

Сравнительный анализ механизмов клеточного цикла в нейроэндокринных клетках человека

Научный руководитель – Уткина Марина Валерьевна

Филипович Е.С.¹, Щербакова А.С.², Бондаренко Е.В.³, Урусова Л.С.⁴, Порубаева Э.Э.⁵,
Уткина М.В.⁶

1 - , E-mail: idromruccool@ya.ru; 2 - , E-mail: nas.sherbakova@yandex.ru; 3 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, E-mail: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru; 4 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, E-mail: liselivanova89@yandex.ru; 5 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра физиологии и общей патологии, Москва, Россия, E-mail: porubaeva.erika@bk.ru; 6 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия, E-mail: mv.utkina@ya.ru

Множественная эндокринная неоплазия 2А (МЭН 2А) – это синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, включающий медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) и феохромоцитому (ФХЦ). Распространенность МЭН 2А синдрома варьируется от 13 до 24 случаев на 1 млн. человек [2]. Одной из причин спонтанного роста опухолей является нарушение нормальной регуляции клеточного цикла. Анализ транскриптома единичных клеток позволяет увидеть экспрессионный профиль генов клеточного цикла в различных типах клеток. Следовательно, мы можем оценить, в каких фазах клеточного цикла находятся опухолевые клетки, и предположить появление новых злокачественных клеток при МЭН 2А синдроме у человека [1].

Для проведения исследования мы взяли 4 образца: по 1 случаю МРЩЖ и ФХЦ с синдромом МЭН 2А и по 1 случаю спорадического происхождения. Образцы были получены из операционного материала ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ. Для каждого случая было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами к хромогранину А, Ki-67 и фосфогистону.

В результате секвенирования кДНК единичных клеток на NovaSeq 6000 (Illumina, США) было проанализировано 29679 клеток. При исследовании тканеспецифичных генов были идентифицированы 7 основных клеточных типов: фолликулярные клетки, хромоаффинные клетки, Т-клетки, В-клетки, макрофаги, эндотелиальные и мезенхимальные стволовые клетки. Мы построили точечные диаграммы для генов, участвующих в регуляции клеточного цикла нейроэндокринных опухолей. Была обнаружена повышенная экспрессия генов *CCND1*, *RAD9A*, *OGFR*, *MIF* и *UBC*. Она была отражена на графиках нелинейного снижения размерности (UMAP) для каждого образца.

Мы обнаружили субкластер фолликулярных клеток в переходном состоянии в образце МРЩЖ в рамках МЭН 2А синдрома. В данном кластере наблюдали повышенную экспрессию *CCND1*, отвечающего за переход фаз G1-S, и *MIF*, участвующего в регуляции иммунного ответа и регуляции фаз S, G2-M клеточного цикла. Также была обнаружена повышенная экспрессия *UBC* – гена, регулирующего транскрипцию и репарацию ДНК, отвечающего за деградацию ингибиторов циклин-зависимых киназ, циклинов и анафазы. При анализе результатов как гистологического, так и ИГХ-исследования были обнаружены признаки высокой пролиферативной активности этих опухолевых клеток. Наличие в данном кластере повышенной экспрессии генов-регуляторов клеточного цикла и высокий индекс Ki-67 (5%) говорят о высокоагрессивном потенциале данного клеточного субкластера.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2022-310 от 20 апреля 2022 г.

Источники и литература

- 1) Dong R. [и др.]. Single-Cell Characterization of Malignant Phenotypes and Developmental Trajectories of Adrenal Neuroblastoma // *Cancer Cell*. 2020. № 5 (38). С. 716-733.
- 2) Mathiesen J. S. [и др.]. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review // *Seminars in Cancer Biology*. 2022. (79). С. 163–179.