

Разработка тройных полиэлектролитных комплексов для невирусной доставки антисмысловых РНК-олигонуклеотидов в терапии спинальной мышечной атрофии

Научный руководитель – Киселев Антон Вячеславович

Палагина Мария Александровна

Студент (магистр)

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,
Санкт-Петербург, Россия

E-mail: m.palagina@mail.ru

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — второе по распространенности аутосомно-рецессивное заболевание с частотой встречаемости 1 на 10000 живорожденных, вызванное мутациями в гене *SMN1*. Заболевание характеризуется прогрессирующей дегенерацией нейронов передних рогов спинного мозга, сопровождающейся прогрессирующей мышечной слабостью. Одним из ключевых методов лечения СМА является коррекция сплайсинга гена *SMN2* с использованием антисмысловых РНК-олигонуклеотидов (АСО), способствующих включению 7 экзона в пре-мРНК *SMN2*. Однако интратекальное введение таких препаратов имеет ограничения. Альтернативой является невирусная доставка АСО, позволяющая перейти к инфузионному введению.

Цель работы — оценка использования тройных полиэлектролитных комплексов АСО с пептидами, богатыми аминокислотами с полярными ионогенными радикалами, для коррекции сплайсинга *SMN2*.

В качестве носителей использовали пептидные системы [1] и отрицательно заряженное пептидное покрытие, модифицированное циклическим пептидом iRGD [2]. Трансфекцию проводили на культуре фибробластов пациентов с СМА II типа. Успешность терапии клеток оценивали по изменению доли полноразмерных транскриптов *FL-SMN* методом полуколичественной флуоресцентной ОТ-ПЦР [3]. Токсичность комплексов оценивали с помощью резазуринового теста.

Установлено статистически значимое увеличение доли FL-SMN после доставки АСО в клеточную модель СМА. Токсичность комплексов не превышала контрольных значений.

Разработанные тройные полиэлектролитные комплексы демонстрируют перспективность для доставки сплайсинг-корректирующих АСО в физиологических условиях.

Источники и литература

- 1) Egorova A. et al. Characterization of iRGD-ligand modified arginine-histidine-rich peptides for nucleic acid therapeutics delivery to $\alpha\beta3$ integrin-expressing cancer cells //Pharmaceuticals. – 2020. – V. 13. – №. 10. – P. 300.
- 2) Egorova A. et al. Serum-Resistant Ternary DNA Polyplexes for Suicide Gene Therapy of Uterine Leiomyoma //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – V. 25. – №. 1. – P. 34.
- 3) Maretina M. et al. Evaluation of mean percentage of full-length smn transcripts as a molecular biomarker of spinal muscular atrophy //Genes. – 2022. – V. 13. – №. 10. – P. 1911.