Наименование НИОКТР: Исследование адаптивного иммунитета человека для решения фундаментальных и прикладных задач молекулярной иммунологии

Регистрационный номер - 124051400040-1

Шифр научной темы - FFEU-2024-0047

Руководитель: Лебедев Юрий Борисович, профессор, доктор биологических наук

Период реализации: 2024-2026 гг.

Ключевые слова: Т- и В-клетки памяти, высокопроизводительное секвенирование Т- и В-клеточных рецепторов, адаптивный иммунитет, В-клеточный рецептор, клональный репертуар Т/В-лимфоцитов человека, Т-клеточный рецептор

Аннотация - Основной целью данного исследования является определение молекулярных и клеточных механизмов формирования и функционирования системы адаптивного иммунитета человека и модельных организмов. А именно – изучение процессов исходного становления и возрастных изменений, модификаций при развитии иммунного ответа на циркулирующие вирусные и/или бактериальные патогены, функциональной и фенотипической пластичности всей координированной структуры клонального разнообразия Т- и В-лимфоцитов организма. Методологической базой исследования является инновационная технология реконструкции репертуара полноразмерных фракций и функционально отличающихся субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, основанная на оригинальных методиках крупномаштабного секвенирования Т-/В-клеточных рецепторов и использовании специализированных пакетов компьютерных программ для биоинформатической обработки результатов массированного иммуносеквенирования.

Технологии реконструкции репертуаров Т-клеточных рецепторов потенциально применимы для эффективной идентификации функциональных вариантов моноклональных антител, создания химерных рецепторов (CAR) и Т-клеточных препаратов для прикладного использования в биологии и медицине. Развитие подобных технологий является востребованным для исследования иммунных и хронических воспалительных процессов, поиска диагностических маркеров, разработки индивидуальной диагностики широкого спектра инфекционных, аутоиммунных, онкологических заболеваний и истории вакцинаций, поиска специфических Т-клеточных рецепторов и антител для направленного терапевтического воздействия при лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Актуальность проблемы, предлагаемой к решению

Система адаптивного иммунитета человека включает многомиллионную совокупность функционально различных Т-лимфоцитарных клонов. При этом, все Т-клетки, составляющие каждый из клонов, несут на своей поверхности уникальный Т-клеточный рецептор (TCR, ТКР). Разнообразие Т-клеточных рецепторов обуславливает высокую специфичность узнавания антигенов, определяет направленность и эффективность защиты организма от инфекционных и онкологических заболеваний.

Репертуар Т клеточных рецепторов (TCR, ТКР) каждого человека содержит важнейшую, и потенциально читаемую информацию не только об общем состоянии адаптивного иммунитета, но также и о разнообразии текущих и перенесенных инфекционных, аутоиммунных, и, вероятно, онкологических заболеваний. Рациональный анализ этой информации является ключом к созданию индивидуальной диагностики широкого спектра заболеваний, к точному определению индивидуальной «иммунокомпетентности», к мониторингу эффективности и последствий

проводимого лечения, тем или иным образом затрагивающего иммунную систему пациента, к развитию безопасной и эффективной индивидуальной терапии ряда заболеваний. Накопление и анализ результатов подобных исследований служит необходимой научной базой для достижения принципиально нового уровня понимания функционирования системы адаптивного иммунитета, а также для создания новейших терапевтических подходов к направленной рациональной коррекции иммунного статуса организма человека.

Разработка новых подходов к изучению индивидуальных репертуаров ТКР, основанных на применении эффективных методов получения и анализа библиотек генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов человека с использованием современных молекулярных технологий и технологий секвенирования нового поколения (Next generation sequencing, NGS), открывают принципиально новые возможности для биомедицинских исследований и развития индивидуальной диагностики и терапии. Сотни миллионов реконструированных нуклеотидных последовательностей зрелых генов ТКР, получаемых при секвенировании подготовленной библиотеки фрагментов вариабельных участков кДНК, позволяют раскрыть для непосредственного визуального и математического анализа десятки и сотни тысяч вариантов конкретных ТКР, продуцируемых клональными популяциями Т-лимфоцитов, в том числе относительно редкими клонами, занимающими в исследуемом образце лишь доли процента. Такие исследования могут проводиться для образцов крови, тканей, а также различных сортированных либо культивированных субпопуляций лимфоцитов. Результаты этих исследований чрезвычайно востребованы как для исследования закономерностей функциональной организации адаптивного иммунитета в норме и патологии, так и для разработки технологий диагностики заболеваний, связанных с нарушением или недостаточностью функций иммунной системы.

Научные исследования в рамках темы государственного задания направлены на изучение долговременных клонов памяти, отвечающих на различные инфекции, вакцинации и собственные антигены. В число основных задач входят также установление антигенной специфичности клонов клеток памяти, мониторинг частот таких клонов на протяжении нескольких лет в крови обследуемых доноров, фенотипическую характеризацию долговременных клонов иммунной памяти с использованием single-cell технологий.