

## Участие урокиназной системы в активации и пролиферации Т-регуляторных лимфоцитов *in vivo*

Научный руководитель – Семина Екатерина Владимировна

*Кулебякина Мария Александровна*

*Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра биологической и медицинской химии, Москва, Россия

*E-mail: surina.mary@gmail.com*

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) - субпопуляция Т-лимфоцитов, выполняющая в организме функцию сдерживания иммунного ответа и ограничения аутоиммунных реакций. Нарушение их функционирования может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний или к чрезмерно сильному иммунному ответу на инфекции. Для лечения этих и ряда других патологий целесообразным представляется поиск новых способов модулирования активности Treg.

Урокиназа (uPA) и рецептор урокиназы (uPAR) - компоненты системы активации плазминогена. Урокиназная система способна запускать каскады внеклеточного протеолиза и внутриклеточную сигнализацию, приводящие к активации миграции, пролиферации и дифференцировке клеток. В последнее время в литературе появились данные о том, что урокиназа играет особую роль в функционировании Treg. Так, при активации Treg экспрессия uPA в этих клетках возрастает в сотни раз, а при экспериментальном подавлении uPA в них существенно снижается их супрессорная активность и экспрессия специфического для них транскрипционного фактора FOXP3, характеризующего их активацию. Несмотря на эти данные, неизвестно, являются ли эти процессы физиологически значимыми в иммунном ответе; кроме того, неизвестен молекулярный механизм участия uPA в этих процессах и то, необходим ли uPAR для активации урокиназо-зависимых эффектов в регуляции функции Treg.

В настоящей работе для оценки влияния uPA и uPAR на пролиферацию лимфоцитов анализировали общее количество и соотношение Т-лимфоцитов различных субпопуляций (CD8+ или цитотоксические Т-лимфоциты и CD25+ или активированные Т-лимфоциты) в селезенке мышей дикого типа (WT), а также у трансгенных мышей, нокаутных по uPA (uPA-KO) и по uPAR (uPAR-KO). Для этого проводили иммунофлуоресцентное окрашивание клеток селезенки антителами к мембранным маркерам CD8 и CD25, а также иммунофлуоресцентное окрашивание антителами к транскрипционному фактору FOXP3, специфичного для субпопуляции Treg. Анализ окрашивания проводили методом проточной цитометрии (FACSCanto II, BD Biosystems).

Было обнаружено, что число CD8+ Т-лимфоцитов в селезенке uPA-KO и uPAR-KO мышей было значительно выше по сравнению с WT мышами ( $5,72 \pm 0,89$  млн у uPA-KO,  $1,46 \pm 0,44$  млн у WT;  $9,84 \pm 0,2$  млн у uPAR-KO,  $4,07 \pm 0,28$  млн у WT). Также в селезенке uPA-KO и uPAR-KO мышей наблюдалось существенное повышение числа Т- лимфоцитов, несущих маркер активации CD25 ( $4,73 \pm 0,04$  млн у uPA-KO,  $1,76 \pm 0,55$  млн у WT;  $25,2 \pm 3,6$  млн у uPAR-KO,  $2,75 \pm 0,88$  млн у WT). Кроме того, у uPA-KO и uPAR-KO число FOXP3+ Treg было снижено по сравнению с WT ( $0,56 \pm 0,15$  млн у uPA-KO,  $1,0 \pm 0,129$  млн у WT;  $0,684 \pm 0,24$  млн у uPAR-KO,  $1,32 \pm 0,18$  млн у WT).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что урокиназная система регулирует лимфопролиферацию, а отсутствие урокиназы и её рецептора вызывает дисфункцию

Treg. Можно предположить, что урокиназа и её рецептор регулируют развитие и функционирование Treg, которые, как известно, играют важную роль в сдерживании иммунного ответа и контроле аутоиммунных процессов.