

УДК 612.822.1

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИ-EGFR АПТАМЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ GR20hh ДЛЯ РЕГУЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ ДОКСОРУБИЦИНА В КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ ПАЦИЕНТА

© 2024 г. Б. М. Иванов^{1, *}, О. М. Антипова¹, Я. А. Слиман^{2, 3}, Н. С. Самойленкова²,
И. Н. Пронин², Г. В. Павлова^{2, 4, 5}, А. М. Копылов¹

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

²ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко"
Минздрава России, Москва, Россия

³Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия

⁴ФБГУН "Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН", Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России,
Москва, Россия

*e-mail: ivanovb661@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.10.2023 г.

После доработки 31.10.2023 г.

Принята к публикации 01.12.2023 г.

В данной статье представлено исследование возможности регулируемой доставки доксорубина (ДОКС) в клетки глиобластомы (ГБ) в составе нековалентной конструкции с ДНК-аптамером, специфичным к EGFR, путем интеркаляции в искусственно созданный дуплекс. Конструкция представляла собой ранее описанный ДНК-аптамер GR20 (46 нуклеотидов), удлинённый на 18 нуклеотидов с 3'-конца (GR20h), который гибридизовали с комплементарным ДНК-олигонуклеотидом (h). Сборка дуплекса происходит эффективно, полученная конструкция GR20hh стабильна при 37 °С, T_{пл} = 59 °С. В конструкцию интеркалирован ДОКС. С помощью метода xCelligence, с оригинальной обработкой данных, обнаружено, что при добавлении в культуру клеток ДОКС, в составе нековалентной конструкции GR20hh-ДОКС, сохраняет цитотоксические свойства, однако кинетика действия комплекса на клетки ГБ оказалась принципиально отличной от действия чистого ДОКСа. Уникальный подход и полученные с его помощью данные открывают возможности для регулирования цитотоксической активности ДОКС и разработки методов направленного действия на клетки-мишени ГБ.

Ключевые слова: доксорубин, глиоблостома, аптамер, таргетная доставка

DOI: 10.31857/S0044467724010107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДОКС	— доксорубин
ГБ	— глиоблостома
Ат	— антитела
ВЭЖХ	— высокоэффективная жидкостная хроматография
EGFR	— рецептор эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor)

ВВЕДЕНИЕ

Стандартная терапия глиобластомы (ГБ) состоит в хирургическом вмешательстве, облучении и химиотерапии, однако эффективность последней часто ограничена в связи с низкой селективностью и высокой токсичностью применяемых противоопухолевых препаратов. Регулируемая и таргетная доставка цитотоксического агента к клеткам опухоли позволяет снизить негативное воздействие на клетки

нормы, тем самым снижая нежелательные побочные эффекты. Доксорубин (ДОКС) — известный представитель антрациклиновых противоопухолевых терапевтических препаратов, который применяется в медицине (Martins-Teixeira et al., 2020). Противоопухолевая активность антрациклиновых препаратов основана на их способности эффективно ингибировать синтез нуклеиновых кислот в клетке, что обусловлено рядом механизмов, в том числе интеркаляцией в двуцепочечную ДНК клетки и по-