

Применение индукторов ЭПР-стресса подавляет устойчивость к TRAIL-индуцированному апоптозу клеток HL-60 при гранулоцитоподобной дифференцировке

Дергилева Анна Дмитриевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биотехнологический факультет, Москва, Россия

E-mail: Anna.Dergileva@student.msu.ru

Цитокин TRAIL - один из ключевых эффекторов противоопухолевого иммунитета, а повышение устойчивости лейкозных клеток к TRAIL-индуцированному апоптозу является важным механизмом, необходимым для преодоления противоопухолевого контроля иммунной системы. Ранее нами было показано, что снижение экспрессии проапоптотических рецепторов к TRAIL и, соответственно, повышение устойчивости к TRAIL-индуцированному апоптозу, может происходить на фоне моноцитоподобной и макрофагоподобной дифференцировки лейкозных клеток ТНР-1, а также при созревании моноцитов периферической крови в макрофаги. Также, мы выявили снижение экспрессии DR4 и DR5, и повышение устойчивости к TRAIL-индуцированному апоптозу, в процессе направленной дифференцировки миелоидных лейкозных клеток линии HL-60 в гранулоцитоподобном направлении. Таким образом, мы рассматриваем дифференцировку клеток миелоидного ряда как возможный регулятор устойчивости к TRAIL-индуцированному апоптозу. В этой работе мы оценили возможность подавления устойчивости дифференцированных клеток HL-60 к TRAIL-индуцированному апоптозу с помощью индукторов ЭПР-стресса, действие которых может опосредовать повышение чувствительности лейкозных клеток к цитотоксическому действию TRAIL через модулирование экспрессии DR4 и DR5.

В работе использовали клетки острого миелоидного лейкоза HL-60, обработанные индукторами гранулоцитарной дифференцировки - ретиноевой кислотой в концентрации 1 μM (HL-60 ATRA), а также 1,25% DMSO в течение 96 часов (HL-60 DMSO). В качестве индукторов ЭПР-стресса использовали туникамицин, ONC201 и SAHA. Цитотоксическое действие *iz*TRAIL в концентрации 150нг/мл оценивали по интенсивности восстановления клетками резазурина.

Было выявлено, что применение ONC201 в концентрации 10 μM в течение 24 часов снижает количество клеток HL-60 ATRA устойчивых к TRAIL-индуцированному апоптозу с 97 \pm 4% до 63 \pm 2%, относительно общего числа клеток. Также было выявлено, что инкубации с 3 μM туникамицина, а также с 100 μM SAHA в течение 24 часов снижает число устойчивых клеток HL-60 ATRA к действию *iz*TRAIL с 97 \pm 4% до 79 \pm 3% и 37 \pm 2%, соответственно. Действие индукторов на гранулоцитоподобные клетки HL-60 DMSO было несколько другим: 1 μM туникамицина снизил число устойчивых клеток HL-60 DMSO к TRAIL-индуцированному апоптозу с 96 \pm 3% до 77 \pm 1%, а 100 μM SAHA не оказал эффекта на чувствительность клеток. Инкубация со 10 μM ONC201 снизила число устойчивых клеток до 70 \pm 2%, относительно общего числа клеток HL-60 DMSO.

Таким образом, применение классических индукторов ЭПР-стресса на гранулоцитоподобные клетки HL-60 способствует повышению чувствительности к TRAIL-индуцированному апоптозу, что может быть опосредовано влиянием на экспрессию проапоптотических TRAIL-рецепторов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-34-90061.