

*Н.А. Чикаев, С.В. Кулемзин, А.А. Горчаков, В.В. Кузнецова,
А.М. Сократян, О.Ю. Волкова, Л.В. Мечетина, А.В. Таранин*
**СОЗДАНИЕ ХИМЕРНЫХ АНТИГЕННЫХ
РЕЦЕПТОРОВ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ
ДЛЯ АДАПТИВНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ИМКБ СО РАН, Новосибирск

Введение. Результаты исследований последних лет указывают на значительный потенциал CAR (chimeric antigen receptor) Т-клеточной терапии для элиминации раковых клеток с множественной устойчивостью. Вместе с тем эта технология находится на начальном этапе развития и нуждается в оптимизации различных ее составляющих при каждом конкретном онкозаболевании.

Цель исследования — сравнение активационных свойств различных вариантов CAR против маркеров рака предстательной железы PSCA и PSMA.

Материалы и методы. В ходе работы были созданы конструкции, кодирующие PSCA- и PSMA-специфичные CAR с различным модульным составом. В качестве шарнирных областей были использованы участки белка CD8a либо CH2 — CH3 домены тяжелой цепи IgG1 человека. Сигнальные области представлены цитоплазматическими последовательностями CD3z либо тандемом CD3z — CD28. С использованием полученных конструкций были созданы клеточные линии Jurkat, эктопически экспрессирующие соответствующие варианты CAR. Кроме того, на основе клеток 293T были получены моноклональные линии-мишени 293T-PSCA и 293T-PSMA. Степень активации клеток-эффекторов оценивали проточной цитометрией по уровню экспрессии поверхностного маркера CD69.

Результаты. Все исследованные варианты химерных антигенных рецепторов показали специфичное распознавание маркера-мишени (PSCA или PSMA) и отсутствие перекрестных реакций. Однако степень и скорость активации клеток-эффекторов существенно зависели от использованной шарнирной области и сигнальной части. В наиболее эффективной архитектуре (шарнир CH2 — CH3, сигнальная часть CD3z — CD28) признаки активации появлялись уже через 1 ч после контакта с клетками-мишенями, а максимальный уровень активации достигался через 4 ч после контакта. При инкубации с 10-кратным избытком клеток, не являющихся мишенями, активацию CAR-Т-клеток не детектировали.

Заключение. Химерные антигенные рецепторы обеспечивают высокую селективность и силу активации Т-лимфоцитов при взаимодействии с клетками, несущими PSCA и PSMA. Полученные данные и структурные варианты CAR будут использованы для поиска оптимальной стратегии CAR-Т-клеточной терапии на моделях ксенотрансплантации PSCA- и PSMA-экспрессирующих опухолей у мыши.

Работа выполнена при финансовой поддержке фундаментальных научных исследований по теме 0310-2014-0004 и гранта РФФИ № 16-04-00979.

Г.З. Чкадуа

ПОДХОДЫ К ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Несмотря на бурное развитие биотехнологий и большой мировой опыт иммунотерапии опухолей, клиническая эффективность данного метода лечения остается низкой. В основном это связано с неправильным пониманием такого явления, как «противоопухолевый иммунитет», которое возникло в экспериментальной онкологии и характеризовало способность иммунной системы животного бороться с перевиваемой опухолью. В опытах было показано вовлечение в борьбу с опухолью как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа.

Цель исследования — поиск подходов, повышающих эффективность иммунотерапевтических методов лечения опухолей.

Материалы и методы. Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) получали при совместном культивировании лимфоцитов больного с дендритными клетками, нагруженными опухолевым лизатом.

Результаты. После доказательства развития специфического ответа на опухолевые антигены был сделан логичный вывод о возможности применения адаптивного иммунного ответа у онкологических больных, однако разница в эффективности между экспериментом и клиникой была колоссальна не в пользу последней. Можно долго сравнивать и искать отличия между опухолью больного и экспериментальной опухолью, но главное — это неверный посыл, что иммунная система способна бороться с развившейся опухолью. У организма нет программы борьбы с возникшей опухолью, в противном случае мы наблюдали бы самоизлечение от онкологических заболеваний. Таким образом, иммунная система способна предотвращать возникновение опухоли, за это отвечают клетки врожденного иммунитета (НК, НКТ, δ/γ -лимфоциты), но не способна победить развившуюся опухоль. Тем не менее мы можем получить ЦТЛ против опухолевых антигенов, которые при определенных условиях способны уничтожить опухолевые клетки.

Заключение. Для эффективного использования ЦТЛ должно совпасть много условий: экспрессия опухолью антигенов, против которых были получены ЦТЛ; экспрессия главного комплекса гистосовместимости на поверхности опухолевых клеток; отсутствие супрессорных механизмов, спасающих опухоль от цитотоксического воздействия; подавление/уничтожение внутриопухолевых макрофагов, являющихся перехватчиками цитотоксической атаки и т. д. Из всего вышеперечисленного следует, что перед началом иммунотерапии необходимо подготавливать опухоль, чтобы введенные ЦТЛ могли оказать наибольшее воздействие.

В.И. Швец

**БИОНАНОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ**

МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва

В докладе излагаются проблемы, посвященные методологии получения наноконтейнеров на основе липосом, полимеров на основе полибутиллианоакрилатов или полилактидов, сферических аморфных частиц из бересты, нанопористого кремния, их технологической загрузке классическими лекарственными препаратами в целях полу-