

**Механизмы поглощения апоптотических телец, полученных из МСК,
непрофессиональными фагоцитами**

Научный руководитель – Холоденко Ирина Викторовна

Ковальская Ксения Вячеславовна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: thelostcaravaggio@gmail.com

Ковальская К.В.¹, Лупатов А.Ю.¹, Холоденко Р.В.², Ярыгин К.Н.¹, Холоденко И.В.¹

1 - ФГБНУ ИБМХ имени В.Н. Ореховича, Москва

2 - ГНЦ ИБХ РАН, Москва

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) представляют собой уникальный тип клеток, обладающих множеством терапевтических функций, включая иммуномодулирующую способность, регенеративный потенциал, антифибротическую активность. МСК и их производные (кондиционированные среды, экстраклеточные везикулы) продемонстрировали мягкие, но выраженные эффекты в доклинических моделях заболеваний и во множестве клинических испытаний. Известно, что после трансплантации МСК подвергаются быстрой элиминации за счет апоптоза. Апоптотические тельца (АроВД), формируемые в процессе гибели МСК, могут поглощаться не только профессиональными фагоцитами (макрофагами, дендритными клетками), но также непрофессиональными фагоцитами, например, эндотелиальными клетками, стимулируя при этом ангиогенез, различными паренхиматозными клетками, гепатоцитами, защищая их от апоптоза, вызванного липотоксичностью, окислительным стрессом и др.

Цель работы - изучение механизмов эффероцитоза АроВД, полученных из человеческих пуповинных МСК за счет обработки стауроспорином, непрофессиональными фагоцитами, включая эндотелиальные клетки (Ea.hy926), гепатоциты (HepG2, HUH7) и сами пуповинные МСК. Для достижения поставленной цели был использован ингибиторный анализ с применением ингибиторов различных путей эндоцитоза, цитохалазина Д (ингибитор макропиноцитоза/фагоцитоза), метил- β -циклодекстрина (ингибитор кавеолопосредованного пути эндоцитоза), хлорпромазина (ингибитор клатрин-зависимого пути эндоцитоза). С применением блокирующих антител к “eat me” (кальрегулин) и “don’t eat me” (CD47, PDL1) сигналам на поверхности апоптотических телец был изучен вклад этих молекул в эффективность эффероцитоза.

Во всех клеточных линиях цитохалазин Д достоверно снижал эффективность эффероцитоза АроВД на 10-15%. Хлорпромазин также вызывал небольшое снижение эффероцитоза во всех клеточных линиях, кроме Ea.hy926. Тогда как метил- β -циклодекстрин, напротив, усиливал эффероцитоз АроВД всеми типами клеток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что поглощение АроВД непрофессиональными фагоцитами может осуществляться за счет неспецифического механизма, например, за счет слияния мембраны АроВД с плазматической мембраной эффероцита. Эту гипотезу также подтверждают результаты, полученные при блокировании “eat me” и “don’t eat me” сигналов на поверхности АроВД. Блокирование кальрегулина и CD47 не приводило к каким-либо достоверным изменениям в эффективности поглощения АроВД. С другой стороны, блокирование PDL1 достоверно снижало эффективность эффероцитоза апоптотических телец всеми типами клеток, однако всего на 20%. То есть ни один из исследованных способов подавления фагоцитоза не отменил процесса поглощения апоптотических телец непрофессиональными

фагоцитами, что говорит о том, что исследованные механизмы вносят лишь небольшой вклад в эффероцитоз АроВД.

Работа выполнена за счет средств гранта РФФИ №23-15-00149.