., Seifi B., Mohammadi A., Afshari J. T., Sahebkar A. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease // *Journal of cellular physiology*. – 2018. – Vol. 233 (9). – P. 6425–6440.
4. Larionova I., Tuguzbaeva G., Ponomaryova A., Stakheyeva M., Cherdyntseva N., Pavlov V., Choinzonov E., Kzhyshkowska J. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers // *Frontiers in oncology*. – 2020. – Vol. 10. – 566511.