



Пресс-релиз

14 мая 2019 года

Ученые напомнили иммунным клеткам, на чьей они стороне

Международная группа ученых в совместных исследованиях лаборатории Вистаровского института, Питтсбургского университета и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова обнаружила, как меняется поведение одного из видов иммунных клеток, нейтрофилов, при развитии рака: они начинают мешать другим иммунным клеткам бороться с опухолью и замедляют лечение. Ученые нашли белок, вызывающий эту смену поведения, и показали, что если подавить его активность в клетках, то можно задержать развитие рака. Подробности исследования опубликованы в журнале [Nature](#).

В своей работе ученые сосредоточили внимание на супрессорных клетках миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC), образующихся из нейтрофилов. В некоторых ситуациях, например при появлении опухоли, воспалениях, аутоиммунных заболеваниях, эти иммунные клетки начинают вместо бактерий и грибов бороться с другими иммунными клетками. Таким образом они ослабляют реакцию организма на опухоль и снижают эффективность противораковой терапии.

«Если хотите простое сравнение, вспомните знаменитую сказку Андерсена “Снежная королева”. Маленькая Герда отправилась на Северный полюс, чтобы разбудить Кая, чье сердце превратила в лед Снежная королева. Искренние, горькие и теплые слезы Герды растопили сердце Кая и напомнили ему о прошлой счастливой жизни дома. Примерно то же делаем и мы: напоминаем нейтрофилам, что нужно быть хорошими иммунными клетками и бороться с опухолью, а не помогать ей», – прокомментировал Валериан Каган, один из руководителей работы, доктор биологических наук, возглавляющий исследовательские подразделения в Питтсбургском и Сеченовском университетах.

Несмотря на то что поведение супрессорных клеток осложняет лечение, механизмы, отвечающие за его изменение, пока изучены слабо. Более ранние [исследования показали](#), что при онкологических заболеваниях в некоторых видах иммунных клетках накапливаются полиненасыщенные жиры (липиды), и авторы работы решили проверить, связано ли нарушение липидного обмена нейтрофилов с изменением их поведения. Они сравнили содержание жира в клетках здоровых мышей и животных с разными типами рака, и у последних оно оказалось значительно выше.

После этого ученые под руководством Дмитрия Габриловича в Вистаровском институте посмотрели, чем отличается активность (экспрессия) генов в супрессорных клетках у больных и здоровых мышей. Особенно их интересовали гены, которые кодируют белки, переносящие жиры и жирные кислоты через клеточную стенку. Заметная разница наблюдалась в работе гена Slc27a2, кодирующего один из таких белков, FATP2, активность остальных генов не отличалась. Повышенное содержание FATP2 при онкологических заболеваниях удалось показать и у людей – пациентов с разными типами рака.

Дальше ученые проверили, может ли FATP2 каким-то образом влиять на поведение нейтрофилов. Они сравнили скорость роста опухоли у мышей с «выключенным» и работающим Slc27a2 и обнаружили, что у первой группы болезнь развивалась медленнее. Также авторы работы проверили, зависит ли эффективность такой терапии от других заболеваний. Эксперименты показали, что если у животного были проблемы с иммунитетом, то она приносила намного меньшие результаты. Кроме того, хорошую эффективность показало сочетание этого вида терапии с подавлением выработки иммунных контрольных точек (чекпойнтов) – молекул, которые ослабляют иммунный ответ. Активность чекпойнтов полезна при аутоиммунных заболеваниях, но нежелательна при раке.

«Иммунотерапия сегодня активно применяется для лечения рака. При этом виде терапии лекарства не убивают клетки опухоли напрямую, а стимулируют естественную защитную систему организма бороться с раком. Уничтожение иммунных клеток, которые оказались вблизи опухоли и начали подавлять иммунный ответ организма, – это очень перспективный подход. Наша статья в Nature описывает исследование, в котором вместе с группой Габриловича мы попытались побудить нейтрофилы вспомнить их важные иммунные функции. На основе проведенного исследования и обнаруженных механизмов было предложено эффективное лечение и получены хорошие результаты в экспериментах с животными», – добавил Валериан Каган.

Авторы статьи также указали механизм, с помощью которого FATP2 может влиять на работу нейтрофилов: он помогает накоплению в клетках некоторых жирных кислот, в том числе арахидоновой кислоты и одного из ее производных, простагландина E2 (PGE₂). Последнее соединение, как было [показано](#) ранее, и вызывает смену активности клеток.

Таким образом, авторам работы удалось показать, что белок FATP2 играет важнейшую роль в изменении подведения нейтрофилов и ускорении развития рака. Тот факт, что FATP2 синтезируется в больших количествах вблизи опухоли, позволяет выборочно воздействовать на супрессорные клетки и избежать сильных побочных эффектов.

В этих исследованиях ученые Сеченовского университета сотрудничали с коллегами из Вистаровского института (профессор Дмитрий Габрилович), Питтсбургского университета, Университета Небраски-Линкольна, Медицинского факультета Университета Дьюка, Медицинского факультета Пенсильванского университета и Делаверского Онкологического центра Элен Грэхем.