

Получение модифицированного опухолеспецифического аденовируса серотипа 6

Научный руководитель – Романенко Маргарита Владимировна

Сизова Мария Александровна

Студент (бакалавр)

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,
Новосибирск, Россия

E-mail: sizova.mary.alex@gmail.com

Актуальность поиска новых противоопухолевых агентов не вызывает сомнений в связи с постоянным ростом заболеваемости различными типами злокачественных новообразований. Среди новых методов лечения, таких как Т-клеточная терапия, ингибиторы чекпойнтов, особое место занимает вирусная иммунотерапия.

При разрушении опухолевой клетки вирусом происходит высвобождение факторов, приводящих к активации многих клеток иммунной системы и развитию системного противоопухолевого иммунного ответа [1].

В виротерапии опухолей применяют вирусы герпеса, вирус осповакцины, аденовирусы и многие другие. Данная работа посвящена получению модифицированного аденовируса серотипа 6 (Ad6), который может служить основой для противоопухолевого препарата. В клинических испытаниях препараты на основе аденовирусов показывают свою безопасность и эффективность, однако, они сконструированы на основе Ad5 [2], который обладает рядом недостатков (гепатотоксичность, предсуществующий иммунитет), Ad6 лишен их [3,4]. Для усиления специфичности Ad6 к опухоли в его геном было решено ввести опухолеспецифический промотор теломеразы человека (hTERT).

Разработана схема получения плазмиды, содержащей модифицированный геном аденовируса серотипа 6 (Ad6). Получена шаттл-плазида pBR-hTERT, содержащая начальный фрагмент генома Ad6 с промотором hTERT вместо исходного промотора гена E1A и конечный участок генома Ad6. В результате *in vitro* рекомбинации между шаттл-плазмидой и геномом Ad6 получена плазида pAd6-hTERT, содержащая полный геном Ad6 с промотором hTERT вместо исходного промотора гена E1A. Модифицированный геном вируса вырезали из плазмиды и проводили трансфекцию клеток Ad293. Было показано, что копия генома из pAd6-hTERT способна реплицироваться и вызывать цитопатическое действие. Была произведена наработка Ad-hTERT и очистка вируса в градиенте плотностей CsCl, титр полученной суспензии составил 1011,55 ТЦПД50/мл.

Источники и литература

- 1) Kaufman Howard L, Kohlhapp Frederick J, Zloza Andrew: Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs // Nature reviews Drug discovery. 2015. Vol. 14. No. 9. P. 642–662.
- 2) Guan Yong-Song, Liu Yuan: Interventional treatments for hepatocellular carcinoma // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006. Vol. 5. No 4. P. 495–500.
- 3) Shashkova Elena V, May Shannon M, Barry Michael A.: Characterization of human adenovirus serotypes 5, 6, 11, and 35 as anticancer agents // Virology. 2009. Vol. 394. No 2. P. 311–320.

- 4) Eric A Weaver, Mathew L Hillestad, Reeti Khare: Characterization of species C human adenovirus serotype 6 (Ad6) // *Virology*. 2011. Vol. 412. No 1. P. 19–27.