

Оценка В-клеточного и гуморального иммунного ответа и когнитивных функций при иммунизации против изоаспартаг-модифицированного β -амилоида на модели болезни Альцгеймера (APP/PS1)

Научный руководитель – Григорова Ирина Леонидовна

Колтунова Л.А.¹, Кузубова Е.В.², Колобова Е.А.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия, *E-mail: lidiakoltunova@mail.ru*; 2 - Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Институт медицинский, Факультет лечебного дела и педиатрии, Белгород, Россия, *E-mail: 1015artek1015@mail.ru*; 3 - Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, Москва, Россия, *E-mail: kolobova98@yandex.ru*

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространённым нейродегенеративным заболеванием, составляя от 60% до 70% случаев деменции. Олигомеризация бета-амилоида ($A\beta$) играет важную роль в патогенезе БА. Изоаспартагная модификация $A\beta$ по остатку 7 (isoD7- $A\beta$) является возраст-ассоциированной посттрансляционной модификацией, которая усиливает олигомеризацию $A\beta$ и его нейротоксичность. В связи с этим isoD7- $A\beta$ представляет собой перспективную мишень для иммунотерапии БА.

Целью данной работы была оценка В-клеточного и гуморального иммунитета и когнитивных функций у мышей APP/PS1 при иммунизации $A\beta_{1-16}$ и isoD7- $A\beta_{1-16}$.

Мышей APP/PS1 иммунизировали в возрасте 3 месяцев конъюгатами овальбумина с пептидами $A\beta_{1-16}$ (OVA- $A\beta_{1-16}$) или isoD7- $A\beta_{1-16}$ (OVA-iso $A\beta_{1-16}$) с адъювантом Ribi. Контрольные группы включали APP/PS1 и WT мышей, иммунизированных OVA. По достижении возраста 6 месяцев когнитивные функции мышей были оценены с помощью теста Y-лабиринт. Уровень специфических антител в сыворотке определяли методом ИФА. Количество В-клеток памяти, специфичных к $A\beta_{1-16}$ и isoD7- $A\beta_{1-16}$ в шейных лимфоузлах мышей оценивали методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентных тетрамеров, содержащих $A\beta_{1-16}$ и isoD7- $A\beta_{1-16}$.

Иммунизация OVA-iso $A\beta_{1-16}$ индуцировала образование В-клеток памяти и IgG-антител, специфичных как к общим эпитопам $A\beta_{1-16}$, так и к уникальному эпитопу isoD7- $A\beta_{1-16}$. Доля isoD7- $A\beta_{1-16}$ -специфичных IgG составила более трети от общего пула антител, направленных против N-конца $A\beta$. В группе иммунизации OVA- $A\beta_{1-16}$ isoD7-специфичного ответа не наблюдалось. В тесте Y-лабиринт мыши APP/PS1, иммунизированные OVA-iso $A\beta_{1-16}$, проводили достоверно больше времени в новом рукаве по сравнению с мышами, иммунизированными OVA- $A\beta_{1-16}$, что указывает на восстановление пространственной памяти и исследовательского поведения.

Таким образом, иммунизация OVA-iso $A\beta_{1-16}$ индуцирует формирование специфического В-клеточного и гуморального ответа против патогенной модификации isoD7- $A\beta$, а также способствует улучшению когнитивных функций на ранней стадии развития патологии БА у мышей APP/PS1. Полученные данные подтверждают потенциал таргетирования isoD7- $A\beta$ для разработки терапии БА.

Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ №075-15-2024-530.