

Исследование возможности модуляции SLIT-ROBO сигнального пути для коррекции фиброзно-воспалительных изменений при наследственных заболеваниях миокарда

Е.Г. Никитина*, А.А. Костарева, А.М. Злотина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* purrpurr@list.ru

Ключевые слова: SLIT-ROBO сигнальный путь; стромальные клетки сердца; наследственные заболевания миокарда; фиброз; короткие РНК-шпильки

Possibility of the SLIT-ROBO signaling pathway modulation for the correction of fibro-inflammatory changes in hereditary myocardial diseases

E.G. Nikitina*, A.A. Kostareva, A.M. Zlotina

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

* purrpurr@list.ru

Key words: SLIT-ROBO signaling pathway; cardiac stromal cells; inherited myocardial diseases; fibrosis; shRNA

SLIT-ROBO сигнальный путь представляет эволюционно консервативный внутриклеточный каскад, опосредующий различные процессы, в том числе направление роста аксонов, ангиогенез, клеточную адгезию, миграцию и пролиферацию, динамику цитоскелета. У млекопитающих выявлено три секретируемых лиганда (Slit1-3) и четыре мембранных рецептора (Robo1-4). К настоящему моменту хорошо показана ассоциация патогенных вариантов в генах *SLIT* и *ROBO* с различными аномалиями развития, включая врожденные пороки сердца. Также отмечено, что сигнальный каскад SLIT-ROBO стимулирует активность фибробластов и продукцию фибриллярного коллагена и способствует развитию фиброза в постнатальном сердце. Однако точные молекулярно-клеточные механизмы патогенеза заболевания остаются не расшифрованными.

В настоящей работе с помощью лентивирусных конструкторов, несущих последовательности коротких РНК-шпилек (shRNA), нами получены культуры стромальных клеток сердца человека со сниженной экспрессией генов *ROBO1*, *SLIT2* и *SLIT3*. Проведено исследование эффекта подавления SLIT-ROBO сигнального каскада в отношении экспрессионного профиля первичных культур стромальных клеток сердца, в том числе в отношении генов, отвечающих за процессы фиброза и воспаления. В частности, методом ПЦР в реальном времени определены дифференциально экспрессирующиеся маркеры среди генов *COL1A1*, *COL3A1*, *ACTA2*, *NPPA*, *NPPB*, *MYH7*, *POSTN*, *FBN1*, *YAP1*, *RHOA*, *ROCK1* и *TGF-β1* при нокдауне генов SLIT-ROBO сигналинга по сравнению с контрольными клетками (shRNA-scramble).

Результаты настоящего исследования, а также полученные ранее данные, позволяют отнести SLIT-ROBO сигнальный путь к перспективным потенциальным терапевтическим мишеням для антифибротической и противовоспалительной терапии врожденных заболеваний сердца.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ, № 24-15-20026 (<https://rscf.ru/project/24-15-20026/>).