

Создание ДНК-аптамера Gol1, специфичного к EGFR, для визуализации EGFR+ клеток глиобластомы человека и антипролиферативной терапии

Дзариева Фатима Мухарбековна

Аспирант

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

E-mail: dz.fatima@mail.ru

Мультиформная глиобластома (ГБ) - наиболее распространённое и злокачественное внутричерепное новообразование головного мозга. Высокий уровень устойчивости к терапии и злокачественности ГБ имеет положительную ассоциацию с мутантной изоформой рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) - EGFR^{vIII} [1,2]. При этом благодаря тому, что EGFR^{vIII} специфически экспрессируется в опухолевых клетках, он является отличной мишенью для терапии ГБ. В 2014 году были опубликованы данные о ДНК-аптамере U2, обладающем высокой аффинностью к EGFR^{vIII} [3]. Позже были опубликованы данные о терапевтической эффективности аптамера U2 [4].

В рамках данной работы мы создали укороченную модифицированную форму аптамера U2, которая получила название - Gol1. Благодаря сохранению активного центра, аптамер Gol1 также обладает высокой специфичностью к EGFR^{vIII}.

Для исследований была отобрана культура ГБ человека - G01, которая относится к Grade IV и фенотипу IDH-, что имеет положительную ассоциацию со степенью злокачественности и агрессивности клеток опухоли. В результате трансфекции были получены G01-EGFR^{vIII} клетки, которые при дальнейшем апто- и иммуноцитохимическом окрашивании продемонстрировали более высокую конкурентоспособность связывания с EGFR^{vIII} аптамера Gol1 по сравнению с U2 и моноклональными антителами к EGFR^{vIII}.

Параллельно была проведена оценка антипролиферативных свойств аптамеров U2 и Gol1 на клетках культуры G01 при использовании MTS-теста и клеточного анализатора в реальном времени xCELLigence. По результатам MTS-теста был продемонстрирован антипролиферативный эффект аптамеров U2 и Gol1 в трех разных концентрациях (5, 10 и 20 мкМ), при этом аптамер Gol1 показывает более выраженный антипролиферативный эффект в меньших концентрациях. Результаты исследования при использовании xCELLigence подтверждают результаты MTS-теста.

Таким образом, в рамках данной работы был представлен аптамер Gol1, специфичный к EGFR^{vIII}. Помимо того, что Gol1 является укороченной модифицированной формой аптамеры U2, что делает его синтез менее затратным, он продемонстрировал себя как более эффективную молекулу для дальнейшей визуализации и терапии ГБ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-809, вн. номер 13.1902.21.0030).

Источники и литература

- 1) 1.Okamoto I. et al. Expression of constitutively activated EGFRvIII in non-small cell lung cancer // Cancer Sci. 2003. Vol. 94, № 1. P. 50–56.
- 2) 2.Rude Voldborg B. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials // Ann. Oncol. 1997. Vol. 8, № 12. P. 1197–1206.
- 3) 3.Wu X. et al. Cell-SELEX Aptamer for Highly Specific Radionuclide Molecular Imaging of Glioblastoma In Vivo // PLoS One / ed. Debinski W. 2014. Vol. 9, № 3. P. e90752.

- 4) 4.Zhang X. et al. Effects of Aptamer to U87-EGFRvIII Cells on the Proliferation, Radiosensitivity, and Radiotherapy of Glioblastoma Cells // Mol. Ther. - Nucleic Acids. 2018. Vol. 10. P. 438–449.