УДК 616-08-039.73

АПТАМЕРЫ В МЕДИЦИНЕ

Ваганов Анатолий Анатольевич

аспирант кафедры педиатрии ИПО

Рубцова Светлана Олеговна

ординатор кафедры педиатрии ИПО

ФГБОУ ВО КрасГМУ

им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Богатырева Анна Витальевна

ординатор

ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

Научный руководитель: **Таранушенко Татьяна Евгеньевна**

д.м.н. профессор, зав.кафедрой педиатрии ИПО

ФГБОУ ВО КрасГМУ

им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Аннотация: в данной работе приведен литературный обзор о современном состоянии проблемы разработки и применения аптамеров в мировой медицинской науке и клинической практике с диагностической целью и в качестве терапии при различных нозологиях.

Ключевые слова: аптамер, диагностика, лечение, ПЦР, онкология, сахарный диабет, гемостаз.

APTAMERS IN MEDICINE

Vaganov Anatolii Anatolevich

Rubtsova Svetlana Olegovna

Bogatyreva Anna Vitalievna

Scientific supervisor: **Tatyana Taranushenko Evgen'evna**

Abstract: this paper presents a literary review of the current state of the problem of the development and application of aptamers in world medical science and clinical practice for diagnostic purposes and as a therapy for various nosologies.

Key words: aptamer, diagnosis, treatment, PCR, oncology, diabetes, hemostasis

Аптамеры - одноцепочечные олигонуклеотиды ДНК или РНК, которые могут связываться с различными мишенями: от различных ионов и небольших органических соединений до крупных белков и живых клеток [1, с. 22; 2, с. 80; 3 с. 2142]. Обладая специфической и стабильной трехмерной формой как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, аптамеры способны распознавать свои мишени с высокой аффинностью связывания и селективностью, поэтому их называют «химическими антителами» [4, с. 2].

Аптамеры выбираются из больших библиотек случайных олигонуклеотидов, которые могут содержать до 10^{15} уникальных последовательностей. Процесс отбора аптамеров, получивший название «Систематическая эволюция лигандов путем экспоненциального обогащения» (SELEX), был впервые разработан в 1990 году.

Технология SELEX — это процесс, который начинается с создания рандомизированной библиотеки олигонуклеотидов, инкубируемых с целевой молекулой, с последующим отбором по аффинности и этапы ПЦР-амплификации для выявления и накопления последовательностей с самым высоким сродством.

Применение аптамеров показало, что антитела не являются единственными объектами, которые могут быть разработаны для связывания с мишенями с высокой аффинностью и специфичностью. Аптамеры обладают преимуществами в сравнении с антителами [5, с. 4016; 6, с. 129]:

- могут быть получены с использованием бесклеточного химического синтеза и, следовательно, менее дороги в производстве в масштабе;
- простота выполнения контролируемой модификации;
- высокая гибкость структуры;
- минимально иммуногенны;
- небольшой размер молекулы.

В связи с этим на данный момент имеются методы для открытия и создания новых кандидатов-мишеней для медицинских исследований (фундаментальные исследования, диагностика и терапия).

Пегаптаниб - первый терапевтический аптамер, одобренный FDA США в 2004 году в качестве антиангиогенного препарата для лечения неоваскулярной возрастной дегенерации желтого пятна. Данный препарат представляет собой

пегилированный аптамер РНК из 27 нуклеотидов, который специфически связывается с преобладающей изоформой фактора роста эндотелия сосудов, блокирует его взаимодействие с родственным рецептором и в конечном итоге останавливает рост внутриглазных кровеносных сосудов.

Аптамер AS1411 представляет собой богатый гуанином олигонуклеотид из 26 оснований с немодифицированным (фосфодиэфирным) остовом ДНК. Данная молекула прошла клиническую оценку в отношении острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), почечно-клеточной карциномы и запущенных солидных опухолей и показал многообещающие результаты, не вызывая серьезных побочных эффектов, но исследование на данный момент не принесло значимых клинических результатов [5, с. 4019].

NOX-E36 представляет собой пегилированный аптамер РНК, который имеет длину 40 нуклеотидов и связывается с высоким сродством с человеческим хемокином CCL2, также называемым MCP-1. CCL2 / MCP-1 - один из ключевых хемокинов, который играет решающую роль в инфильтрации и позиционировании моноцитов. Сверхэкспрессия CCL2 и его рецептора CCR2 связана с множеством воспалительных заболеваний, что делает CCL2 интересной терапевтической мишенью [5, с. 4020]. Сильному связыванию NOX-E36 с CCL2 способствует медленная скорость, что приводит к высокой стабильности комплекса, что делает блокирование функции CCL2 еще более эффективным. NOX-E36 успешно завершил клиническое исследование фазы второй фазы у пациентов с диабетом 2 типа.

ARC1779 представляет собой 49-нуклеотидный аптамер, который конъюгирован с фрагментом полиэтиленгликоля массой 20 кДа и специфически связывается с доменом A1 фактора фон Виллебранда (ФВ) [7, с. 739]. ФВ — это гликопротеин, который играет ключевую роль в адгезии тромбоцитов, активации и стимулировании тромбоза [8, с. 42].

Связываясь с активированным ФВ, аптамер ARC1779 предотвращает взаимодействие A1-домена ФВ с рецептором GPIb тромбоцитов и блокирует путь активации, опосредованный ФВ, что приводит к потенциальному ингибированию активации тромбоцитов и патологическому тромбозу [5, с. 4021]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование проходило без явных побочных эффектов, и препарат демонстрировал зависимость от дозы и концентрации ингибирования активности ФВ и функции тромбоцитов, но дальнейшее изучение было остановлено по инициативе спонсора по финансовым соображениям [7, с. 739].

На данный момент ведутся работы и разрабатываются новые мишени для применения аптамеров с диагностической и терапевтической целями.

Список литературы

1. Nakamura Y. Aptamers as therapeutic middle molecules //Biochimie. – 2018. – Т. 145. – С. 22-33.
2. Morita Y. et al. Aptamer therapeutics in cancer: Current and future // Cancers. – 2018. – Т. 10. – №. 3. – С. 80.
3. Zhuo Z. et al. Recent advances in SELEX technology and aptamer applications in biomedicine //International journal of molecular sciences. – 2017. – Т. 18. – №. 10. – С. 2142.
4. Kalra P., Dhiman A., Cho W.C., Bruno J.G., Sharma T.K. Simple methods and rational design for enhancing aptamer sensitivity and specificity. Front Mol Biosci. 2018; 5: 1-16
5. Kaur H. et al. Aptamers in the therapeutics and diagnostics pipelines // Theranostics. – 2018. – Т. 8. – №. 15. – С. 4016-4032.
6. Rozenblum G. T. et al. Aptamers: current challenges and future prospects // Expert opinion on drug discovery. – 2016. – Т. 11. – №. 2. – С. 127-135.
7. Галстян Г. М. и др. Лечение приобретенной тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры //Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 6. – С. 736-745.
8. Бакунович А. В., Буланова К. Я., Лобанок Л. М. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов //Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – №. 4. – С. 40-51.

© А.А. Ваганов, С.О. Рубцова, А.В. Богатырева, 2021