

Изучение вклада фосфолипазы PLA2G16 в эффективность репликации непатогенных онколитических энтеровирусов

Научный руководитель – Липатова Анастасия Валерьевна

Алексеева Ольга Николаевна

Студент (бакалавр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: alekseeva.on@phystech.edu

Одним из новых перспективных направлений в терапии различных злокачественных новообразований является применение непатогенных штаммов онколитических энтеровирусов [1-4]. Однако одна из проблем заключается в том, что в пределах одной нозологической группы возможны значительные различия между опухолевыми клетками, что сказывается на эффективности применения вирусной терапии. Поиск и валидация молекулярно-генетических детерминант чувствительности злокачественных клеток к непатогенным вирусам является актуальной задачей. Белковый продукт гена PLA2G16 (фосфолиаза А и ацилтрансфераза 3, PLAAT3), описанный во многих статьях [5-6] как один из важнейших белков, способствующих эндоцитозу вирусных частиц, является важным биомаркером, благодаря которому мы можем определить способность энтеровирусных частиц эффективно проникать и процессироваться в опухолевой клетке.

Для верификации взаимосвязи путем лентивирусной трансдукции была получена сублиния с экзогенной экспрессией PLA2G16 с использованием плазмидной конструкции, содержащей фосфолипазу PLA2G16 (рис. 1), коэкспрессированную в составе полицистронной кассеты с флуоресцентным белком (RFP) под управлением цитомегаловирусного промотора. Проведена оценка онколитической активности вакцинных штаммов полиовирусов на полученной клеточной сублинии. Как видно из представленной диаграммы репликативная активность 3 штаммов полиовирусов выше по сравнению с немодифицированной клеточной культурой 293Т (рис. 2). В дальнейшем планируется получение сублинии с нокдауном PLA2G16 для подтверждения количественной взаимосвязи эффективности репликации энтеровирусов с уровнем экспрессии этого гена.

Источники и литература

- 1) Annels N. E. et al., Oncolytic Immunotherapy for Bladder Cancer Using Coxsackie A21 Virus // Mol. Ther. – Oncolytics, vol. 9, 2018, doi: 10.1016/j.omto.2018.02.001
- 2) Goetz C., Gromeier M. Preparing an oncolytic poliovirus recombinant for clinical application against glioblastoma multiforme // Cytokine and Growth Factor Reviews, vol. 21, no. 2-3, 2010, doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.02.005
- 3) Annels N. E. et al., Phase I trial of an ICAM-1-targeted immunotherapeutic-coxsackievirus A21 (CVA21) as an oncolytic agent against on muscle-invasive bladder cancer // Clin. Cancer Res., vol. 25, no. 19, 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4022
- 4) Alberts P. et al., The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rigvir® Story // Eur. J. Pharmacol., vol. 837, 2018, doi: 10.1016/j.ejphar.2018.08.042
- 5) Baggen J. et al., Bypassing pan-enterovirus host factor PLA2G16 // Nat. Commun., vol. 10, no. 1, 2019, doi: 10.1038/s41467-019-11256-z.
- 6) Staring J. et al., PLA2G16 represents a switch between entry and clearance of Picornaviridae // Nature, vol. 541, no. 7637, 2017, doi: 10.1038/nature21032.

Иллюстрации

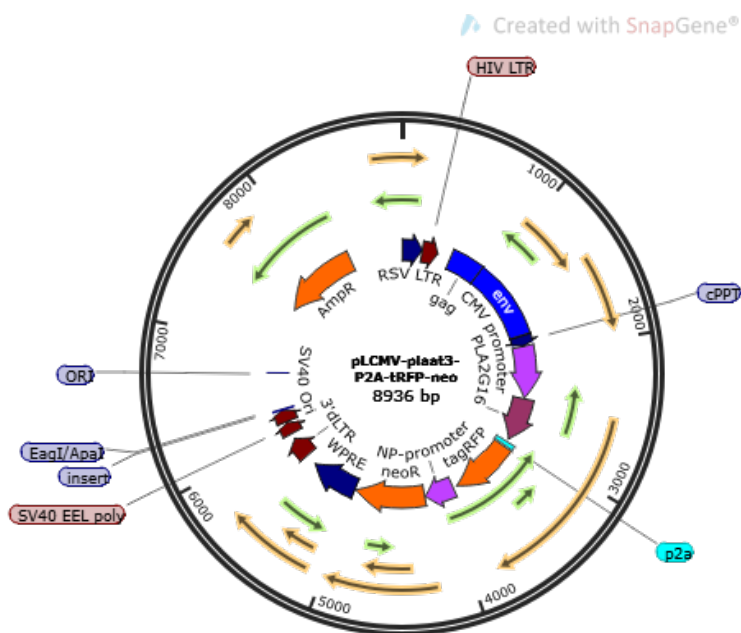


Рис. 1. Карта плазмиды pLCMV-pla2g16-tagRFP-Neo.

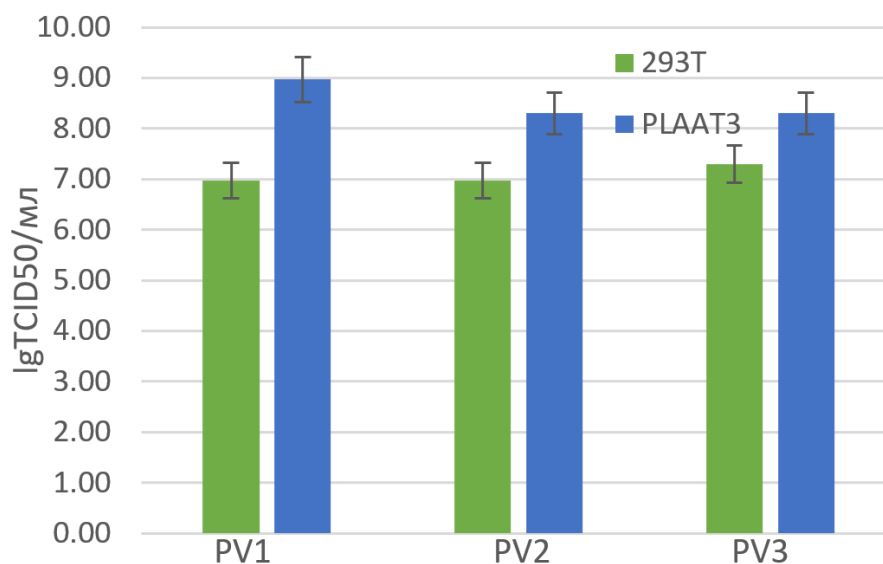


Рис. 2. Оценка репликативной эффективности непатогенных штаммов онколитических вирусов на клеточных линиях HEK293T и 293T-PLAAT3.