Секция «Экспериментальные исследования»

«Контрольные точки» иммунитета и иммуносупрессорные механизмы при вирус-ассоциированном раке: возможный вклад в индукцию инвазивного роста опухоли (на примере рака шейки матки)

Научный руководитель – Волкова Татьяна Олеговна

Курмышкина Ольга Вадимовна

Кандидат наук

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: studioza@mail.ru

Достижение положительного эффекта от применения методов иммунотерапии рака предполагает многоточечное воздействие на функционально различные механизмы иммунного ответа, в том числе механизмы, реализуемые через «контрольные точки» иммунитета, с участием иммунорегуляторных (супрессорных) популяций клеток, а также реакции врожденного противоопухолевого ответа и воспаления. Значительный фундаментальный и практический интерес представляют те из них, которые сопровождают ранние этапы активации инвазивного роста опухоли и, следовательно, могут обеспечивать ее прогрессию. Для вирус-ассоциированного рака, в особенности рака шейки матки (РШМ), по данной проблеме по-прежнему много дискуссионных вопросов. В проведенном нами исследовании был проанализирован транскриптом образцов опухолевой ткани преинвазивного и инвазивного РШМ с использованием технологии РНК-секвенирования (RNAseq) на платформе MiSeq (Illumina) с последующей характеристикой дифференциально экспрессированных транскриптов и биоинформатическим анализом уровня активации (или подавления) иммуноассоциированных сигнальных путей.

Согласно RNAseq-данным, по сравнению с интраэпителиальным раком, при раннем инвазивном РШМ наблюдается значительное увеличение экспрессии спектра интерферон-индуцируемых генов и генов воспалительного ответа (в том числе хемокинов и провоспалительных цитокинов), активируемых специфической группой внутриклеточных молекулярных сенсоров нуклеиновых кислот. В противоположность этому, экспрессия маркеров активации эффекторных Т- и НК-лимфоцитов поддерживалась на низком уровне. Оказалось неожиданным, что для многих маркеров «иммунного истощения» и ингибиторных молекул «контрольных точек» иммунного ответа не только не наблюдалось значимого увеличения, но для некоторых из них выявлено даже снижение уровня экспрессии. Это может являться прямым следствием нарушения процессов активации иммунных клеток и условием дальнейшего развития воспалительного микроокружения, необходимого для инвазивного роста опухоли. Анализ сигнальных путей подкрепляет данный вывод тем, что среди наиболее сильно активируемых (при сравнении инвазивного РШМ с преинвазивным) механизмов преобладают пути, зависимые от иммуносупрессорных цитокинов (например, TGFbeta, IL4) и способствующие дифференцировке регуляторных Т-клеток (например, IL2-STAT5 путь), а среди наиболее сильно подавленных преобладают IL12-зависимые пути активации и дифференцировки Т- и НК-лимфоцитов. Результаты сравнительного анализа транскриптома согласуются с данными количественного анализа регуляторных (супрессорных) клеточных популяций в составе опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, проведенного с помощью проточной цитофлуориметрии после мягкой ферментативной диссоциации образцов ткани. Также с использованием цитометрии была охарактеризована ко-экспрессия PD-1/CD279, TIM-3/CD366 и LAG-3/CD223 (‘immune checkpoints’) в

основных популяциях лимфоцитов периферической крови пациенток с ранними формами РШМ. Работа поддержана грантом РНФ, проект № 17-75-10027.