

## Влияние системной блокировки TNF на рост и метастазирование MCA 205 фибросаркомы *in vivo*

Научный руководитель – Друцкая Марина Сергеевна

Гоголева В.С.<sup>1</sup>, Атреткханы К.Н.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

Фактор некроза опухолей (ФНО, TNF) - цитокин с широким спектром действия, выполняющий важную роль в иммунной регуляции и воспалении. На данный момент блокаторы TNF широко применяются в терапии аутоиммунных заболеваний. Роль TNF в развитии опухолей неоднозначна [2]. Одной из функций TNF в опухолевом микроокружении является поддержание метастазирования. При этом 90% случаев смерти онкологических больных связано именно с возникновением метастазов, а не первичной опухолью [3]. Изучение роли TNF в метастазировании актуально не только с точки зрения понимания молекулярных механизмов метастатического каскада, но может также иметь клиническое значение.

Целью настоящей работы было исследование роста и метастазирования перевиваемой опухолевой линии MCA 205 фибросаркомы у мышей на фоне системной анти-TNF терапии.

Работу проводили на гуманизированных по TNF мышам, которым каждые три дня вводили блокаторы TNF инфликсимаб или этанерцепт, а контрольной группе - PBS. Опухолевые клетки MCA 205 фибросаркомы вводили через неделю после начала применения блокаторов TNF. Объем опухоли измеряли каждые 3-5 дней. В конце эксперимента проводили анализ различных популяций спленоцитов методом проточной цитофлуориметрии, оценивали уровень экспрессии генов в опухоли методом ПЦР в реальном времени, осуществляли иммуногистохимический анализ опухолевых образцов, а также изучали развитие миелоидных клеток *in vitro* на фоне нейтрализации TNF.

В ходе данной работы было обнаружено, что фармакологическая блокировка TNF приводит к замедлению роста опухолей у самок, что коррелирует с уменьшением накопления миелоидных супрессорных клеток, обладающих проопухолевой активностью [1]. Кроме того, мы обнаружили, что нейтрализация TNF влияет на развитие миелоидных клеток: при дифференцировке *in vitro* в присутствии блокаторов TNF моноцитарная популяция незрелых миелоидных клеток в большей степени подвержена клеточной смерти. Системная нейтрализация TNF у самцов не влияла на первичный рост опухоли, но на более позднем этапе предотвращала возникновение метастазов. При нейтрализации TNF происходило понижение экспрессии ангиогенных и супрессорных белков, таких как *Hif1a*, *Vegfa* и *Fgf2*, в опухолевых образцах. Иммуногистохимический анализ показал, что нейтрализация TNF может приводить к подавлению ангиогенеза.

Таким образом, мы обнаружили, что TNF необходим для роста перевиваемой опухолевой линии MCA 205 фибросаркомы *in vivo*. Кроме того, TNF способствует выживанию миелоидных клеток, а также играет важную роль в ангиогенезе и метастазировании.

### Источники и литература

- 1) Atretkhany KS, Nosenko MA, Gogoleva VS, Zvartsev RV, Qin Z, Nedospasov SA, et al. TNF Neutralization Results in the Delay of Transplantable Tumor Growth and Reduced MDSC Accumulation. *Front Immunol.* 2016;7:147.

- 2) Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:361-71.
- 3) Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. 2017;168:670-91.