

Разработка нового химерного аденоассоциированного вируса (сAAV) Как платформы для генной терапии

Academic supervisor – Малоголовкин Александр

Oloruntimehin Sola Ezekiel

Postgraduate

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

E-mail: olorunsolaezek@phystech.edu

Разработка нового химерного аденоассоциированного вируса (сAAV) Как платформы для генной терапии

Олорунтимехин, С. И.^a, Малоголовкин, А.^a

^a Лаборатория молекулярной вирусологии Первого Московского государственного медицинского университета (Сеченовский университет), Москва, 119435, Россия.

Email: <mailto:olorunsolaezek@phystech.edu>

Относительно простая организация генома аденоассоциированного вируса (AAV) облегчает генетические и структурные модификации, при этом особая гибкость наблюдается в областях петель, открытых поверхности капсида. На сегодняшний день большинство стратегий направленной эволюции и рационального конструирования были сосредоточены на переменных областях IV и VIII (VR-IV, VR-VIII) вирусного белка 1 (VP1). Мы задавались вопросом, являются ли это единственными переменными областями в AAV, доступными для модификации, которая могла бы улучшить применение векторного таргетинга.

Структурное выравнивание AAV2 и близкородственного парвовируса человека B19 выявило две неконсервативные петли относительно VR-I и VR-III. Мы сконструировали три химерных вектора AAV путем включения 10-12 аминокислотных пептидных последовательностей, полученных из петель парвовируса человека B19, в капсид AAV2 (AAV-B19, AAV-L1 и AAV-L2). Чтобы отследить тропизм векторов *in vivo*, их загружали усиленным зеленым флуоресцентным белком (eGFP). После внутривенного введения мышам C57BL/6 присутствие вирусного генома и уровни экспрессии трансгенов оценивали во многих тканях с помощью qPCR и RT-qPCR. Результаты показывают, что AAV-L2 демонстрирует более чем в 10 раз улучшенную трансдукцию в мозг и почки по сравнению с другими переносчиками и AAV2 дикого типа. В целом, эти результаты предполагают новый подход к разработке вектора AAV, который может расширить тканевой тропизм AAV для будущей генной терапии.

Источники и литература

- 1) 1. Chhabra, et al., *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development* 2024, 32, 101273.
- 2) 2. Schulz, et al., *Molecular Therapy* 2023, 31, 616-630.
- 3) 3. Earley, et al., *Trends in Biotechnology* 2023, 41, 836-845.