

**ПОЛНОТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ ОПУХОЛЕЙ GL261,
ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ МЫШАМ C57Bl/6, ПОСЛЕ ТЕРАПИИ
ОНКОЛИТИЧЕСКИМ ВИРУСОМ VV-GMCSF-Lact И
РЕКОМБИНАНТНЫМ GM-CSF**

Чеснокова А.С. (НГУ, Россия, Новосибирск)

**Научный руководитель – кандидат биологических наук, доцент Семенов Д.В.
(ИХБФМ СО РАН, Россия, Новосибирск)**

Введение. Глиомы – наиболее распространённые первичные опухоли головного мозга с низкой медианой выживаемости пациентов [1]. Ранее был создан штамм вируса осповакцины VV-GMCSF-Lact, несущий гены человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и лактапина. VV-GMCSF-Lact обладает выраженной цитотоксической активностью против клеток глиобластомы [2]. Целью исследования является анализ изменений экспрессии генов в трансплантированных мышам опухолях глиомы GL261 после лечения вирусом VV-GMCSF-Lact или GM-CSF.

Основная часть. В нашей лаборатории клетки глиомы GL261 трансплантировали мышам C57Bl/6 и вводили VV-GMCSF-Lact или GM-CSF. В данной работе мы после завершения терапии проводили полнотранскриптомный анализ РНК опухолей, анализ дифференциальной экспрессии генов, а также анализ обогащения по функциональной принадлежности генов и деконволюцию по референсным транскриптомам в среде R. Для анализа морфологии клетки U87-MG культивировали и инфицировали VV-GMCSF-Lact. Клетки анализировали флуоресцентной микроскопией.

Выводы. Инфекция онколитическим вирусом VV-GMCSF-Lact активирует транскрипционные факторы (ТФ) NFkB1, STAT1, CEBPA, JUN и др., что усиливает цитокиновый и TLR-сигналинг, хемотаксис нейтрофилов. Подавляет ТФ SOX2, TP53, SUZ12 и др., снижая экспрессию генов эпителиально-мезенхимального перехода, Wnt-сигналинга и пролиферации клеток глиом. Приводит к снижению вклада глиомных клеток в опухоли, изменяет долю фибробластов, эндотелиоцитов, MDSC, макрофагов, NK- и CD4 Т-клеток. Способствует появлению опухолевых клеток с несколькими ядрами. Инъекции GM-CSF человека активируют ТФ E2F, MYC/MAX, SMAD4 и др., усиливая митотические процессы и mTORC1-сигналинг. Подавляют ТФ NFkB1, RELA и др., понижая экспрессию факторов врожденного иммунного ответа, PD-1-сигналинг и экспрессию CD3, CCL. Инъекции GM-CSF мыши модулируют ТФ MYC, MAX, TAF1 и др., регулируя митоз и активируя транспорт РНК, а также ангиогенез. Подавляют экспрессию рибосомных и митохондриальных генов, что может указывать на индукцию клеточной гибели. Полученные результаты могут быть использованы для создания новых средств диагностики и терапии глиом и глиобластом.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 24-14-00390 (<https://rscf.ru/project/24-14-00390/>).

Исследование поддержано в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 125012900932-4.

Список использованных источников:

1. Parsons D.W. et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. // Science. 2008. Vol. 321, № 5897. P. 1807–1812.
2. Kochneva G. et al. Engineering of double recombinant vaccinia virus with enhanced oncolytic potential for solid tumor virotherapy. // Oncotarget. 2016. Vol. 7, № 45. P. 74171–74188.