Dezvoltarea unui vector de terapie genică prin modificarea bacteriofagului M13 pentru țintirea celulelor canceroase

Titlul proiectului: Dezvoltarea unui vector de terapie genică prin modificarea bacteriofagului M13 pentru țintirea celulelor canceroase

Acronim: ONCOPHAGE

Competiție: Programul P1 – Dezvoltarea Sistemului Național de CD, Subprogramul 1.1 – Proiecte de cercetare pentru stimularea tinerelor echipe (TE)

Cod proiect: PN-III-P1-1.1-TE-2021-0939

Durata proiect: 24 luni (16/05/2022 – 15/05/2024)

Buget: 450.000 RON

Coordonator: Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Centrul de Cercetări pentru Genomică Funcțională, Biomedicină și Medicină Translațională

Director Proiect: Cercetător Științific Dr. Sergiu Chira

Rezumat:

În pofida faptului că până în momentul de față s-au dezvoltat numeroase strategii de țintire a celulelor tumorale bazate pe vectori non-virali și virali, acestea au întâmpinat numeroase limitări legate de specificitate și eficiență, reacții adverse citotoxice si genotoxice. În plus, aceste sisteme vectoriale terapeutice sunt cel mai adesea restricționate administrării locale, pentru a evita inducerea unui răspuns imun sistemic în cazul administrării intravenoase.
Proiectul de fată are ca și obiectiv general dezvoltarea unui nou sistem vectorial hibrid derivat din bacteriofagul M13 și adaptat prin tehnici de inginerie genetică și biotehnologie sa țintească celule tumorale cu o eficiență superioara sistemelor bazate pe vectori non-virali sintetici și virali. Includerea de elemente genetice umane în construcția sa conferă acestui sistem vectorial de transfer genic posibilitatea de a persista ca și episom în celulele maligne, ceea ce îi permite perpetuarea în generațiile celulare succesive pentru a-și exercita efectul terapeutic pe un interval de timp extins. Prin natura sa non-patogenică, potențialele efecte adverse citotoxice și imune sunt reduse semnificativ în comparație cu vectorii non-virali sintetici sau virali derivați din agenți patogeni umani, un aspect cu relevanță pentru aplicațiile clinice de tratament în afecțiunile maligne. Un alt avantaj al vectorului propus este costul redus și modalitatea simplificată de producție în comparație cu vectorii derivați din virusuri umane, sau vectorii non-virali sintetici.

Obiective specifice:

- Designul și construcția vectorului hibrid derivat din bacteriofagul M13, care exprimă pe capsida virală un ligand cu selectivitate tumorală ridicată
- Optimizarea producției în laborator a unui titru ridicat de vector
- Caracterizarea funcțională și structurală a vectorului fagic hibrid
- Validarea capacității de transducție tumorală in vitro a sistemului vectorial hibrid pe un panel linii maligne umane prin utilizarea unor gene raportor

Rezultate:

- A fost obținută o librărie peptidică cu variații de aminoacizi la capătul N-terminal al ligandului cu specificitate tumorală iRGD
- S-a implementat un sistem de vectori binari, constituit dintr-un construct ce conține genomul fagului M13, din care a fost deletată originea replicării și semnalul de împachetare în virioni, și o caseta de exprimare a librăriei peptidice iRGD recombinate. Acest design permite împachetarea selectivă a celui de-al doilea construct, care conține gena raportor de fluorescenta, în particule fagice țintite tumoral.
- Prin obiectivele sale, proiectul deschide posibilitatea dezvoltării de noi terapii genice anti-tumorale, furnizând un sistem vectorial non-patogenic și cu selectivitate pentru celulele maligne.