

Функциональное значение протеолитической активности FAP α в дифференцировке фибробластов и ремоделировании стромы при фиброзе

Научный руководитель – Ефименко Анастасия Юрьевна

Бутузова Дарья Андреевна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: da.butuzova@gmail.com

При заживлении поврежденной ткани частым исходом является развитие фиброза, что может привести к утрате функции ткани или органа. В основе патогенеза этого процесса лежат активированные фибробласты, образующиеся под действием профибротических стимулов из резидентных фибробластов. Маркером активированных фибробластов является белок активации фибробластов (Fibroblast Activation Protein, FAP α), который относится к группе трансмембранных сериновых протеаз и рассматривается не только как маркер, но и как потенциальный участник фиброгенеза [1]. Однако вклад ферментативной активности FAP α в функционирование активированных фибробластов при развитии фиброза не установлен.

Исследование выполнено на первичных культурах фибробластов кожи и легких человека, активированных TGF- β 1, а также на мышинной модели блеомицин-индуцированного фиброза легких. Протеазную активность FAP α оценивали с использованием специфического флуорогенного субстрата Z-Gly-Pro-AMC и высокоселективного ингибитора UAMC-1110 [2]. Статус дифференцировки фибробластов определяли по экспрессии α -SMA методом иммуноблоттинга и иммуноцитохимии. Пролиферацию оценивали по приросту числа ядер, а состав внеклеточного матрикса (ВКМ) — по содержанию коллагенов I, III, IV типа и фибронектина в клеточных пластах.

Показано, что стимуляция TGF- β 1 приводит к быстрому нарастанию протеолитической активности мембраносвязанной FAP α с пиком к 48 часам, после чего активность снижается. Выявлена тканевая специфичность: легочные фибробласты значительно увеличивают секрецию растворимой активной формы FAP α , тогда как кожные — снижают. Ингибирование активности FAP α не оказало значимого влияния на TGF- β 1-индуцированную экспрессию α -SMA и пролиферацию фибробластов. Однако блокада фермента приводила к значительному увеличению содержания коллагенов I и III типов в формируемом ВКМ.

Таким образом, протеолитическая активность FAP α не является критической для дифференцировки фибробластов в миофибробласты и процессов пролиферации, но выступает ключевым регулятором состава ВКМ. Обнаруженная секреция активной формы FAP α легочными фибробластами предполагает его роль в паракринной регуляции стромы. Полученные данные обосновывают таргетирование ферментативной функции FAP α как перспективную стратегию антифиброзной терапии, направленную на подавление избыточного отложения компонентов ВКМ. Исследование выполнено за счет гранта РНФ № 23-15-00198, <https://rscf.ru/project/23-15-00198/>

Источники и литература

- 1) Basalova N, Alexandrushkina N, Grigorieva O, Kulebyakina M, Efimenko A. Fibroblast Activation Protein Alpha (FAP α) in Fibrosis: Beyond a Perspective Marker for Activated Stromal Cells? // *Biomolecules*. 2023. 13(12). 1718.

- 2) Butuzova, D.A., Kulebyakina, M.A., Basalova, N.A. et al. Fibroblast Activation Protein Alpha (FAP α) as a Promising Target in the Diagnostics and Treatment of Cancer and Fibrotic Diseases: Recent Approaches to Imaging and Assessment of Functional Activity. // Biochemistry Moscow 90 (Suppl 1). 2025. S135–S145.