

Хроническое воспаление, обусловленное действием альтернативно активированных макрофагов, приводит к клеточному старению мультипотентных мезенхимных стромальных клеток и ослаблению их антифибротических свойств

Научный руководитель – Григорьева Ольга Александровна

Дьячкова Ульяна Денисовна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра биологической и медицинской химии, Москва, Россия

E-mail: dyachkovauliana@gmail.com

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) способны подавлять прогрессирование фиброза за счёт секретлируемых клетками паракринных факторов и специфических некодирующих микроРНК, переносимых в другие клетки в составе внеклеточных везикул (ВВ). Однако, хроническое воспаление может приводить к приобретению МСК сенесцентного фенотипа и, как результат, изменять состав их секретомы, тем самым влияя на антифибротические свойства МСК. Альтернативно активированные макрофаги (M2 тип) являются одним из основных типов клеток, принимающих участие в развитии хронического воспаления, но механизм их влияния на сенесценцию МСК и их способность подавлять фиброз остается малоизученным. Поэтому целью нашей работы стало изучить паракринное влияние M2-макрофагов на приобретение МСК сенесцентного фенотипа и изменение их антифибротических свойств.

Для этого мы оценили способность среды, кондиционированной макрофагами M2 типа (КС-M2), вызывать клеточное старение МСК человека *in vitro*. Мы рассчитывали долю сенесцентных клеток в популяции МСК относительно общего количества клеток с помощью иммуноцитохимического анализа одного из основных маркеров сенесцентных клеток - p21, а также определяли концентрацию секретлируемых ими факторов, IL-6 и MCP-1, с помощью иммуноферментного анализа. Мы показали, что среда, кондиционированная M2-макрофагами, вызывает увеличение доли p21+клеток, а также повышают продукцию клетками IL-6 и MCP-1, одних из основных компонентов секретомы, ассоциированного с клеточным старением (SASP).

Для оценки антифибротических свойств сенесцентных МСК использовали модель дифференцировки фибробластов в миофибробласты под действием $TGF\beta1$. Мы выделяли и концентрировали ВВ от МСК после воздействия на них КС-M2, а затем добавляли их к фибробластам кожи человека одновременно с $TGF\beta1$. После этого мы оценивали дифференцировку фибробластов с помощью ИЦХ анализа альфа-гладкомышечного актина (aSMA), встроенного в стресс-фибриллы, как основного маркера миофибробластов. Мы обнаружили значимое снижение способности ВВ, полученных от сенесцентных МСК после воздействия КС-M2, подавлять $TGF\beta1$ -индуцированную дифференцировку фибробластов в миофибробласты.

Таким образом, КС-M2 индуцирует приобретение сенесцентного фенотипа МСК, а также уменьшает ингибирующее влияние МСК на дифференцировку фибробластов в миофибробласты. Эти результаты говорят о том, что хроническое воспаление способно индуцировать клеточное старение МСК, что приводит к изменению состава их секретомы и снижает способность МСК ингибировать развитие фиброза.

Исследование поддержано грантом РФФИ №19-29-04172.