

Идентификация и молекулярная характеристика субпопуляций фибробластов в нормальных и патологически измененных тканях

Научный руководитель – Шеваль Евгений Валерьевич

Емельянова Алина Антоновна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: a_emelyanova_03@mail.ru

Фибробласты являются ключевыми клетками соединительной ткани. Несмотря на то что фибробласты традиционно объединяют в один тип клеток, они отличаются выраженной гетерогенностью и широким функциональным диапазоном: участвуют в синтезе и remodelировании внеклеточного матрикса, поддержании тканевой архитектуры, регуляции воспаления и других процессах. В условиях патологии, включая онкологические заболевания, фибробласты способны перестраивать межклеточные взаимодействия и микросреду, влияя на пролиферацию, дифференцировку и устойчивость клеток в пораженных тканях. Поэтому описание их субпопуляций в норме и при болезни важно для интерпретации механизмов remodelирования тканей и поиска потенциальных терапевтических мишеней. Цель данной работы - идентифицировать и охарактеризовать субпопуляции фибробластов в нормальных и патологически измененных тканях на основе ключевых маркеров, выявленных при транскриптомном анализе отдельных клеток (scRNA-seq).

В рамках данной работы данные секвенирования были обработаны в среде R (v4.5.2) с использованием пакета Seurat (v5.3.1). Клетки-дубликаты были детектированы с помощью Scrublet (v0.2), коррекция батч-эффекта была проведена с помощью Harmony (v1.2.4).

На первом этапе было проведено сравнительное сопоставление двух ранее опубликованных наборов данных scRNA-seq здоровых дермальных фибробластов (GSE230842 и SCP2613). На основании специфичной экспрессии генов-маркеров были выделены 10 и 9 кластеров фибробластов, включая воспалительные и антиген-презентирующие подтипы, миофибробласты и другие. При сопоставлении датасетов мажорные кластеры, содержащие большое количество клеток, совпали между датасетами, но наряду с этим были выделены и характерные для каждого датасета подтипы. Ограниченная воспроизводимость результатов указывает на вклад факторов пробоподготовки, выбора участка ткани и процедуры получения материала в наблюдаемую гетерогенность.

Дальнейший анализ был расширен за счет включения наборов данных, содержащих образцы колоректального рака и соответствующие здоровые контроли (GSE261388, GSE236696 и др.). При сравнении нормальных и опухолевых тканей помимо ранее описанных субпопуляций были выявлены дополнительные подтипы фибробластов. В частности, выделены субпопуляции, специфически обогащенные в опухолевых образцах и соответствующие опухоли-ассоциированным фибробластам (CAFs), включая миофибробласты, а также другие кластеры, потенциально связанные с воспалительным ответом и поддержанием опухолевой микросреды.

Таким образом, проведенный анализ scRNA-seq данных выявил выраженную гетерогенность фибробластов как в норме, так и при колоректальном раке. В патологических образцах были обнаружены субпопуляции фибробластов, обогащенные в опухоли. Полученные данные расширяют представление о роли фибробластов в микроокружении и могут служить основой для поиска новых терапевтических мишеней.