

Изучение иммунного фенотипа раннего инвазивного рака шейки матки

Научный руководитель – Волкова Татьяна Олеговна

Курмышкина Ольга Вадимовна

Кандидат наук

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: studioza@mail.ru

Связь между ключевыми составляющими опухолевого процесса - такими, как инвазия и неоангиогенез, с одной стороны, и способность противостоять иммунному ответу, с другой стороны, общеизвестна. Однако молекулярные механизмы этой взаимосвязи, открывающие возможности комплексного терапевтического воздействия, еще далеки от понимания и активно исследуются, среди них большое внимание уделяется медиаторам системы «контрольных точек иммунитета» и регуляторам воспалительных реакций. Значительный фундаментальный и практический интерес представляют механизмы, активация которых сопровождается начальным этапом инвазивного роста опухоли и, следовательно, может обеспечивать ее прогрессию и дальнейшее метастазирование. В отношении рака шейки матки, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией, данные вопросы мало разработаны. В проведенном нами исследовании был проанализирован транскриптом образцов опухолевой ткани преинвазивных неоплазий и ранней инвазивной плоскоклеточной карциномы шейки матки с использованием технологии РНК-секвенирования (RNA-Seq) с последующей характеристикой дифференциально экспрессированных транскриптов и анализом уровня активации иммуноассоциированных сигнальных путей. Полученные иммунные профили были сопоставлены с паттернами экспрессии генов, отражающих базовые характеристики инвазивного роста и метастатического потенциала. Результаты RNA-Seq указывают на то, что в начальных этапах инвазивного развития активно участвуют системы внутриклеточных молекулярных сенсоров нуклеиновых кислот, но их функционирование направлено на создание воспалительного микроокружения - фактора, способствующего ангиогенезу, инвазии и формированию иммунотолерантности и иммуносупрессии. О нарушении процессов активации иммунных клеток дополнительно свидетельствуют изменения экспрессии маркеров, представляющих контрольные точки иммунного ответа, и маркеров «иммунного истощения» (в том числе, PD-1/-1L, TIM-3, LAG-3). Анализ сигнальных путей подкрепляет данный вывод тем, что среди наиболее сильно активируемых (при сравнении инвазивной карциномы с преинвазивной) механизмов преобладают пути, зависимые от иммуносупрессорных цитокинов и способствующие дифференцировке регуляторных Т-клеток, а среди наиболее сильно подавленных преобладают пути активации и дифференцировки эффекторных Т- и НК-лимфоцитов. Результаты сравнительного анализа транскриптома согласуются с данными количественного анализа регуляторных (супрессорных) клеточных популяций в составе опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, проведенного с помощью проточной цитофлуориметрии после мягкой диссоциации образцов ткани, а также с результатами иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови больных. Полученные данные указывают на важность комплексного анализа иммунного, воспалительного и ангиогенного профиля опухоли при разработке и прогнозировании эффективности стратегий комбинированной иммуно- и таргетной терапии инвазивного метастатического рака. Работа поддержана грантом РФФИ, проект № 17-75-10027