

ЗАСТОСУВАННЯ РНК-ІНТЕРФЕРЕНЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Країло О. О., Прозор А. В., Голембіовська О. І.
КПІ ім. Ігоря Сікорського, krailo-bf11@iit.kpi.ua
prozor-bf11@iit.kpi.ua

Вступ. РНК-інтерференція (RNAi) полягає в посттранскрипційному механізмі пригнічення генів, який запускається дволанцюговою РНК (dsRNA). Після відкриття цього явища у 1998 році вчені почали шукати йому застосування в медицині. Властивості малих інтерферуючих РНК (siRNA) значно допомагають у вивченні функціональної геноміки, дослідженні мішеней для ліків і навіть лікуванні захворювань людини. Методи РНК-інтерференції надають декілька основних переваг для пригнічення експресії генів. Останні дослідження показують, що технологія РНК-інтерференції є перспективною для лікування різних захворювань, адже здатність вибірково антагонізувати або усувати функцію окремих білків може мати дуже широке застосування. Отже, можна припустити, що дані методи можуть знайти своє застосування і в неврології. Тому, дана робота має за мету проаналізувати роботи вчених з використанням РНК-інтерференції для дослідження та лікування неврологічних захворювань, зокрема нейродегенеративних.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд літератури з обраного питання.

Результати та обговорення. Хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Гентінгтона та бічний аміотрофічний склероз є прикладами відносно поширених нейродегенеративних розладів. Кожен з цих розладів характеризується дисфункцією та загибеллю певних популяцій нейронів. За це відповідають визначені генетичні мутації. Дослідження пацієнтів, моделей тварин і клітинних культур кожної хвороби, виявили спільні біохімічні каскади, які призводять до смерті нейронів. Тому є дві різні стратегії профілактичного та терапевтичного втручання при нейродегенеративних розладах. Однією із стратегій терапії є блокування специфічних для хвороби реакцій, які ініціюють нейродегенеративний процес, тоді як друга стратегія націлена на реакції, що відбуваються в подальшому нейродегенеративному каскаді [1].

На сьогоднішній день, немає ідеальних терапевтичних підходів до лікування хвороби Альцгеймера. Сучасні препарати полегшують симптоми, але не виявляють глибокого впливу на хворобу. RNAi може бути цінним дослідницьким інструментом, який допомагає зрозуміти цю хворобу та є ефективним методом для клінічного застосування. Ключовою подією в патогенезі хвороби Альцгеймера є порушення протеолітичної обробки амілоїду та два ензими β -, та γ -секретази, які відповідають за розщеплення білка-попередника амілоїду для генерації нейротоксичного амілоїдного пептиду. Це і є мішенню для розробки ліків. Нещодавно, для ідентифікації використовували

RNAi та додаткові білки, такі як APH-1, які є критичними для виробництва амілоїдного пептиду. Дослідження показали, що культивовані нейрони можуть бути ефективно трансфіковані siRNAs і, що цільові гени ефективно пригнічені [2].

RNAi використовується для націлювання на експресію гена α -синуклеїну [3]. Вважається, що надмірна експресія α -синуклеїну дикого типу надає сприйнятливості до хвороби Паркінсона. Тому зараз вчені працюють над використанням коротких інтерферуючих РНК для націлювання та руйнування гена α -синуклеїну. Було показано, що експресія можлива в експериментальних дослідженнях на тваринах і має потенціал для розробки терапевтичних засобів для лікування хвороби Паркінсона. Інший підхід полягає в перенесенні *in vivo* генів, що кодують β -синуклеїн, неамілоїдогенний гомолог α -синуклеїну, який зв'язується з α -синуклеїном, зменшуючи його агрегацію та накопичення в синаптичній мембрані. Це може бути альтернативним підходом генної терапії для лікування хвороби Паркінсона [4].

РНК-інтерференцію також використовують для терапії хвороби Гантінгтона. Даний метод заснований на блокуванні експресії мутантного гена Гантінгтона. Було показано, що коротка шпилькова РНК, націлена на екзон 1 гена Гантінгтона ефективно інгібує експресію ХГ в нейронних і ненеурональних клітинних лініях [4]. Ці відкриття підтверджують подальший розвиток цієї техніки на моделях тварин.

Важливою також є робота Каплен та її колег [5], які показали, що RNAi можна використовувати для націлювання на патогенний процес у спадкових нейродегенеративних розладах, спричинених експансіями поліглютаміну. Вони синтезували дві siRNA, які націлювались на дві різні області клітинної ізоформи пріонного білка (PrPC) та показали, що обидві siRNA значно зменшили кількість PrPC у клітинах порівняно з макетом трансфікованих контрольних клітин. Таким чином, було показано що, принаймні в культурі клітин, за допомогою RNAi можливо вибірково заглушити транскрипції, які пов'язані з важливою групою генетичних захворювань.

У своїй роботі [6] вчені стверджують, що за рахунок біології нейронних клітин існує багато можливостей для застосувань РНК-інтерференції. Останні дані свідчать про те, що нейродегенеративні каскади які виникають при різних нейродегенеративних розладах, можуть спочатку активуватись в синапсах. Відповідно, вчені працюють над фармакологічними засобами і антисмисловим лікуванням, що захищають синапси в моделях клітинної культури нейродегенеративних розладів. Зазначається, що технологія RNAi може бути ідеальним підходом до націлювання на синаптичні білки, залучені в патогенез таких нейродегенеративних розладів [7].

Висновки. Технологія РНК-інтерференції є корисним методом для розробки високоякісних специфічних терапевтичних засобів для пригнічення генів на основі dsRNA. Відкриття цільових ліків починається з ідентифікації цільових генів та їхніх відповідних білкових продуктів. RNAi є важливим методом для аналізу функції генів та ідентифікації нових лікарських мішеней, які використовують dsRNA для знищення або пригнічення певних генів. У розглянутих роботах було чітко продемонстровано ефективність RNAi *in vivo* на тваринних моделях хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Гантінгтона та інших, для зменшення патологічних молекул в нейронах. siRNA має потенціал стати великим класом терапевтичних препаратів для високоселективного та сильнодіючого інгібування молекул-мішеней. Застосування РНК-інтерференції дає можливість підтримувати баланс між експресією генів та функціонуванням нервової системи. На сьогодні, дослідження зосереджені на пошуку конкретних генів, які можуть бути підвищені або понижені з метою лікування певних неврологічних захворювань. На даний момент існують певні обмеження в застосуванні РНК-інтерференції, такі як проблеми з доставкою генетичних матеріалів до клітин і можливість негативного впливу на інші гени. Проте, застосування РНК-інтерференції в неврології має великий потенціал і може стати одним із ключових методів лікування цих захворювань у майбутньому. Далі наукові дослідження повинні бути спрямовані на подолання технічних обмежень і визначення оптимальних умов для застосування РНК-інтерференції в клінічних умовах.

Список використаної літератури:

1. Inflammation in neurodegenerative diseases / Sandra Amor, Fabiola Puentes, David Baker, Paul Van Der Valk. // *immunology*. – 2010. – С. 154–169.
2. Advances with RNA interference in Alzheimer's disease research / Shun Chen, Xuemei Ge, Yinghui Chen та ін.]. // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2022. – С. 117–125.
3. Kewal K. Jain. Applications of Biotechnology in Neurology / Kewal K. Jain. – Basel, Switzerland: Jain PharmaBiotech, 2013. – 666 с.
4. Chin-Wei Huang. The borderland between epilepsy and movement disorders / Chin-Wei Huang, Wen-Juh Hwang. // *Acta neurologica Taiwanica*. – 2009. – С. 42–55.
5. Rescue of polyglutamine-mediated cytotoxicity by double-stranded RNA-mediated RNA interference / Natasha J Caplen, J Paul Taylor, Victoria S Statham та ін.]. // *Human Molecular Genetics*. – 2002. – С. 175–184.
6. OLLIVIER MILHAVET. RNA Interference in Biology and Medicine / OLLIVIER MILHAVET, DEVIN S. GARY, MARK P. MATTSON. // *PHARMACOLOGICAL REVIEWS*. – 2003. – С. 629–648.
7. Dinah W.Y. Sah. herapeutic potential of RNA interference for neurological disorders / Dinah W.Y. Sah. // *Life Sciences*. – 2006. – №79. – С. 1773–1780.