

Идентификация генных модулей, ассоциированных с развитием резистентности к доцетакселу при раке предстательной железы.

Катунина И.В.¹, Пудова Е.А.²

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: i.katunina125@gmail.com*; 2 - Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия, *E-mail: pudova_ elena@inbox.ru*

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных и социально-значимых онкологических заболеваний у мужчин во всем мире. Каstrationно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) представляет собой наиболее неблагоприятную форму заболевания, которая значительно ухудшает качество и продолжительность жизни пациентов [1]. Химиотерапия препаратом доцетаксел из класса таксанов является золотым стандартом первой линии терапии при КРРПЖ, однако у большинства пациентов рано или поздно происходит развитие резистентности и прогрессирование заболевания [2].

Целью настоящего исследования является поиск транскриптомных детерминант, ассоциированных с развитием резистентности к доцетакселу на экспериментальной модели клеточной линии РПЖ - РС3, с использованием анализа взаимосвязанной коэкспрессии генов (WGCNA) для исследования межгенных связей и определения их функциональной роли в биологических процессах.

Для получения условно резистентных РС3 клеток культивирование проводилось со ступенчатым повышением концентрации доцетаксела (4 нМ, 8 нМ и 10 нМ) в питательной среде в трех повторностях. Тотальная РНК из образцов была получена с помощью набора RNeasy Micro Kit (Qiagen). Подготовка мРНК библиотек была проведена с помощью набора KAPA RNA HyperPrep Kit with RiboErase (Roche). Секвенирование библиотек было выполнено на приборе NextSeq 2000 с использованием набора NextSeq 2000 P2 Reagent kit. Биоинформатический анализ данных был выполнен по стандартной схеме (программы MultiQC, Trimmomatic, STAR). Расчет количества прочтений на транскрипт был проведен при помощи FeatureCounts. WGCNA анализ данных был проведен с помощью библиотеки PyWGCNA в среде Python (ver. 3.6). Анализ обогащения путей был проведен с использованием базы данных Gene Ontology Biological Process 2021.

На основе проведенного анализа было идентифицировано 3 генных модуля. Статистически значимая корреляция с развитием резистентности к доцетакселу была обнаружена только для модуля «Dimgray» (r -Пирсона = 0.91; p = 0.01) (Рис.). В результате проведенного анализа обогащения путей для данного модуля были идентифицированы биологические пути преимущественно категории воспаления и сигналинга цитокинов.

Таким образом, нами был идентифицирован генный модуль, потенциально ассоциированный с развитием резистентности к доцетакселу, гены-участники которого могут быть рассмотрены как перспективные кандидаты для дальнейшего изучения в качестве предиктивных маркеров развития резистентности к доцетакселу при РПЖ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-24-01093).

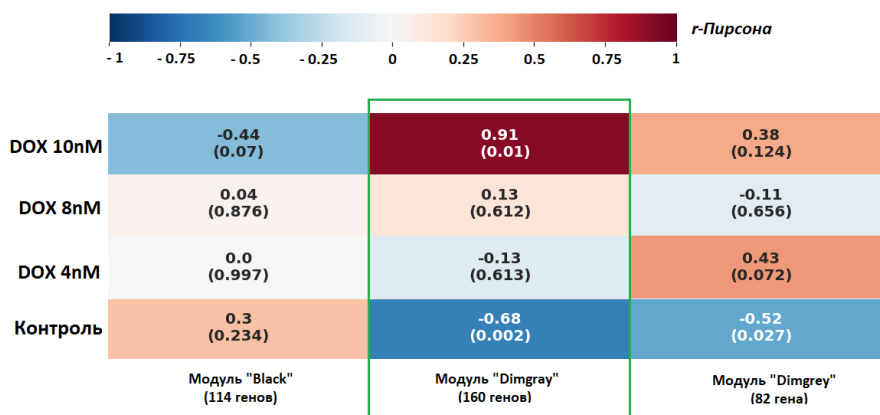
Источники и литература

- 1) Kirby, M.; Hirst, C.; Crawford, E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: A systematic review. // International Journal of Clinical Practice. - Blackwell Publishing Ltd., 2011. – 65, С. 1180–1192.

- 2) Maloney, S.M.; Hoover, C.A.; Morejon-Lasso, L.V.; Prospero, J.R. Mechanisms of Taxane Resistance. // Cancers 12, no. 11. - 2020. - С. 3323.

Иллюстрации

Результаты корреляционного анализа между генными модулями и экспериментальными точками



Тепловая карта экспрессии генов-участников модуля "Dimgray" в исследуемых экспериментальных точках

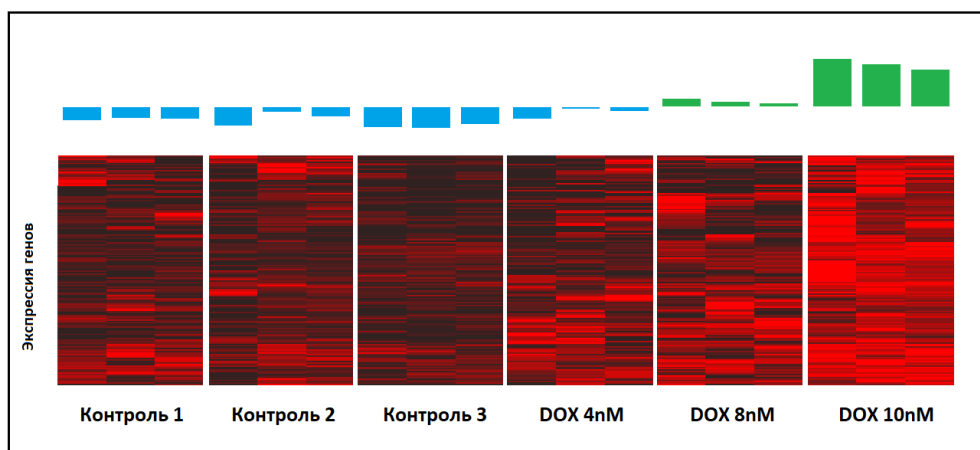


Рис. : Наглядное изображение результатов анализа