

**МОДУЛЬНЫЙ ПОДХОД РЕГУЛЯЦИИ Т-КЛЕТОК,  
МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ХИМЕРНЫМИ АНТИГЕННЫМИ  
РЕЦЕПТОРАМИ, НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА БАРНАЗА-БАРСТАР ДЛЯ  
АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**

**Научный руководитель – Габибов Александр Габибович**

*Калинин Р.С.<sup>1</sup>, Волков Д.В.<sup>2</sup>*

1 - Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: romelfork@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра фармакологии, Москва, Россия, *E-mail: ya.wolf.otl@yandex.ru*

Наиболее современным и перспективным направлением адоптивной иммуноонкологии является технология модификации Т-клеток генами химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor, CAR), которая помогает лимфоцитам распознавать нативные антигены на мембране раковых клеток независимо от МНС I. CAR-T терапия позволила добиться впечатляющих результатов в борьбе с CD19 позитивными лейкозами и лимфомами. Отличительной особенностью CAR-T, обнаруженной уже при первых клинических испытаниях, оказалась исключительная эффективность. Обратной стороной такой эффективной терапии является высокий риск возникновения системных и опасных для жизни побочных эффектов, в первую очередь синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм), синдром лизиса опухоли и неспецифическая цитотоксичность. Поэтому сохранение возможности контролировать терапевтические клетки в режиме реального времени является крайне актуальной задачей.

Для создания регулируемых CAR-T нами была изменена основная парадигма адоптивной клеточной терапии, которая подразумевает непосредственный контакт опухолевой клетки и CAR-T клетки. Новизна технологии заключается в применении третьего компонента, который является промежуточным звеном между раковыми и терапевтическими клетками. Модульность такого подхода также позволит расширить диапазон антигенов при использовании одних и тех же CAR-T клеток. Нами выбрана молекула-посредник в состав которой входит дарпин-миметик антитела, распознающий раковый антиген HER2 нео, и слитую с ним барназу (бактериальная РНКаза), которая специфически связывается со своим природным ингибитором - барстаром, он в свою очередь входит в распознающий домен CAR. Мы показали работу нашего подхода на репортерной клеточной системе на основе линии Jurkat NFAT Luc, которые в ответ на взаимодействие с раковыми клетками BT-474, с гиперэкспрессией HER2 нео, дозозависимо от молекулы-посредника секретировали люциферазу. Кроме того, мы создали настоящие CAR-T, которые также обладали дозозависимой цитотоксичностью. Стоит заметить, что без молекулы-посредника CAR-T анергичны, что в дальнейшем позволит сделать безопасную и регулируемую CAR-T терапию. Далее планируется провести эксперименты *in vivo*. Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 17-74-30019).