

**Прогнозирование исходов лечения пациентов с помощью биомаркеров экспрессии генов в органоидах и клеточных линиях колоректального рака**

**Научный руководитель – Никулин Сергей Вячеславович**

***Разумовская Александра Вадимовна***

*Аспирант*

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва,  
Россия

*E-mail: razumovskaya\_00@mail.ru*

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди злокачественных новообразований и характеризуется высокой смертностью из-за выраженного метастатического потенциала [1]. На сегодняшний день химиотерапия остаётся основой лечения метастатического колоректального рака, а наиболее часто применяемыми в клинике препаратами являются 5-фторурацил, оксалиплатин и иринотекан, метаболизирующийся в печени в активное соединение SN-38. Однако реакция пациентов на терапию значительно различается из-за гетерогенности опухолей и вариабельной лекарственной устойчивости, надёжные биомаркеры которой пока отсутствуют. Поэтому существует потребность в методах прогнозирования эффективности индивидуального лечения на основе генетических маркеров чувствительности или резистентности к химиотерапевтическим препаратам [2], для чего в последнее время активно используется *in vitro* модель опухолевых органоидов, полученных из биоматериала пациентов, демонстрирующая хорошую согласованность с клиническими данными [3]. Целью настоящего исследования было выявление генов, связанных с резистентностью к указанным препаратам, и построение прогностического классификатора на основе генной экспрессии, позволяющего различать пациентов, отвечающих и не отвечающих на стандартную химиотерапию. В данной работе были проанализированы профили экспрессии генов в семи культурах органоидов КРР, полученных от шести пациентов, и проведён корреляционный анализ между уровнем генной экспрессии и значениями IC<sub>50</sub> для трёх стандартных химиотерапевтических препаратов. Кроме того, в работу были включены общедоступные наборы данных по клеточным линиям колоректального рака, что позволило объединить две актуальных для онкологических исследований *in vitro* модели. Для построения классификаторов на основе экспрессии генов у пациентов с метастатическим КРР (стадия IV) и неметастатическим КРР (стадии II/III) использовалась логистическая регрессия. Прогностическая эффективность оценивалась с помощью анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера и логарифмического рангового критерия, а независимая прогностическая значимость – с использованием многомерного анализа пропорциональных рисков Кокса. В результате был выявлен ограниченный набор генов, демонстрирующих устойчивую корреляцию с резистентностью к терапии в различных датасетах, причем для некоторых генов связь с лекарственной устойчивостью и прогнозом развития рака была установлена впервые. Разработанные сигнатуры экспрессии генов обеспечили успешную стратификацию пациентов со стадиями II/III и IV КРР, что может иметь клиническую ценность для улучшения результатов лечения после дополнительной валидации. Данное исследование подчёркивает преимущества интеграции различных экспериментальных моделей, таких как трёхмерные органоиды и двумерные клеточные линии, для выявления новых прогностических биомаркеров и углубления понимания механизмов резистентности к стандартной химиотерапии при колоректальном раке.

**Источники и литература**

- 1) Chhikara B. S., Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis // Chem. Biol. Lett. 2023. V. 10, № 1. P. 451.
- 2) He X., Jiang Y., Zhang L., Li Y., Hu X., Hua G., Cai S., Mo S., Peng J. Patient-derived organoids as a platform for drug screening in metastatic colorectal cancer // Front. Bioeng. Biotechnol. 2023. V. 11. P. 1190637.
- 3) Ooft S. N., Weeber F., Dijkstra K. K., et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients // Sci. Transl. Med. 2019. V. 11, № 513.