

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-327

**ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТКОВ ОПУХОЛИ,
ОБОГАЩЕННЫХ МАКРОФАГАМИ, ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ^{*}**

**SPATIAL CHARACTERIZATION OF MACROPHAGE-ENRICHED TUMOR REGIONS
IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER**

А. Ю. Калинчук, И. А. Пацкан, Е. А. Царенкова, Л. А. Таширева

НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН

A. Yu. Kalinchuk, I.A. Patskan, E.A. Tsarenkova, L.A. Tashireva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center RAS

✉ annakalinchuk2022@gmail.com

Аннотация

Макрофаги являются неотъемлемым компонентом опухолевого микроокружения, обладают высокой пластичностью и отличаются широкой функциональной гетерогенностью. В данном исследовании впервые была изучена ассоциация между топографией инфильтрирующих опухоль макрофагов (интрапитиэльным или стромальным расположением) и их функциональными особенностями у пациентов с трижды негативным раком молочной железы.

Abstract

Macrophages are an integral component of the tumor microenvironment, are highly plastic, and are characterized by broad functional heterogeneity. This study was the first to examine the association between the topography of tumor-infiltrating macrophages (intraepithelial or stromal location) and their functional characteristics in patients with triple-negative breast cancer.

Цель исследования — сравнение пространственного транскриптомного профиля областей опухоли и стромы, обогащенных макрофагами, при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ).

Методы

В исследование включено 8 пациенток с ТНРМЖ. Пространственный транскриптомный анализ был проведен на парафиновых срезах, фиксированных в формалине, методом высокопроизводительного секвенирования РНК с применением технологии Visium 10X. Аннотация данных пространственного транскриптомного анализа проводилась в три этапа: отбор спотов, включающих стромальные и опухолевые клетки (интрапитиэльный кластер) и спотов без опухолевых клеток (stromальный кластер), затем в выделенных морфологических кластерах отбирались споты с экспрессией гена CD68, в которых с помощью деконволюции методом оптимального транспорта (TACCO) были определены доли макрофагов от общего числа клеток каждого спота. Такой подход позволил включить в анализ споты с долей макрофагов 15 % и более. Дифференциальный анализ экспрессии генов между группами спотов, обогащенных интрапитиэльными и стромальными макрофагами, проводили с использованием функции FindAllMarkers (пакет Seurat v5.0.0), анализ обогащения по функциональным путям проводили при помощи онлайн-ресурса Enrichr по базе данных Gene Ontology Biological Processes 2025.

Результаты

Пространственные области, обогащенные интрапитиэльными макрофагами, характеризовалась выраженной экспрессией генов лигандов провоспалительных хемокинов (CXCL13, CXCL10, CXCL11, CCL18), генов семейства кальций-связывающих белков (S100A2, S100A14) и металлопротеиназ (MMP1, MMP12). Помимо этого, споты с высокой плотностью интрапитиэльных макрофагов характеризовались повышенной экспрессией и других, значимых с точки зрения функционирования макрофагов, генов, в частности LILRB4 и SERPINB5. Также для данного кластера была характерна повышенная экспрессия генных сигнатур цитокинового и хемокинового сигналинга, регуляции дифференцировки Т-регуляторных клеток, организации межклеточных контактов, заживления ран и процессов ингибиции вирусной активности.

В кластере, обогащенном стромальными макрофагами, была идентифицирована повышенная экспрессия генов, связанных с ангиогенезом и сосудистым ремоделированием (VWF, GPIHBP1, RGS5, SPARCL1), генов вне-

^{*} Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-25-00345).

© А. Ю. Калинчук, И. А. Пацкан, Е. А. Царенкова, Л. А. Таширева, 2025

клеточного матрикса и тканевого ремоделирования (NID1, TNXB, MMRN2, HTRA1), а также иммунорегуляторных генов и маркеров альтернативной активации (CD209, CCL14, FABP4, APOD). Соответственно, в кластере стромальных макрофагов наблюдалась активация функциональных путей, которые участвуют в регулировании angiогенеза, миграции и рекрутирования клеток, клеточной адгезии и ремоделировании стромы.

Заключение

Сравнение транскриптомных профилей областей опухоли различной топографии с высокой плотностью макрофагов при помощи метода пространственной транскриптомики Visium 10X позволило выявить ассоциацию между функциональными характеристиками макрофагов и их пространственным расположением в микроокружении опухоли при ТНРМЖ. В частности, полученные данные указывают на то, что именно в строме опухоли преобладают макрофаги с проопухолевой М2-подобной поляризацией, которые поддерживают иммуносупрессию, неоангиогенез и инвазивный рост, но в меньшей степени, чем интрапитиалиальные макрофаги, участвуют в хемокиновой регуляции миграции лимфоцитов в опухоль. Эти фундаментальные данные открывают перспективы для создания новых прогностических критериев и терапевтических стратегий, направленных на коррекцию опухолевого микроокружения с целью повышения эффективности лечения больных ТНРМЖ.