

УДК 57.087.1

ПАНРАКОВЫЙ АНАЛИЗ ПОДТИПОВ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ НА ОСНОВЕ РНК-СЕКВЕНИРОВАНИЯ ОДИНОЧНЫХ КЛЕТОК

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

Научный руководитель – кандидат биологических наук Юрченко А.А.

(Institut Gustave Roussy, Paris, France)

Введение. Микроокружение опухоли (МОО) включает иммунные, стромальные и эндотелиальные клетки, оказывая влияние на рост и развитие опухоли. Различные типы опухолей классифицируются по иммунному профилю, формируя схожие подтипы МОО с разным ответом на иммунотерапию, где подтипы, обогащенные лимфоцитами, обладают наибольшей чувствительностью [1]. Ранее подтипы МОО классифицировали на основе данных тотального РНК-секвенирования и иммуногистохимии [2, 3]. В данной работе впервые используется анализ РНК-секвенирования одиночных клеток различных солидных опухолей для выявления общих подтипов МОО и определения ключевых факторов экспрессии опухолевых клеток, формирующих подтипы МОО.

Основная часть. В ходе исследования были использованы образцы из трех баз данных [4–6], содержащих в общей сложности 1,5 тысячи опухолей после фильтрации. Датасеты были отфильтрованы на отсутствие цитометрического отбора клеток во время пробоподготовки и принадлежности только к технологии 10x genomics, чтобы исключить влияние батч-эффектов. На основе фракций иммунных клеток опухолей с использованием методов консенсусной кластеризации и неотрицательного матричного разложения выявлены четыре устойчивых подтипа МОО: обедненный иммунными клетками, обогащенный миелоидными клетками, обогащенный лимфоцитами и стромальный. На основе анализа дифференциальной экспрессии генов и обогащения по функциональной принадлежности между группами МОО в опухолевых клетках, были обнаружены гены и их функциональные группы, участвующие в формировании каждого подтипа МОО. Гены были дополнительно подтверждены экспрессией на белковом уровне в злокачественных клетках на основе Human Protein Atlas (www.proteinatlas.org) [7].

Выводы. В результате проведенного исследования были выявлены стабильные подтипы МОО, сохраняющиеся во всех анализируемых наборах данных и соответствующие части ранее обнаруженных [2, 3]: обедненный иммунными клетками, обогащенный миелоидными клетками, обогащенный лимфоцитами и стромальный. В опухолевых клетках наблюдалась переменная экспрессия МНС класса II в разных подтипах, тогда как экспрессия МНС класса I оставалась неизменной и низкой. Подтверждена роль экспрессии генов-хемокинов *CCL5* и *CXCL9* в рекрутировании Т-клеток, причем экспрессия впервые показана непосредственно в опухолевых клетках. В кластере, обогащенном стромальными клетками (фибробластами), были выявлены активные процессы ангиогенеза, однако признаков гипоксии не обнаружено. Опухолевые клетки в миелоид-обогащенном кластере демонстрировали усиленную продукцию хемокинов (*CCL4*, *CCL18* и др.) и интерлейкинов (*IL1*, *IL10* и др.), что может влиять на иммунный ответ и прогрессию опухоли. Полученные данные помогают оптимизировать выбор пациентов для иммунотерапии на основе подтипа МОО, разработать новые терапевтические мишени, направленные на регуляцию опухолево-иммунных взаимодействий, включая активацию МНС класса II и модуляцию хемокиновых сигналов, а также создать диагностические панели, позволяющие классифицировать опухоли по их микроокружению и прогнозировать ответ на лечение.

Список использованных источников:

1. Galon J., Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with

- combination immunotherapies. // *Nat. Rev. Drug Discov.* Springer US, 2019. Vol. 18, № 3. P. 197–218.
2. Petralia F. et al. Pan-cancer proteogenomics characterization of tumor immunity. // *Cell.* 2024. Vol. 187, № 5. P. 1255-1277.e27.
 3. Bagaev A. et al. Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy. // *Cancer Cell.* Elsevier Inc., 2021. Vol. 39, № 6. P. 845-865.e7.
 4. Kang J. et al. Systematic dissection of tumor-normal single-cell ecosystems across a thousand tumors of 30 cancer types. // *Nat. Commun.* Springer US, 2024. Vol. 15, № 1. P. 4067.
 5. Tyler M. et al. The Curated Cancer Cell Atlas: comprehensive characterisation of tumours at single-cell resolution. 2024.
 6. Han Y. et al. TISCH2: expanded datasets and new tools for single-cell transcriptome analyses of the tumor microenvironment. // *Nucleic Acids Res.* Oxford University Press, 2023. Vol. 51, № D1. P. D1425–D1431.
 7. Karlsson M. et al. A single-cell type transcriptomics map of human tissues. // *Sci. Adv.* 2021. Vol. 7, № 31. P. 1–9.