

Поиск транскриптомной сигнатуры, ассоциированной с апоптозом

Научный руководитель – Бекбаева Ирина Валерьевна

Курьшкина Ксения Константиновна

Студент (бакалавр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: kuryshkina.kk@phystech.edu

Цисплатин широко применяется как химиотерапевтический агент при терапии аденокарциномы яичника в связи с его способностью повреждать ДНК клеток и вызывать гибель клеток. Ранее при исследовании асцитической жидкости и клеточных линий аденокарциномы яичника мы показали, что в результате обработки цисплатином погибающие апоптозом опухолевые клетки продуцируют внеклеточные везикулы, которые, попадая в другие опухолевые клетки, могут повышать их устойчивость к цисплатину [1]. Однако анализ образцов асцитической жидкости предполагает свободное движение опухолевых клеток и апоптотических везикул. Возможность реализации подобных механизмов в условиях солидной опухоли ранее нами не изучалась.

Современные методы пространственной транскриптомики позволяют одновременно анализировать транскриптомный профиль и расположение клеток на тканевых срезах. В случае, если в условиях солидной опухоли также наблюдается межклеточная коммуникация, индуцируемая апоптозом, мы ожидаем увидеть пространственную сгруппированность погибающих и пролиферирующих опухолевых клеток. Для поиска погибающих клеток на срезе опухолевой ткани требуется надёжный набор транскриптомных маркеров апоптоза. Однако многие гены, кодирующие белки-эффекторы апоптоза, регулируемые преимущественно на посттрансляционном уровне, не подходят в качестве маркеров апоптоза.

Для того, чтобы найти гены, экспрессия которых ассоциирована с апоптозом, мы проанализировали 11 наборов данных РНК-секвенирования опухолевых клеточных линий под действием апоптоз-индуцирующих препаратов для выявления схожих паттернов экспрессии генов. Далее выбрали те гены, которые значимо повышают свою экспрессию хотя бы в половине наборов данных. Мы получили список из 55 генов, который предположительно может являться сигнатурой апоптоза. Функциональный анализ выявленного набора генов показал, что в сигнатуре присутствуют гены-эффекторы митохондриального пути апоптоза и ответа на клеточный стресс BCS3 и PMAIP1, а также белок из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли TNFRSF10B.

В качестве контроля мы оценили уровень корреляции между активностью каспаз и экспрессией каждого гена из полученной нами сигнатуры спустя 0, 1, 5, 3, 6, 9 и 12 часов после обработки клеток апоптоз-индуцирующим агентом бортезомибом. Для генов RGS16, IER5, DDIT3, CDKN1A, GADD45A уровень корреляции составил более 0,8, что согласуется с их активацией в ответ на повреждения ДНК и может говорить об их применимости в качестве маркеров погибающих клеток.

В дальнейшем планируется исследование взаимосвязи этой сигнатуры с активацией экспрессии про-апоптотических изоформ эффекторов апоптоза, а также активации сигнатуры под действием других апоптоз-индуцирующих воздействий. Полученная сигнатура будет использована для анализа данных пространственной транскриптомики солидных опухолей.

Источники и литература

- 1) Shender V.O. et al. Therapy-induced secretion of spliceosomal components mediates pro-survival crosstalk between ovarian cancer cells // Nat. Commun. 2024. Vol. 15, № 1. P. 5237.