

Сведения о выполненных работах в 2021 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

Моноциты – клетки врожденного иммунитета, принадлежащие к системе мононуклеарных фагоцитов, которые служат важными регуляторами развития и прогрессирования рака. Они являются главным пластическим ресурсом опухолеассоциированных макрофагов [Larionova I., et al., *Cancers.*, 2020]. Моноциты человека представляют собой высоко гетерогенную популяцию клеток, которую можно идентифицировать с помощью различных маркеров, таких как HLA-DR, CX3CR1, CCR2, CD62L, Tie2, CD86, CD206 и др. В рамках отчета 2021 года используя проточную цитометрию, мы исследовали распределение экспрессии CCR2 и CD163 на классических (CD14+16-), промежуточных (CD14+16+) и неклассических (CD14+16++) субпопуляциях моноцитов. Хемокин CCL2, главный хемоаттрактант моноцитов, определяет мобилизацию моноцитов из костного мозга в кровь и их привлечение в ткань из кровотока [Olingy, S.E. et al., 2019]. ОАМ, рекрутируемые CCR2-зависимым образом, вносят вклад в развитие опухоли [Loyher, P.L, et al., 2018]. Накопление CD163+ моноцитов считается маркером высокой злокачественности при колоректальном раке (КРР), однако уровень экспрессии CD163 на моноцитах не был связан с клиническим исходом [Larionova I., et al., *F oncology*, 2020; Krijgsman, D., et al., 2020].

В рамках отчетного периода при помощи проточной цитометрии мы выявили биологические достоверные различия в распределении экспрессии CCR2 и CD163 среди пациентов с раком прямой и ободочной кишки. Как НАХТ, так и хирургическое вмешательство влияют на пропорцию CCR2+ и CD163+ моноцитов в неклассических субпопуляциях CD14-CD16+ и CD14+ CD16+ у пациентов с КРР (Larionova I., et al., 2021, submitted in *Gut*, IF = 23.059). Эти эффекты специфичны для пациентов с раком прямой и толстой кишки. Мы продемонстрировали, что у пациентов с раком прямой кишки повышенный процент CCR2+ моноцитов свидетельствует об отсутствии как лимфогенного, так и гематогенного метастазирования. У пациентов с раком толстой кишки популяция CD163+ моноцитов была показателем развития лимфатических метастазов.

Результаты хроматиновой иммунопреципитации, полученные нами в рамках проекта, не обнаружили статистической значимости на уровне гистоновых кода. Эти данные говорят о том, что дифференциальная экспрессия выбранных генов не регулируется стандартными эпигенетическими механизмами на уровне ацетилирования гистонов. В перспективе, исследования более уникальных активирующих гистоновых маркеров необходимо для выяснения специфических для

моноцитов пациентов с колоректальным раком вариантов эпигенетической регуляции структуры хроматина.

Также мы показали, что способность M0 ОАМ к эндоцитозу acLDL в группе пациентов превышала показатель контрольной группы. Интересно, что поглощение acLDL M0 макрофагами было больше, чем M2 макрофагами. В отношении опухолеспецифического лиганда EGF наблюдалось статистически значимое повышение способности к эндоцитозу в моноцитах больных КРР как для M0, так и для M2 макрофагов. Ранее, в рамках проекта РНФ 14-15-00350 нами было показано, что химиотерапевтический препарат платинового ряда цисплатин ингибирует клиренс-функцию ОАМ в отношении эндоцитоза про-опухолевого лиганда EGF. Накопление опухолевых медиаторов в опухолевом микроокружении может быть причиной ОАМ-опосредованной химиорезистентности. Биоинформатические методы и подходы, используемые в данном исследовании, были улучшены в рамках данного проекта в 2021 году (Larionova I., et al., 2021, submitted to Cancer cell, IF = 31.743).

Данные полученные в процессе RNAseq и RT-PCR позволили нам впервые идентифицировать специфическую повышенную регуляцию гликолитического активатора PFKFB3 у пациентов с раком ободочной кишки по сравнению со здоровыми донорами и пациентами с раком прямой кишки. Наши данные впервые демонстрируют, что рак ободочной кишки влияет на транскриптом циркулирующих моноцитов и вызывает повышение экспрессии PFKFB3 (Larionova I., et al., 2021, submitted to Gut, IF = 23.059, см. приложение рисунок 13). Более того, конфокальная микроскопия показала, что PFKFB3-положительные моноциты, которые являются предшественниками ОАМ, массово инфильтрируют опухолевую массу. Учитывая, что повышенное количество ОАМ при раке толстой кишки указывают на хороший прогноз, и что самые последние результаты показывают, что ОАМ при раке толстой кишки сохраняют противораковую активность, PFKFB3, который может поддерживать гликолитическую активность ОАМ, также может быть полезен для пациента в противораковом иммунитете. Этот факт необходимо учитывать при разработке противораковой терапии и планировании клинических испытаний.