

Компоненты секрета мезенхимных стромальных клеток (МСК) ингибируют индуцированную $TGF\beta$ дифференциацию фибробластов в миофибробласты

Научный руководитель – Калинина Наталья Игоревна

Басалова Наталья Андреевна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра клеточной биологии и гистологии, Москва, Россия

E-mail: natalia_ba@mail.ru

Фиброз и связанное с ним снижение функциональности различных органов обуславливают почти 50% смертности в развитых странах [1]. Одним из важнейших типов клеток, вовлеченных в развитие этого патологического процесса, являются миофибробласты - клетки, продуцирующие избыточное количество белков внеклеточного матрикса (ВКМ) и способные сокращать ВКМ. Последние исследования показывают, что мезенхимные стромальные клетки (МСК) имеют антифиброгенный потенциал, однако механизмы этого воздействия остаются до конца не изученными. По современным представлениям большинство важнейших регуляторных эффектов МСК обеспечиваются за счет их специфической паракринной активности. Поэтому целью нашей работы стал анализ способности компонентов секрета МСК предотвращать развитие фиброза.

Фракции растворимых факторов (РФ) и внеклеточных везикул (ВВ) выделяли из кондиционированной среды МСК (КС-МСК) с помощью ультрафильтрации. Способность продуцируемых РФ и ВВ предотвращать развитие фиброза оценивали с помощью *in vitro* модели $TGF\beta$ -индуцированной дифференциации фибробластов кожи человека в миофибробласты. Для этого индуцировали дифференциацию фибробластов с помощью добавления в среду культивирования 5 нг/мл $TGF\beta$. Компоненты КС-МСК добавляли одновременно с индукцией дифференцировки либо через 4 суток, когда фибробласты уже приобретали фенотип, присущий миофибробластам.

С помощью иммунофлуоресцентного окрашивания мы установили, что инкубация клеток с $TGF\beta$ вызывает повышение экспрессии такого маркерного белка миофибробластов как α -гладкомышечный актин. Однако добавление как РФ КС-МСК, так и ВВ вызывало уменьшение экспрессии α -актина. Компоненты КС-МСК также вызвали перераспределение винкулина из зоны фокальных контактов в цитоплазму клеток. Снижение содержания α -актина и винкулина мы подтвердили с помощью иммуноблоттинга. Фибробласты, дифференцировка которых была индуцирована в присутствии фракций секрета МСК, показали значительно меньшую способность к контракции коллагенового матрикса и секреции таких белков ВКМ, как коллаген I типа и фибронектин. При добавлении компонентов КС-МСК к уже дифференцированным миофибробластам мы также наблюдали в них снижение экспрессии α -актина и уменьшение способности сокращать коллагеновый гель.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что компоненты КС-МСК способны как подавлять дифференцировку фибробластов в миофибробласты, так и способствовать реверсии этого процесса. Полученные данные могут лечь в основу новых подходов к использованию бесклеточной терапии стволовыми клетками при лечении фиброза.

Исследование проводилось с использованием биоматериалов из проекта «Научные основы создания Национального банка-депозитария живых систем» (РНФ #14-50-00029) с использованием оборудования, приобретенного в рамках Программы развития МГУ им. М.В.Ломоносова при поддержке РФФИ (#18-015-00525).

Источники и литература

- 1) 1. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease//Nature medicine. 2012 T. 18. №. 7. С. 1028.