

**Противовирусная активность и механизмы действия факторов
внутриклеточного иммунного ответа на модели вируса гепатита D**

Научный руководитель – Костюшев Дмитрий Сергеевич

Карандашов Иван Владимирович

Аспирант

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

E-mail: ivan.karandashov@gmail.com

Вирус гепатита D (ВГD)– РНК-содержащий вирус-сателлит, является единственным представителем рода Deltavirus. Инфицирование вирусом ВГD пациентов с хроническим гепатитом В приводит к наиболее тяжелой форме заболевания печени с быстрым развитием цирроза и рака печени. Пятилетняя выживаемость таких пациентов не превышает 50%. До сегодняшнего дня отсутствуют этиотропные методы воздействия на репликацию ВГD. ВГD резистентен к действию аналогами нуклеозидов и препаратам интерферона (ИФН). Однако, недавно было показано, что ИФН может снижать процент ВГD-позитивных клеток при одновременной блокаде инфекции. Поиск новых противовирусных факторов, способных действовать на репликацию ВГD, является одним из перспективных направлений для создания новых методов лечения ВГD-инфекции.

В рамках данного исследования проводили поиск новых внутриклеточных факторов иммунного ответа с активностью в отношении ВГD на клетках человека HepG2. Методом CRISPRa проводили активацию 157 факторов, которые соответствовали следующим параметрам: (1) отсутствие токсичности; (2) не связаны с развитием онкологий; (3) не вызывают апоптоз; (4) локализуются в ядрах клеток. Оценку противовирусной активности проводили методом ПЦР по уровням РНК ВГD. По результатам анализа установлены свыше 100 генов с противовирусной активностью. Дальнейший анализ наиболее активных генов в тесте с дестабилизацией вирусной РНК позволил выявить 5 генов с прямым РНК-дестабилизирующим действием. Методом иммуноцитохимии и вестерн-блоттинга показано, что активация трех факторов (YTHDF3, RSAD2, IFIT2) способствовали полному удалению вируса гепатита D в 50% клеток и общему снижению экспрессии вирусных белков на >85%.

В ходе дальнейшего изучения механизмов действия выявленных факторов было выявлено, что фактор YTHDF3 усиливал противовирусный внутриклеточный иммунный ответ за счет (1) усиления ядерного экспорта и (2) увеличения стабильности мРНК противовирусных факторов и (3) увеличения экспрессии соответствующих белков.

Таким образом, выявлено три фактора с выраженной противовирусной активностью на модели ВГD.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №22-75-10032.