

УДК 577.218:616.006.04

МикроРНК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ**В.В. Власов, М.А. Зенкова***Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

МикроРНК (миРНК) представляют собой большой класс некодирующих РНК длиной около 22 нуклеотидов, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне путем деградации или блокирования трансляции мРНК-мишеней. С открытием уникальной роли миРНК в регуляции фундаментальных физиологических процессов, включая все стадии прогрессирования опухоли, возник интерес к использованию этих молекул в качестве потенциальных мишеней для ген-направленной терапии. В последние годы было разработано несколько стратегий для ингибирования онкогенных миРНК, включая подавление зрелых онко-миРНК с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, миРНК-спонжей и др. Используемые подходы позволяют снижать уровни онкогенных миРНК в опухолевых клетках, восстанавливать их нормальную пролиферацию и чувствительности к апоптотическим сигналам. В данной работе нами были получены модифицированные производные олигонуклеотидов, адресованных к миРНК, и миРНКазы, искусственные рибонуклеазы, которые представляют собой конъюгаты олигонуклеотидов, комплементарных миРНК, и каталитических конструкций. Для изучения и сравнения ингибирующего потенциала олигонуклеотидов и их производных в качестве мишеней были выбраны проонкогенные миРНК miR-21, miR-17 и miR-155. Было показано, что модифицированные олигонуклеотиды обеспечивали эффективное и продолжительное снижение уровня миРНК-мишеней в клетках меланомы B16 мыши. Разработанные миРНКазы эффективно расщепляли миРНК *in vitro*, не препятствовали расщеплению миРНК РНКазой H, и, более того, в присутствии РНКазы H наблюдалось 10-кратное увеличение скорости расщепления миРНК под действием миРНКазы. В опухолевых клетках миРНКазы значительно снижали уровень miR-17 и miR-21 не меняя уровни других миРНК. *In vitro* снижение экспрессии miR-21 или miR-17 приводило к подавлению миграционной активности клеток и снижению скорости их деления, а *in vivo* – к значительному торможению роста опухоли. Таким образом, миРНКазы обеспечивая двойную атаку на молекулы микроРНК значительно эффективнее подавляют их экспрессию по сравнению с антисмысловыми олигонуклеотидами.

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджета РФ, тема VI.62.1.3.0309-2016-0005, и гранта РНФ 14-44-00068.

Ключевые слова: микроРНК, антисмысловые олигонуклеотиды, модификация, олигонуклеотид-пептидные конъюгаты, опухолевый рост, miR-21, miR-17, miR-155, искусственные рибонуклеазы.

Литература

1. Dalmay T., Edwards D.R. MicroRNAs and the hallmarks of cancer. *Oncogene*. 2006. 25, 6170–6175.
2. Patutina O.A., Bichenkova E.V., Miroshnichenko S.K., Mironova N.L., Trivoluzzi L.T., Burusco K.K., Bryce R.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. miRNases: Novel peptide-oligonucleotide bioconjugates that silence miR-21 in lymphosarcoma cells. *Biomaterials*. 2017. 122, 163-178. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.018.
3. Patutina O.A., Bazhenov M.A., Miroshnichenko S.K., Mironova N.L., Pyshnyi D.V., Vlassov V.V., and Zenkova M.A. Peptide-oligonucleotide conjugates exhibiting pyrimidine-X cleavage specificity efficiently silence miRNA target acting synergistically with RNase H. *Scientific Reports*. 9 October 2018. 0.1038/s41598-018-33331-z.