

Аннотация научно-исследовательской работы
ФГБУ «СЗФМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России
на 2015 и плановый период 2016-2017 гг.

Тема научного исследования

Расшифровка механизмов развития фиброза костного мозга и подходов к его реверсии

Научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования):

Руководитель исследования: с.н.с. Бутылин П.А.

Научные подразделения исполнители исследования:

1. НИЛ Онкогематологии Института гематологии

Актуальность исследования:

Миелофиброз относят к большому классу фибропролиферативных заболеваний наряду с пневмофиброзом, циррозом печени, системной склеродермией, контрактурой Дюпюитрена, гипертрофическими и келоидными рубцами (Huang, 2012). Все эти заболевания характеризуются развитием фиброза - разрастанием и уплотнением соединительной ткани, что приводит к утрате органом своей функции. Миелофиброз – это фиброз костного мозга, который может развиваться вторично на фоне различных заболеваний, в том числе таких миелопролиферативных заболеваний, как эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и истинная полицитемия (ИП), или бывает неясной этиологии, в этом случае речь идет о ПМФ (Tefferi et al. 2008). При миелофиброзе с одной стороны происходит активация мезенхимных стволовых клеток (МСК), составляющих строму костного мозга, в результате чего усиливается их пролиферация и повышается синтез внеклеточного матрикса (ВКМ). С другой стороны, происходит нарушение кроветворения, которое заключается в хронической миелопролиферации, нарушении созревания тромбоцитов и экстрамедуллярном гемопоэзе (Tefferi, 2005; Tefferi et al., 2008). На поздних стадиях заболевание сопряжено с цитопенией, а 8-23 % случаев приводит к трансформации в острый лейкоз (Tefferi, 2005). Средняя продолжительность жизни больных с диагнозом «первичный миелофиброз» колеблется в пределах 3.5-10 лет (Tefferi, 2005).

Полагают, что фиброз развивается как следствие взаимодействия МСК с микроокружением, формируемым патологически измененными ГСК (Reilly, 2006). Наиболее часто встречаемой мутацией является активирующая мутация в гене Янус киназы второго типа Jak2V617F, которая приводит к лиганд-независимой активации Янус киназы второго типа и гиперактивации STAT пути передачи сигнала. Однако, механизм вследствие которого лейкемические клетки

индуцируют развитие фиброза не ясен.

Цель исследования:

Исследование механизмов развития миелофиброза, а также возможных путей реверсии фиброза костного мозга.

Задачи исследования:

1. Создание генетической конструкции для экспрессии Jak2 дикого типа и Jak2 с мутацией V617F в клетках человека.
2. Исследование устойчивых клеточных линий с экспрессией JakV617F и Jak2 дикого типа на основе клеток моноцитарной лейкемии ТНР-1 по их способности к продукции профибротических факторов при дифференцировке по моноцитарно-макрофагальному типу.
3. Создание критериев оценки фиброзирования МСК костного мозга в культуре.
4. Исследование влияния мутации Jak2 v617f на профибротическую активность МСК костного мозга в культуре.
5. Выявление способности ингибиторов Jak2 к реверсии действия Jak2V617F на модели фиброзных МСК.

Ожидаемые результаты:

В результате проекта будут получены новые данные о механизмах развития фиброза костного мозга. Полученные данные позволят проанализировать пути воздействия на миелофиброз, а также предложить подходы, направленные на реверсию данного заболевания.