



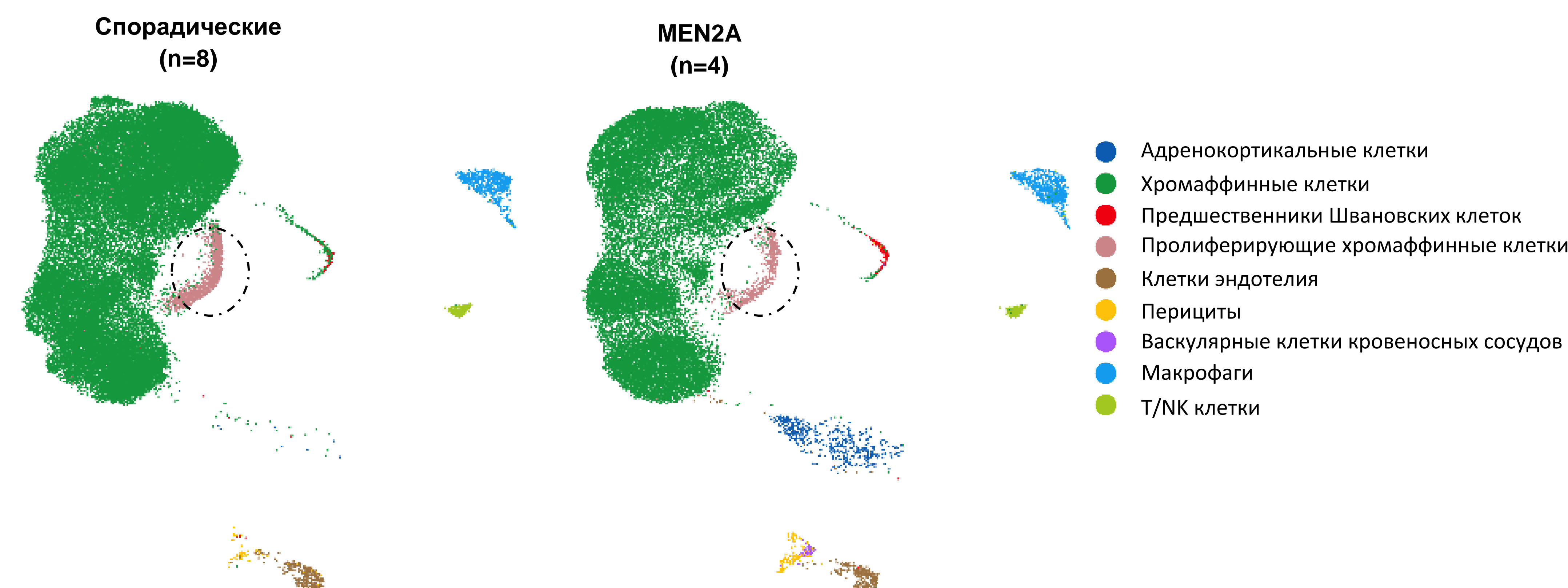
## Молекулярно-генетические сигнатуры феохромоцитомы

**ВВЕДЕНИЕ.** Феохромоцитома – нейроэндокринная опухоль, состоящая из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечника, происходящих из нервного гребня, и играющих центральную роль в выработке и высвобождении циркулирующих катехоламинов. Развитие феохромоцитомы в первую очередь обусловлено специфическими мутациями. При этом, мутации могут быть герминальными (наследственными), а могут быть соматическими, возникающими случайно в спорадических феохромоцитомах. Феохромоцитомы демонстрируют гетерогенность. Полагается, что опухолевая гетерогенность – это одна из причин ограничивающих эффективное прогнозирование течение заболевания у пациентов. Поэтому для улучшения понимания молекулярных механизмов патофизиологии феохромоцитомы, необходимы углубленные исследования внутриопухолевой гетерогенности на уровне анализа дифференциальной экспрессии генов единичных клеток.

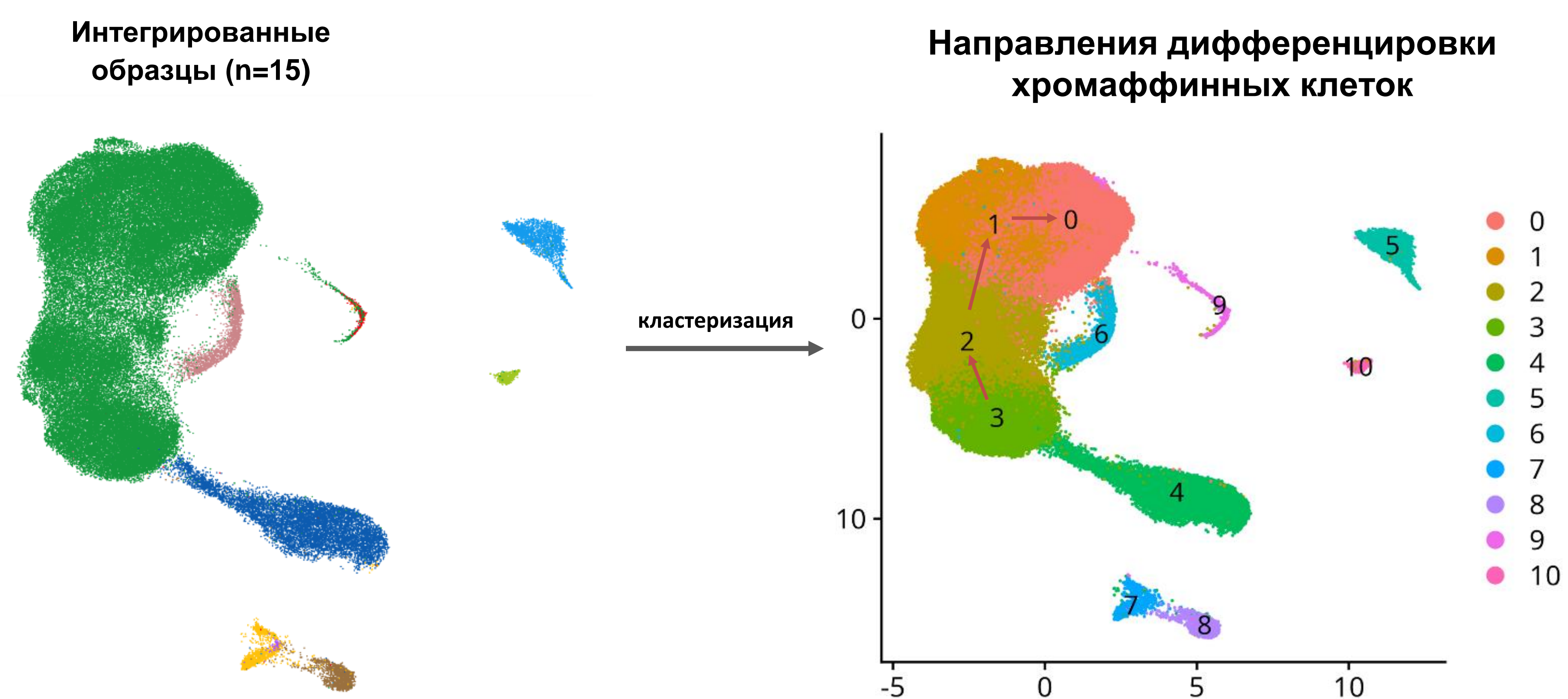
### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В данной работе было проведено секвенирование транскриптомов единичных клеток, полученных из спорадических (с мутацией в гене *RET*) (n=8) и MEN2A-ассоциированных (n=4) феохромоцитом. Диссоциация тканей на единичные клетки проводилась с применением ферментативного и уксусно-метанольного методов диссоциации. Изоляция клеток осуществлялась с применением микрофлюидного решения Chromium Controller 10X. Секвенирование проводилось на платформе NovaSeq 6000 от Illumina. В сумме было профилировано 15 образцов, включая контрольные, с общим количеством клеток 88 450. Каунт матрицы были получены с помощью Cell Ranger (v6.1.1). Поиск дифференциально экспрессируемых генов осуществлялся Seurat (v.5.0.0.). Интеграция выполнялась с использованием RunHarmony для обработанных Seurat объектов. Основные клеточные типы аннотированы с помощью Conos43 (v1.5.0.).

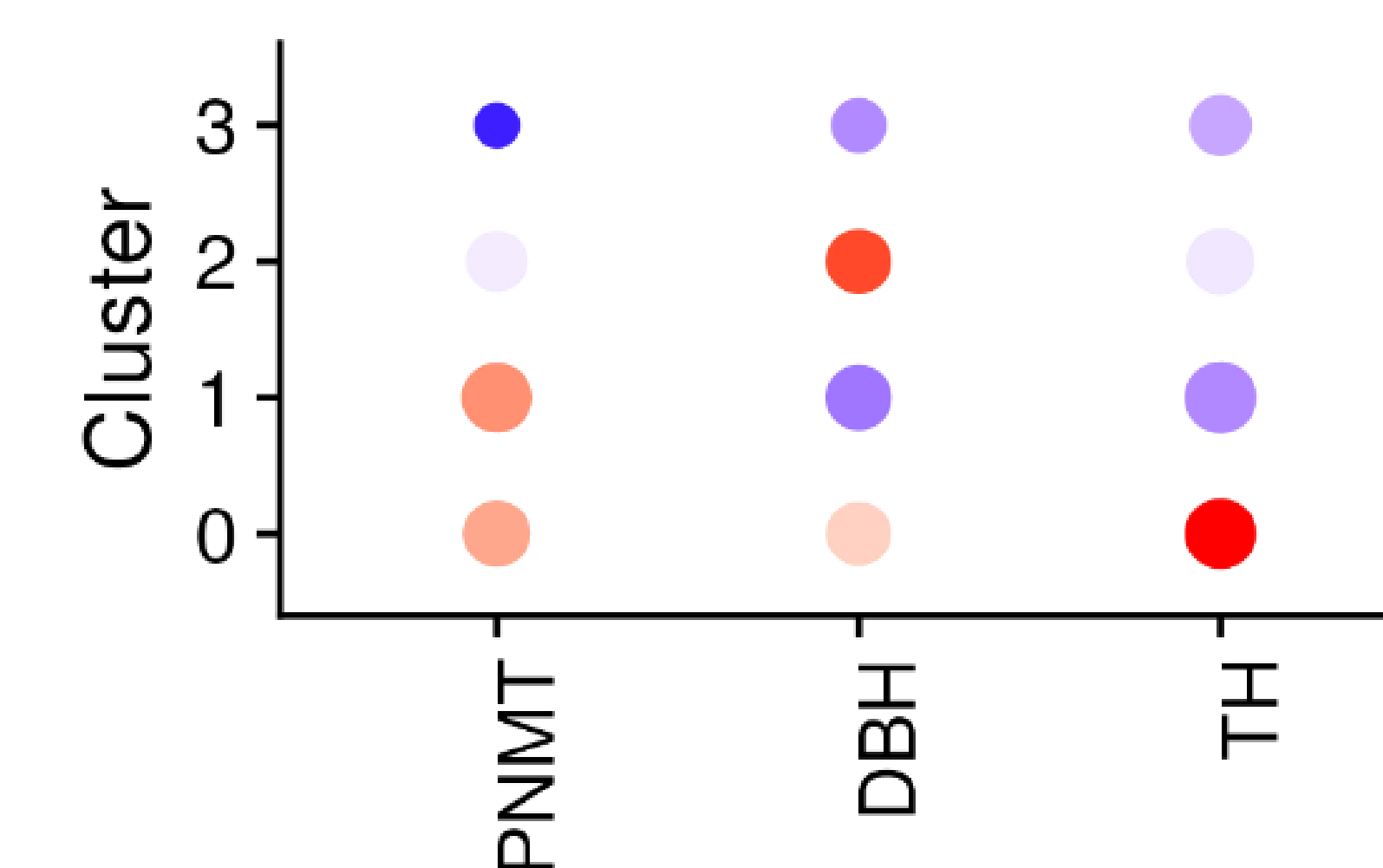
### Описание клеточного ландшафта спорадических и MEN2A-ассоциированных феохромоцитом



### Различия в экспрессии генов биосинтеза гормонов среди кластеров хромаффинных клеток



- 0 кластер – Зрелые адренергические хромаффинные клетки  
1 кластер – Переходные хромаффинные клетки  
2 кластер – Клетки-предшественники конверсии дофамина в норадреналин  
3 кластер – Недифференцированные хромаффинные клетки



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мы идентифицировали 9 основных клеточных типов феохромоцитом в соответствии с профилями экспрессии маркерных генов. Основные клеточные типы феохромоцитомы, включали хромаффинные клетки, предшественники шванновских клеток (эмбриональные мультипотентные клетки нейроэктодермального происхождения), пролиферирующие хромаффинные клетки, которые демонстрировали совместную экспрессию маркеров пролиферации и хромаффинных клеток, клетки эндотелия, перициты, васкулярные клетки кровеносных сосудов, макрофаги и иммунные клетки, которые были представлены во всех группах образцов. На основании различия в экспрессии генов биосинтеза гормонов – тирозингидроксилазы (TH), дофамин β-гидроксилазы (DBH), фенилэтанолламин - N-метилтрансферазы (PNMT) нами были охарактеризованы 4 главных кластера хромаффинных клеток. В результате работы был описан и предложен путь дифференцировки клеток, внутри данных кластеров. Дифференцировка начиналась с кластера 3, отражающего недифференцированное состояние и заканчивалась кластером 0, который составляли зрелые адренергические хромаффинные клетки.

**КОНТАКТЫ.** Щербакова Анастасия Сергеевна – к.б.н. н.с. лаборатории общей, молекулярной и популяционной генетики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России