

Эффективный протокол получения инсулин-продуцирующих клеток из гипои́ммуногенных ИПСК

Научный руководитель – Загайнова Елена Вадимовна

Богомолова А.Ю.¹, Баринова А.А.²

1 - НИИ физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия, *E-mail: baleksandra@icloud.com*; 2 - НИИ физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Молекулярная биология, Москва, Россия, *E-mail: barinova.anna.al@mail.ru*

В настоящее время наиболее перспективным направлением компенсации инсулин - дефицитных состояний, в частности, сахарного диабета 1 типа (СД1), являются клеточные технологии на основе дифференцированных индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (ИПСК). Данный метод лечения позволит решить проблемы, возникающие при инсулинотерапии и трансплантации цельной поджелудочной железы (ПЖ). А именно, разработка способа эффективной дифференцировки стволовых клеток в β -клетки представляет уникальные возможности получения неограниченного источника клеток, позволит решить проблему иммуногенности, а также избежать тяжелых гипогликемических состояний. На сегодняшний день все еще не получен эффективный протокол дифференцировки ИПСК в β -клетки, позволяющий получить низкоиммуногенные инсулин-продуцирующие клетки и обеспечить их наработку в достаточном количестве.

Целью работы являлось получение панкреатических предшественников β -клеток, дифференцированных из двух линий ИПСК без нокаута гена B2M (FF1S) и изогенной к ней гипои́ммуногенной FF1SdB2M.

Нами была проведена оптимизация протокола дифференцировки для обеих линий ИПСК. Увеличив длительность стадии дефинитивной энтодермы при культивировании клеток до 4 дней, мы получили повышение доли CXCR4-позитивных клеток свыше 90 %. На 16-й день дифференцировки получены культуры клеток, экспрессирующие ключевые маркеры созревания, пролиферации и функции β -клеток, доля PDX1 составила от 5 до 8 %, доля NKX6.1 составила от 28 до 50 %. Полученные результаты подтверждают корректное направление дифференцировки в панкреатическом направлении. Нами впервые была получена культура панкреатических предшественников, дифференцированная из линии ИПСК (с нокаутом гена B2M). Также следует подчеркнуть, что линия ИПСК (с нокаутом гена B2M) позволит получить низкоиммуногенные инсулин-продуцирующие клетки и решить проблему с иммунным отторжением при трансплантации клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 24-65-00044.