

Изучение репертуаров Т-клеточных рецепторов лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль

Научный руководитель – Серебровская Екатерина Олеговна

Shpudeiko Polina Sergeevna

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: pshpudeiko@gmail.com

Опухолевые клетки обладают механизмами, обеспечивающими им защиту от иммунной системы, и подавляющими ее функционирование. Одной из стратегий лечения рака является индуцирование противоопухолевого иммунного ответа, заставляющее иммунную систему распознавать раковые клетки. В основе такой клеточной терапии лежит активация и размножение опухоль-реактивных Т-лимфоцитов *ex vivo* для последующего помещения их обратно в аутологичного хозяина. Такая терапия эффективна в ограниченном количестве случаев, и обладает рядом недостатков, таких, как сложность наработки большого числа Т-клеток вне человеческого организма, и большое разнообразие Т-клеточных рецепторов, не все из которых распознают опухолевые антигены [1]. Поэтому разрабатываются различные стратегии пред-обогащения лимфоцитов опухоль-реактивными клонами. В основе большинства методик лежит культивация опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в присутствии ИЛ-2. Однако нет достоверной информации о том, как это влияет на разнообразие их репертуаров.

Целью данной работы было проверить, изменяется ли разнообразие репертуаров Т-клеточных рецепторов лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль в процессе культивации. То есть, можно ли в действительности сохранить в процессе культивации разнообразие репертуара, или происходит его значительное обеднение.

Для проведения этой оценки использовался опухолевый материал, полученный от нескольких пациентов с меланомой, раком легкого и раком толстой кишки. Опухоли делили на 4 части, две из которых были оставлены на культивацию в течение двух недель, а из оставшихся проводилась сортировка клеток с помощью проточной цитофлуорометрии на субпопуляции CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Из полученных образцов синтезировали библиотеки кДНК для высокопроизводительного секвенирования нового поколения. Полученные данные анализировались с помощью пакета биоинформатических инструментов - MIGES, MIXCR и VDJtools. А разнообразие репертуаров Т-клеточных рецепторов лимфоцитов оценивалось с помощью нескольких метрик альфа-разнообразия, а также визуализировались программой Cytoscape для построения графа взаимосвязей.

Мы показали, что при культивации лимфоцитов из опухолевых тканей не происходит значительного сокращения разнообразия Т-клеточных репертуаров и оно варьирует в зависимости от субпопуляции. Также было показано, что культивация лимфоцитов позволяет получить количественно существенно больше необходимых клеток в отличие от непосредственного их выделения из опухолевого образца с помощью ферментативной и механической гомогенизации. Имеющиеся данные позволяют использовать данный метод получения TILs для дальнейшего обогащения опухоль-специфическими клонами Т-лимфоцитов.

Источники и литература

- 1) Dudley, M. E., Wunderlich, J. R., Shelton, T. E., Even, J., & Rosenberg, S. A. (2003). Generation of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Cultures for Use in Adoptive Transfer Therapy for Melanoma Patients. *Journal of Immunotherapy*, 26(4), 332–342.