

Аптамеры к белкам, ассоциированным с воспалением – перспективы применения для биомедицины

Воробьева М.А.

Институт химической биологии и медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

maria@vorobjeva.ru

Ключевые слова: олигонуклеотидные аптамеры; воспаление; цитокины; тест-системы; ингибирование активности

Мотивация и цель: Олигонуклеотидные аптамеры способны специфично и с высоким сродством связывать заданные молекулы-мишени. В настоящее время аптамеры рассматривают в качестве функциональных аналогов моноклональных антител, при этом по своей природе они являются нуклеиновыми кислотами и поэтому обладают собственными уникальными преимуществами. Наиболее существенные из них – возможность селекции аптамеров «в пробирке», масштабируемый и воспроизводимый химический синтез, точная информация о нуклеотидной последовательности и структуре, стабильность при хранении и транспортировке, возможность введения широкого спектра химических модификаций. Использование аптамеров позволяет существенно расширить набор инструментов для решения фундаментальных и прикладных задач, связанных с молекулярным узнаванием. В частности, очень перспективным, но пока относительно мало разработанным направлением в этой области является создание новых способов диагностики и терапии иммуновоспалительных заболеваний. Распространенность и хронический характер этих патологий, важность их ранней, в том числе доклинической диагностики, обуславливают потребность в доступных тест-системах, пригодных для длительного мониторинга биомаркеров. Аптамеры могут быть использованы в качестве узнающих элементов для таких тест-систем. С другой стороны, аптамеры, способные к таргетному ингибированию белков-участников воспалительных каскадов, представляют интерес как потенциальные терапевтические средства.

Методы и алгоритмы: Наши исследования направлены на создание нового комплексного подхода к диагностике и терапии анкилозирующего спондилита с использованием ДНК- и РНК-аптамеров, направленных на важные для его патогенеза белки: провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли α и интерлейкин-17A, а также ингибитор Wnt-пути белок Dickkopf-1. В рамках этой работы были получены серии аптамеров к выбранным биомаркерам и исследован их потенциал в качестве компонентов колориметрических тест-систем для количественной детекции белков-мишеней. Исследована также возможность использования данных аптамеров и их модифицированных производных для подавления функциональной активности белков-мишеней на моделях хронического и острого воспаления.

Результаты: Получены новые аптамеры к белкам, ассоциированным с воспалением. Созданы колориметрические системы на основе аптамеров к растворимым белкам ФНО α , DKK-1, IL-17A, показана их работоспособность. Показано, что аптамеры к IL-17A и ФНО α способны ингибировать активность белков-мишеней в системах *in vitro* и *in vivo*.

Выводы: Полученные аптамеры являются перспективной основой для создания новых средств диагностики и терапии воспалительных заболеваний.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ и правительства НСО № 22-15-20050 и государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121031300042-1.

Aptamers to inflammation-associated proteins and their prospects for biomedical applications

Vorobyeva M.A.

*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russia
maria@vorobjeva.ru*

Key words: oligonucleotide aptamers, inflammation, cytokines, test systems, inhibition of activity

Motivation and Aim: Oligonucleotide aptamers are capable of binding given target molecules specifically and with high affinity. Currently, aptamers are considered as functional analogues of monoclonal antibodies, while by their nature they are nucleic acids and therefore have their own unique advantages. The most significant of them are the possibility of selection on a lab bench, scalable and reproducible chemical synthesis, precise information about the nucleotide sequence and structure, stability during storage and transportation, and the possibility of introducing a wide range of chemical modifications. The use of aptamers significantly expands the set of tools for solving fundamental and applied issues related to molecular recognition. In particular, a very promising, but so far relatively poor developed direction in this area is the creation of new means for diagnosing and treating immunoinflammatory diseases. The prevalence and chronic nature of these pathologies, as well as the importance of their early, especially preclinical diagnosis, determine the need for easy handling test systems suitable for long-term monitoring of biomarkers. Aptamers can suit as recognition elements for such test systems. Otherwise, aptamers capable of targeted inhibition of proteins involved in inflammatory cascades are of interest as potential therapeutic agents.

Methods and Algorithms: Our research develops a new complex approach to the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis using DNA and RNA aptamers targeting proteins important for its pathogenesis: pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor α and interleukin-17A, and a Wnt pathway inhibitor Dickkopf-1. We obtained a series of aptamers for selected biomarkers and investigated their potential as components of colorimetric test systems for the quantitative detection of target proteins. The possibility of using these aptamers and their modified derivatives to suppress the functional activity of target proteins in models of chronic and acute inflammation was also studied.

Results: New aptamers have been generated for proteins associated with inflammation. Colorimetric systems based on aptamers for the soluble proteins TNF α , DKK-1, IL-17A have been created, and their workability has been proved. Aptamers to IL-17A and TNF α demonstrated their potential of inhibiting the activity of target proteins *in vitro* and *in vivo*.

Conclusion: The obtained aptamers represent a promising basis for the development of new diagnostic and therapeutic tools for inflammatory diseases.

Funding: The study was fulfilled with the financial support of the Russian Science Foundation and the Government of the Novosibirsk Region No. 22-15-20050 and the Russian state-funded project for ICBFM SB RAS (grant No. 121031300042-1).