

Сведения о выполненных работах в 2023 году  
по проекту **«Роль программирования моноцитов в формировании про- и противоопухолевых фенотипов опухолеассоциированных макрофагов и эффективности химиотерапии при раке кишечника»**,  
поддержанному Российским научным фондом  
Соглашение № 19-15-00151

Руководитель Кжышковска Юлия Георгиевна, д-р биол. наук

В течение данного отчетного периода нами был проведен анализ пространственной транскриптомики опухоли КРР с учетом распределения специфических субпопуляций ОАМ. В результате цифрового пространственного профилирования (DSP) NanoString GeoMx было показано, что во внеопухолевых ROI наиболее выражены функциональные пути, связанные с активацией Т- и В-клеток. В граничащих ROI активируется программа воспаления. Во внутриопухолевых ROI активны программы, связанные с ОАМ и опухолевыми клетками. Содержание ОАМ снижается по мере изменения профиля экспрессии к внешним ROI.

Для валидации результатов single cell секвенирования был проведен дополнительный биоинформатический анализ полученных данных, в ходе которого было выявлено, что наиболее выраженные различия между моноцитами с высокой и низкой экспрессией PFKFB3 наблюдаются в субпопуляции CD14 моноцитов с высокой экспрессией генов MHC2. Также, было показано, что в PFKFB3hi моноцитах больных КРР активируются программы активации воспаления, антигенной презентации и активации MAF сигналинга в макрофагах.

Далее с помощью ПЦР в реальном времени была изучена экспрессия генов (CTCL, CD74, CXCR4, SOCS3, DPP9, JUNB) у 20 пациентов с диагнозом КРР и 10 здоровых доноров. Мы показали, что экспрессия DPP9, SOCS3, CD74, CTCL, и JUNB понижена у пациентов с КРР по сравнению со здоровыми донорами.

При проведении теста на миграцию моноцитов по градиенту опухолевых цитокинов и ингибиторов PFKFB3 было выявлено, что ингибиторы гена PFKFB3 (PFK15 и AZ PFKFB3 26) значительно подавляли миграцию моноцитов во всех временных точках (1 ч., 6 ч., 24 ч.). Экспрессия гена S100A4 статистически значимо снижалась в мигрировавших моноцитах, стимулированных ингибитором AZ PFKFB3 26 по сравнению с моноцитами, стимулированными CCL2.

Затем нами был выполнен сравнительный анализ метаболизма модельных ОАМ, стимулированных ингибиторами PFKFB3 и контрольных ОАМ, в результате которого были выявлены повышенные уровни липидов, относящихся к классам триглицеридов, церамидов, сфингомиелинов, кардиолипинам, жирным кислотам, фосфатидилинозитолам, различным формам фосфатидилхолинов и фосфатидилэтаноламинов, и в том числе к продуктам окисления данных фосфолипидов.