

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ, РАЗВИВШИХСЯ У БЕСТИМУСНЫХ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННО ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ *EX VIVO* CD4<sup>+</sup>-Т-ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. Д. Д. Жданов<sup>1,2,\*</sup>, А. Н. Габашвили<sup>1,3</sup>, Ю. А. Гладилина<sup>1</sup>, Д. В. Гришин<sup>1</sup>, В. С. Покровский<sup>1,2,4</sup>, М. В. Покровская<sup>1</sup>, С. С. Александрова<sup>2</sup>, А. А. Плясова<sup>1</sup>, Н. Н. Соколов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, 119121, Россия

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, 117198, Россия

<sup>3</sup>Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, 119991, Россия

<sup>4</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения России, Москва, 115478, Россия

\*E-mail: zhdanovdd@mail.ru

Поступила в редакцию 05.09.2018 г.

После доработки 18.09.2018 г.

Принята к публикации 21.09.2018 г.

Нормальные CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты человека способны претерпевать злокачественную трансформацию при длительном культивировании в условиях повышенной экспрессии эндонуклеазы G (EndoG) и при воздействиях, повреждающих ДНК. Цель настоящей работы – биохимическая и цитогенетическая характеристика трансформированных *ex vivo* CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов человека, а также биохимическая и морфологическая характеристика опухолей, развившихся у бестимусных мышей после трансплантации им таких лимфоцитов. Активность теломеразы была значительно выше в образцах развившихся опухолей, при этом длина теломер в них была снижена по сравнению с контрольными нормальными клетками. В злокачественно трансформированных клетках обнаружен высокий уровень хромосомных aberrаций. Злокачественная трансформация CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и процессы опухолевого образования сопровождались изменением экспрессии генов белков, регулирующих клеточный цикл. По гистологическому строению новообразования соответствовали многокомпонентным Т-клеточным лимфомам и панникулитоподобным лимфомам. Таким образом, трансформированные CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты способны образовывать злокачественные опухоли различной гистогенетической принадлежности.

**Ключевые слова:** Т-лимфоциты человека, злокачественная трансформация, EndoG, цисплатин, теломераза

**DOI:** 10.1134/S004137711902010X

В настоящее время функционирование системы теломер и теломеразы рассматривается как один из основных процессов, сопровождающих злокачественную трансформацию клеток. С одной стороны, активная теломераза большинства опухолевых клеток поддерживает длину теломер на достаточном для неограниченной пролиферации уровне (Blackburn, 2005). С другой стороны, укорочение теломер до критических значений в нормальных соматических клетках (без активной теломеразы) способствует их репликативному старению, развитию апоптоза или злокачественной трансформации (Hanahan, Weinberg, 2000; Zhdanov et al., 2017b). Накапливаются данные, подтверждающие взаимосвязь теломер-связанного репликативного старения и злокачествен-

ной трансформации клеток (Dimri, 2005; Campisi, 2013), вызванной в большинстве случаев факторами, повреждающими ДНК (Chen et al., 2007; d'Adda di Fagagna, 2008).

Ранее мы показали, что нормальные активированные CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты человека способны претерпевать злокачественную трансформацию после длительного культивирования *ex vivo* в условиях постоянного нелетального повреждения ДНК, вызванного сверхэкспрессией апоптотической эндонуклеазы EndoG при трансфекции клеток геном эндонуклеазы G (EndoG) (Васина и др., 2017) или в результате постоянного действия повреждающего ДНК агента цисплатина (Жданов и др., 2017). Злокачественно трансформированные CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты обладали иммунофенотипом Т-клеточной лимфомы и были способны образовывать опухоли у бестимусных мышей.

**Принятые сокращения:** AC – альтернативный сплайсинг, hTERT – обратная транскриптаза теломеразы человека (human Telomerase Reverse Transcriptase), TRAP – протокол амплификации теломерных повторов.