НАНОТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В КЛЕТКИ

*Харьковский национальный медицинский университет*

*Безега Е.В., Осокин А.Э., Човпан А.А.*

Актуальность. Ключевой проблемой, от которой зависит успешное развитие нанотехнологий, является создание эффективных нанотранспортных систем доставки лекарственных препаратов в клетки. Решение этой задачи позволит увеличить продолжительность действия лекарств, минимизировать побочные эффекты и, как следствие, повысить эффективность терапевтического лечения и способствовать развитию экологически чистых процессов. Уникальные особенности нуклеиновых кислот (НК), такие как способность к самоорганизации, самовоспроизведению, молекулярному узнаванию мишени и возможность интеграции в клеточный геном, лежат в основе генной терапии. Со времени первых работ по генной терапии создание способов и систем доставки экзогенного генетического материала в определенные органы, ткани или клетки было и остается основной проблемой, от решения которой зависит успешное применение методов генной терапии [1, 2]. Основная цель исследований в этой области – это разработка векторов, т.е. адресных систем доставки генов в локальные участки тканей и в определенные типы клеток, обеспечивающих высокий уровень экспрессии терапевтических генов в организме.

Наиболее эффективными средствами для доставки генетических конструкций в клетки до настоящего времениявляются векторы на основе вирусов[3–5]. Для создания генно-терапевтических векторов наиболее перспективны ретро-вирусы – РНК-геномные вирусы, которые легко интегрируют в геном клетки-хозяина, тем самым обеспечивая долговременную экспрессию необходимого гена. В отличие от ретровирусных векторов аденовирусные векторы, сконструированные на базе ДНК-содержащих вирусов позвоночных, могут переносить достаточно длинные гены (кодирующая емкость трансгенов до 37 000 пар оснований). Также, в настоящее время разрабатываются векторные системы и на основе вируса простого герпеса [6]. Уникальной особенностью этого вируса является его выраженная тропность к клеткам нервной системы, что делает вирус простого герпеса перспективным вектором для лечения опухолей мозга, болезни Паркинсона и многих других [7].

Альтернативой вирусным векторам являются невирусные системы доставки, которые включают введение генетических конструкций в состав липосом [8] или упакованных с помощью олигопептидов молекулярных конъюгатов, модифицированных хитозанов, гликокатионных липидов, углеводных векторов. Эти носители в значительной мере лишены недостатков, присущих вирусным векторам, однако способность к трансформации у большинства из них ниже, чем у вирусных векторов. В качестве векторов для доставки терапевтических препаратов к опухолевым клеткам используются некоторые гормоны, онкофетальные белки, в частности альфа-фетопротеин, и факторы роста, рецепторы которых представляют собой опухолеспецифические белки, находящиеся в основном на поверхности раковых клеток. Полимерные наноматериалы обладают рядом преимуществ, определяющих эффективность их применения в технологиях доставки, – биосовместимостью, способностью к биодеградации, функциональной совместимостью. Типичными соединениями, которые представляют основу для создания полимерных наночастиц, являются полиэтиленимин, полиамидоамин, полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль, поликапролактон и другие, а также их различные сополимеры. Контролируемые размеры и свойства поверхности, а также стабильность дендримеров делают их весьма перспективными для использования в качестве средств доставки нуклеиновых кислот в клетки. Углеродные нанотрубки обладают повышенным сродством к липидным структурам. Они также способны образовывать стабильные комплексы с пептидами и нуклеиновыми кислотами и инкапсулировать эти молекулы. Это определяет их применение в области создания эффективных систем доставки вакцин и генетического материала. Наночастицы золота, наносферы, наностержни, сформированные молекулами золота и никеля, наночастицы железа, обладающие магнитными свойствами, и другие наноструктуры, содержащие металлы, в настоящее время эффективно используются для доставки олигонуклеотидов и нуклеиновых кислот в клетки [9–10]. Основным недостатком нуклеиновых кислот как биомедицинских препаратов является их деградация в клетке под действием клеточных нуклеаз. Для защиты от нуклеазной деградации были сконструированы многослойные наночастицы фосфат кальция/ДНК, в которых ДНК находится как внутри частицы, сформированной из нескольких слоев фосфата кальция, так и на ее. Неорганические наночастицы имеют ряд преимуществ по сравнению с органическими. Они не подвергаются действию микробов, могут быть легко приготовлены, могут храниться длительное время без потери трансфицирующей активности, многие из них обладают хорошей способностью к биодеградации, имеют низкую токсичность и являются биологически совместимыми с тканями организма.

Исследования возможностей адресной доставки терапевтических и диагностических препаратов, включая нуклеиновые кислоты, в отдельные клетки, органы и ткани организма находятся на переднем крае науки, и внедрение нанотехнологий в медицинский сектор сможет существенно повысить качество медицинских услуг. Использование нанотранспортных систем позволит доставлять эти препараты в определенную точку-мишень организма, обеспечить их аккумуляцию, эффективную защиту от деградации и высвобождение в определенное время в необходимых дозах, тем самым пролонгируя их действие и обеспечивая более надежное и контролируемое лечение заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson W.F. // Human gene therapy. Science. 1992. V. 256. № 5058. P. 808–813.

2. Жданов Р.И., Семенова Н.В., Арчаков А.И. // Реальности и надежды

современной генотерапии. Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46. № 3.

С. 197–206.

3. Walther W., Stein U. // Viral vectors for gene transfer: a review of their use in the

treatment of human diseases. Drugs. 2000. V. 60. № 2. Р. 249–271.

4. Mah C., Byrne B.J., Flotte T.R. // Virus-based gene delivery systems. Clin.

Pharmacokinet. 2002. V. 41. № 12. Р. 901–911.

5. Mancheño-Corvo P., Martín-Duque P. // Viral gene therapy. Clin. Transl.

Oncol. 2006. V. 8. № 12. Р. 858–867.

6. Marconi P., Argnani R., Berto E., Epstein A.L., Manservigi R. // HSV as a

vector in vaccine development and gene therapy. Hum Vaccin. 2008. V. 4. № 2.

Р. 91–105.

7. Yeomans D.C., Wilson S.P. // Herpes virus-based recombinant herpes vectors:

gene therapy for pain and molecular tool for pain science. Gene Ther. 2009. V. 16,

P. 502–508.

8. Kaneda Y., Morishita R., Dzau V.J. // Prevention of restenosis by gene therapy.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 1997. V. 811. № 15. Р. 299–308.

9. Rosi N.L., Giljohann D.A., Thaxton C.S., Lytton-Jean A.K., Han M.S.,

Mirkin C.A. // Oligonucleotide-modified gold nanoparticles for intracellular

gene regulation. Science. 2006. V. 312. № 5776. P. 1027–1030.

10. Giljohann D.A., Seferos D.S., Patel P.C., Millstone J.E., Rosi N.L., Mirkin

C.A. // Oligonucleotide loading determines cellular uptake of DNA-modified

gold nanoparticles. Nano Lett. 2007. V. 7. № 12. P. 3818–3821.