

ЭКЗОГЕННЫЕ РНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

С.В. Оковитый*, Е.Б. Шустов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Экзогенные РНК видонеспецифически изменяют передачу сигналов в тканях, регулируя экспрессию генов, что приводит к фенотипическим изменениям в клетках, а их применение может стать основой для новой тактики регуляторной профилактики и терапии различных заболеваний. Технологии экзогенных РНК являются перспективным подходом к созданию принципиально нового класса лекарственных препаратов или биологически активных добавок (для растительных экзогенных РНК) с широким спектром фармакологической активности и минимальным количеством побочных эффектов.

Ключевые слова: экзогенные РНК

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Оковитый С.В., Шустов Е.Б. Экзогенные РНК как потенциальные фармакологические агенты. *Биомедицина*. 2022;18(3):118–121. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-118-121>

Поступила 05.04.2022

Принята после доработки 11.04.2022

Опубликована 10.09.2022

EXOGENOUS RNAs AS POTENTIAL PHARMACOLOGICAL AGENTS

Sergey V. Okovityi*, Evgeniy B. Shustov

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

Exogenous RNAs alter interspecifically the transmission of signals in organisms by regulating the expression of their genes. This process leads to phenotypic cellular changes, thus representing a possible new tactic for the treatment of various diseases. Exogenous RNAs are a promising approach to the creation of a fundamentally new class of drugs or biologically active additives (for plant exogenous RNAs) with a promising pharmacological activity and minimal side effects.

Keywords: exogenous RNAs

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Okovityi S.V., Shustov E.B. Exogenous RNAs as Potential Pharmacological Agents. *Journal Biomed*. 2022;18(2):118–121. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-118-121>

Submitted 05.04.2022

Revised 11.04.2022

Published 10.09.2022

Введение

В 60-х гг. XX века было установлено, что РНК, выделенные из органов или отдельных клеток животных-доноров, могут индуцировать различные специфические эффекты в органах или клетках животных-реципиентов и направленно изменять фенотипические свойства клеток-мишеней [1, 13].

Среди преимуществ экзогенных РНК, как перспективных фармакотерапевтических агентов, можно отметить следующие [12, 17, 19]:

- возможность использования клеточными механизмами экзогенной матричной (мРНК) в качестве временного носителя генетической информации для синтеза белков;
- возможность экспрессии белка, опосредованной мРНК, при прямом введении *in vivo* (например, в мышцы);
- достижение эффективной экспрессии даже в неделящихся клетках, поскольку для проявления активности мРНК не требуется ядерная фаза;
- введение экзогенной мРНК представляет собой альтернативу ДНК-опосредованному синтезу белка *in vitro* и *in vivo*;
- использование мРНК вместо ДНК, как терапевтического агента, более привлекательно из-за отсутствия риска инсерционного мутагенеза;
- наличие надёжных методов эффективно-го введения РНК в различные клетки с использованием катионных липидов.

Достижения последних лет в технологии мРНК, включая модификацию самой мРНК, наряду с усовершенствованием средств доставки, изменили представления о перспективности и возможности использования мРНК в качестве потенциальных фармакотерапевтических агентов нового класса. Доклиническими исследованиями была продемонстрирована потенциальная возможность мРНК-терапии таких метаболических нарушений, как метилмалоновая ацидемия, острая перемежающаяся порфирия и болезнь Фабри [3, 6, 20].

Способность экзогенных РНК специфически воспроизводить эффекты определённых биологически активных веществ также имеет большое значение для экспериментальной фармакологии, т. к. служит основой для нового подхода к исследованию механизмов действия веществ, активирующих синтез РНК и белка, регулирующих внутриклеточные процессы [2, 18].

Учитывая, что экзогенные мРНК подвергаются быстрой деградации внеклеточными рибонуклеазами, успешность терапии с использованием таких фармакологических агентов в значительной степени зависит от наличия безопасного и эффективного средства доставки. Эффективным способом доставки является заключение мРНК в липидные наночастицы, обеспечивающие необходимый физический защитный барьер для доставки мРНК в клетки-мишени [14, 15].

Перспективы использования экзогенных РНК связаны также с предположением о функциональном значении микроРНК у человека. Такие небольшие некодирующие РНК могут связываться со своей комплементарной мРНК и подавлять эффекты экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Изучение потенциала таргетной терапии, опосредованной микроРНК, посредством межклеточной регуляции, в профилактике и лечении различных заболеваний является актуальным подходом, подтверждённым при таких заболеваниях, как атеросклероз, лимфома, сепсис и т. д. [9, 21].

Особые перспективы имеет использование растительных микроРНК, для которых показана способность проникать через желудочно-кишечный тракт млекопитающих в кровоток, с последующей доставкой к биологическим мишеням, где они регулируют экспрессию генов млекопитающих [11, 16, 22]. Особую ценность имеет свойство микроРНК сохранять свою функциональность и стабильность даже тогда, когда

они перемещаются по желудочно-кишечному тракту. Их стабильность объясняется 2'-О-метилованием на их 3'-терминальном участке [5, 10] и высоким содержанием гуанин-цитозина в их последовательности [23]. Экспериментальные данные показали возможность регуляции экспрессии генов у мышей с помощью перорально вводимой экзогенной РНК, экстрагированной из риса: через 3 ч уровень miR-168a был повышен в сыворотке крови и печени. miR-168a и miR-156a, обнаруженные в рисе, снижали экспрессию в печени белка-адаптера рецептора липопротеинов низкой плотности 1 (LDLRAP1) путём связывания с его мРНК [22]. miR-156a, обнаруженные в листовых зелёных овощах, проникая в сис-

темный кровоток, могут подавлять адгезию моноцитов к эндотелиоцитам, индуцированную провоспалительными цитокинами [4]. Для некоторых микроРНК (например, miR-2911 из жимолости) продемонстрирована не только возможность проникать в кровоток из желудочно-кишечного тракта, но и способность подавлять у инфицированных животных репликацию вируса гриппа А [7, 8, 23].

Таким образом, применение экзогенных РНК является перспективным направлением создания принципиально нового класса лекарственных препаратов с широким спектром фармакологической активности и минимальным количеством побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Белоус А.М., Годин В.П., Панков Е.Я. *Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы*. М.: Медицина; 1974. [Belous A.M., Godin V.P., Pankov E.Ya. *Ekzogennye nukleinoverye kisloty i vosstanovitel'nye protsessy* [Exogenous nucleic acids and reduction processes]. Moscow: Medicina Publ.; 1974. (In Russian)].
2. Оковитый С.В. *Протеинсинтетические и иммунные механизмы защитно-репаративных эффектов гепатотропных средств*. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 1995. [Proteinsinteticheskie i immunnye mekhanizmy zashchitno-reparativnykh effektivov gepatotroponykh sredstv [Protein synthesis and immune mechanisms of protective and reparative effects of hepatotropic agents]. Abstract of the thesis of Cand. Sci. (Med.). SPb.; 1995. (In Russian)].
3. An D., Schneller J.L., Frassetto A., Liang S., Zhu X., Park J.S., Theisen M., Hong S.J., Zhou J., Rajendran R., Levy B., Howell R., Besin G., Presnyak V., Sabnis S., Murphy-Benenato K.E., Kumarasinghe E.S., Salerno T., Mihai C., Lukacs C.M., Chandler R.J., Guey L.T., Venditti C.P., Martini P.G.V. Systemic messenger RNA therapy as a treatment for methylmalonic acidemia. *Cell Rep.* 2017;21(12):3548–3558. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.081.
4. Hou D., He F., Ma L., Cao M., Zhou Z., Wei Z., Xue Y., Sang X., Chong H., Tian C., Zheng S., Li J., Zen K., Chen X., Hong Z., Zhang C.Y., Jiang X. The potential atheroprotective role of plant MIR156a as a repressor of monocyte recruitment on inflamed human endothelial cells. *J. Nutr. Biochem.* 2018;57:1197–205. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.03.026.
5. Ji L., Chen X. Regulation of small RNA stability: Methylation and beyond. *Cell Res.* 2012;22(4):624–636. DOI: 10.1038/cr.2012.36.
6. Jiang L., Berraondo P., Jericó D., Guey L.T., Sampedro A., Frassetto A., Benenato K.E., Burke K., Santamaria E., Alegre M., Pejenaute Á., Kalariya M., Butcher W., Park J.S., Zhu X., Sabnis S., Kumarasinghe E.S., Salerno T., Kenney M., Lukacs C.M., Avila M.A., Martini P.G.V., Fontanellas A. Systemic messenger RNA as an etiological treatment for acute intermittent porphyria. *Nat. Med.* 2018;24(12):1899–1909. DOI: 10.1038/s41591-018-0199-z.
7. Li J., Zhang Y., Li D., Liu Y., Chu D., Jiang X., Hou D., Zen K., Zhang C.Y. Small non-coding RNAs transfer through mammalian placenta and directly regulate fetal gene expression. *Protein Cell.* 2015;6(6):391–396. DOI: 10.1007/s13238-015-0156-2.
8. Li Z., Xu R., Li N. MicroRNAs from plants to animals, do they define a new messenger for communication? *Nutr. Metab. (Lond)*. 2018;15:68. DOI: 10.1186/s12986-018-0305-8.
9. Liang H., Huang L., Cao J., Zen K., Chen X., Zhang C.Y. Regulation of mammalian gene expression by exogenous microRNAs. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2012;3(5):733–742. DOI: 10.1002/wrna.1127.
10. Liang H., Zen K., Zhang J., Zhang C.Y., Chen X. New roles for microRNAs in cross-species communication. *RNA Biol.* 2013;10(3):367–370. DOI: 10.4161/rna.23663.
11. Lukasik A., Brzozowska I., Zielenkiewicz U., Zielenkiewicz P. Detection of plant miRNAs abundance in human breast milk. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;19(1):37. DOI: 10.3390/ijms19010037.
12. Malone R.W., Felgner P.L., Verma I.M. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989;86(16):6077–6081. DOI: 10.1073/pnas.86.16.6077.

13. Martini P.G.V., Guey L.T. A new era for rare genetic diseases: messenger RNA therapy. *Hum. Gene Ther.* 2019;30(10):1180–1189. DOI: 10.1089/hum.2019.090.
14. Patel S., Ashwanikumar N., Robinson E., DuRoss A., Sun C., Murphy-Benenato K.E., Mihai C., Almarsson Ö., Sahay G. Boosting intracellular delivery of lipid nanoparticle-encapsulated mRNA. *Nano Lett.* 2017;17(9):5711–5718. DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b02664.
15. Sabnis S., Kumarasinghe E.S., Salerno T., Mihai C., Ketova T., Senn J.J., Lynn A., Bulychhev A., McFadyen I., Chan J., Almarsson Ö., Stanton M.G., Benenato K.E. A novel amino lipid series for mRNA delivery: improved endosomal escape and sustained pharmacology and safety in non-human primates. *Mol. Ther.* 2018;26(6):1509–1519. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.03.010.
16. Saquib M., Agnihotri P., Mon U., Biswas S. Exogenous miRNA: A perspective role as therapeutic in rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021;23(6):43. DOI: 10.1007/s11926-021-01009-7.
17. Schlake T., Thess A., Thran M., Jordan I. mRNA as novel technology for passive immunotherapy. *Cell Mol. Life Sci.* 2019;76(2):301–328. DOI: 10.1007/s00018-018-2935-4.
18. Smirnov A.V. Potential use of exogenous RNAs for the analysis of the complex effects of biologically active substances. *Bull. Eksp. Biol. and Med.* 1985;100(7):81–83.
19. Wolff J.A., Malone R.W., Williams P., Chong W., Acsadi G., Jani A., Felgner P.L. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science.* 1990;247(4949 Pt 1):1465–1468. DOI: 10.1126/science.1690918.
20. Zhu X., Yin L., Theisen M., Zhuo J., Siddiqui S., Levy B., Presnyak V., Frassetto A., Milton J., Salerno T., Benenato K.E., Milano J., Lynn A., Sabnis S., Burke K., Besin G., Lukacs C.M., Guey L.T., Finn P.F., Martini P.G.V. Systemic mRNA therapy for the treatment of Fabry disease: Preclinical studies in wild-type mice, Fabry mouse model, and wild-type non-human primates. *Am. J. Hum. Genet.* 2019;104(4):625–637. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.003.
21. Wang W., Liu D., Zhang X., Chen D., Cheng Y., Shen F. Plant microRNAs in cross-kingdom regulation of gene expression. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):2007. DOI: 10.3390/ijms19072007.
22. Zhang L., Hou D., Chen X., Li D., Zhu L., Zhang Y., Li J., Bian Z., Liang X., Cai X., Yin Y., Wang C., Zhang T., Zhu D., Zhang D., Xu J., Chen Q., Ba Y., Liu J., Wang Q., Chen J., Wang J., Wang M., Zhang Q., Zhang J., Zen K., Zhang CY. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: Evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res.* 2012;22(1):107–126. DOI: 10.1038/cr.2011.158.
23. Zhou Z., Li X., Liu J., Dong L., Chen Q., Liu J., Kong H., Zhang Q., Qi X., Hou D., Zhang L., Zhang G., Liu Y., Zhang Y., Li J., Wang J., Chen X., Wang H., Zhang J., Chen H., Zen K., Zhang CY. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses. *Cell Res.* 2015;25(1):39–49. DOI: 10.1038/cr.2014.130.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оковитый Сергей Владимирович*, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: evgeniy.shustov@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi*, Dr. Sci. (Med.), Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Evgeniy B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: evgeniy.shustov@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author