

АКТИВАЦИЯ STING В Т КЛЕТКАХ ПРИВОДИТ К UPR И КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ

© 2019 г. В. В. Илюха^{1,*}, Б. Ларкин², А. П. Прохорова¹,
А. Н. Полторак^{1,2}

*E-mail: karax911@mail.ru

¹ФГБОУ «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

²Департамент Иммунологии, программа Иммунологии университета Тафтс, Бостон, США

Поступила: 17.04.2019. Принята: 29.04.2019

Несмотря на хорошо изученную роль адаптера STING в клеточном ответе на цитозольную ДНК, его вклад в активацию программируемой клеточной смерти не рассматривался на должном уровне. В ходе настоящего исследования показано, что активация STING в Т клетках приводит к продукции интерферонов первого типа, апрегуляции экспрессии группы интерферон-стимулирующих генов (ISG), а также клеточной смерти. Также показано, что клеточная смерть опосредуется UPR (Unfolded Protein Response).

Ключевые слова: STING, C57BL/6, UPR, интерфероны, программируемая клеточная смерть

DOI: 10.31857/S102872210006699-3

Адрес: 185910, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», лаборатория молекулярной генетики врожденного иммунитета, Илюха Владимир Викторович.

Тел.: 8 (814-2) 79-53-22, 89210145715 (моб.).

E-mail: karax911@mail.ru

Авторы:

Илюха В. В., инженер лаборатории молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

Ларкин Б., исследователь департамента иммунологии, программы иммунологии университета Тафтс, Бостон, США;

Прохорова А. П., инженер лаборатории молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

Полторак А. Н., к.х.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия; заведующий лабораторией при департаменте иммунологии, программы иммунологии университета Тафтс, Бостон, США.

Распознавание клетками попавшей в цитоплазму бактериальной и вирусной ДНК является важным компонентом иммунного ответа на инфекцию, в котором основная роль отводится адаптеру STING, активирующему транскрипцию и продукцию интерферона первого типа (type I IFN).

Помимо участия в иммунном ответе на патогенную ДНК, STING также опосредует ответ на эндогенную ДНК, появляющуюся в цитоплазме

в результате повреждений ядра или митохондриального стресса, что может инициировать развитие опухолей и аутоиммунных заболеваний. С терапевтической точки зрения, STING также является мощным вакцинным адъювантом для развития и усиления иммунного ответа на опухолевые антигены. В целях STING-опосредованной онкоиммунотерапии он изучался исключительно в контексте активации макрофагов и дендритных клеток. В данном исследовании мы представляем доказательство активации STING в Т-клетках, что приводит к выработке IFN-I и активации Интерферон-Стимулирующих Генов (ISG). Эти клеточные ответы на ДНК до сих пор считались специфичными для миелоидных клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки. Для детального изучения активации STING в Т-клетках было проведено секвенирование наивных C57BL/6 и дефицитных по STING CD3⁺ клеток, которые стимулировались агонистом STING DMXAA (Dimethylxanthenone-4-acetic Acid), как в отдельности, так и вместе с неспецифической активацией Т клеточного рецептора (TCR) анти-CD3/28, а так же макрофагов.

Анализ полученных данных об активации сигнальных путей показал STING-зависимую активацию апоптоза и каспазного каскада, а также снижение экспрессии IL-2 и генов клеточно-

го цикла. Интересно, что ни один из этих путей сигналинга, приводящих к смерти, не активируется с помощью DMXAA в макрофагах, что подтверждается данными сиквенса и позволяет предположить специфичность апоптоза, как ответа на ДНК именно для Т-клеток. Немаловажно, что в отличие от макрофагов и дендритных клеток, в Т-клетках происходит значительная активация генов клеточного стресса и проапоптотических сигнальных путей, которые в конечном итоге приводят к гибели клеток. Эти результаты могут побудить к переоценке терапевтического использования агонистов STING,

так как они могут вызвать непредсказуемое на данный момент повреждение Т-клеток. С другой стороны, наши результаты показывают, что терапия на основе активации STING может быть применима для лечения патологий, опосредованных неконтролируемой пролиферацией Т-клеток. Возможным применением подобной терапии могут быть лимфопролиферативные нарушения, Т-клеточные лимфомы и отторжение трансплантата на основе Т-клеток.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15-15-00100-П.

STING ACTIVATION IN T CELLS LEADS TO UPR AND CELL DEATH

© 2019 V. V. Ilyukha^{1,*}, B. Larkin², A. P. Prohorova¹,
A. N. Poltorak^{1,2}

*E-mail: karax911@mail.ru

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

²Department of Immunology, Tufts University Immunology Program, Boston, USA

Received: 17.04.2019. Accepted: 29.04.2019

Despite well-studied role of the adapter STING in the cell response to cytosolic DNA, its contribution to the activation of programmed cell death was not considered at the proper level. In this study was shown that activation of STING in T cells leads to production of type I interferons, upregulation expression levels of the interferon-stimulating gene group (ISG), as well as cell death. It is also shown that cell death is mediated by UPR (Unfolded Protein Response).

Key words: STING, C57BL / 6, UPR, interferons, programmed cell death

Authors:

Ilyukha V. V., ✉ Engineer, Laboratory of Molecular Genetics, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

E-mail: karax911@mail.ru;

Larkin B., Researcher, Department of Immunology, Immunology Program, Tufts University, Boston, USA;

Prohorova A. P., Engineer, Laboratory of Molecular Genetics, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

Poltorak A. N., Ph.D. in Chemistry, Head of the Molecular Genetics Laboratory, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia; Head of Laboratory, Department of Immunology, Immunology Program, Tufts University, Boston, USA.