**Таргетная доставка доксорубицина в клетки культур глиобластомы пациентов в комплексах с анти-EGFR аптамерными конструкциями**

***Иванов Б.М.1,2, Моисеенко В.Л.1,2,3, Антипова О.М. 1,2,3, Самойленкова Н.С.3,***

 ***Павлова Г.В.3,4, Копылов А.М.1,2,3***

*Студент, 5 курс*

*1 Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Москва, Россия*

*2 Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, 119234, Москва, Россия*

*3 Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 125047, Москва, Россия*

*4 Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, 117485, Москва, Россия*

*E-mail: ivanovb661@yandex.ru*

Аптамеры – короткие олигонуклеотиды, которые узнают мишени на опухолевых клетках (напр. рецептор эпидермального фактора роста, EGFR), а совместно с токсическими агентами могут адресно ингибировать их пролиферацию. Цитотоксичность доксорубицина (ДОКСО) определяется его интеркаляцией в двойную спираль ДНК. В данной работе это свойство использовано для создания нековалентных комплексов ДОКСО с анти-EGFR ДНК-аптамерами для направленной доставки в EGFR+ клетки культуры от пациентов с глиобластомой (ГБ) – опухолью мозга с медианой выживаемости пациента около года.

Интеркаляцию ДОКСО в двуцепочечные участки анти-EGFR ДНК-аптамеров U31 [1] и GR20 [2], а также аптамерной конструкции с дополнительным двуцепочечным комплементарным участком (АККО) GR20hh [3] оценивали спектрофлуориметрическим титрованием. Попадание ДОКСО и комплексов с аптамерами и конструкциями в клетки стандартных линий А431 (EGFR+) и MCF-7 (EGFR-), а также клетки, полученные из ГБ пациента 107 (EGFR+), регистрировали с помощью оценки жизнеспособности клеток методом импедансометрии в реальном времени (xCELLigence).

При интеркаляции ДОКСО в анти-EGFR ДНК-аптамеры и АККО происходит тушение его флуоресценции. Длинный исходный вариант аптамера U31 (76 нуклеотидов) ожидаемо взаимодействовал с ДОКСОм более эффективно, чем укороченный аптамер GR20 (46 нуклеотидов). Достраивание дополнительного двутяжевого участка в GR20hh повышало эффективность комплексообразования.

В клетки EGFR+ стандартной линии А431 и клетки ГБ 107 комплексы ДОКСО с аптамерами и АККО проникают даже быстрее, чем свободный ДОКСО, что может указывать на EGFR-опосредованном эндоцитозе. Найденный феномен позволит снизить токсическую нагрузку при терапии ДОКСО.

*Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-561 от 24.04.2024 г.)*

**Литература**

1. Wu X., Liang H., Tan Y., Yuan C., Li S. Li X., Li G., Shi Y., Zhang X. Cell-SELEX aptamer for highly specific radionuclide molecular imaging of glioblastoma in vivo // PloS one. 2014. Vol. 9. P. e90752.

2. Zavyalova E., Turashev A., Novoseltseva A., Legatova V., Antipova O., Savchenko E, Balk S, Golovin A, Pavlova G, Kopylov A. Pyrene-Modified DNA Aptamers with High Affinity to Wild-Type EGFR and EGFRvIII // Nucleic Acid Ther. Vol. 30. P. 175–187.

3. [Иванов Б.М.](https://istina.msu.ru/workers/541343822/), [Антипова О.М.](https://istina.msu.ru/workers/33080743/), [Слиман Я.А.](https://istina.msu.ru/workers/597864027/%22%20%5Co%20%22%D0%A1%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D0%BD%20%D0%AF%D1%85%D1%8C%D1%8F%20%D0%90%D0%BB%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D1%87%20%28%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B9%D1%82%D0%B8%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%86%D1%83%20%D1%81%D0%BE%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B0%29), [Самойленкова Н.С.](https://istina.msu.ru/workers/362403869/%22%20%5Co%20%22%D0%A1%D0%B0%D0%BC%D0%BE%D0%B9%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%9D%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%B6%D0%B4%D0%B0%20%D0%A1%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B5%D0%B5%D0%B2%D0%BD%D0%B0%20%28%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%B9%D1%82%D0%B8%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%86%D1%83%20%D1%81%D0%BE%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B0%29), [Пронин И.Н.](https://istina.msu.ru/workers/72241783/), Павлова Г.В., Копылов А.М. Использование анти-EGFR аптамерной конструкции GR20hh для регулируемой доставки доксорубицина в клетки глиобластомы пациента // [Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова](https://istina.msu.ru/journals/94905/). 2024. Том 74, № 1, С. 100-108.