

Сигнальная ось NKG2D-MICA играет ключевую роль в NK-клеточном ответе на аутологичные фибробластоподобные производные ИПСК

Д.К. Шерман*, М.Е. Богомякова, Э.А. Кастуева, Е.В. Емец, А.Н. Богомазова, М.А. Лагарькова
Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю. М. Лопухина,

ФМБА, Россия, Москва

* dar.sher.man0@gmail.com

Key words: иммуногенность; аутологичный NK-клеточный ответ; производные ИПСК

NKG2D-MICA axis plays the pivotal role in NK-cell response to autologous fibroblast-like iPSC derivatives

D.K. Sherman*, M.E. Bogomiakova, E.A. Kastueva, E.V. Emets, A.N. Bogomazova, M.A. Lagarkova

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, FMBA, Moscow, Russia

* dar.sher.man0@gmail.com

Key words: immunogenicity; autologous NK-cell response; iPSC derivatives

Клеточная терапия на основе аутологичных производных ИПСК в теории не предполагает использования иммуносупрессивных препаратов, однако иммуногенные свойства дифференцированных производных ИПСК остаются не до конца изученными. Ранее было показано, что фибробластоподобные производные ИПСК (iPS-fibro) вызывают цитотоксический ответ аутологичных NK-клеток вследствие пониженной экспрессии ингибирующих лигандов, прежде всего HLA класса I, и повышенной экспрессии активирующих лигандов, включая MICA (взаимодействующую с NK-клеточным рецептором NKG2D), PVR и NECTIN2 (лиганды для NK-клеточного рецептора DNAM-1). Настоящее исследование посвящено определению вклада каждого из активирующих лигандов в активацию NK-клеток.

С помощью CRISPR/Cas9-редактирования были созданы iPS-fibro с нокаутом *NECTIN2*, *PVR* или *MICA* с последующей оценкой цитотоксического ответа NK-клеток по дегрануляции, определяемой по уровню экспрессии маркера дегрануляции CD107a.

В ходе иммунных тестов было показано, что блокирование рецептора DNAM-1 на поверхности NK-клеток не оказало существенного влияния на цитотоксический ответ NK-клеток на iPS-fibro. Нокаут *PVR* имел донор-специфичный характер, и поэтому такая стратегия не может быть использована для создания гипои иммуногенных клеток. Интересно, что отсутствие *NECTIN2* повышало иммуногенность iPS-fibro, что указывает на возможную ингибирующую функцию *NECTIN2* через взаимодействие с NK-клеточными рецепторами TIGIT или PVRIG.

Напротив, ингибирование рецептора NKG2D на поверхности NK-клеток значительно снижало их дегрануляцию в ответ на iPS-fibro даже при отсутствии на поверхности iPS-fibro HLA класса I, которые относятся к ингибирующим лигандам. Кроме того, нокаут *MICA* – важнейшего лиганда NKG2D – уменьшал иммуногенность iPS-fibro до уровня нативных фибробластов кожи.

Таким образом, активация аутологичных и аллогенных NK-клеток в ответ на дифференцированные производные ИПСК опосредована осью NKG2D–MICA.

Финансирование: Исследование поддержано государственным заданием «Органоид сердца 25-27», 125030703325-7.