

## Построение генной регуляторной сети на основе интеграции данных РНК- и ChIP-секвенирования для пациентов с острым миелоидным лейкозом

Научный руководитель – Машкина Елена Владимировна

*Кулаева Елизавета Дмитриевна*

*Студент (магистр)*

Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Дмитрия Иосифовича Ивановского, Кафедра генетики, Ростов-на-Дону, Россия

*E-mail: ked05685@gmail.com*

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является наиболее распространенным острым лейкозом взрослых, на него приходится ~ 80% случаев в этой группе пациентов. Стандарты лечения включают в себя индукционную химиотерапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, однако общая выживаемость при ОМЛ остается низкой (35-40%). В связи с этим необходимо продолжать активный поиск ключевых регуляторов транскрипции генома лейкоэмических бластов для создания новых таргетных препаратов и оптимизации существующих.

Целью нашей работы была оценка регуляторного ландшафта лейкоэмических бластов, анализ данных транскриптома (РНК-секвенирование) и активности энхансеров (ChIP-секвенирование по H3K27ac) и построение генной регуляторной сети (GRN) для данного типа клеток.

Материалы исследования представляют собой данные РНК- и ChIP-секвенирования лейкоэмических бластов периферической крови не-M3 подтипа (исключен острый промиелоцитарный лейкоз) из исследования McKeown и соавт. [1]. Для первичной обработки данных секвенирования использовали платформу для анализа биологических данных Galaxy. Итоговые матрицы оценки активности генов и энхансеров обрабатывали с использованием пакета GRaNE в программном языке R. Данный пакет интегрирует данные об активности хроматина и транскриптомные данные для построения сети регуляции генов (GRN), основанной на корреляции «ген-энхансер» и «энхансер - транскрипционный фактор». Валидацию GRN проводили на независимых данных дифференциальной экспрессии генов (идентификатор GEO GSE175701) с помощью пакета GRaNPA на основе алгоритма случайного леса.

Валидированная GRN включает в себя транскрипционные факторы SP1, SP2, SP3, KLF3 и ZBT17, связанные с более чем 12100 генами, охарактеризованными в рамках анализа генной онтологии (GO) как гены регуляции транскрипции, сборки нуклеосом, клеточного деления, фосфорилирования белков по серину и др. Большинство генов, связанных с транскрипционными факторами в сети, обладают повышенной экспрессией ( $\log_{2}FC > 2$ ) по сравнению со здоровыми (CD34+) -клетками периферической крови, что может свидетельствовать об активной перестройке регуляторных каскадов в лейкоэмических бластах. Полученные данные могут использоваться для разработки новых диагностических маркеров ОМЛ, а также терапевтических мишеней.

### Источники и литература

- 1) McKeown M. R. et al. Superenhancer Analysis Defines Novel Epigenomic Subtypes of Non-APL AML, Including an RAR $\alpha$  Dependency Targetable by SY-1425, a Potent and Selective RAR $\alpha$  Agonist Superenhancer Subsets and the RAR $\alpha$  Agonist SY-1425 in AML //Cancer discovery. – 2017. – Т. 7. – №. 10. – С. 1136-1153.