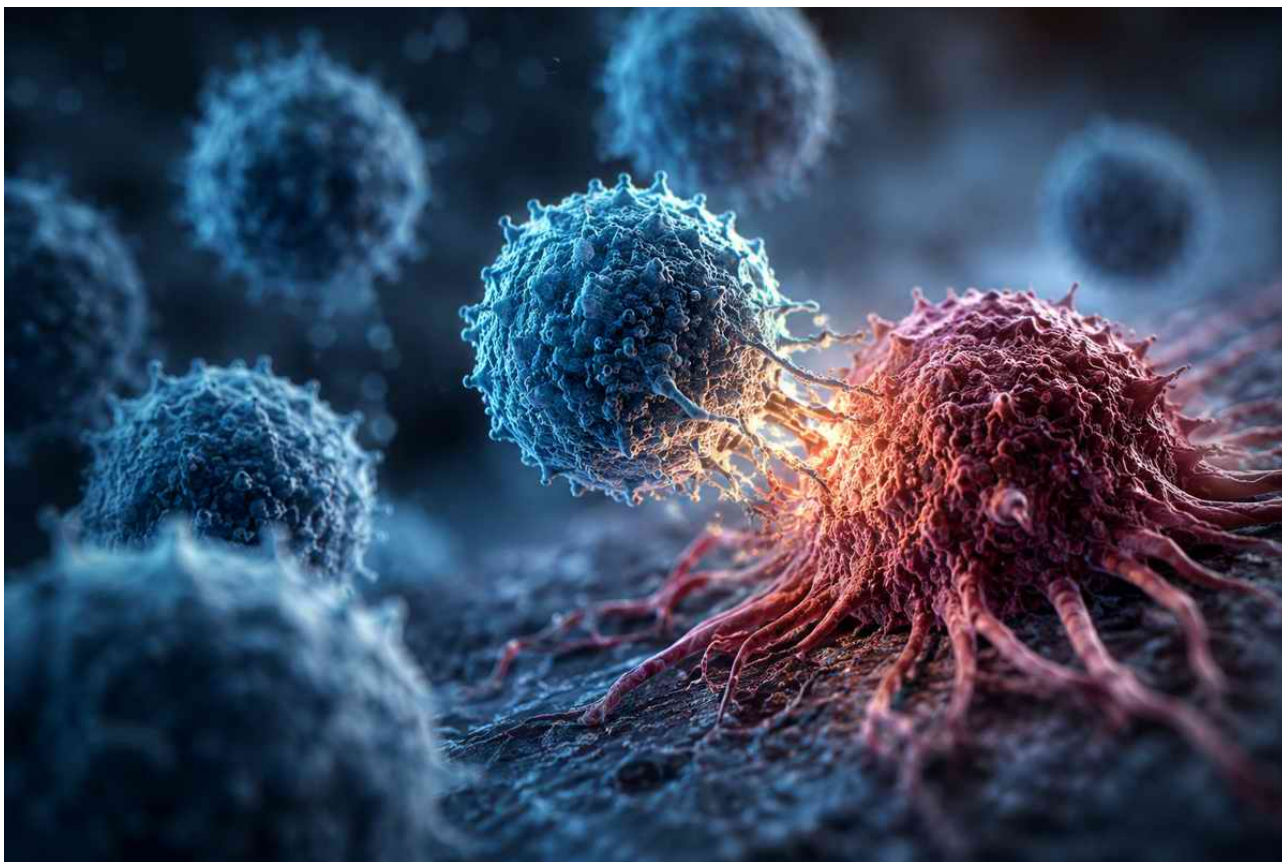


Японские ученые приблизились к массовому производству Т-клеток для борьбы с раком



Дата публикации: 06.07.2026

Иммунотерапия сегодня считается одним из самых перспективных направлений современной онкологии. Вместо того чтобы уничтожать опухоль с помощью токсичных препаратов или облучения, ученые стремятся научить собственную иммунную систему человека самостоятельно распознавать и уничтожать раковые клетки. Одним из наиболее эффективных инструментов для этого являются генетически модифицированные Т-лимфоциты, однако их создание до сих пор остается сложным, дорогим и технологически трудоемким процессом.

Исследователи из Университета Хиросимы сделали важный шаг к решению этой проблемы. Они продемонстрировали возможность промышленного производства генетически модифицированных Т-клеток с использованием технологии редактирования генома Platinum TALEN. Эксперименты показали, что полученные клетки сохраняют жизнеспособность, эффективно распознают опухолевые клетки и успешно уничтожают их в лабораторных условиях.

Результаты исследования опубликованы в журнале Cytotherapy.

T-клетки являются одной из важнейших составляющих иммунной системы человека. Они способны распознавать зараженные вирусами или измененные клетки организма и уничтожать их. Однако большинство опухолей умеют скрываться от иммунного надзора, поэтому естественной защиты организма оказывается недостаточно.

Именно поэтому в последние годы активно развивается направление клеточной терапии, при котором собственные T-клетки пациента или клетки донора извлекаются, генетически модифицируются в лаборатории и затем возвращаются в организм. После такой модификации иммунные клетки приобретают способность находить опухоль значительно эффективнее.

Для изменения генома ученые используют специальные инструменты молекулярной инженерии. Наиболее известной сегодня является технология CRISPR-Cas9, однако она далеко не всегда является оптимальным выбором для создания клеточных препаратов.

Одной из главных проблем CRISPR считается вероятность внецелевого редактирования, когда изменения могут случайно появляться не только в нужном участке ДНК, но и в других местах генома. Хотя современные версии CRISPR стали значительно точнее, риск подобных ошибок полностью пока не устранен.

Именно поэтому исследовательские группы продолжают искать альтернативные технологии редактирования генома.

Одной из таких платформ стала TALEN — искусственная система нуклеаз, способная разрезать ДНК строго в заданной точке. В отличие от CRISPR, для работы TALEN необходимо одновременное связывание двух независимых белковых комплексов с соседними участками генома. Только после этого происходит разрезание ДНК, что значительно снижает вероятность случайных модификаций.

Ранее японские исследователи разработали усовершенствованную версию этой технологии — Platinum TALEN. Благодаря изменениям в конструкции белков она обладает более высокой эффективностью редактирования, уменьшает вероятность побочных эффектов и лучше подходит для создания клеточных препаратов медицинского назначения.

В новой работе ученые решили проверить, можно ли использовать Platinum TALEN не только в экспериментальных исследованиях, но и для массового производства терапевтических T-клеток.

В качестве модели был выбран опухолевый антиген NY-ESO-1. Этот белок встречается при многих видах злокачественных опухолей, включая меланому, синовиальную саркому, липосаркому, нейробластому, рак яичников и множественную миелому. Благодаря широкой распространенности NY-ESO-1 давно рассматривается как одна из наиболее перспективных мишеней современной иммунотерапии.

Для распознавания этого антигена исследователи использовали хорошо изученный Т-клеточный рецептор 1G4, который уже проходил клинические испытания и ранее продемонстрировал способность бороться с некоторыми солидными опухолями.

Работа состояла из нескольких последовательных этапов.

Сначала ученые синтезировали молекулы Platinum TALEN, нацеленные на гены TRAC и TRBC, отвечающие за структуру естественного Т-клеточного рецептора. Затем была подготовлена одноцепочечная молекула ДНК, содержащая ген рецептора 1G4.

После этого из крови добровольцев выделили первичные Т-лимфоциты, активировали их и с помощью электропорации ввели в клетки необходимые генетические конструкции. Во время электропорации кратковременный электрический импульс создает в мембране клетки микроскопические поры, через которые внутрь проникают молекулы нуклеиновых кислот.

После разрезания генома Platinum TALEN клетка самостоятельно запускала естественный механизм восстановления ДНК — гомологично-направленную репарацию. Именно благодаря этому процессу новый ген рецептора 1G4 точно встраивался в заранее определенное место генома. После модификации клетки выращивали в течение нескольких недель и анализировали их свойства. Полученные результаты оказались весьма впечатляющими.

Жизнеспособность модифицированных клеток превышала 80%, что считается очень высоким показателем для подобных процедур. Более того, всего из трех миллионов исходных Т-клеток исследователям удалось получить в среднем около 72 миллионов полноценных модифицированных лимфоцитов, пригодных для дальнейшего использования.

Такой уровень масштабирования особенно важен для будущего промышленного производства клеточных препаратов.

Не менее важным оказалось сохранение биологических свойств клеток. Генетическая модификация не превратила их в специализированные клетки с ограниченным сроком жизни.

Анализ показал, что среди полученных лимфоцитов присутствовали как наивные Т-клетки, так и клетки памяти. Именно они способны долго сохраняться в организме пациента и обеспечивать продолжительную противоопухолевую защиту после введения препарата. Функциональные испытания также подтвердили эффективность новой технологии.

В лабораторных условиях модифицированные клетки активно вырабатывали интерферон- γ — один из важнейших белков иммунного ответа. Одновременно они эффективно уничтожали клетки остеосаркомы и множественной миеломы, экспрессирующие антиген NY-ESO-1. Это свидетельствует о том, что созданные клетки не только успешно переживают процедуру генетического редактирования, но и приобретают необходимые противоопухолевые функции.

Особый интерес представляет возможность свободной замены Т-клеточного рецептора. Разработанная технология позволяет относительно легко создавать новые варианты клеток, направленных против различных опухолевых антигенов. Иными словами, сама платформа Platinum TALEN может стать универсальным инструментом для разработки целой линейки персонализированных клеточных препаратов против различных видов рака.

Преимущества новой технологии включают: высокую точность редактирования генома, снижение риска внецелевых мутаций, высокую жизнеспособность клеток, масштабируемое производство, сохранение функций иммунной памяти, возможность замены Т-клеточных рецепторов, перспективы промышленного выпуска клеточных препаратов.

Несмотря на полученные успехи, исследователи подчеркивают, что технология пока находится на стадии доклинических исследований.

В дальнейшем необходимо повысить эффективность встраивания новых генов, создать надежные методы контроля возможных внецелевых изменений генома, подтвердить безопасность технологии на животных моделях и оценить долгосрочную выживаемость модифицированных клеток после введения в организм.

Лишь после этого можно будет переходить к расширенным клиническим испытаниям с участием пациентов.

Разработка особенно важна для Японии, где собственные технологии клеточной терапии пока развиваются значительно медленнее, чем в США, Европе и Китае. Создание отечественной платформы промышленного производства Т-клеток позволит снизить зависимость от зарубежных технологий и ускорить внедрение новых методов лечения онкологических заболеваний.

В более широком смысле исследование демонстрирует стремительное развитие генной инженерии. Если еще несколько лет назад создание генетически модифицированных иммунных клеток представляло собой исключительно сложную лабораторную процедуру, то сегодня ученые уже обсуждают возможности их серийного производства. В перспективе подобные технологии могут сделать персонализированную клеточную терапию значительно доступнее, открыв новые возможности для лечения не только различных видов рака, но и некоторых аутоиммунных, инфекционных и наследственных заболеваний.

Ссылка: «Невирусное редактирование генов с помощью платинового TALEN облегчает производство Т-клеток, реагирующих на раковые антигены, в клинических масштабах» DOI: [10.1016/j.jcyt.2026.102911](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2026.102911).