**Аптамерные конструкции к EGFR для доставки доксорубицина в клетки**

***Иванов Б. М.1, Антипова О.М.1, Самойленкова Н. С.2, Дзариева Ф.М2., Павлова Г.В.2,3, Копылов А.М.1, 3***

*Студент, 4 курс специалитета*

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

*2Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва, Россия*

*3Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко*

*E-mail:* *ivanovb661@yandex.ru*

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) – значимый молекулярный маркер глиобластомы (ГБ), злокачественной опухоли головного мозга [1]. EGFR может быть использован в качестве мишени для доставки к клеткам ГБ доксорубицина (ДОКСа) –противоопухолевого препарата антрациклинового ряда, который способен интеркалировать в двуцепочечную ДНК. В настоящей работе в качестве направляющих частей конструкции использовались ДНК-аптамеры к EGFR: GR20 [2] и Gol1. Доставку ДОКСа осуществляли в составе аптамеров GR20 и Gol1, а также в составе нековалентного комплекса с аптамером, образованного ДОКСом, интеркалированным в двойную спираль дополнительного двутяжевого фрагмента (hh) аптамера. Аптамерные конструкции получили название GR20hh и Gol1hh соответственно.

Доставку ДОКСа осуществляли в составе аптамерных конструкций Gr20hh и Gol1hh, а также в составе неаптамерного ДНК-дуплекса hh. Эффективность интеркаляции ДОКСа в аптамер или конструкцию аптамера с дополнительным участком нуклеотидной последовательности, гибридизованным с комплементом, определяли с помощью флуориметрического титрования. Дополнительный двуцепочечный фрагмент аптамерных конструкций обеспечивал более прочное связывание ДОКСа. Цитотоксичность комплексов по отношению к клеткам оценивали с помощью метода xCelligence. Исследования проводили на модельных клетках MCF7 и A431 с низкой и высокой представленностью EGFR соответственно, на клетках культуры дермальных фибробластов DF1 с высокой представленностью рецептора, а также на клетках перевиваемой культуры ГБ пациента Sus с низкой представленностью EGFR.

Аптамеры и аптамерные конструкции эффективно связывают ДОКС, при этом он сохраняет свои токсические свойства. Действие комплекса аптамер-ДОКС на модельные клетки соответствует гипотезе о рецептор-опосредованной направленной доставке: для клеток A431 наблюдается повышенная, относительно свободного ДОКСа, скорость токсического действия комплекса с аптамером, а для клеток MCF7 – совпадает с действием чистого ДОКСа. Дуплекс hh+ДОКС оказывает замедленное действие на клетки независимо от представленности рецептора. Показано, что эффективность интеркаляции ДОКСа пропорциональна эффекту замедления токсического действия на клетки.

*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.