

УДК 57.085.23

РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МСК И ИММОТАЛИЗОВАННЫХ МИОБЛАСТОВ ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРОЗА НА *IN VITRO* МОДЕЛИ ЛИЦЕ-ЛОПАТОЧНО-ПЛЕЧЕВОЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ

О.О. Латыева¹, Е.В. Киселева¹, Е.С. Васецкий^{1,2}
¹Институт биологии развития им. Н.К. Колюцова РАН, Москва, Россия; ²UMR 8126, CNRS, Institut de Cancérologie Gustave-Roussy, Villejuif, France

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся прогрессирующим ослаблением скелетных мышц. Основная форма заболевания связана с сокращением количества повторов D4Z4 массива и двумя полиморфизмами, 4qA161 и 4qA (Daxinger et al., 2015, Campbell et al., 2018), что изменяет экспрессию ряда белков (DeSimone et al., 2017). В частности, DUX4 оказывает токсический эффект на мышцы (Gatica et al., 2016). Транскриптомный анализ мышечных биоптатов от больных ЛЛПМД показал высокий уровень экспрессии белков, связанных с неспецифическим ответом на воспаление (Arashiro et al., 2009), что, возможно, является фактором аттракции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК). МСК могут не восстанавливать поврежденные мышечные волокна, а дифференцироваться в другие типы клеток (адипоциты или фибробласты), приводя к замещению мышечной ткани соединительной и жировой (фиброзу). Цель работы: исследовать взаимодействие миобластов и МСК на *in vitro* модели ЛЛПМД и оценить роль МСК в развитии фиброза. В работе использовали культуры МСК ЖТ, иммортализованных миобластов (ИМ) от здоровых и больных ЛЛПМД доноров (Институт миологии, Париж). В качестве контроля использовали культуры первичных миобластов (ПМ) и миобласты, трансфицированные DUX4. Мы показали, что ИМ от больных доноров имеют морфологические дефекты при дифференцировке *in vitro*. В ИМ от больных доноров выявлена увеличенная экспрессия ряда белков, ассоциированных с воспалением (Col1, MMP2, CTGF, CXCL9, CCL11, ANGPT1, VEGF), а также увеличенный уровень синтеза SDF1 α , а ИМ от ЛЛПМД доноров стимулируют миграцию МСК за счет секреции SDF1 α , что доказано с помощью нейтрализующих антител к SDF1 α и ингибитора рецептора CXCR4 - AMD3100. Растворимые факторы МСК увеличивают экспрессию SDF1 α и VEGF в ИМ. В свою очередь миобласты от больных доноров в условиях воспаления стимулируют синтез и секрецию коллагена в МСК. Таким образом, ИМ и МСК могут быть использованы для изучения клеточных взаимодействий и регуляторных путей, участвующих в развитии фиброза во время ЛЛПМД. *Работа проводится в рамках темы государственной программы фундаментальных научных исследований ИБР РАН 0108-2018-0008.*

Ключевые слова: иммортализованные миобласты, мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина, SDF1, DUX4, МСК, миграция, фиброз.

Литература

1. Arashiro P, Eisenberg I, Kho AT, Cerqueira AMP, Canovas M, Silva HC a, et al. Transcriptional regulation differs in affected facioscapulohumeral muscular dystrophy patients compared to asymptomatic related carriers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. V. 106. P. 6220-6225.
2. Campbell A.E., Belleville A.E., Resnick R., Shadle S.C., Tapscott S.J. Facioscapulohumeral dystrophy: activating an early embryonic transcriptional program in human skeletal muscle. *Human Molecular Genetics*. 2018. V. 27. P. 153–162.
3. Daxinger L., Tapscott S.J., Silvere M. Genetic and epigenetic contributors to FSHD. *Curr Opin Genet Dev*. 2015. V. 33. P. 56–61.
4. DeSimone A.M., Pakula A., Lek A., Emerson C.P. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Compr Physiol*. 2017. V. 7. P. 1229–79.
5. Gatica L.V., Rosa A.L. A complex interplay of genetic and epigenetic events leads to abnormal expression of the DUX4 gene in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016. V. 26. P. 844–52.