

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-299

ТРАНСКРИПТОМНЫЙ ПРОФИЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ ПРОСТАТЫ В РАЗРЕШЕНИИ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК^{*}

TRANSCRIPTOMIC PROFILE OF CIRCULATING IMMUNE CELLS IN PROSTATE CANCER IN SINGLE CELL RESOLUTION

Э. Р. Акрамова, Ю. В. Шарифьянова, Д. Х. Гайнуллина, П. Н. Шмелькова, В. Н. Павлов, К. И. Еникеева

Лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии БГМУ, Уфа

E. R. Akramova, Yu. V. Sharifyanova, D. Kh. Gainullina, P. N. Shmelkova, V. N. Pavlov, K. I. Enikeeva

Laboratory of Immunology, Institute of Urology and Clinical Oncology BSMU, Ufa

✉ erakramova@bashgmu.ru

Аннотация

В настоящем исследовании с помощью секвенирования единичных клеток удалось выявить высокоэкспрессированные гены в периферических мононуклеарных клетках (PBMC) пациентов с раком простаты. В перспективе эти данные могут помочь выявить новые терапевтические и диагностические мишени, а также разработать стратегии комбинированной терапии для более эффективного лечения рака простаты.

Abstract

In this study, scRNA-seq was used to identify highly expressed genes in peripheral mononuclear cells of patients with prostate cancer. In the future, these data may help identify new therapeutic and diagnostic targets, as well as develop combination therapy strategies for more effective treatment of prostate cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) — второе по распространенности онкозаболевание у мужчин. Из-за высокой гетерогенности опухоли традиционное объемное РНК-секвенирование (bulk RNA-seq) не всегда точно отражает биологические характеристики РПЖ. Однако одноклеточное РНК-секвенирование (scRNA-seq) анализирует транскрипт тысячи отдельных клеток, раскрывая клеточную гетерогенность, межклеточные взаимодействия и особенности микроокружения опухоли. Выявляя молекулярные сигнатуры, мы стремимся понять механизмы заболеваний, определить терапевтические мишени и улучшить диагностику.

Цель — исследовать транскриптомный профиль циркулирующих иммунных клеток у пациентов с раком простаты методом scRNA-seq.

Материалы и методы

В исследование были включены 4 пациента с гистологическим подтвержденным раком простаты, шкала Глисона не превышала 8 (4 + 4). Объектом исследования являлись мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC—peripheral blood mononuclear cell). Подготовка библиотек для проведения секвенирования единичных клеток осуществлялась с использованием системы Chromium Single Cell 3' v2 от компании 10X Genomics со строгим соблюдением рекомендаций производителя. Секвенирование проводилось на платформе Illumina NextSeq2000 согласно стандартным протоколам. Биоинформационический анализ дифференциальной экспрессии проводился с помощью программных обеспечений Seurat и DESeq2 в программе R. Всего для анализа было получено 22 779 высококачественных клеток и 30 клеточных кластеров.

Результаты и обсуждение

Метод секвенирования единичных клеток (scRNA-seq) выявил 16 кластеров иммунных клеток в образцах PBMC пациентов с раком простаты, стандартизируя уровни экспрессии специфичных генов-маркеров. Наибольшее количество клеток находилось в кластерах моноцитов, Т- и В-ассоциированных клеток, а также естественных киллеров. В результате анализа дифференциальной экспрессии генов единичных клеток образцов пациентов с РПЖ был выявлен ряд высокоэкспрессированных генов. Стоит отметить, что ген IL32, задействованный в инвазии опухолевых клеток при раке простаты, высоко экспрессировался в кластерах клеток CD4, CD8, gdT, MAIT. Ген CCL5, экспрессировавшийся в CD8 TEM, CD4 CTL, NK клетках, кодирует хемоаттрактанты для моноцитов крови, Т-хелперов и эозинофилов, установлено, что экспрессия хемокина CCL5 положительно коррелирует

* Исследование выполнено в рамках Программы стратегического академического лидерства БГМУ «Приоритет-2030». © Э. Р. Акрамова, Ю. В. Шарифьянова, Д. Х. Гайнуллина, П. Н. Шмелькова, В. Н. Павлов, К. И. Еникеева, 2025

с плохими прогностическими показателями у пациентов с РПЖ. В популяции клеток pDC и ILC был выявлен ген TNFRSF21 — рецептор смерти, способствующий метастазированию и обладающий высоким уровнем экспрессии в группах с высоким уровнем Глисона. В кластерах клеток CD4 выявлен ген IL7R, участвующий в формировании функционального рецептора интерлейкина 7 (IL-7). Исходя из литературных источников отмечалось, что у пациентов с ранней стадией РПЖ экспрессия гена IL-7 оказалась повышенна. В NK клетках был идентифицирован ген CCL5, который кодирует хемоаттрактанты для моноцитов крови, Т-хелперов и эозинофилов. Также было отмечено, что экспрессия хемокина CCL5 положительно коррелирует с плохими прогностическими показателями у пациентов с РПЖ. Гены EBF1, PAX5, LINC00926 и CD79A продемонстрировали схожую высокую экспрессию в клетках В-памяти, промежуточных и наивных В-клетках. В 2024 г. исследование, проведенное Chenling и соавт., показало, что повышенная экспрессия PAX5 подавляет уровень белков MMP2 и MMP9, которые играют ключевую роль в процессах инвазивного роста клеток и метастазировании при РПЖ. Ген CST3, обнаруженный в дендритных клетках первого (cDC1) и второго (cDC2) типов, служит биомаркером для оценки функции почек и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования образцов крови пациентов с РПЖ показали, что уровень экспрессии гена цистатина С остается на высоком уровне.

Заключение

В ходе анализа мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с раком предстательной железы с помощью метода single-cell RNA-секвенирования был выявлен ряд высокоэкспрессированных генов: IL32, CCL5, TNFRSF21, IL7R, EBF1, PAX5, LINC00926, CD79A и CST3, которые играют важную роль в развитии, прогрессировании и агрессивности опухоли. Эти гены также предоставляют ценную информацию о механизмах уклонения от иммунного ответа, регуляции цитоскелета и реакциях на окислительный стресс, что может свидетельствовать о перспективе терапевтического нацеливания на эти генные сигнатуры и диагностическом потенциале.