

Влияние индукции экспрессии генов врожденного иммунного ответа на вирус-опосредованный онколизис клеток меланомы человека

Научный руководитель – Аммура Юлия Игоревна

Щетинина Юлия Романовна

Студент (специалист)

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Отдел вирусологии им. О.Г. Анджапаридзе, Лаборатория экспериментальной иммунологии, Москва, Россия

E-mail: yushchetinina@gmail.com

Онколитическая виротерапия является перспективным подходом для лечения злокачественных неоплазий человека. Дефекты в ответе интерферонов 1 типа на вирусное заражение рассматриваются в качестве одного из механизмов селективной чувствительности неопластических клеток в отношении онколитических вирусов.

Данное исследование направлено на установление параметров, определяющих чувствительность клеток меланомы человека к онколитическим вакцинным штаммам вирусов кори и эпидемического паротита (ЭП). Для оценки специфичности воздействия вирусов на опухолевые клетки меланомы *in vitro* были исследованы перевиваемые клеточные линии метастатической меланомы человека (Mel II, Mel Ibr, Mel Mtp и Mel Z) и клетки фибробластов человека, использованные в качестве контроля. Клеточные линии заражали вирусами кори и/или ЭП с различной множественностью заражения, динамику вирусной репродукции, оценку гибели клеток и уровень экспрессии генов отслеживали через 3 - 120 часов после заражения. Экспрессию белков на поверхности клеток определяли проточной цитометрией.

Клеточные линии меланомы были чувствительны и перmissive для вирусов кори и ЭП, несмотря на индукцию экспрессии интерферона и интерферон-стимулированных генов (ISGs), однако их экспрессионный паттерн различался. Для одной из культур - Mel Ibr было характерно статистически незначимое повышение уровня экспрессии ИФН- β в ответ на вирусное заражение, для культур клеток Mel II и Mel Z - слабая индукция экспрессии на 24 и 72 часа после заражения, соответственно, в то время как культура клеток Mel Mtp - индуцировала высокий уровень экспрессии ИФН- β . ИФН- β индуцирует различные конформационные изменения в IFNAR1 с большим влиянием на индукцию экспрессии ISGs. В нашем случае увеличение экспрессии этого гена наблюдалось только для контрольной культуры клеток. Стабильность транскриптам РНК ИФН- β во время заражения некоторыми вирусами зависит от активности протеинкиназы R (PKR), предотвращающей деаденилирование транскрипта ИФН- β . В нашем исследовании только культура клеток Mel II индуцировала экспрессию гена PKR в ответ на вирусное заражение. Для этой же культуры была характерна индукция экспрессии OAS1, MxA и др. ISGs, так или иначе участвующих в инактивации и элиминации вируса из зараженной клетки. При этом для трех других культур была характерна избирательность экспрессии ISGs. Культура клеток Mel Ibr экспрессировала в значительной степени мРНК MxA и TRAIL в ответ на вирусное заражение, Mel Z - OAS1, TRAIL и XAF-1, а Mel Mtp - OAS1, G1P3 и STAT1. По-видимому, вирусная репродукция происходит быстрее, чем иммуно-опосредованное выведение вируса, а для полноценного ингибирования вирусной репликации требуется совместная экспрессия ISGs, тогда как при их отдельной экспрессии они выступают в качестве про-апоптотических сигналов, опосредуя гибель опухолевых клеток, а дефекты в ответе ИФН 1 типа на вирусное заражение являются определяющим фактором, опосредующим чувствительность меланом человека к онколитическим Парамиксовирусам.