

Эффективность конструкции на основе AAV при FKRP-ассоциированной миопатии *in vivo*

И. Сорочану^{1,2*}, И.А. Яковлев¹, И.С. Лимаев², А.А. Исаев³, Р.В. Деев^{2,3}

¹ ООО «Генотаргет», Инновационный центр «Сколково», Москва, Россия

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия

³ ПАО «Артген Биотех», Москва, Россия

* ipsorochanu@gmail.com

Ключевые слова: поясно-конечностная мышечная дистрофия R9; FKRP; генная терапия; адено-ассоциированный вирус

In vivo efficacy of AAV-based constructs for FKRP-associated myopathy

I. Sorochanu^{1,2*}, I.A. Yakovlev¹, I.S. Limaev², A.A. Isaev³, R.V. Deev^{2,3}

¹ Genotarget LLC, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russia

² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

³ Artgen biotech PJSC, Moscow, Russia

* ipsorochanu@gmail.com

Key words: limb-girdle muscular dystrophy R9; FKRP; gene therapy; adeno-associated virus

Поясно-конечностная миодистрофия R9 – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене *FKRP*, кодирующем фукутин-родственный белок. Генная терапия на основе адено-ассоциированного вируса (AAV) способна привести к репарации мутантного гена и восстановлению синтеза белка, опосредованного трансдукцией вектора [1].

В исследовании была разработана конструкция AAV9.FKRP, несущая трансгенный *FKRP*. Эффективность доставки протестирована *in vivo* на мутантных мышцах линии P448L, которым препарат был введен в/в и в/м. В дальнейшем через 30 суток произведены забор биоматериала и гистологическое исследование: иммунофлуоресценция (ИФ) и морфометрия мышечных волокон (МВ).

По результатам ИФ доля трансдуцированных волокон достигла 30% и была сопоставима с таковой у здоровых мышечных. Паттерн распределения в основном сарколеммальный – низкое количество в цитоплазме свидетельствует о неполном восстановлении синтеза *de novo*.

При обзорном окрашивании г/э – тенденция к снижению доли МВ с интернализированными ядрами и некрозом, но сохранение вариабельности размеров и форм.

Более эффективная трансдукция после введения AAV9.FKRP и улучшение гистологических параметров миодистрофии указывают на возможное дальнейшее применение конструкции с увеличением выборки и времени экспозиции препарата в организме мышечных.

Финансирование: Государственное задание «Генно-клеточная регуляция регенерации тканей опорно-двигательного аппарата и разработка лекарственных препаратов на их основе», FURG-2025-0050, 1024100700005-8.

Список литературы

1. Villar Quiles R.N., Richard I., Bouchet-Seraphin C., Stojkovic T. Limb-Girdle Muscular Dystrophy type R9 linked to the FKRP gene: state of the art and therapeutic perspectives. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(2):28-33