Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 4, стр. 901-906

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 4, pp. 901-906

ТРАНСДУЦИРОВАННЫЕ HER2-CAR-NK-КЛЕТКИ ПРОЯВЛЯЮТ ПОВЫШЕННУЮ ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ HER2-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Алексеева Н.А., Стрельцова М.А., Вавилова Ю.Д., Деев С.М., Коваленко Е.И.

ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Таргетное воздействие адоптивными иммунными клетками – один из современных и активно развивающихся подходов к терапии солидных опухолей. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста HER2 свойственна для 20% опухолей молочной железы и сопряжена с негативным исходом заболевания. В связи с этим актуальной является задача по получению HER2-специфических клеточных эффекторов, несущих химерный рецептор CAR. NK-клетки, или натуральные киллеры, являются перспективной основой для создания противораковых эффекторов. Они обладают широким арсеналом активирующих рецепторов, способных распознавать опухоль-ассоциированные маркеры, а также, в отличие от Т-клеток, не инициируют реакцию «трансплантат против хозяина». Целью данного исследования являлось получение CAR-NK-клеточных эффекторов, способных таргетно элиминировать HER2-позитивные опухолевые мишени. NK-клетки для последующих экспериментов были получены методом негативной магнитной сепарации из периферических мононуклеаров, выделенных из крови добровольцев посредством центрифугирования в градиенте плотности. Модификация NK-клеток, активированных IL-2 и фидерными клетками K562-mbIl21, проводилась методом ретровирусной трансдукции. Для накопления ретровирусных частиц, несущих конструкцию HER2-CAR, были использованы предварительно трансфицированные клетки Phoenix Ampho. В качестве антигенраспознающего домена была использована молекула DARPin 9-29-HER2, обладающая аффинностью к дистальному I домену HER2. Доля трансдуцированных NK-клеток оценивалась по экспрессии репортерного белка GFP, выход рецептора HER2-CAR на поверхность клеточной мембраны детектировался по экспрессии внеклеточного домена c-Myc. Функциональная активность полученных HER2-CAR-NK-клеток оценивалась методом проточной цитометрии по уровню дегрануляции и продукции IFNγ в присутствии HER2-позитивных мишеней BT-474. Чтобы оценить литическую активность HER2-CAR-NK-клеток, методом клеточной сортировки были получены культуры HER2-CAR экспрессирующих GFP^+NK-клеток и немодифицированных GFP^-NK-клеток. Лизис мишеней BT-474 оценивали по высвобождению кальцеина при инкубации с HER2-CAR и GFP^- эффекторами.

Адрес для переписки:
Алексеева Надежда Алексеевна
ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук
117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.
Тел.: 8 (916) 396-57-39.
E-mail: nadalex@inbox.ru

Address for correspondence:
Nadezhda A. Alekseeva
Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Science
16/10 Miklouho-Maclay St, GSP-7
Moscow
117997 Russian Federation
Phone: +7 (916) 396-57-39.
E-mail: nadalex@inbox.ru

Образец цитирования:
Н.А. Алексеева, М.А. Стрельцова, Ю.Д. Вавилова, С.М. Деев, Е.И. Коваленко «Трансдуцированные HER2-CAR-NK-клетки проявляют повышенную цитотоксическую активность против HER2-позитивных опухолей» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 901-906. doi: 10.46235/1028-7221-17243-HCN

© Алексеева Н.А. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
N.A. Alekseeva, M.A. Streltsova, Yu.D. Vavilova, S.M. Deyev, E.I. Kovalenko "HER2-CAR-NK cells exhibit enhanced cytotoxic activity towards HER2-positive tumors", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 901-906. doi: 10.46235/1028-7221-17243-HCN

© Alekseeva N.A. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17243-HCN

Все модифицированные GFP+NK-клетки были способны экспрессировать рецептор HER2-CAR на поверхности клеточной мембраны. HER2-CAR-NK-клетки отличались более высоким уровнем дегрануляции и продукции IFNγ по сравнению с GFP- нетрансдуцированными NK-клетками. Также несущие рецептор HER2-CAR NK-клетки обладали более высокой литической активностью в отношении BT-474. Таким образом, посредством генетической модификации на основе первичных NK-клеток нами были получены высокоэффективные агенты HER2-CAR-NK, способные таргетно распознавать HER2-позитивные опухолевые клетки и реализовывать в их присутствии цитотоксический и цитокинпродуцирующий потенциал. Расширение арсенала клеточных эффекторов, направленных на лечение HER2-позитивных опухолей молочной железы, позволит в перспективе увеличить потенциал персонифицированной терапии опухолей.

Ключевые слова: NK-клетки, химерный антигенный рецептор, CAR, HER2, DARPin, солидные опухоли

HER2-CAR-NK CELLS EXHIBIT ENHANCED CYTOTOXIC ACTIVITY TOWARDS HER2-POSITIVE TUMORS

Alekseeva N.A., Streltsova M.A., Vavilova Yu.D., Deyev S.M., Kovalenko E.I.

Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. Targeting of adoptive immune cells is among modern approaches to therapy of solid tumors. Expression of an epidermal growth factor receptor HER2 is a common finding (20% of breast tumors) and is associated with a negative outcome. In this regard, obtaining HER2-specific effector cells carrying a chimeric CAR receptor is a relevant task. NK cells have a wide spectrum of activating receptors capable of recognizing tumor-associated markers and do not initiate a graft-versus-host reaction. The goal of this study was to obtain effector CAR-NK cells capable of eliminating the HER2-positive tumor targets. The NK cells were obtained by negative magnetic separation from peripheral mononuclear cells isolated from volunteers' blood using density gradient centrifugation. Activated NK cells were modified by retroviral transduction. Preliminarily transfected Phoenix Ampho cells were used to accumulate retroviral particles carrying HER2-CAR construct. The DARPin 9-29-HER2 molecule with affinity for the HER2 distal domain I was used as the antigen-recognizing domain. The proportion of transduced NK cells was measured by means of GFP reporter protein expression. The surface emergence of HER2-CAR receptors was detected by expression of the c-Myc extracellular domain. All modified GFP+NK cells were capable of expressing HER2-CAR receptors on the cell membrane. Functional activity of HER2-CAR NK cells was measured using flow cytometry, by degranulation intensity and IFNγ production in the presence of HER2-positive target cells BT-474. To assess lytic activity of HER2-CAR NK cells, the cultures of HER2-CAR-expressing GFP+NK cells and unmodified GFP-NK cells were obtained by cell sorting. Lysis of BT-474 targets was measured by calcein release upon incubation with HER2-CAR and GFP- effectors. HER2-CAR NK cells were characterized by higher levels of degranulation and IFNγ production compared to GFP-NK cells. Moreover, HER2-CAR-NK cells had higher lytic activity towards BT-474. Thus, by means of genetic modification based on primary NK cells, we obtained highly effective HER2-CAR-NK agents capable of HER2-positive target recognition and possessing cytotoxic and cytokine-producing potential in presence of tumor cells. Expanding the variety of cellular effectors aimed at treating HER2-positive breast tumors will increase the potential of personalized tumor therapy in the future.

Keywords: NK cells, chimeric antigen receptor, CAR, HER2, DARPin, solid tumors

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-75-00160).

Введение

Среди злокачественных опухолей рак молочной железы занимает второе место по встречаемости среди всей популяции людей в целом и первое место среди женщин. Около 20% опухолей молочной железы характеризуются высоким уровнем экспрессии рецептора эпидермального фактора роста HER2 (Her-2/neu, ERBB2), наличие которого сопряжено с краткими ремиссиями и высоким риском летального исхода [1]. Одним из подходов к таргетной терапии опухолей является адоптивная терапия CAR-лимфоцитами, несущими химерные рецепторы CAR, специфически распознающие опухолевые антигены. Препараты на основе HER2-специфичных CAR-T-клеток, нацеленных на клетки рака молочной

железы, находятся на стадии клинических испытаний [2]. Однако NK-клетки, в отличие от Т-клеток, не индуцируют реакцию трансплантат против хозяина [3, 4]. На основе клеточной линии лимфомы NK-92 получены эффекторы HER2-CAR-NK92, способные элиминировать HER2-позитивные опухолевые клетки [5]. NK-92 требуют предварительного облучения перед применением в клинике и характеризуются высоким уровнем экспрессии ингибирующего рецептора NKG2A, что может приводить к сниженной цитотоксической активности в отношении HLA-E-экспрессирующих мишеней. NK-клетки периферической крови, в свою очередь, включают пул зрелых высокотоксичных клеток и не требуют предварительного облучения [6, 7]. Эти свойства делают NK-клетки периферической крови перспективной основой для создания HER2-специфичных CAR-эффекторов для персонифицированной терапии рака молочной железы. Нами были получены HER2-CAR-NK-клетки на основе предварительно активированных *in vitro* NK-клеток периферической крови. В качестве антиген-распознающего домена рецептора CAR была использована антителоподобная молекула DARPin 9-29-HER2, обладающая высокой аффинностью к дистальному I домену HER2, стабильной структурой и меньшими размерами по сравнению с scFc-доменами полноразмерных антител [8, 9]. Мы также показали, что полученные HER2-CAR-NK-клетки отличаются высокой цитотоксической активностью и высокой продукцией IFNγ в отношении HER2-позитивной линии рака молочной железы BT-474, по сравнению с немодифицированными NK-клетками.

Материалы и методы

NK-клетки были изолированы методом негативной магнитной сепарации (Miltenyi Biotec, Германия) из PBMC, предварительно полученных посредством центрифугирования в градиенте плотности. NK-клетки культивировались в среде из 50% NK MACS Medium (Miltenyi Biotec, Германия) и полной среды DMEM (НПП «Пан-Эко», Россия) (с 10%-ной фетальной бычьей сывороткой, 2 мМ L-глутамина и антибиотиками-антимикотиками (1/100)), и активировались облученными (100 Гр) фидерными клетками K562-mbIL21 и 100 Ед/мЛ IL-2 (Hoffmann La-Roche, Швейцария) в течение 3-5 дней при 5% CO2, 37 °C. Клеточные линии Phoenix Ampho и BT-474 культивировались в полной среде DMEM, 5% CO2, 37 °C. Вектор GFP-9-29-HER2-CAR (далее – HER2-CAR) состоит из: DARPin 9-29 – модуля распознавания антигена; EF1a – конститутивного человеческого промотора hEF1a; c-myc – внеклеточного фрагмента для детекции CAR; IgG1 – модуля-пространства из человеческого IgG1; CD28-CD3 cyto – сигнального реги-

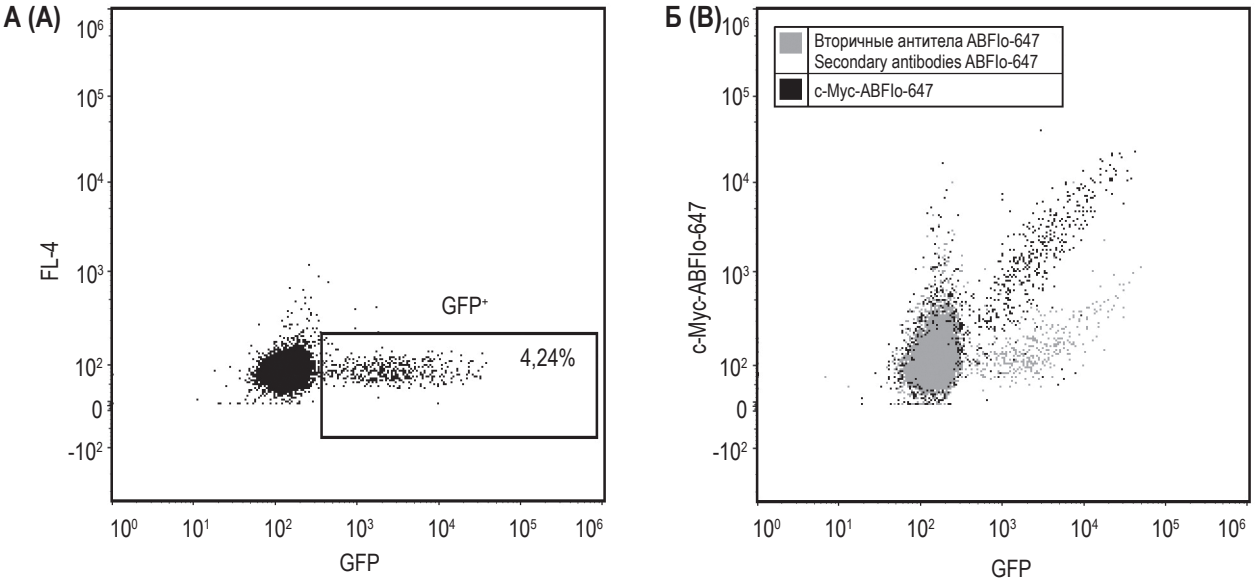

Рисунок 1. Получение HER2-CAR-NK-клеток

Примечание. А – доля трансдуцированных GFP+NK-клеток, несущих конструкцию HER2-CAR. Б – демонстрация выхода рецептора HER2-CAR на поверхность клеточной мембраны трансдуцированных GFP+NK-клеток по уровню экспрессии внеклеточного домена HER2-CAR (c-Myc).

Figure 1. Obtaining of HER2-CAR-NK cells

Note. A, the proportion of transduced GFP+NK cells carrying the HER2-CAR construct. B, demonstration of the release of the HER2-CAR receptor onto the surface of the cell membrane of transduced GFP+NK cells by the expression level of HER2-CAR extracellular domain (c-Myc).

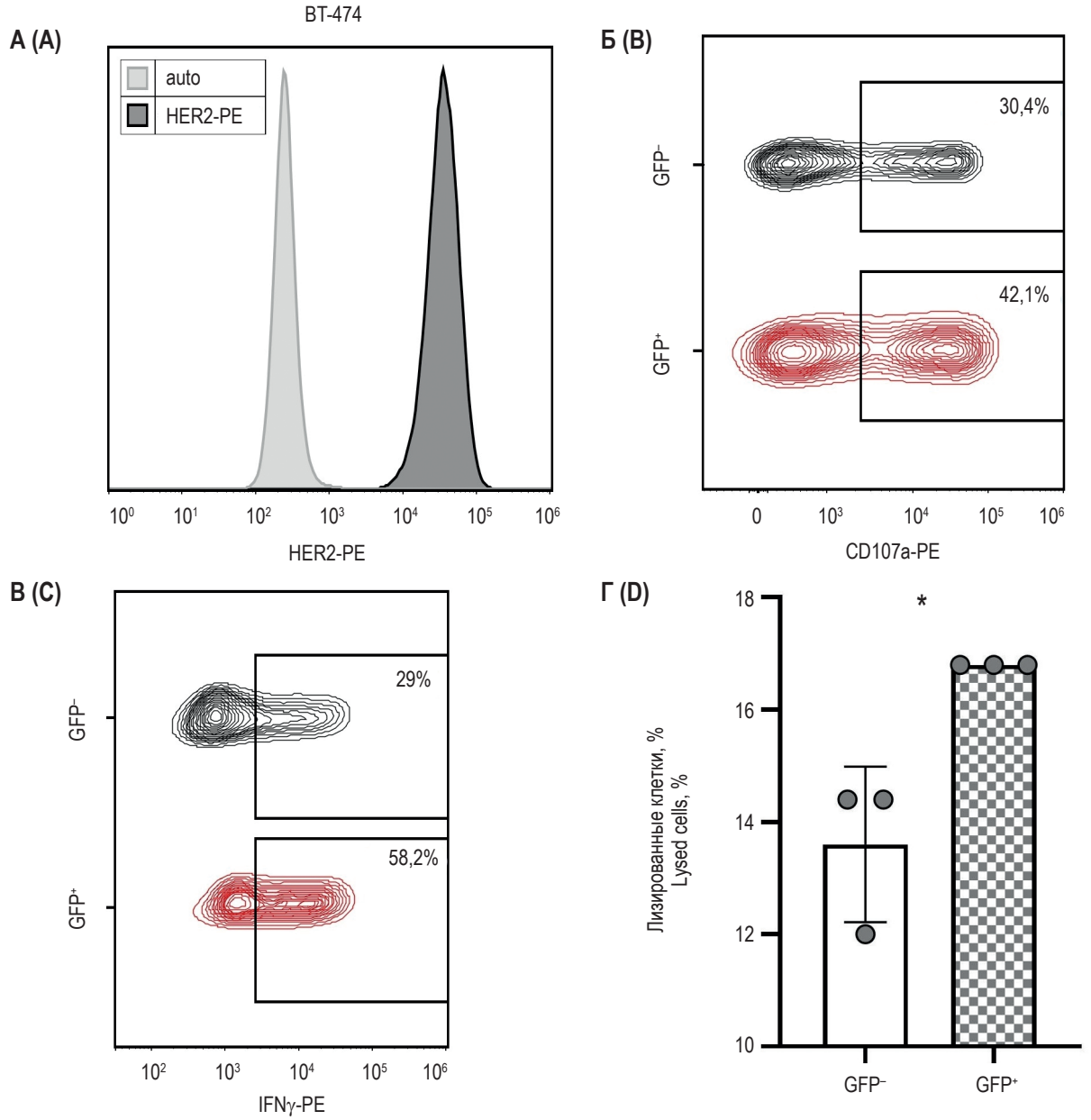

Рисунок 2. Функциональная активность HER2-CAR-NK-клеток при инкубации с HER2⁺ мишенями BT-474

Примечание. А – уровень экспрессии HER2 на поверхности клеток-мишеней BT-474. Б – доля дегранулировавших CD107a⁺, HER2-CAR-NK-клеток (GFP⁺) и GFP⁻ NK-клеток при инкубации с HER2⁺ мишенями BT-474. В – доля HER2-CAR-NK-клеток (GFP⁺) и GFP⁻NK-клеток, продуцирующих IFNγ при инкубации с BT-474. Г – доля лизированных BT-474 при инкубации с HER2-CAR-NK-клетками (GFP⁺) и GFP⁻NK-клетками. Данные представлены в виде среднее ± SD, статистический анализ данных проведен посредством t-теста Стьюдента, * – p < 0,05.

Figure 2. Functional activity of HER2-CAR-NK cells upon incubation with HER2⁺BT-474 targets

Note. A, the level of HER2 expression on the surface of BT-474 target cells. B, the proportion of degranulated CD107a⁺, HER2-CAR-NK cells (GFP⁺) and GFP⁻NK cells upon incubation with HER2⁺BT-474 targets. C, the proportion of HER2-CAR-NK cells (GFP⁺) and GFP⁻NK cells producing IFNγ upon incubation with BT-474. D, the proportion of lysed BT-474 upon incubation with HER2-CAR-NK cells (GFP⁺) and GFP⁻NK cells. Data are presented as mean ± SD, statistical analysis of data was performed using Student's t-test; *, p < 0.05.

она; GFP – репортерного белка. Ретровирусный вектор GFP-9-29-HER2-CAR был псевдотипирован плазмидой с гликопротеином оболочки RD-114. Плазмиды были сотрансфицированы в соотношении 2:1. Трансфекция линии Phoenix Ampho (любезно предоставлена д.б.н., профессором Александром Филатовым (Институт Иммунологии, Россия), проводилась в чашках Петри, обработанных поли-L-лизином (0,5 мг/мл), с использованием набора для трансфекции на основе кальций-фосфата в среде DMEM с 3% FBS. Супернатанты с ретровирусными векторами соби-

рались через 48 часов и концентрировались ультрацентрифугированием. Трандукция NK-клеток проводилась в планшетах, обработанных раствором ретронектина с концентрацией 20 нг/мл (Clontech/Takara, США). Эффективность трансдукции оценивалась по флуоресценции GFP и экспрессии поверхностного c-myc с помощью проточной цитометрии через 3-5 дней после трансдукции. Дегрануляция и продукция IFNγ NK-клетками оценивалась с помощью проточной цитометрии (LongCyte, Challenbio). NK-клетки инкубировались с BT-474 в полной среде DMEM, с добавлением антител anti-CD107a-PE (Miltenyi Biotec, Германия) и брефелдином A (10 мкг/мл, Invitrogen, США) E:T = 1:1, t = 2,5 ч, 37 °C, 5% CO_2. Уровень внутриклеточной продукции оценивался посредством внутриклеточного окрашивания антителами IFNγ-PE (Miltenyi Biotec, Германия) NK-клеток после инкубации с BT-474 в течение 4 часов, E:T = 1:1. HER2-CAR-NK-клетки были отсортированы с использованием клеточного сортировщика FACSVantage DiVa (Becton Dickinson, США) для получения фракций GFP^- и GFP^+. Литическая активность HER-CAR-NK-клеток и GFP^-NK-клеток оценивалась по высвобождению кальцеина (λexc = 490 нм и λem = 510-570 нм, спектрофлуориметр Glomax Multi (Promega, США)) в супернатант клетками BT-474, которые были предварительно маркированы Calcein-AM (2,5 мкМ) (Biozol, Германия). E:T = 1:1, t = 4 часа, 37 °C, 5% CO2. Отрицательный контроль (neg) – интактные клетки BT-474, положительный (pos) – клетки BT-474, лизированные 1% Triton X-100 (Am-O694-0.1, США). Долю лизированных клеток определяли по формуле: % = 100 × (MFI – MFIneg) / (MFIpos – MFI).

Результаты и обсуждение

NK-клетки периферической крови, предварительно активированные *in vitro*, были трансдуцированы ретровирусным вектором, содержащим конструкцию HER2-CAR. Доля трансдуцированных клеток в культуре была оценена по экспрессии репортерной молекулы GFP, включенной в генетическую конструкцию HER2-CAR (рис. 1А). Также по экспрессии внеклеточного домена HER2-CAR c-Myc был подтвержден выход рецепторов CAR на поверхность во всех трансдуцированных GFP^+NK-клетках (рис. 1Б).

Функциональная активность полученных HER2-CAR-NK-клеток была исследована в отношении HER2-экспрессирующей линии рака молочной железы BT-474. Посредством проточной цитометрии был оценен уровень экспрессии HER2 на поверхности клеток-мишеней BT-474 – клетки обладали высоким уровнем экспрессии таргетной молекулы (рис. 2А). При коинкубации с BT-474 во фракции HER2-CAR-NK-клеток (GFP^+) наблюдалась большая доля дегранулирующих клеток $CD107a^+$ по сравнению с немодифицированными GFP^-NK-клетками (рис. 2Б). Также HER2-CAR-NK-клетки отличались более выраженной продукцией IFNγ по сравнению с GFP^-NK-клетками (рис. 2В). Посредством кальцеинового теста была детектирована повышенная литическая активность модифицированных HER2-CAR-NK-клеток (рис. 2Г). В то же время, немодифицированные GFP^-NK-клетки также были способны лизировать опухолевые мишени, дегранулировать и продуцировать IFNγ в их присутствии (рис. 2Б, В, Г). Помимо взаимодействия CAR и таргетной молекулы HER2 множество осей рецептор-лиганд принимают участие в противоопухолевой реакции NK-клеток, что обеспечивает сохранение противоопухолевого потенциала NK-клеток против гетерогенных опухолей или при потере экспрессии HER2. Так, например, известно, что в элиминации BT-474 принимают участие высокодифференцированные $CX3CR1^+$NK-клетки, а менее дифференцированные $NKG2D^+$NK-клетки вносят менее выраженный вклад [10]. Также BT-474 несут две аллели HLA-C1, что делает их более восприимчивыми к NK-клеткам, не экспрессирующим ингибирующие рецепторы KIR2DL2/3, которые присутствуют в пуле NK-клеток периферической крови большинства индивидов [11].

Заключение

Таким образом, на основе активированных первичных NK-клеток, обладающих натуральной противоопухолевой активностью, были получены HER2-направленные CAR-NK-клетки.

Список литературы / References

1. Ahmed N., Brawley V., Hegde M., Bielamowicz K., Kalra M., Landi D., Robertson C., Gray T.L., Diouf O., Wakefield A., Ghazi A., Gerken C., Yi Z., Ashoori A., Wu M.F., Liu H., Rooney C., Dotti G., Gee A., Su J., Kew Y., Baskin D., Zhang Y.J., New P., Grilley B., Stojakovic M., Hicks J., Powell S.Z., Brenner M., Heslop H.E., Grossman R., Wels W.S., Gottschalk S. HER2-specific chimeric antigen receptor–modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: A phase 1 dose-escalation trial. *JAMA Oncol., 2017, Vol. 3, no. 8, pp. 1094-1101.*

2. Alekseeva N.A., Boyko A.A., Shevchenko M.A., Grechikhina M.V., Streltsova M.A., Alekseeva L.G., Sapozhnikov A.M., Deyev S.M., Kovalenko E.I. Three-dimensional model analysis revealed differential cytotoxic effects of the NK-92 cell line and primary nk cells on breast and ovarian carcinoma cell lines mediated by variations in receptor–ligand interactions and soluble factor profiles. *Biomedicines, 2024, Vol. 12, no. 10, 2398.* doi: 10.3390/biomedicines12102398.

3. Borst L., van der Burg S.H., van Hall T. The NKG2A-HLA-E axis as a novel checkpoint in the tumor microenvironment. *Clin. Cancer Res., 2020, Vol. 26, no. 21, pp. 5549-5556.*

4. Eitler J., Rackwitz W., Wotschel N., Gudipati V., Murali Shankar N., Sidorenkova A., Huppa J.B., Ortiz-Montero P., Opitz C., Künzel S.R., Michen S., Temme A., Loureiro L.R., Feldmann A., Bachmann M., Boissel L., Klingemann H., Wels W.S., Tonn T. CAR-mediated targeting of NK cells overcomes tumor immune escape caused by ICAM-1 downregulation. *J. Immunother. Cancer, 2024, Vol. 12, no. 2, e008155*. doi: 10.1136/jitc-2023-008155.

5. Haroun-Izquierdo A., Vincenti M., Netskar H., Van Ooijen H., Zhang B., Bendzick L., Kanaya M., Momayyezi P., Li S., Wiiger M.T., Hoel H.J., Krokeide S.Z., Kremer V., Tjonnfjord G., Berggren S., Wikström K, Blomberg P., Alici E., Felices M., Önfelt B., Höglund P., Valamehr B., Ljunggren H.G., Björklund A., Hammer Q., Kveberg L., Cichocki F., Miller J.S., Malmberg K.J., Sohlberg E. Adaptive single-KIR^{+}NKG2C^{+} NK cells expanded from select superdonors show potent missing-self reactivity and efficiently control HLA-mismatched acute myeloid leukemia. *J. Immunother. Cancer, 2022, Vol. 10, no. 1, e005577. doi:* 10.1136/jitc-2022-005577.

6. Mehta R.S., Rezvani K. Chimeric antigen receptor expressing natural killer cells for the immunotherapy of cancer. *Front. Immunol., 2018, Vol. 9, 283.* doi: 10.3389/fimmu.2018.00283.

7. Sapino A., Goia M., Recupero D., Marchiò C. Current challenges for HER2 testing in diagnostic pathology: State of the art and controversial issues. *Front. Oncol., 2013, Vol. 3, 129.* doi: 10.3389/fonc.2013.00129.

8. Schönfeld K., Sahm C., Zhang C., Naundorf S., Brendel C., Odendahl M., Nowakowska P., Bönig H., Köhl U., Kloess S., Köhler S., Holtgreve-Grez H., Jauch A., Schmidt M., Schubert R., Kühlcke K., Seifried E., Klingemann H.G., Rieger M.A., Tonn T., Grez M., Wels W.S. Selective inhibition of tumor growth by clonal NK cells expressing an ErbB2/HER2-specific chimeric antigen receptor. *Mol. Ther., 2015, Vol. 23, no. 2, pp. 330-338.*

9. Shilova O.N., Deyev S.M. DARPins: Promising scaffolds for theranostics. *Acta Naturae, 2019, Vol. 11, no. 4, pp. 42-53.*

10. Sivori S., Vacca P., Del Zotto G., Munari E., Mingari M.C., Moretta L. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cell. Mol. Immunol., 2019, Vol. 16, no. 5, pp. 430-441.*

11. Stepanov A.V., Kalinin R.S., Shipunova V.O., Zhang D., Xie J., Rubtsov Y.P., Ukrainskaya V.M., Schulga A., Konovalova E.V., Volkov D.V., Yaroshevich I.A., Moysenovich A.M., Belogurov A.A. Jr, Zhang H., Telegin G.B., Chernov A.S., Maschan M.A., Terekhov S.S., Wu P., Deyev S.M., Lerner R.A., Gabibov A.G., Altman S. Switchable targeting of solid tumors by BsCAR T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2022, Vol. 119, no. 46, e2210562119.* doi: 10.1073/pnas.2210562119.

Авторы:

Алексеева Н.А. *— аспирант, младший научный сотрудник отдела иммунологии, лаборатория клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия*

Стрельцова М.А. *— к.б.н., научный сотрудник отдела иммунологии, лаборатория клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия*

Вавилова Ю.Д. *— к.б.н., научный сотрудник отдела иммунологии, лаборатория клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия*

Деев С.М. *— д.б.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник отдела иммунологии, лаборатория молекулярной иммунологии ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия*

Коваленко Е.И. *— к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии, лаборатория клеточных взаимодействий ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия*

Authors:

Alekseeva N.A., *Postgraduate Student, Junior Researcher, Department of Immunology, Laboratory of Cellular Interactions, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Science, Moscow, Russian Federation*

Streltsova M.A., *PhD (Biology), Researcher, Department of Immunology, Laboratory of Cellular Interactions, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

Vavilova Yu.D., *PhD (Biology), Researcher, Department of Immunology, Laboratory of Cellular Interactions, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

Deyev S.M., *PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Department of Immunology, Laboratory of Molecular Immunology, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

Kovalenko E.I., *PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology, Laboratory of Cellular Interactions, Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

Поступила 28.04.2025
Принята к печати 15.05.2025

Received 28.04.2025
Accepted 15.05.2025