

**Иммуногенность индуцированных плюрипотентных стволовых клеток
зависит от метода репрограммирования соматических клеток**

Научный руководитель – Лагарькова Мария Андреевна

Богомякова М.Е.¹, Секретова Е.К.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия, *E-mail: margbog5@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра клеточной биологии и гистологии, Москва, Россия, *E-mail: sekretova.1999@mail.ru*

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) способны к неограниченному делению и к дифференцировке во все типы специализированных клеток организма и поэтому рассматриваются в качестве перспективного источника материала для регенеративной медицины. Технология получения аутологичных ИПСК делает возможной персонализированную клеточную терапию, в которой отсутствуют проблемы, связанные с иммунным отторжением трансплантата. Тем не менее, предполагается, что выбор вектора для доставки факторов репрограммирования может влиять на иммуногенность полученных линий ИПСК. Так, в процессе репрограммирования в случае использования вирусных векторов, которые интегрируют в произвольное место генома, таких как лентивирусы и ретровирусы, потенциально могут образовываться новые иммуногенные детерминанты. В связи с этим, для потенциального клинического использования ИПСК важно понять, влияют ли методы репрограммирования на иммуногенность самих ИПСК и их дифференцированных производных.

Ранее в нашей лаборатории из фибробластов здоровых доноров и эндотелиальных клеток пупочной вены с помощью ретровирусов, лентивирусов и вируса Сендай были получены и охарактеризованы линии ИПСК. Целью работы стало исследование иммуногенности линий ИПСК, полученных с помощью разных способов репрограммирования из двух разных типов соматических клеток. Иммуногенность клеток-мишеней оценивали по экспрессии маркера ранней активации CD69 на поверхности Т клеток, выделенных из периферической крови здоровых доноров методом магнитной сепарации. В соответствии с низкой экспрессией HLA-I и бета-2-микроглобулина на поверхности ИПСК, процент активированных Т клеток при сокультивировании с ИПСК был существенно меньше, чем при сокультивировании с исходными соматическими клетками, а также фибробластоподобными производными ИПСК. Несмотря на некоторую вариабельность среди доноров, процент Т клеток, экспрессирующих маркер CD69, был достоверно выше при сокультивировании с линиями ИПСК, полученных с помощью интегрирующих в геном ретро- и ленти-вирусов, в отличие от «безынтеграционных» ИПСК, полученных с помощью вируса Сендай. Стоит отметить, что молекулы HLA I класса служат лигандами для ингибиторных рецепторов естественных киллеров - НК клеток, тем не менее, несмотря на сниженную экспрессию HLA-I на поверхности ИПСК, не было выявлено повышенной дегрануляции НК клеток при сокультивировании с ИПСК по сравнению с исходными соматическими клетками. Также не обнаружено различий в ответе НК клеток при сокультивировании с ИПСК, полученными с помощью разных репрограммирующих векторов. Таким образом, интеграция вируса в процессе репрограммирования может приводить к образованию новых иммуногенных детерминант, которые распознаются Т клетками, но не влияют на цитотоксичность, опосредованную НК клетками. Работа поддержана грантом РФФИ #19-29-04113 мк.