

Роль сигнальных путей DNAM-1 и NKG2D в иммунном распознавании кардиальных производных ИПСК

Научный руководитель – Богомякова Маргарита Евгеньевна

Кастуева Эллина Алановна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия

E-mail: elyakastueva@gmail.com

Дифференцированные производные индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) рассматриваются как перспективный источник клеток для регенеративной медицины. Особый интерес представляют кардиальные производные ИПСК, как инструмент для моделирования болезней и терапии сердечной недостаточности. В контексте трансплантации клеточных продуктов на основе ИПСК рассматриваются две основные стратегии: аллогенная, обеспечивающая масштабируемость и экономическую эффективность, и аутологичная, открывающая возможности для персонализированной терапии. Однако обе стратегии сопряжены с определенным риском иммунного ответа вследствие aberrантной экспрессии поверхностных молекул, распознаваемых клетками иммунитета. Ранее в нашей лаборатории была показана чувствительность производных ИПСК к цитотоксическому действию как аллогенных, так и аутологичных НК-клеток. Это объясняется нарушением экспрессии лигандов к активирующим и ингибирующим рецепторам НК-клеток. Целью данного исследования является изучение роли активирующих рецепторов в иммунном ответе НК-клеток на кардиальные производные ИПСК.

В ходе направленной дифференцировки линий ИПСК дикого типа и ИПСК с нокаутом гена *B2M* были получены кардиальные производные (далее — iPS-CD и Δ iPS-CD соответственно), положительно окрашивающиеся на сердечный тропонин Т. Анализ экспрессии НК-клеточных лигандов показал, что по сравнению с исходными фибробластами, использованными для репрограммирования, iPS-CD характеризуются повышенной экспрессией лигандов активирующих рецепторов DNAM-1 (PVR и Nectin-2) и NKG2D (MICA). В то же время экспрессия *B2M* и HLA-I — лигандов ингибирующих рецепторов — была снижена. Таким образом, на поверхности кардиальных производных ИПСК формируется профиль, смещенный в сторону преобладания активирующих сигналов. Функциональные иммунные тесты с использованием мононуклеаров периферической крови 7 аллогенных доноров подтвердили высокую чувствительность iPS-CD к НК-клеточному ответу. В то же время нокаут гена *B2M* дополнительно усиливал цитотоксичность НК-клеток, что согласуется с механизмом «отсутствия своего». Эксперименты с блокирующими антителами продемонстрировали, что блокирование NKG2D и DNAM-1 значимо снижает цитотоксический ответ НК-клеток против iPS-CD и Δ iPS-CD. Более того, функциональная блокада NKG2D снижает цитотоксичный ответ аутологичных НК-клеток до значений, характерных для фибробластов. Полученные данные подтверждают универсальную роль рецептора NKG2D в распознавании кардиальных производных ИПСК.

Таким образом, высокий иммунный ответ НК-клеток на кардиальные производные ИПСК обусловлен смещением профиля экспрессии поверхностных лигандов в сторону преобладания активирующих сигналов. Снижение дегрануляции НК-клеток при функциональной блокаде рецепторов NKG2D указывает на целесообразность редактирования гена его ключевого лиганда (MICA) для создания универсальных клеточных продуктов с пониженной иммуногенностью. Исследование поддержано грантом РФФ 25-25-00945