

Разработка подхода молекулярной терапии нейродегенеративных патологий, обусловленных экспансией полиглутаминового тракта, с применением разветвленных олигонуклеотидов

Антипина Мария Игоревна

Аспирант

Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Химико-биологический институт, Калининград, Россия
E-mail: antipinaria@gmail.com

Патологии, связанные с экспансией полиглутаминового тракта - доминантные генетические заболевания, проявляющиеся прогрессирующей нейродегенерацией, приводящей к физическим и поведенческим нарушениям. Причиной таких заболеваний является синтез aberrantных белков [1]. Подавление экспрессии патологических белков возможно посредством малых интерферирующих РНК (миРНК), способных активировать направленную деградацию мРНК [2-3]. Согласно новым исследованиям, разветвленные олигонуклеотиды (РО) - новое семейство таких соединений, обладающее гораздо большей эффективностью, чем ранее предлагавшиеся варианты [4].

Целью данной работы было тестирование разветвленных олигонуклеотидов миРНК, с целью подавления экспрессии гентингина (НТТ).

На моделях клеточной линии глиобластомы человека было показано, что исследуемые молекулы подавляют экспрессию НТТ после инкубации с клетками в течение 72-х часов. Также РО не оказывали видимого токсического эффекта на клеточную линию по данным теста PrestoBlue. Так как РО содержали флуоресцентную метку, была подтверждена их внутриклеточная локализация с помощью конфокальной микроскопии.

В экспериментах на лабораторных животных было также показано снижения уровня экспрессии целевого гена в разных регионах мозга после однократной билатеральной инъекции РО в латеральные желудочки мозга с помощью от-кПЦР. Кроме того, иммунофлуоресцентный анализ экспрессии Htt в срезах мозга мышей показал снижение экспрессии исследуемого гена у животных, которым были введены активные РО по сравнению с животными, получавшими РО с нетаргетировующей последовательностью.

По результатам исследования было подтверждено длительное снижение экспрессии таргетного гена после введения РО, а также их эффективность как в экспериментах *in vitro* на клеточной линии человека, так и *in vivo* на лабораторных животных. Важно отметить, что разветвленные олигонуклеотиды — это новая технология, имеющая потенциал, не ограниченный заболеваниями с экспансией полиглутаминового тракта, поскольку теоретически возможно подавление экспрессии любого белка.

Источники и литература

- 1) 1. Fan H. C. et al. Polyglutamine (PolyQ) diseases: genetics to treatments //Cell transplantation. – 2014. – Т. 23. – №. 4-5. – С. 441-458.
- 2) 2. Setten R. L., Rossi J. J., Han S. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics //Nature reviews Drug discovery. – 2019. – Т. 18. – №. 6. – С. 421-446.
- 3) 3. Khvorova A., Watts J. K. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility //Nature biotechnology. – 2017. – Т. 35. – №. 3. – С. 238-248
- 4) 4. Alterman J. F. et al. A divalent siRNA chemical scaffold for potent and sustained modulation of gene expression throughout the central nervous system //Nature biotechnology. – 2019. – Т. 37. – №. 8. – С. 884-894.