

ВЛИЯНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК СО СВЕРХЭКСПРЕССИЕЙ TRAIL НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

Пухальская Т. В., Чулпанова Д. С.

(Казанский (Приволжский) федеральный университет)

Научный руководитель – доцент кафедры генетики Соловьева В. В.

(Казанский (Приволжский) федеральный университет)

Аннотация

Мезенхимные стволовые клетки со сверхэкспрессией родственного фактору некроза опухоли лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL) при совместном культивировании были способны индуцировать апоптоз в опухолевых клетках меланомы человека.

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) обладают естественным тропизмом к местам локализации опухолей, благодаря чему являются перспективным вектором для доставки терапевтических агентов в опухолевое микроокружение. Генетически модифицированные МСК, экспрессирующие родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL) могут служить безопасным и эффективным средством терапии. Механизм действия TRAIL заключается в активации внешних путей апоптоза путем связывания лиганда с агонистическими рецепторами DR4/TRAIL-R1 и DR5/TRAIL-R2. В ряде работ была показана способность МСК-TRAIL индуцировать апоптоз и снижать пролиферацию в клетках глиобластомы (LN18), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2), трижды негативного рака молочной железы (4T1), немелкоклеточного рака легкого (H460, H292, H1299).

В данной работе МСК были выделены из жировой ткани человека. Большинство выделенных клеток экспрессировали поверхностные маркеры МСК, включая CD29, CD44, CD73, CD90 и CD105, и были отрицательными по поверхностным маркерам гемопоэтических стволовых клеток. МСК были трансдуцированы рекомбинантным лентивирусом, кодирующим ген *TRAIL* (МСК-TRAIL) или ген красного флуоресцентного белка (МСК-RFP). Сверхэкспрессия TRAIL была подтверждена методом ПЦР в режиме реального времени и вестерн блот анализом. Экспрессия RFP оценивалась с помощью флуоресцентной микроскопии. Для того чтобы оценить влияние нативных и генетически модифицированных МСК на жизнеспособность клеток меланомы, опухолевые клетки культивировали совместно с нативными или генетически модифицированными МСК на 6-луночном планшете в соотношении 1:1 (5×10^4 клеток каждого типа) в течении 72 часов. Число апоптотических и некротических клеток М-14 после совместного культивирования с нативными МСК, МСК-RFP или МСК-TRAIL определяли с использованием набора для детекции апоптоза APC Annexin V с PI (Sony Biotechnology, США). Совместное культивирование клеток М-14 с МСК-TRAIL приводило к значительному снижению жизнеспособности опухолевых клеток ($79,1 \pm 0,42\%$ здоровых клеток) по сравнению с клетками, которые культивировались совместно с нативными МСК ($93,3 \pm 0,42\%$) или МСК-RFP ($91,75 \pm 0,49\%$).

Полученные данные показывают, что использование МСК-TRAIL может быть эффективным при лечении меланомы. Однако необходимы дальнейшие исследования эффективности МСК на моделях опухолей животных. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 18-74-10044.

Чулпанова Д. С. (автор)

Подпись

Соловьева В.В. (научный руководитель)

Подпись