**Применение аптамеров к EGFR для таргетной доставки доксорубицина в клетки глиобластомы**

***Иванов Б. М.,1 Антипова О.М.,1 Самойленкова Н.С.,2 Павлова Г.В.,2,3 Копылов А.М.1***

*Студент, 3 курс специалитета*

*1 Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*2 Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия*

*3 Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва, Россия*

*E-mail:* [*ivanovb661@yandex.ru*](mailto:ivanovb661@yandex.ru)

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – основной молекулярный маркер глиобластомы (ГБ), злокачественной опухоли головного мозга [1]. Доксорубицин (ДОКС) применяют для химиотерапии, он связывается с двухцепочечной ДНК (дцДНК), блокирует топоизомеразу II и препятствует репарации ДНК, что приводит к гибели клеток. Действие ДОКСа не специфично, он проявляет высокую токсичность для здоровых клеток. Возможным решением этой проблемы является нацеливание ДОКСа на клетки ГБ с помощью таргетирующего агента, например аптамера. Аптамеры – олигонуклеотиды, которые с высокой эффективностью и специфичностью узнают мишень. В настоящей работе использовали ДНК аптамер к EGFR GR20 [2].

Аптамер с дополнительной нуклеотидной последовательностью гибридизовали с комплементом (GR20hh), получившийся двуцепочечный “хвост” аптамера использовали для нековалентного связывания ДОКСа. Эффективность интеркаляции ДОКСа в GR20hh определяли с помощью флуоресцентного титрования.

Цитотоксичность по отношению к клеткам фибробластов и к опухолевым клеткам ГБ пациентов оценивали с помощью клеточного анализатора xCelligence (Рис. 1).



Рис. 1. **A** Изменение клеточного индекса после добавления свободного ДОКСа, связанного ДОКСа и ДОКСа в остаточной концентрации; **B** Первая производная клеточного индекса

Аптамер с “хвостом” эффективно связывает ДОКС. Показано, что доставка ДОКСа к опухолевым клеткам в составе нековалентного комплекса аптамера GR20h эффективна. Наблюдаемый эффект на клетках обусловлен интеркалированным в GR20hh ДОКСом, а не остаточным свободным ДОКСом.

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

**Литература**

1. Yang K., Wu Z., Zhang H., Zhang N., Wu W., Wang Z., Dai Z., Zhang X., Zhang L., Peng Y. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches // Molecular Cancer. 2022. Vol. 21. № 1. P. 1-32.

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 therapeutics. 2020. Vol. 30. № 3. P. 175-187.