

Таргетная терапия реактивных астроцитов при БАС: Терапевтические стратегии с использованием доставки генов на основе микровезикул

Научный руководитель – Салафутдинов Ильнур Ильдусович

Яковлева Алена Сергеевна

Студент (бакалавр)

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Кафедра генетики, Казань, Россия

E-mail: alena-yakovleva9@list.ru

Целью данного исследования было изучение терапевтического потенциала генно-клеточной терапии с использованием искусственных микровезикул, полученных из ADMSCs (мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани), для лечения бокового амиотрофического склероза (БАС) - прогрессирующего нейродегенеративного заболевания, характеризующегося повреждением двигательных нейронов и последующей атрофией мышц, нарушением речи и глотания, а также дыхательной недостаточностью. В частности, исследование было посвящено оценке терапевтического эффекта микровезикул, несущих два целевых гена - фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиогенина (AGN), в мышечной модели с мутацией, нарушающей ядерную локализацию РНК-связывающего белка FUS, которая служит экспериментальной моделью БАС.

Схема эксперимента включала исследование различных групп, в том числе трансгенных мышей FUS без лечения, трансгенных мышей FUS с однократным введением микровезикул (FUS-MV), трансгенных мышей FUS с двукратным введением микровезикул (FUS-MV2) и трансгенных мышей FUS с однократным введением микровезикул, полученных из генно-модифицированных мезенхимальных стволовых клеток (FUS-VAMV). Группу отрицательного контроля составили интактные мыши разного возраста (WT). Морфометрический и количественный анализ проводили с помощью иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии для оценки популяций глиальных клеток, в частности астроглии (GFAP) и Casp-3+ клеток, в передних рогах серого вещества поперечных срезов спинного мозга.

Оценка апоптоза нейронов на разных стадиях заболевания показала, что в группе, не получавшей лечения, уже на доклинической стадии в передних рогах серого вещества наблюдались Casp+ мотонейроны, причем в этой группе было отмечено наибольшее количество погибших нейронов. Напротив, в группе, получавшей микровезикулы с целевыми белками, наблюдалось значительное снижение (в 1,4 раза) апоптоза мотонейронов, что свидетельствует о возможном замедлении прогрессирования заболевания с помощью данного терапевтического вмешательства. Кроме того, во всех группах наблюдалась тенденция к снижению количества GFAP+ реактивных астроцитов по мере прогрессирования заболевания: снижение в 1,6 раза, 1,3 раза и 1,8 раза в группе с однократным введением микровезикул, группе с двукратным введением микровезикул и группе с введением микровезикул с целевыми генами, соответственно. В то же время в группе, не получавшей лечения, не наблюдалось значительного снижения числа реактивных астроцитов.

Результаты данного исследования свидетельствуют о перспективности использования микровезикул с искусственными генами для лечения БАС. Наблюдаемое снижение апоптоза мотонейронов и количества реактивных астроцитов позволяет говорить о существенном терапевтическом эффекте в отношении прогрессирования заболевания. Эти результаты вносят вклад в растущее число доказательств, подтверждающих использование генно-клеточной терапии и субклеточных технологий в качестве перспективных направлений для разработки методов лечения БАС.