

**Мезенхимные стромальные клетки гематopoэтической ниши поддерживают выживаемость клеток множественной миеломы в присутствии бортезомиба**

**Научный руководитель – Енукашвили Натэлла Иосифовна**

*Чубарь А.В.<sup>1</sup>, Семенова Н.Ю.<sup>2</sup>*

1 - Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: annachubar95@gmail.com*; 2 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: bar.maldoror@yandex.ru*

Мезенхимные стромальные клетки костного мозга (МСК) являются ключевым компонентом гемопоэтической ниши. При развитии злокачественных новообразований, таких как множественная миелома (ММ), МСК становятся частью опухолевого микроокружения. В солидных опухолях обученные малигнизированными клетками (tumor-educated) МСК поддерживают развитие опухоли: защищают опухолевые клетки от вызванного цитостатиками апоптоза, способствуют прорастанию сосудов, М2-поляризации макрофагов. На сегодня неизвестно, происходят ли аналогичные процессы в гематоонкологической нише. При ММ одним из основных противоопухолевых препаратов, рекомендованных национальными стандартами лечения ММ, является ингибитор протеасом бортезомиб.

Цель работы: оценка влияния МСК на выживаемость клеток ММ в присутствии таргетного препарата бортезомиба.

В работе использовались первичные культуры МСК, полученные от 2 здоровых доноров и 12 пациентов с ММ (49-71 лет). В течение 48 часов проводилось бесконтактное сокультивирование МСК с миеломными клетками линии RPMI-8226 в соотношении 1:10 при добавлении или отсутствии бортезомиба (5, 10 и 20 нМ). Жизнеспособность клеток анализировалась на проточном цитофлуориметре с использованием окраски аннексином, конъюгированным с FITC, и йодистым пропидием.

МСК без сокультивирования демонстрировали резистентность к бортезомибу, причём выживаемость МСК от пациентов с ММ была выше, чем среди МСК здоровых доноров. Миеломные клетки линии RPMI-8226 демонстрировали отсутствие резистентности к препарату, что отражалось в гибели более 99% клеток во всем использованном диапазоне концентраций бортезомиба. Число живых клеток не превышало 0,5%. В присутствии МСК здоровых доноров при инкубации с бортезомибом число живых клеток было достоверно ( $p < 0.05$ ) выше и составляло от  $14.9 \pm 0,2\%$  (при концентрации препарата 5 нМ) до  $10.3 \pm 0,1\%$  (при концентрации препарата 20 нМ). МСК от пациентов с ММ оказывали большее влияние на выживаемость опухолевых клеток, чем МСК здоровых доноров - процент выживших ММ клеток повышался до  $23,0 \pm 4,0\%$ .

Таким образом, сами МСК гематopoэтической ниши, как здоровых доноров, так и пациентов с ММ, резистентны к бортезомибу, который является таргетным препаратом, действующим именно на опухолевые клетки. При этом в присутствии МСК увеличивается выживаемость опухолевых клеток ММ. Полученные данные позволяют заключить, что МСК, входящие в состав гематоонкологической ниши, могут сохраняться после терапии заболевания и оказывать влияние на резистентность опухолевых клеток к лечению.

Работа была поддержана Грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-6706.2018.7 и грантом РНФ 19-74-20102. Мы благодарны Покровскому Банку стволовых клеток за предоставленные образцы первичных клеточных линий, а также научному руководителю А.В. Чубарь - Енукашвили Н.И.