

**Получение аденовирусного вектора с изменённым тропизмом для доставки генов вируса гриппа А в клетки млекопитающих**

**Научный руководитель – Лысенко Андрей Александрович**

***Ромашкина Диляра Бариевна***

*Студент (бакалавр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия

*E-mail: Dilis287@yandex.ru*

В настоящее время все большую популярность приобретают аденовирусные векторы, применение которых дает многообещающие результаты как в разработке вакцин, так и в терапии рака. Вакцины, сконструированные на основе аденовирусов, эффективны благодаря способности вызывать Т- и В-клеточный иммунный ответ и безопасности в качестве носителя. Модифицированные онколитические аденовирусные векторы способны индуцировать апоптоз раковых клеток [1].

Существует множество серотипов аденовирусов, и каждый отличается специфичным тропизмом к определенным рецепторам на поверхности клеток. Чаще всего в качестве вектора используется серотип Ad5, который обладает тропизмом к белкам CAR (coxsackievirus and adenovirus receptor), расположенным преимущественно на эпителиальных клетках. Однако для терапии опухолей данный вектор не очень эффективен, так как на некоторых раковых клетках наблюдается низкая экспрессия CAR либо их отсутствие. В связи с тем, что у клеток миелоидного происхождения, включающих в себя дендритные клетки, также наблюдается пониженная экспрессия CAR, применение вакцин на базе вектора серотипа Ad5 вызывает менее активный Т-клеточный иммунный ответ, чем, например, при использовании аденовирусного вектора серотипа Ad35. Ad35 обладает тропизмом к рецепторам CD46, широко представленным на клетках миелоидного происхождения.

Поскольку за первичное связывание с рецепторами на поверхности клеток отвечают белки капсида аденовируса, в частности фибер, клонирование гена фибера Ad35 в геном Ad5 приведет к возникновению химерного аденовирусного вектора, обладающего тропизмом как к CAR, так и к рецепторам CD46. Исследования показали, что аденовирусный вектор, модифицированный по фиберу 5/35, обладает более высокой эффективностью трансдукции и способствует опухолевой супрессии [2]. Целью данного исследования было сконструировать химерный аденовирусный вектор с расширенным тропизмом для доставки генов вируса гриппа А в дендритные клетки мышей и человека.

Из генов HA1, HA5 и NP (гемагглютинины и белок N) вируса гриппа А была удалена сигнальная последовательность, без которой невозможен выход белков на поверхность клетки; это приводит к презентации дендритными клетками антигенов Т-клеткам. Гены HA1, HA5 и NP были клонированы в аденовирусные векторы 5/35, модифицированные по фиберу. Для этого клетки HEK293 трансдуцировали плазмидами, содержащими гены вируса гриппа А, и геном аденовируса за исключением патогенной области E3. В клетках были собраны инфекционные вирусные частицы, содержащие в себе гены вируса гриппа А. В результате был получен эффективный иммунный ответ в дендритных клетках человека.

**Источники и литература**

- 1) Bischoff JR et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. Science 1996; 274:373-6

- 2) He X et al. 5/35 fiber-modified conditionally replicative adenovirus armed with p53 shows increased tumor-suppressing capacity to breast cancer cells. Hum Gene Ther. 2011 Mar; 22(3):283-92