

Разработка технологии биокамуфлирования адено-ассоциированных векторов.

Научный руководитель – Костюшев Дмитрий Сергеевич

Качанов Артём Васильевич

Аспирант

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: kachanov.av99@gmail.com

На сегодняшний день, адено-ассоциированные вирусные векторы (ААВ) являются наиболее часто применяемой платформой для заместительной генотерапии наследственных заболеваний, поскольку проявляют относительно невысокую иммуногенность, обеспечивают продолжительную экспрессию трансгена и трансдуцируют широкий спектр клеток и тканей человека. Однако, в ходе клинических испытаний ААВ были выявлены существенные проблемы при использовании генотерапевтических препаратов, главным образом связанные с иммунным ответом на ААВ.

В рамках данной работы разработана универсальная технология защиты ААВ от действия иммунной системы с сохранением тропности ААВ к конкретным органам и тканям. В работе получали ААВ стандартными методами с очисткой PEG8000/(NH₄)₂SO₄, и проводили «защиту» ААВ по разработанной технологии. В результате, эффективность экранирования ААВ от действия внешней среды составляла 46%. Полученные ААВ и «защищенные» ААВ характеризовали с помощью методов динамического светорассеяния и криоТЭМ. «Защищенные» ААВ демонстрировали более высокую эффективность трансдукции мезенхимных стромальных клеток человека (МСК) (до 95%) в сравнении с не «защищенными» ААВ. При инкубации двух видов ААВ с нейтрализующей сывороткой, была показана высокая протективная активность «защиты» ААВ, о чем свидетельствовало связывание антител с ААВ и менее эффективная интернализация ААВ без «защиты» в клетки человека. При анализе тропности ААВ в составе «защиты» с экспонированными на поверхности пептидами к разным органам (печени - АРОЕ, сердцу - СМР, мозгу - RVG), результаты биораспределения «тропных» ААВ показали преимущественное накопление в целевых органах.

Выводы: технология «защиты» ААВ является перспективной для увеличения профиля безопасности генотерапевтических препаратов, снижения частоты и тяжести побочных явлений, снижения дозы, необходимой для достижения терапевтического эффекта. Дальнейшие исследования технологии «защиты» ААВ на примере конкретных генотерапевтических препаратов необходимы для определения пригодности технологии для клинического использования.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №23-75-10025.