

Сибирские ученые исследуют способы лечения Т-клеточных лимфом

Ученые Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН создали химерный антигенный рецептор для уничтожения раковых Т-клеток.

Онкологические заболевания Т-клеточного происхождения — небольшая часть болезней крови, их сложно вылечить, и многие пациенты умирают в течение трех лет после постановки диагноза. Перспективный метод лечения Т-клеточных лимфом — это иммунотерапия Т- или НК-клетками с химерными антигенными рецепторами (chimeric antigen receptor, или CAR). «При стандартной CAR-T-терапии у пациента берется образец крови, затем из него выделяют Т-клетки, которые генетически модифицируют так, чтобы они смогли специфически узнавать опухолевые клетки. Полученные таким образом CAR-T-клетки размножают и вводят обратно в организм пациента, где они и уничтожают злокачественные клетки-мишени. Так в общих чертах происходит CAR-T-клеточная терапия онкологических заболеваний В-клеточного происхождения, когда В-лимфоциты становятся раковыми», — рассказала студентка факультета естественных наук Новосибирского государственного университета, сотрудница лаборатории иммуногенетики ИМКБ СО РАН **Анна Алексеевна Юрина**.

Поверхностный белок CD5 — одна из наиболее привлекательных мишеней, присутствующих на поверхности злокачественных Т-клеток. Однако проблема в том, что белок CD5 присутствует и на нормальных Т-лимфоцитах, и на CAR-T-лимфоцитах. Таким образом, если сделать клетки, нацеленные против CD5, то они просто уничтожат друг друга. Чтобы преодолеть это ограничение, ученые предложили использовать в качестве носите-

лей CAR не Т-клетки, а НК-клетки. «При таком методе CAR-NK-клетки будут всё так же нацелены на опухолевые Т-лимфоциты, и при этом не будут уничтожать друг друга, так как у НК-клеток нет белка CD5 на поверхности», — отметила исследовательница.

Специалисты создали две версии CAR и экспрессировали их в НК-подобных клетках. «Заранее нельзя сказать, какой из вариантов окажется оптимальным. Поэтому мы разработали сразу два варианта и сравнили их активность *in vitro*», — поясняет Анна Юрина. Принцип действия заключается в том, что взаимодействие CAR с мишенью запускает активацию Т-лимфоцитов или НК-клеток и уничтожение злокачественных клеток. «Так как CD5 есть помимо опухолевых Т-клеток и на нормальных Т-клетках, CAR-NK-клетки против CD5 будут уничтожать и здоровые Т-клетки, без которых люди некоторое время могут прожить», — прокомментировала Анна Юрина. — Суть такого подхода не в излечивании от однократного введения CAR-NK-клеток, а в снижении опухолевой нагрузки перед трансплантацией костного мозга. Кроме того, можно использовать ингибиторы активности CAR-NK-клеток, которые могут в нужный момент их блокировать, чтобы не навредить больному».

В дальнейших планах ученых — проверить цитотоксическую активность CAR-NK-клеток в отношении CD5-позитивных раковых клеток и изучить их терапевтические свойства на мышиных моделях.

Доклад об исследовании был сделан на секции «Молекулярная биология» научной конференции форума OpenBio-2020.



Клеточные технологии помогают в лечении трофических язв

Ученые и врачи НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» получили обнадеживающие результаты в ходе исследований в области использования клеточных технологий в заживлении трофических язв.

Трофические язвы нижних конечностей — одно из распространенных последствий сахарного диабета. Они почти не поддаются заживлению, и часто их развитие приводит к самым печальным последствиям, включая ампутацию и смерть. Причиной возникновения язв может быть и варикозное расширение вен, гипертоническая болезнь, атеросклероз, и ряд других заболеваний. Именно поэтому в числе актуальных задач современной науки и медицины — поиск эффективных способов заживления трофических язв. Одним из перспективных путей ее решения считают клеточные технологии.

Изначально в НИИКЭЛ велась работа со стволовыми/прогениторными клетками костного мозга, а также продуктами их секреции.

«Наше исследование показало эффективность использования этого биомедицинского клеточного продукта при лечении критической ишемии нижних конечностей, которая часто становится источником образования трофических язв у пациента», — рассказал ведущий научный сотрудник ФИЦ ИЦИГ СО РАН кандидат медицинских наук **Александр Петрович Лыков**.

Главным барьером к широкому внедрению этого способа лечения являются высокая стоимость и сложные условия получения самого клеточного продукта. Поэтому ученые исследовали возможность использования другого ресурса —

аутологичной плазмы пациентов, обогащенной тромбоцитами. Этот способ был модифицирован сотрудниками лаборатории клеточных технологий института под руководством доктора медицинских наук **Ольги Владимировны Повещенко** и уже применяется в лечении пациентов клиники НИИКЭЛ. Сущность заключается в получении биологически активных веществ, содержащихся в гранулах тромбоцитов, циклами заморозки/разморозки концентрата тромбоцитов больных в небольшом объеме аутологичной плазмы (1–3 мл). Затем его осаждают и фильтруют от обломков тромбоцитов, и только после этого смешивают с остальной частью плазмы. Полученный продукт фасуют по стерильным флаконам, часть плазмы используется в день приготовления, остальное хранят в замороженном виде и применяют в дальнейшем согласно схеме лечения.

«Эффективность такого способа лечения достигает 80–90 %, это достаточно высокий процент, чтобы считать его перспективным», — отметил Александр Лыков.

Также исследователям удалось установить вероятные причины, по которым у ряда пациентов не удалось добиться полного заживления язв. Чаще всего такой результат наблюдается у больных с сахарным диабетом и связан со снижением функциональной активности их фибробластов. Тем не менее широкое внедрение такого способа лечения трофических язв нижних конечностей любого генеза может улучшить качество жизни больных, сократить финансовые затраты и снизить риск ампутаций и смертности, считают ученые.

Пресс-служба ФИЦ ИЦИГ СО РАН

Спутниковые снимки показали, что влияет на землепользование в Сибири и на Дальнем Востоке

Международный коллектив ученых использовал спутниковые снимки, чтобы оценить изменения в характере землепользования в Сибири и на Дальнем Востоке с 1975-го по 2010 год. Наиболее очевидный тренд — увеличение количества дорог, особенно в удаленных местах. Авторы связывают развитие сети второстепенных дорог с коммерческой вырубкой и транспортировкой леса. Данные показывают, что лесные пожары — основная причина изменений типа землепользования, однако лесозаготовки также вносят существенный вклад в облик территорий. Исследование опубликовано в журнале *Environmental Research Letters*.

Сибирь и Дальний Восток занимают примерно одну десятую часть суши на планете. Эта богатая полезными ископаемыми, большей частью покрытая лесами и мерзлотой территория крайне важна как источник экономических и экологических благ. Несмотря на низкую плотность населения, влияние человеческого фактора на Сибирь и Дальний Восток ощутимо. Однако его не так легко оценить, локальные проблемы могут теряться в огромных масштабах.

Достаточно простым показателем, который отражает нарушенность территории, является тип землепользования. Обработка спутниковых снимков позволяет классифицировать характер использования земель, выделять поселения и дороги, зоны лесозаготовок,

гары, нетронутые экосистемы. Один из плюсов спутниковой информации — временные ряды наблюдений за планетой. Значит, можно не просто посмотреть, как используется территория в настоящее время, но и сравнить текущее состояние с прошлым.

Коллектив ученых из США, Финляндии и России, в состав которого входит исследователь из ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН», с помощью спутниковой информации оценил изменения, связанные с использованием человеком территорий Сибири и Дальнего Востока, которые произошли с 1975-го по 2010 год. Исследователи выделили несколько областей для разных регионов закономерностей. Самой явной стало увеличение количества дорог. Причем это произошло не за счет крупных автострад, связывающих поселения или районы с плотным населением. Наибольший рост сети второстепенных дорог наблюдается в удаленных от жилья лесных регионах Дальнего Востока. Предположительно, это связано со строительством постоянных или временных дорог для транспортировки древесины из мест лесозаготовок, включая незаконные рубки.

Ученые также сравнили воздействие пожаров и лесозаготовок на ряд территорий. Пожары были главным фактором, который существенно изменял облик лесов за прошедшие годы. Однако для некоторых районов, например Томской области и Красноярского края, территории,

попавшие под вырубку, были сравнимы по площади с выгоревшими.

Для исследования специалисты использовали космические снимки, полученные в рамках программы Landsat. Это наиболее продолжительный проект по сбору спутниковых изображений Земли. Первый из спутников был запущен еще в 1972 году. За все годы в рамках программы в космос было отправлено восемь спутников, снимки с которых доступны ученым всего мира для решения различных задач.

Оценить изменения, произошедшие за 35 лет на каждом квадратном километре огромной территории, задача нетривиальная. Исследователи выбрали для анализа восемь модельных участков, расположенных в Томской, Иркутской и Амурской областях, Красноярском, Забайкальском, Хабаровском и Приморском краях. Площадь каждого участка — чуть больше 30 000 квадратных километров. Безусловно, в сумме они занимают незначительную площадь по сравнению с масштабами территории. В то же время — это показательные полигоны, расположенные в зоне активного освоения земель человеком.

После того как ученые собрали спутниковые изображения выбранных территорий за весь период времени, были использованы различные алгоритмы их обработки. Анализ спутниковой информации — отдельная и трудоемкая задача. Специалисты применяли несколько подходов, сравнивая изображения в различ-

ных спектральных диапазонах и используя векторные карты, чтобы добиться наиболее точной классификации типов подстилающей поверхности.

«В нашем анализе мы охватили период интенсивного роста советской экономики, распад Советского Союза, депрессию 1990-х и последующий экономический подъем России. В советское время наблюдались взаимосвязанные изменения площади поселений, сельскохозяйственных земель и сети дорог. В 1990-е годы и начале текущего столетия эти процессы слабо связаны. Площадь поселений практически не меняется, сельскохозяйственных земель даже снижается, тогда как временная дорожная сеть растет и заходит в удаленные районы», — рассказывает о результатах исследования один из авторов заведующий лабораторией мониторинга леса Института леса им. В. Н. Сукачёва СО РАН профессор Сибирского федерального университета, доктор биологических наук **Вячеслав Иванович Харук**.

Космические снимки с более высоким разрешением, расширение временного ряда снимков и частоты съемки, а также более сложные алгоритмы обработки изображений могут быть использованы как для уточнения многих ключевых вопросов, так и для увеличения охвата территории Сибири и Дальнего Востока.

Группа научных коммуникаций
ФИЦ КНЦ СО РАН