

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Исследование пептидных средств адресной доставки интерферирующих рнк с целью подавления ангиогенеза при раке

Шубина А.Н.¹, Егорова А.А.²

*1 - Санкт-Петербургский государственный университет, Биолого-почвенный факультет, 2 - СПбГУ - Санкт-Петербургский государственный университет, Биолого-почвенный факультет, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: anshubinane@yandex.ru*

Актуальным направлением молекулярной медицины является разработка подходов к генной терапии рака. Один из возможных подходов – это подавление ангиогенеза в месте патологии. Возможной мишенью генной терапии является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A). Перспективным подходом к генной терапии рака может являться доставка в клетки опухолей малых интерферирующих РНК (миРНК), подавляющих экспрессию гена *VEGFA*. Для этой цели необходима разработка средств адресной доставки нуклеиновых кислот (НК), обеспечивающих проникновение НК в клетки раковых опухолей, но не в клетки нормальных тканей. Ранее нами были разработаны пептидные носители, модифицированные лигандом хемокинового рецептора CXCR4, присутствующего на поверхности клеток более чем 23 типов раковых опухолей. В работе исследовали аргинин-богатый носитель без лиганда (L0), его аналог, модифицированный лигандом (L1), две комбинации пептидов L1 и L0 (50мол% - L2, 10мол% - L3). Мы исследовали физико-химические и защитные свойства комплексов пептидных носителей с миРНК. Было показано, что исследуемые пептиды эффективно компактизуют миРНК и обеспечивают защиту от нуклеазной деградаци. Для изучения эффективности доставки исследуемых комплексов в клетки раковых опухолей были проведены трансфекции клеток эндотелия (гибридома E.A.Ну926) и глиобластомы человека (A172) комплексами носителей с ДНК, содержащей ген *lacZ*. Была показана высокая эффективность трансфекции комплексов с лиганд-содержащими носителями. Для подавления экспрессии гена *VEGFA* были проведены трансфекции клеток E.A.Ну926 и A172 комплексами пептидных носителей с миРНК против гена *VEGFA*. При трансфекции клеток E.A.Ну926 комплексами с носителями L1 и L2, подавление экспрессии достигало 35-45% от базального уровня. При трансфекции клеток A172 комплексами с лиганд-содержащими носителями подавление экспрессии достигало 65-70% от базального уровня, и было достоверно выше по сравнению с комплексами с коммерческим носителем полиэтилимином. Также была исследована токсичность комплексов носителей с миРНК *in vitro*. Показано, что токсичность комплексов не превышает допустимых значений. Таким образом, доставка комплексов данных носителей с миРНК против гена *VEGFA* приводит к подавлению экспрессии данного гена в клетках эндотелия и глиобластомы человека и может быть использована для разработки подходов к генной терапии онкологических заболеваний.