

## Влияние ингибиторов митохондриального метаболизма на функции опухолеассоциированных макрофагов

Научный руководитель – Гомзикова Марина Олеговна

*Халитова А.Р.<sup>1</sup>, Каримова А.Ф.<sup>2</sup>, Гомзикова М.О.<sup>3</sup>*

1 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: adely3030@gmail.com*; 2 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: mullahmetovaadela@gmail.com*; 3 - Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия, *E-mail: marina.gomzikova.gmo@gmail.com*

**Введение:** При онкологических заболеваниях микроокружение опухоли состоит в основном из макрофагов, называемых опухолеассоциированными макрофагами. Для многих типов рака высокая степень присутствия макрофагов связана с плохим прогнозом для пациента. Опухольассоциированные макрофаги можно разделить на M1- и M2-подобные фенотипы, провосполительные (M1- подобные) проявляют противоопухолевые свойства, в то время как противовосполительные (M2 - подобные) характеризуются иммуносупрессивным и проопухолевым эффектом. Переход M2- ОАМ в M1 фенотип обычно коррелирует с уменьшением частоты рецидивов и увеличением выживаемости онкологических больных. Метаболические характеристики макрофагов коррелируют с их функциональным состоянием, так про-опухолевые ОАМ получают большую часть энергии за счет окисления жирных кислот и окислительного метаболизма, поэтому их функционирование зависит от митохондриального дыхания. Активация M1 подтипа ингибирует окислительное фосфорилирование в макрофагах, что предотвращает активацию макрофагов в M2. Как следствие, воздействие на метаболические функции макрофагов может быть многообещающей стратегией противораковой терапии. Цель данной работы оценка влияния ингибиторов митохондриального дыхания на функции макрофагов, связанные со стимуляцией роста опухолевых клеток.

**Материалы и методы:** Мы использовали моноцитарную клеточную линию THP-1 для дифференцировки в макрофаги и обрабатывали их препаратами, влияющие на митохондрии: диданозин, олигомицин, FCCP и ротенон. Концентрация ингибиторов была подобрана, чтобы они были не токсичными для опухолевых клеток. Мы применили метод оценки митохондриального потенциала с использованием флуоресцентного красителя JC-1, для проверки активности препаратов в подавлении митохондриального дыхания. Статус активации макрофагов оценивали путем стимуляции IL4 в M1-подтип или IFN $\gamma$ +LPS в M2 с последующим анализом маркерных генов с помощью ПЦР-РВ. Способность макрофагов усиливать пролиферацию опухолевых клеток проанализировали методом культивирования клеток рака легкого человека A549 в кондиционированных средах от THP-1 макрофагов, обработанных препаратами.

**Результаты:** Все препараты снижали митохондриальный потенциал в макрофагах THP-1. Ротенон, Олигомицин, Диданозин и FCCP подавляли функцию макрофагов и, приводили к задержке роста опухолевых клеток при культивировании в кондиционированной среде от THP-1 клеток. Так же, препараты предотвращали активацию M2-подобных маркеров в макрофагах (ALOX15, MRC1, IDO1, IL-10), а экспрессия маркеров поляризации M1 либо повышалась (CD80, GBP6, ISG15), либо не изменялась (IL-1b, CXCL9). Из всех препаратов, диданозин оказал наибольшее воздействие на макрофаги THP-1, эффективнее снижая митохондриальный потенциал и влияя на экспрессию маркеров M1 и M2.

**Заключение:** Используемые в данном исследовании соединения, вызывающие митохондриальную дисфункцию макрофагов ТНР-1 могут быть рассмотрены в качестве потенциальных противораковых препаратов.