

Норадреналин переключает мезенхимные стромальные клетки на провоспалительный фенотип

Научный руководитель – Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич

Иванова Анастасия Михайловна

Студент (специалист)

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

E-mail: anast.ivanova96@gmail.com

Воспаление - патологический процесс, развивающийся в ответ на местное действие патогенного фактора, направленный на уничтожение агента и регенерацию ткани. Важными участниками воспаления и регенерации являются мезенхимные стромальные клетки (МСК), которые входят в состав большинства тканей организма. МСК способны дифференцироваться в несколько типов клеток, принимая участие в репарации и регенерации повреждения. Второй важной функцией МСК регуляции воспаления. МСК влияют на активность клеток иммунной системы путем секреции цитокинов, оказывая противовоспалительное действие. Функциональная активность МСК регулируется гормонами и нейромедиаторами. Одним из ключевых регуляторов этих клеток является норадреналин, который влияет на секреторную активность и дифференцировку МСК. Ранее мы показали уникальный феномен переключения внутриклеточной сигнализации, активируемой адренорецепторами: норадреналин, стимулируя бета-адренорецепторы в МСК, вызывает гетерологическую сенситизацию альфа1А-адренорецепторов. При стимуляции МСК норадреналином активируется преимущественно сигнальный путь бета-адренорецепторы/Gs-белок/аденилатциклаза/цАМФ, что соответствует литературным данным. Помимо непосредственных клеточных ответов это приводит также к транзиторному повышению уровня экспрессии альфа1А-адренергических рецепторов и их сопряжению с кальций-зависимыми путями передачи внутриклеточного сигнала. В результате, через 6 часов после первичной стимуляции МСК норадреналином наблюдается повышение чувствительности клеток к этому гормону и перевод клеток с цАМФ-зависимых на кальций-зависимые клеточные ответы.

В данной работе мы изучали влияние норадреналина на секреторную активность МСК, связанную с регуляцией воспаления. С помощью методики NanoString мы проанализировали, как изменяется профиль экспрессии более чем 700 цитокинов и других белков, ассоциированных с регуляцией иммунных клеток. Используя PanCancer Immune Profiling Panel, мы показали, что при стимуляции МСК норадреналином происходит увеличение уровня экспрессии РНК целого ряда провоспалительных цитокинов, их рецепторов и участников сигнальных каскадов, активируемых этими рецепторами, и снижение уровня экспрессии противовоспалительных молекул. Изменение уровня экспрессии 17 провоспалительных цитокинов было дополнительно проверено на уровне белка при помощи прибора BioRad BioPlex. Мы показали, что при действии норадреналина повышается секреция провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, G-CSF, IFN-G и MCP-1. При повторном воздействии норадреналина, когда стимулируются, преимущественно, альфа1А-адренорецепторы, существенного изменения экспрессии цитокинов по сравнению с однократной стимуляцией клеток не происходило. Это может свидетельствовать о том, что провоспалительный фенотип МСК приобретают вследствие активации бета-, а не альфа1-адренорецепторов.

Таким образом, мы установили, что воздействие норадреналина на МСК приводит к повышению секреции провоспалительных цитокинов, в то же время клетки сами стано-

вятся более восприимчивы к действию этих молекул. МСК переключаются с противовоспалительного на провоспалительный фенотип. Работа проводилась при поддержке Грантов Президента России МК-3167.2017.7 и РФФ 14-15-00439.