

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-220

**ОЦЕНКА ВКЛАДА СИАЛОВЫХ КИСЛОТ В ИНГИБИРОВАНИЕ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА****SIALIC ACIDS CONTRIBUTE TO THE INHIBITION OF ANTITUMOR IMMUNITY**М. Э. Березкина^{1,2}, Д. О. Чернышова¹, С. А. Нисканен¹, Д. О. Виноходов²¹АО «Биокад», Санкт-Петербург²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)M. E. Berezkina^{1,2}, D. O. Chernyshova¹, S. A. Niskanen¹, D. O. Vinokhodov²¹Biocad, JSC, Saint Petersburg²Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University)

✉ berezkiname@biocad.ru

Аннотация

В работе изучено влияние поверхностных сиаловых кислот на ингибирование иммунной системы человека. На модельной линии отработаны условия удаления сиаловых кислот с поверхности целевых клеток. На панели, состоящей из клеточных линий различного происхождения, оценен вклад десиалирования в изменение цитотоксической активности NK-клеток и поверхностного содержания маркеров активации Т-клеток.

Abstract

The research shows the effect of surface sialic acids on the human immune system inhibition. Experimental conditions for sialic acids removal from the surface of target cells have been developed on a model cell line. A panel of cell lines from diverse origins have been exposed to selected conditions, and the changes in cytotoxic activity of NK cells have been investigated. Furthermore, alterations in the T cell surface activation markers composition have been evaluated.

Сиаловые кислоты синтезируются и экспрессируются практически каждой клеткой позвоночных животных и участвуют во множестве различных физиологических процессов [1]. Благодаря своему концевому положению сиаловые кислоты в норме могут влиять на многие иммунные процессы, такие как распознавание патогенов, миграция и презентация антигена, а также другие процессы, не связанные с иммунитетом. Однако гиперсиалирование опухолевых клеток по сравнению с нетрансформированными нормальными клетками благоприятствует их росту. Гиперсиалирование раковых клеток может способствовать развитию и выживанию опухоли множеством различных способов, но одним из ключевых механизмов является модуляция активности иммунных клеток [2]. Также известно, что гиперсиалирование коррелирует с плохим прогнозом для пациентов с различными типами злокачественных новообразований [3]. Актуальность данной работы обусловлена тем, что удаление концевых сиаловых кислот с поверхности опухолевых клеток может стать основой нового направления в иммунотерапии. Цель работы — оценка влияния поверхностных сиаловых кислот на ингибирование иммунной системы человека.

Методы работы включают анализ баз данных и выбор клеточных линий, для которых характерен повышенный уровень представленности сиаловых кислот; оценку десиалирования клеток с помощью проточной цитофлуориметрии; оценку вклада сиаловых кислот, представленных на поверхности опухолевых клеток, в ингибирование клеток иммунной системы здоровых доноров.

В результате анализа литературных данных было выявлено, что в таких показаниях, как меланома, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак яичника и рак молочной железы, чаще встречается α 2-3-сиалирование [4–8]. На основе этих выводов был проведен скрининг девяти различных злокачественных клеточных линий, по итогам которого для разработки аналитических методик в качестве модельной была выбрана линия рака молочной железы MDA-MB-231, характеризующаяся наличием высокого уровня поверхностного содержания целевого α 2-3-сиалирования, и в меньшей степени α 2-6-сиалирования. Далее были подобраны условия для десиалирования клеток с помощью бактериальной нейраминидазы, специфичной к α 2-3-сиалированию. В выбранных условиях для удаления поверхностных сиаловых кислот была проведена обработка клеток линий K562, NCI-H460, MCF7 и MDA-MB-231 и последующая оценка изменения цитотоксической активности мононуклеаров периферической крови здоровых добровольцев в от-

ношении таргетных клеток. Показано, что в отношении клеточных линий K562 и MDA-MB-231 возрастает цитотоксическая активность NK-клеток. Отсутствие такого эффекта для линий MCF7 и NCI-H460 может быть связано с высоким содержанием на их поверхности лигандов иммунных контрольных точек (ИКТ) [9]. Также оценено влияние десИАлирования клеток на изменение поверхностного содержания маркеров активации Т-клеток, таких как CD25, CD69 и CD107a. Таким образом, показано, что удаление концевых сиаловых кислот приводит к изменению уровня активации иммунных клеток.

Вывод: сиаловые кислоты вносят вклад в ингибирование иммунной системы человека, их удаление с поверхности клеток приводит к активации противоопухолевого иммунитета. Результаты данной работы могут быть применены в разработке новых терапевтических агентов для лечения резистентных к другим видам терапии опухолей.

Литература

1. Schjoldager K. T. et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. Vol. 21, No. 12. P. 729–749.
2. Zhou X. et al. Sialylation: A Cloak for Tumors to Trick the Immune System in the Microenvironment // *Biol.* 2023. Vol. 12, No. 6. P. 832.
3. Rodrigues E., Macauley M. S. Hypersialylation in Cancer: Modulation of Inflammation and Therapeutic Opportunities // *Cancers (Basel)*. 2018. Vol. 10, No. 6.
4. Pietrobono S. et al. ST3GAL1 is a target of the SOX2-GLI1 transcriptional complex and promotes melanoma metastasis through AXL // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1.
5. Rodriguez E. et al. Sialic acids in pancreatic cancer cells drive tumour-associated macrophage differentiation via the Siglec receptors Siglec-7 and Siglec-9 // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12, No. 1. P. 1–14.
6. Wu H. et al. Overexpression of ST3Gal-I promotes migration and invasion of HCCLM3 in vitro and poor prognosis in human hepatocellular carcinoma // *Onco. Targets. Ther.* Dove Press. 2016. Vol. 9. P. 2227–2236.
7. Wu X. et al. Sialyltransferase ST3GAL1 promotes cell migration, invasion, and TGF- β 1-induced EMT and confers paclitaxel resistance in ovarian cancer // *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9, No. 11. P. 1–14.
8. Lin W. Der et al. Sialylation of CD55 by ST3GAL1 Facilitates Immune Evasion in Cancer // *Cancer Immunol. Res. Cancer Immunol. Res.* 2021. Vol. 9, No. 1. P. 113–122.
9. Zheng Y. et al. PD-L1 expression levels on tumor cells affect their immunosuppressive activity // *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 18, No. 5. P. 5399–5407.