

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ В ОПУХОЛИ И ЕЕ МИКРООКРУЖЕНИИ ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ

© 2021 г. А. В. Горбунова¹, * Ю. А. Криволапов¹, Е. С. Божокина², И. В. Евсюков³,
М. М. Фирулева³, П. В. Харченко⁴

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, 191015 Россия

²Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

³Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики,
Санкт-Петербург, 197101 Россия

⁴Кафедра биомедицинской информатики Гарвардской медицинской школы, Бостон, Массачусетс, 02115 США

*E-mail: anna.gorbinova@szgtu.ru

Поступила в редакцию 22.12.2020 г.

После доработки 19.01.2021 г.

Принята к публикации 19.01.2021 г.

По частоте встречаемости фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место среди неходжкинских лимфом. В настоящей работе проведен сравнительный анализ транскриптомов образцов опухолевой ткани пациентов с ФЛ в сравнении с контрольными образцами лимфоузлов с реактивной фолликулярной гиперплазией с целью поиска внутриклеточных сигнальных путей иммунного ответа, функционирование которых изменено в опухоли и ее микроокружении. Было обнаружено 997 генов, экспрессия которых различается в опухолевых и контрольных образцах. Из них 430 генов имеют повышенную экспрессию при ФЛ, а 567 генов демонстрируют пониженную экспрессию. Активированы сигнальные пути регуляции клеточного цикла, ответа клетки на стресс и повреждение ДНК, организации хромосом и процессинга РНК. Среди генов с пониженной экспрессией преобладают гены, ассоциированные с сигнальными путями, контролирующими иммунный ответ. Один из наиболее подавленных при ФЛ сигнальных путей контролирует активацию Т-лимфоцитов. Из 29 генов, участвующих в активации Т-клеток, экспрессия которых подавлена при ФЛ, три гена (*CD28*, *LAT*, *ZAP70*) вовлечены в передачу сигнала при анти-PD-1 терапии. Таким образом, уровень экспрессии этих генов у пациента потенциально может быть одним из биомаркеров, имеющих прогностическое значение при анти-PD-1 терапии при ФЛ.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, опухолевое микроокружение, контрольные иммунные точки, рецептор PD-1

DOI: 10.31857/S0041377121030032

Поступируемым неопухолевым аналогом клеток фолликулярной лимфомы (ФЛ) считаются В-лимфоциты центров размножения лимфоидных фолликулов. На первых этапах терапии ФЛ хорошо отвечает (как правило) на лечение, но в дальнейшем опухоль прогрессирует и теряет чувствительности к терапии. Для лечения В-клеточных лимфом применяется химиотерапия и таргетная терапия моноклональными антителами, обладающими специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Тем не менее, актуальна потребность в разработке методов лечения резистентных к терапии ФЛ.

Принятые сокращения: ФЛ – фолликулярная лимфома; BAM – бинарный файл для хранения нуклеотидных последовательностей после выравнивания на референсный геном (binary alignment map); FDR – частота ложноположительных результатов (false discovery rate).

Наиболее перспективным подходом считается применение ингибиторов иммунных контрольных точек, а именно антител против рецептора программируемой клеточной гибели (анти-PD-1), таких как ниволумаб и пембролизумаб, и антител против цитотоксических Т-лимфоцит-ассоциированных антигенов (анти-CTLA-4), таких как ипилимумаб. Механизм работы этих антител состоит в ингибировании молекул, блокирующих противоопухолевое действие иммунной системы организма (Pardoll, 2012). Клинические испытания ингибитора контрольных иммунных точек ниволумаба продемонстрировали низкую эффективность анти-PD-1 терапии у пациентов с ФЛ по сравнению с классической лимфомой Ходжкина. Общий показатель объективного ответа в случаях ФЛ был почти в два раза ниже, чем при классической лимфоме Ходжкина (40% против 87%). Было выдвинуто предположение о том,