

Роль FAPα в регуляции функциональных свойств активированных фибробластов

А.Е. Толстолужинская*, Н.А. Басалова, М.Н. Карагяур, У.Д. Дьячкова, М.А. Виговский, Д.А. Бутузова, М.А. Кулебякина, О.А. Григорьева, А.Ю. Ефименко

Медицинский научно-образовательный институт, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

* tolstoluzhinskaya@my.msu.ru

Ключевые слова: FAPα; фиброз; активированные фибробласты

The role of FAP in regulating the functional properties of activated fibroblasts

A.E. Tolstoluzhinskaya*, N.A. Basalova, M.N. Karagyaour, U.D. Dyachkova, M.A. Vigovsky, D.A. Butuzova, M.A. Kulebyakina, O.A. Grigorieva, A.Yu. Efimenko

Medical Research and Educational Institute, Lomonosov MSU, Moscow, Russia

* tolstoluzhinskaya@my.msu.ru

Key words: FAPα; fibrosis; activated fibroblasts

При фиброзе происходит дифференцировка стромальных клеток-предшественников, в миофибробласты, которые активно секретируют белки внеклеточного матрикса (ВКМ) и ремоделируют его. Фибробласты не сразу дифференцируются в миофибробласты, а сначала проходят стадию активации, приобретают способность к повышенной инвазии и пролиферации и экспрессируют белок активации фибробластов α (FAPα) – мембранную сепаразу, функции которой до конца не известны. Поэтому целью работы было изучение роли FAPα в регуляции функциональных свойств активированных фибробластов при фиброзе.

На срезах легких мышей с блеомицин-индуцированным фиброзом уже на ранних стадиях развития фиброза были обнаружены FAPα⁺ активированные фибробласты, в которых зачастую детектировали маркеры пролиферации (PCNA) и миофибробластов (αSMA), окруженных большим количеством ВКМ. Для того, чтобы уточнить вклад FAPα в регуляцию функциональных свойств клеток, были получены линии фибробластов человека с нокаутом (CRISPR/cas9, модифицированный в никазу) и гиперэкспрессией FAPα. Нокаут FAPα в линиях фибробластов легких оказался летальным для культуры, а в фибробластах дермы приводил к сильному снижению пролиферации по сравнению с контролем. Гиперэкспрессия FAPα путем лентивирусной трансдукции вектором, несущим целевой ген под промотором EF-1α, вызывала увеличение секреции белка клетками, а также скорости пролиферации более чем в 2 раза. Направленные изменения экспрессии FAPα в фибробластах оказывали влияние на дифференцировку клеток в миофибробласты *in vitro*, причем гиперэкспрессия приводила к активации дифференцировки на ранних сроках после индукции с помощью TGFβ, а нокаут этого белка вызывал снижение накопления αSMA через 4 дня после индукции дифференцировки.

Таким образом, на моделях *in vivo* и *in vitro* мы показали, что FAPα может играть важную роль в развитии фиброза. Полученные результаты необходимы для понимания функций FAPα⁺ активированных фибробластов при фиброзе.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ, № 23-15-00198, <https://rscf.ru/en/project/23-15-00198/>.