

**Биоинформатический поиск механизмов приобретения резистентности к  
цисплатину опухолевыми клетками под влиянием секретома,  
индуцированного терапией**

**Научный руководитель – Арапиди Георгий Павлович**

***Бекбаева Ирина Валерьевна***

*Студент (магистр)*

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

*E-mail: bekbaeva.iv@phystech.edu*

Широкое применение цисплатина как химиотерапевтического агента при терапии аденокарциномы яичника обусловлено его способностью повреждать ДНК опухолевых клеток и вызывать апоптоз. Приобретаемая резистентность к цисплатину, в основном, объясняется активацией процессов репарации ДНК и изменениями регуляции клеточного цикла в опухолевых клетках. Ранее нами было показано, что внеклеточные везикулы от погибающих под действием цисплатина опухолевых клеток усиливают химиорезистентность реципиентных опухолевых клеток. Такие везикулы далее будут называться секретомом, индуцируемым терапией - TIS [1].

В данной работе мы исследовали изменения транскриптома реципиентных клеток после трехдневной инкубации с TIS с целью определить молекулярные механизмы, которые могут объяснять приобретение реципиентными клетками резистентности к цисплатину. Нами было показано, что обработка собственным TIS способствует приобретению резистентности у опухолевых клеточных линий рака яичника SKOV3 и A2780, и не оказывает влияния на химиорезистентность у неопухолевых клеточных линий фибробластов, кератиноцитов HaCaT и клеток нормального эпителия фаллопиевых труб hTERT FT282. Для данных клеточных линий был проведен транскриптомный анализ, по результатам которого было установлено, что при обработке реципиентных клеток TIS в опухолевых клеточных линиях активируются процессы репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и сплайсинга РНК, тогда как для неопухолевых клеточных линий подобные изменения отсутствуют.

Мы также провели детальный анализа процессов, запускающихся в клетках под действием цисплатина, по данным секвенирования одиночных клеток для клеточной линии SKOV3, обработанных или необработанных цисплатином. При помощи метода построения псевдовременной траектории (pseudotime analysis) было показано, что при обработке цисплатином в клетке понижается экспрессия генов, участвующих в процессах репарации ДНК, тогда как гены, вовлеченные в ответ на окислительный стресс, напротив, повышают свою представленность.

Для поиска внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за изменения транскриптома реципиентных клеток, на основании данных о белок-белковых взаимодействиях был построен граф молекулярных каскадов. Для каждой клеточной линии был произведен поиск наикратчайших путей, начинающихся с (I) лиганда, обнаруженного в наших протеомных данных TIS, (II) рецептора и белков-посредников, экспрессирующихся в клетках, и заканчивающийся (III) транскрипционным фактором, значимо скоррелированным с дифференциально экспрессирующимися генами в клетках под действием TIS по транскриптомным данным. По результатам анализа среди путей, характерных только для опухолевых клеток SKOV3, были выбраны транскрипционные факторы FOXM1, MYBL2 и STAT3, а также фактор роста FGF2, который может их активировать. В дальнейшем планируется исследование вклада этих генов в развитие химиорезистентности, опосредованной межклеточной коммуникацией, с использованием моделей опухолевых клеток с нокаутами.

**Источники и литература**

- 1 Shender, V.O., Anufrieva, K.S., Shnaider, P.V. et al. Therapy-induced secretion of spliceosomal components mediates pro-survival crosstalk between ovarian cancer cells. Nat Commun 15, 5237 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49512-6>