

Создание инструментов прайм-редактирования генетического варианта с.2080A>G (p.Met694Val) в гене *MEVF* ассоциированного с развитием семейной средиземноморской лихорадки

А.В. Шубкин^{1,2*}, Е.Р. Никитин^{1,2}, Л.В. Карапетян³, С.В. Павлова¹, С.М. Закиан¹, С.П. Медведев¹

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Институт биомедицины и фармации РАУ, Ереван, Армения

* a.shubkin@g.nsu.ru

Ключевые слова: *MEVF*; прайм-редактирование; семейная средиземноморская лихорадка

Development of prime-editing tools for the genetic variant c.2080A>G (p.Met694Val) in the *MEVF* gene associated with familial mediterranean fever

A.V. Shubkin^{1,2*}, E.R. Nikitin^{1,2}, L.V. Karapetyan³, S.V. Pavlova¹, S.M. Zakian¹, S.P. Medvedev¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Biomedicine and Pharmacy, RAU, Yerevan, Armenia

* a.shubkin@g.nsu.ru

Key words: *MEVF*; prime editing; mediterranean fever

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – это аутовоспалительное заболевание, характеризующееся периодическими приступами лихорадки и системного воспаления, обусловленное мутациями в гене *MEFV*. Продукт гена *MEFV*, белок пирин, является ключевым компонентом инфламмасом – мультибелковых комплексов, ответственных за активацию и секрецию провоспалительных интерлейкинов, прежде всего IL-1 β . Патогенный вариант p.Met694Val (с.2080A>G, rs61752717) нарушает регуляторную функцию пирина, что приводит к гиперактивации инфламмасом, неконтролируемой секреции IL-1 β и развитию системного воспаления. Хроническое воспаление при ССЛ является основным фактором риска развития АА-амилоидоза с последующей органной недостаточностью.

Целью данного исследования является создание изогенной модели ИПСК-производных макрофагов для изучения влияния варианта с.2080A>G (rs61752717, p.Met694Val) на сборку инфламмасом и последующую секрецию IL-1 β , лежащие в основе патогенеза ССЛ.

Для внесения и исправления генетического варианта с.2080A>G в гене *MEVF* в ИПСК человека с помощью технологии прайм-редактирования был проведен дизайн регРНК помощью программы PE-Designer. Были созданы плазмидные конструкции, предназначенные для экспрессии регРНК (для исправления и внесения патогенного генетического варианта), совместно с красным флуоресцентным белком mCherry. Кроме того, для увеличения эффективности прайм-редактирования были созданы плазмиды для совместной экспрессии ngРНК, а также белков TagBFP (синий флуоресцентный белок), mp53DD и hMLH1dn. Полученные конструкции могут быть применены совместно с белком-редактором РЕmax, экспрессия которого маркирована флуоресцентным белком EGFP.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке КВОН МОНКС РА в рамках научного проекта №25YR-1F023.