

Роль воспалительных факторов в регуляции активности мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека и моноцитов линии ТНР-1

Научный руководитель – Меньшиков Михаил Юрьевич

Зубкова Екатерина Сергеевна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: ver-mishel@mail.ru

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) принимают участие и в регенерации тканей и в опухолевом росте благодаря секреции ими биоактивных факторов и способности МСК к миграции в области восстановления или злокачественного роста. Все эти события происходят при участии иммунных клеток, которых особенно много в областях ремоделирования тканей. Цитокины и другие биоактивные молекулы, секретируемые лейкоцитами создают воспалительное микроокружение, которое влияет на активность как МСК, так и самих воспалительных клеток. Чтобы оценить роль в этом микроокружении интересующих нас факторов, мы попытались оценить влияние таких ассоциированных с воспалением и канцерогенезом факторов, как урокиназа (УК), альфа-фетопротейн (АФП) и фактор некроза опухолей- альфа (ФНО-а), на миграцию и секреторную способность МСК и моноцитов.

Мы показали, что УК и АФП усиливают экспрессию на уровне мРНК и белка матричной металлопротеиназы 9 (ММП9) в клетках моноцитарной линии ТНР-1. Этот процесс является NF- κ B- зависимым и опосредуется механизмами, специфичными для каждого фактора.

Исходя из опубликованных ранее данных, что УК усиливает вызванную липополисахаридом экспрессию ФНО-а (Sitrin, et al., 1996), мы предположили, что воздействие УК обусловлено усилением продукции ФНО-а. Мы обнаружили, что блокирование связывания ФНО-а с его рецептором приводит к ингибированию экспрессии ММП9 под действием УК. Кроме того, УК вызывает кратковременное увеличение экспрессии мРНК ФНО-а, которое достигает максимума к 8 часам после добавления УК и что ингибирование NF- κ B с помощью ИКК ингибитора VI или партенолида или троглитазона, приводит к подавлению вызванной УК экспрессии ММП9. Эти данные указывают на участие ФНО-а в экспрессии ММП9 под действием УК. Также известно, что экспрессия ММП9 опосредуется экспрессией активных форм кислорода (АФК). Мы показали, что УК вызывает генерацию АФК таким же образом, что и ФНО-а и что этот эффект ингибируется синтетическими антиоксидантами - ебселеном и tiron.

В то же время, усиление в ТНР-1 клетках экспрессии ММП9 под действием АФП опосредуется через активацию сопряженного с Gi белками хемокинового рецептора CCR5.

Касательно МСК мы показали, что ФНО-а и урокиназа, но не АФП вызывают экспрессию ММП9 в этих клетках. Также миграция МСК незначительно усиливалась под действием урокиназы, но не ее форм. Два других фактора - АФП и ФНО-а оба умеренно усиливали миграцию МСК.

В итоге мы показали, что ФНО-а, АФП и УК вызывают миграцию и экспрессию ММП9 в обоих типах клеток - ТНР-1 и МСК. Эти эффекты вероятно опосредуют совокупное влияние воспалительного микроокружения на активность МСК в процессах регенерации или опухолевого роста.