

**ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ОПУХОЛЕВЫХ КОМПАРТМЕНТАХ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА**

Ямщиков П.С. (Томский государственный университет, Центр системной биоинформатики
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН)

Научный руководитель – кандидат медицинских наук, Ларионова И.В.

(Томский государственный университет, Научно-исследовательский институт онкологии
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН)

Введение. Рак яичников (РЯ) имеет наибольший удельный вес в структуре смертности среди всех онкогинекологических заболеваний [1]. РЯ имеет высокий уровень ответа опухоли на стандартное лечение, однако у 70% больных с поздней стадией РЯ впоследствии возникает рецидив [2]. РЯ остается опухолью, при которой иммунотерапия не достигла оптимального терапевтического эффекта по сравнению с другим лечением (химио- и таргетная терапия), что может быть связано с иммуносупрессивным опухолевым микроокружением [3]. Существует высокая потребность в выявлении механизмов резистентности РЯ для увеличения эффективности существующей противоопухолевой терапии. Изучение лиганд-рецепторных взаимодействий между опухолевыми клетками и опухолевым микроокружением дает возможность выявить такие механизмы.

Основная часть. Анализировались FFPE образцы опухоли больных раком яичника после курса неоадьювантной химиотерапии (5 образцов) и без назначения НАХТ (4 образца). Пространственная транскриптомика 10x Genomics Visium позволяет профилировать транскриптом опухоли непосредственно на срезе ткани путем захвата транскриптов в областях, именуемых «спотами». Споты покрывают все компартменты опухолевой ткани, однако наиболее патогенетически значимыми являются центр и инвазивный край опухоли. Нами был применен подход автоматической разметки спотов для выявления центрального и инвазивного компартментов опухоли. Опухолевые споты были скорректированы на «батч-эффект» в Harmony [4] и интегрированы в Seurat [5]. Путем иерархической кластеризации были выявлены три группы опухолевых спотов: центральная, промежуточная и инвазивная зоны. В спотах центрального и инвазивного компартментов опухоли провели анализ лиганд-рецепторных взаимодействий инструментом NICHES [6]. Выявили, что образцы опухоли больных РЯ после НАХТ отличаются значительным повышением уровня лиганд-рецепторных взаимодействий компонентов адаптивного и врожденного иммунного ответа, включающих активацию и хемотаксис миелоидных клеток и Т-лимфоцитов. В то время как больные РЯ без назначения НАХТ отличаются взаимодействиями между опухолевыми компонентами без выраженного вовлечения иммунного звена.

Выводы. Применили подход автоматической разметки данных пространственной транскриптомики 10x Genomics Visium, который позволил выявить центральный и инвазивный компартменты опухоли. Анализ лиганд-рецепторных взаимодействий выявил значимую активацию иммунного сигналинга у больных РЯ после НАХТ, что свидетельствует о вовлечении клеток иммунной системы в реализацию эффектов химиотерапии и служит платформой для поиска новых иммунотаргетных мишеней для усиления эффектов НАХТ.

Список использованных источников:

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 276 с.

2. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // JAMA. – 2018. – № 319(6). – P. 595-606.
3. Kandalaft, L. E., Odunsi, K., Coukos, G. Immunotherapy in Ovarian Cancer: Are We There Yet? // Journal of clinical oncology. – 2019. – № 37(27). – P. 2460–2471.
4. Korsunsky I., Millard N., Fan J., et al. Fast, sensitive and accurate integration of single-cell data with Harmony // Nature Methods. – 2019. – № 16(12). – P. 1289-1296.
5. Hao Y., Stuart T., Kowalski M. H., et al. Dictionary learning for integrative, multimodal and scalable single-cell analysis // Nature Biotechnology. – 2023. – № 42(2). – P. 293–304.
6. Raredon MSB., Yang J., Kothapalli N., et al. Comprehensive visualization of cell-cell interactions in single-cell and spatial transcriptomics with NICHES // Bioinformatics. – 2023. – № 39(1). – P. btac775.