

Механизм защиты ВГВ от цитидин-деаминаз через избыточное количество кольцевой частично двуцепочечной ДНК.

Научный руководитель – Костюшев Дмитрий Сергеевич

Тихонов Андрей Сергеевич

Сотрудник

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

E-mail: andrey.tikhonov97@gmail.com

В данной работе исследуется механизм иммунного уклонения вируса гепатита В (ВГВ), основанный на насыщении цитидин-деаминаз семейства АРОБЕС/AID избытком кольцевой частично двуцепочечной ДНК (rcDNA), что позволяет защищать кольцевую ковалентно замкнутую ДНК (cccDNA) и обеспечивает хроническую персистенцию инфекции [1, 2]. Хроническая инфекция ВГВ остаётся серьезной глобальной проблемой, поскольку современные препараты лишь подавляют репликацию вируса, не устраняя основной источник вирусной устойчивости - cccDNA [1, 3]. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этого иммунного уклонения, открывает перспективы для разработки новых противовирусных стратегий, направленных на полное искоренение инфекции.

Для оценки воздействия ферментов АРОБЕС/AID на cccDNA использовалась система CRISPRa, позволяющая транскрипционно активировать ключевые цитидин-деаминазы, такие как АРОБЕС3А (А3А), АРОБЕС3В (А3В) и AID [4, 5]. В экспериментальной модели снижению уровня rcDNA осуществляли при помощи ингибитора нуклеозидов - ламивудина и специфической малой интерферирующей РНК (siRNA) против ВГВ, что позволяло оценить степень дезаминирования cccDNA с помощью 3D-PCR и секвенирования нового поколения [2, 4]. Результаты показали, что активация А3А, А3В и AID приводит к значительному дезаминированию cccDNA, при этом гиперметилированная (транскрипционно неактивная) форма подвергается мутагенезу значительно интенсивнее, чем активная [1, 2]. Снижение уровня rcDNA посредством применения ламивудина или ВГВ-специфической siRNA существенно увеличивает дезаминирование cccDNA, что подтверждает роль избытка rcDNA как «ловушки» для ферментов АРОБЕС/AID, снижая их воздействие на cccDNA [4, 5]. Однако чрезмерная активация А3А и А3В может приводить к нецелевому дезаминированию генома хозяина, например, в гене TP53, что вызывает опасения относительно безопасности такого терапевтического подхода [5]. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что ВГВ использует механизм насыщения АРОБЕС/AID избытком rcDNA для защиты cccDNA и обеспечения устойчивости хронической инфекции. Снижение уровня rcDNA усиливает дезаминирование cccDNA, но одновременно увеличивает риск мутаций в геноме хозяина, что требует разработки более точечных методов, способных разрушать cccDNA без вреда для клеток пациента [1, 2, 4, 5]. Настоящее исследование расширяет понимание молекулярных механизмов устойчивости ВГВ и может служить основой для дальнейших разработок противовирусных стратегий, направленных на достижение стерилизующего излечения хронического гепатита В.

Источники и литература

- 1) Seto, W.-K., Lo, Y.-R., Pawlotsky, J.-M. & Yuen, M.-F. Chronic hepatitis B virus infection. Lancet (London, England) 392, 2313–2324 (2018).
- 2) Lucifora, J. et al. Specific and Nonhepatotoxic Degradation of Nuclear Hepatitis B Virus cccDNA. Science (80-.). 343, 1221–1228 (2014).

- 3) Boyd, A. et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients. J. Hepatol. 65, 683–691 (2016).
- 4) Faure-Dupuy, S. et al. Control of APOBEC3B induction and cccDNA decay by NF- κ B and miR-138-5p. JHEP reports 3, 100354 (2021).
- 5) Kostyushev, D. et al. Transient and tunable CRISPRa regulation of APOBEC/AID genes for targeting hepatitis B virus. Mol. Ther. Acids 32, 478–493 (2023).