

Соколова А. А.

РЕЦЕПТОР NKG2D И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ХИМЕРНОГО АНТИГЕННОГО РЕЦЕПТОРА В CAR-T-ТЕРАПИИ

Научный руководитель: ассист. Лобанова О. А.

Кафедра математики и естественнонаучных дисциплин

«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

В последние два десятилетия иммунная система организма все больше рассматривается в качестве инструмента в терапии различных заболеваний и в особенности онкологических. Ввиду способности опухолевых клеток подавлять иммунный ответ возникает необходимость в поиске специфичных мишеней и комплементарных к ним рецепторов. Исследования в этом направлении проводятся и в отношении рецептора врожденного иммунитета NKG2D.

Цель данной работы - обобщить современные литературные данные о строении, механизме действия, лигандах и клиническом применении рецептора NKG2D.

Рецептор NKG2D, кодируемый геном KLRK1 на коротком плече 12 хромосомы, представляет собой С-лектиноподобный трансмембранный гликопротеин II типа, состоящий из 2 субъединиц, образующих гомодимер. Для активации рецептора необходимо связывание с адаптерным гомодимерным белком DAP10, формирующим гексамерный комплекс. NKG2D экспрессируется главным образом на поверхности клеток натуральных киллеров (НК-клеток) и ряда субпопуляций Т-лимфоцитов: $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов и некоторых аутореактивных или иммуносупрессивных CD4+Т-лимфоцитов.

Рецептор обладает групповой специфичностью и активируется при взаимодействии с белками семейства MIC (MICA, MICB) и ULBP (ULBP1-6), существующими как в мембрано-связанной, так и в растворимой форме. Они экспрессируются в клетках, подверженных различным видам стресса – в инфицированных или претерпевающих малигнизацию. В здоровых же клетках, как правило, отсутствуют.

Внутриклеточный сигналинг NKG2D представлен активацией фосфатидил-3-инозитолкиназы, запускающей путь Rac1/PAK/c-RAF/MEK/ERK, а также Grb2/Vav1-опосредованным запуском инозитолфосфатного пути, приводящего к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и как следствие реорганизации актинового цитоскелета и активации транскрипционных факторов NFAT и NF- κ B, регулирующих гены таких цитокинов, как Fas-лиганд и фактор некроза опухоли. Изменения в актиновом цитоскелете способствуют формированию иммунологического синапса между НК-клеткой и клеткой-мишенью и последующей секреции везикул, содержащих перфорины и гранзимы, индуцирующие апоптоз клетки-мишени. В случае Т-клеток происходит костимуляция TCR-опосредованного ответа: усиление выброса цитокинов и клеточная выживаемость.

На сегодняшний день структуру рецептора NKG2D применяют в генной инженерии при получении генно-модифицированных Т-лимфоцитов, несущих химерный антигенный рецептор (CAR). Такие NKG2D-CAR-Т-лимфоциты распознают стресс-индуцируемые лиганды, присутствующие на опухолевых клетках, и эффективно элиминируют мишень, что подтверждается рядом экспериментальных и клинических (препараты CYAD-01, CYAD-101, CYAD-02 компании Celyad) исследований в отношении различных опухолевых линий: рака яичника, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, рака желудка, остеосаркомы. Также протективное действие NKG2D-CAR-Т было доказано на животных моделях колита, индуцированного CD4+Т-лимфоцитами, на которые НК-клетки способны оказывать супрессивное действие, что может быть перспективным методом терапии болезни Крона. Рецептор также нашел свое применение в лечении коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. В феврале 2020 было запущено клиническое испытание NCT04324996 с использованием генно-модифицированных НК-клеток с CAR на основе NKG2D и ACE2.

Таким образом, активное исследование свойств рецептора NKG2D позволяет рассматривать его в качестве перспективного терапевтического инструмента в виде CAR-Т.