

**Изучение транскриптома фибробластов под воздействием факторов  
микроокружения опухоли и терапевтических стимулов**

**Научный руководитель – Казакова Анастасия Николаевна**

***Ворожейкина Алиса Кирилловна***

*Студент (бакалавр)*

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

*E-mail: vorozheikina.ak@phystech.edu*

Фибробласты являются основным компонентом соединительной ткани. Благодаря активному синтезу внеклеточного матрикса они принимают участие в процессах заживления ран и ремоделирования тканей. Высокая пластичность фибробластов, в том числе активное изменение профиля экспрессии генов в ответ на различные стимулы, делает эти клетки объектом интенсивных исследований в онкологии. В микроокружении опухоли нормальные фибробласты трансформируются в опухоль-ассоциированное состояние (опухоль-ассоциированные фибробласты, ОАФ) [1]. Было неоднократно показано, что ОАФ способствуют росту опухоли, формированию стромы, подавлению иммунного ответа и развитию резистентности к терапии. Кроме того в различных исследованиях микроокружения опухолей была выявлена значительная гетерогенность ОАФ: идентифицированы субпопуляции с уникальными профилями экспрессии генов, функциональными программами и пространственным распределением. Также известно, что некоторые популяции ОАФ коррелируют с выживаемостью пациентов и рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени. На данный момент отсутствует единый ресурс, позволяющий однозначно связать транскриптомные сигнатуры конкретных популяций ОАФ с факторами микроокружения опухоли. Проводимый в рамках этой работы метаанализ данных секвенирования РНК нормальных фибробластов под воздействием различных стимулов позволяет уточнить классификацию ОАФ, исследовать механизмы пластичности фибробластов, а также предложить методы подавления конкретных популяций ОАФ.

В данной работе мы изучили отличительные особенности транскриптома нормальных фибробластов различных органов и тканей на основании биоинформатического анализа большого массива данных РНК секвенирования. Был сформирован перечень стимулов, потенциально влияющих на транскрипционный профиль фибробластов, в том числе естественные факторы, характерные для микроокружения опухоли, и терапевтические агенты, не являющиеся физиологической частью опухолевой ниши. В ходе анализа базы данных GEO NCBI была сформирована коллекция общедоступных данных секвенирования мРНК фибробластов, подвергнутых исследуемым стимулам (34 естественных и 45 терапевтических). В результате анализа дифференциальной экспрессии генов были выявлены значимые изменения экспрессии генов в фибробластах под влиянием каждого исследуемого стимула. На их основе определены общие и специфические транскрипционные сигнатуры, которые позволяют различать популяции фибробластов в зависимости от типа воздействия. Также на основании попарной ко-регуляции целевых генов были идентифицированы антагонистические и синергические типы воздействий на фибробласты.

**Источники и литература**

- 1) Kazakova AN, Lukina MM, Anufrieva KS, Bekbaeva IV, Ivanova OM, Shnaider PV, Slonov A, Arapidi GP and Shender VO (2024) Exploring the diversity of cancer-associated fibroblasts: insights into mechanisms of drug resistance. *Front. Cell Dev. Biol.* 12:1403122. doi: 10.3389/fcell.2024.1403122