

Терапевтический эффект внеклеточных везикул глиальных клеток-предшественников на модели болезни Альцгеймера

Научный руководитель – Салихова Диана Ирековна

Шеденкова Маргарита Олеговна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: margarita.shedenkova@gmail.com

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее изучаемое нейродегенеративное заболевание. В последнее время в качестве перспективного терапевтического агента рассматриваются внеклеточные везикулы (ВВ) благодаря их способности проникать через гематоэнцефалический барьер и доставлять груз в мозг, особенно при интраназальном введении. Наиболее изучены ВВ из стволовых клеток, однако защитная роль глиальных клеток при БА также известна [1]. В данной работе впервые предложены ВВ, полученные из глиальных клеток-предшественников (ГКП) на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) человека. Цель — изучить терапевтический эффект ВВ-ГКП на мышинной модели БА с помощью иммуногистохимии и ПЦР.

Методы

Культуры ГКП здорового донора дифференцировали из иПСК [2]. Для получения ВВ клетки инкубировали в среде без сыворотки, затем кондиционированную среду подвергали дифференциальному ультрацентрифугированию [3].

Эксперименты проводили на 7-месячных самцах мышей линии 5xFAD (модель БА). Животные экспериментальной группы (n=20) получали интраназально 10 мкл препарата ВВ-ГКП (150 мкг/мл) каждые 3 дня в течение 4 месяцев. Контрольные группы (5xFAD и дикий тип) получали носитель (PBS). В возрасте 11 месяцев проводили терминальную анестезию и забор материала.

Иммуногистохимический анализ проводили на сагиттальных срезах мозга. Оценивали плотность амилоидных бляшек (β -амилоид), количество астроцитов (GFAP) и микроглии (IBA-1).

Экспрессию генов изучали методом ОТ-ПЦР. Анализировали уровни мРНК провоспалительных цитокинов (*TNF- α* , *IL-6*, *IL-1 β*), маркеров микроглии (*Iba1*, *Trem2*), а также генов *Vase1* и *Arc*.

Результаты

Иммуногистохимия выявила значительное снижение амилоидной нагрузки у мышей 5xFAD после терапии: в коре — на 55%, в гиппокампе — на 32%. Также в группе с терапией наблюдалось снижение количества активированной микроглии (IBA-1+) на 41% (кора) и 23% (гиппокамп) и астроцитов (GFAP+) на 55% и 30% соответственно.

ПЦР-анализ показал, что у мышей 5xFAD повышена экспрессия провоспалительных генов. Терапия ВВ-ГКП достоверно снижала уровни мРНК *TNF- α* , *IL-1 β* , *Iba1* и *Trem2* в коре и гиппокампе, а *IL-6* только в гиппокампе до значений здорового контроля. Экспрессия *Vase1*, сниженная у 5xFAD, полностью восстанавливалась после терапии. Уровень мРНК *Arc*, критического для синаптической пластичности, также повышался в группе с терапией (в 3,5 раза в гиппокампе), достигая показателей здоровых животных в коре.

Выводы

Терапия ВВ-ГКП на модели БА у мышей 5xFAD способствует снижению амилоидной

нагрузки и нейровоспаления, уменьшению реактивного глиоза, а также нормализации экспрессии генов, связанных с функционированием нейронов (*Bace1*) и синаптической функцией (*Arc*). Полученные данные подтверждают терапевтический потенциал ВВ из глиальных предшественников.

Информация о финансировании. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации КБК: 075 0110 47 2 U8 70440 621. Код научной темы: FSSF-2025-0004.

Источники и литература

- 1) Huang M, Long A, Hao L, Shi Z, Zhang M. Astrocyte in Neurological Disease: Pathogenesis and Therapy // *MedComm* (2020). 2025 Jul 17;6(8):e70299.
- 2) Salikhova D., Bukharova T., Cherkashova E., Namestnikova D., Leonov G., Nikitina M., Gubskiy I., Akopyan G., Elchaninov A., Midiber K., Bulatenco N., Mokrousova V., Makarov A., Yarygin K., Chekhonin V., Mikhaleva L., Fatkhudinov T., Goldshtein D. Therapeutic effects of hipsc-derived glial and neuronal progenitor cells-conditioned medium in experimental ischemic stroke in rats // *Int. J. Mol. Sci.*, 2021. 22(9), 4694
- 3) Salikhova DI, Timofeeva AV, Golovicheva VV, Fatkhudinov TK, Shevtsova YA, Soboleva AG, Fedorov IS, Goryunov KV, Dyakonov AS, Mokrousova VO, Shedenkova MO, Elchaninov AV, Makhnach OV, Kutsev SI, Chekhonin VP, Silachev DN, Goldshtein DV. Extracellular vesicles of human glial cells exert neuroprotective effects via brain miRNA modulation in a rat model of traumatic brain injury // *Sci Rep.* 2023 Nov 21;13(1):20388