

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Анализ транскриптома предсказывает участие белков семейства Sprouty в регуляции онкогенного сигнального пути EGFR в глиомах

Ивлиев Александр Евгеньевич

Аспирант

Группа системной биологии липидов НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского, Факультет биоинженерии и биоинформатики, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: ivliev-alexa@yandex.ru

Сигнальный путь, активируемый рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), относится к онкогенным путям, которые часто активированы в глиомах с агрессивным течением, и является мишенью ряда препаратов, находящихся в клинических испытаниях. К механизмам онкогенной активации этого пути относятся амплификация гена EGFR в геноме и повышение уровня транскрипции гена EGFR без изменения его копияности. Однако, механизмы регуляции этого пути в клетках, не связанные непосредственно с геном EGFR, являются недостаточно изученными. Более глубокое понимание этих механизмов может способствовать улучшению методов химиотерапии глиом. В данной работе использован анализ профилей экспрессии генов для выявления транскрипционных модулей, ассоциированных с активацией пути EGFR в глиомах. С помощью алгоритма WGCNA, была построена сеть коэкспрессии на основе наиболее крупного из находящихся в открытом доступе наборов данных по экспрессии генов в глиомах (276 опухолевых образцов, 18 835 генов, ДНК микрочипы модели Affymetrix U133 Plus 2.0). Анализ сети коэкспрессии выделил 20 модулей согласованно экспрессирующихся генов, связанных с биологическими процессами в глиоме: пролиферация, ангиогенез, гипоксия, иммунный ответ, нарушения копияности хромосомных фрагментов, дифференцировка опухолевых клеток, и другие. Все 20 модулей оказались воспроизводимыми в четырех независимых наборах экспрессионных данных из других больниц (514 образцов). Мы оценили, как профили экспрессии модулей коррелируют с копияностью гена EGFR в геноме, а также оценками количества его мРНК. Оказалось, что один из модулей значительно сильнее других ассоциирован с активацией EGFR, согласно обоим критериям. Этот модуль экспрессировался на высоком уровне у пациентов с низкой продолжительностью жизни и был обогащен белками, вовлеченными в регуляцию MAP-киназного каскада, который в сигнальном пути находится после EGFR. В состав модуля (98 генов) вошли сигнальные протеин-фосфатазы (DUSP4, DUSP6), белки Sprouty (SPRY1, SPRY2, SPRY4) и родственные Sprouty белки (SPRED1, SPRED2). Белки Sprouty интересны тем, что способны как активировать, так и ингибировать сигнальные каскады, соответствующие рецепторам факторов роста EGFR и FGFR в некоторых нормальных типах клеток человека. Наблюдаемая коэкспрессия генов Sprouty в глиальных опухолях ($P = 10^{-8}$) указывает на то, что Sprouty могут также играть роль в регуляции онкогенного пути EGFR в глиомах. Работа выполнена при поддержке РФФИ (10-04-01385-а).