

Новые подходы к адресной терапии злокачественных новообразований с использованием инновационного направляющего модуля неиммуноглобулиновой природы (проект КОМФИ 17-00-00121-Н)

Деев С. М. (рук.), Киселева Д. В., Кузичкина Е. О., Лебеденко Е. Н., Прошкина Г.М., Черных О. Н., Шипунова В.О., Шрамова Е.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН), Москва

Данный Научный проект является интегральной составляющей **Комплексного проекта КОМФИ 17-00-00122-К**, выполняемого совместно с коллективами №2 (ФНИЦ «Кристаллография и фотоника») и №3 (ННГУ им. Н.И. Лобачевского) и направленного на создание комплекса новых технологий для высокоселективной оптической диагностики и эффективной терапии онкологических заболеваний.

Цель научного проекта: разработка фундаментальных подходов к конструированию мультифункциональных агентов нового поколения на основе неорганических наноматериалов и рекомбинантных белков для эффективной диагностики и терапии онкологических заболеваний.

В настоящем проекте разрабатывается фундаментальный **модульный подход** для получения принципиально новых мультифункциональных тераностических противоопухолевых соединений на основе отдельных функциональных модулей – адресных (направляющих), диагностических (визуализирующих) и терапевтических (обеспечивающих токсическое воздействие на опухоль).

На 2 этапе (2019 г.) получены следующие основные результаты:

1. Совместно с коллективом №3 (ННГУ им. Н.И. Лобачевского) показано, что адресный токсин DARPin-LoPE эффективно подавляет рост HER2-положительных опухолей в ксенографтных моделях *in vivo* при курсовом введении (рис.1), при этом значительным преимуществом DARPin-LoPE, определяющим его перспективность в качестве **терапевтического модуля**, является сниженная общая токсичность и иммуногенность по сравнению с его прототипом DARPin-PE40, а также менее долгосрочный эффект иммунного ответа на DARPin-LoPE в сравнении с DARPin-PE40 (рис.2) [Sokolova et al., Int.J.Mol.Sci, 2019, v.20, p.2399, **IF 4.183**; Sokolova et al., Pharmaceuticals, 2019, v. 11, p. E219, **IF 4.773**].

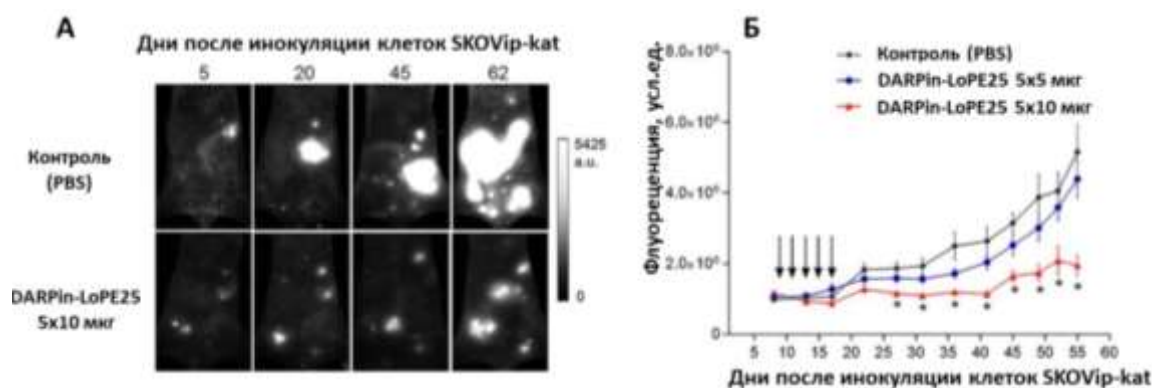


Рисунок 1. Противоопухолевое действие DARPin-LoPE25 на разработанной авторами ксенографтной флуоресцентной модели SKOVip-kat у мышей. Показаны флуоресцентные 2D изображения брюшины контрольных мышей (PBS) и мышей, получивших курс инъекций DARPin-LoPE 5 × 10 мкг (А). Приведен график динамики роста опухолей у мышей, получивших различные курсы DARPin-LoPE25 в сравнении с контролем (Б).

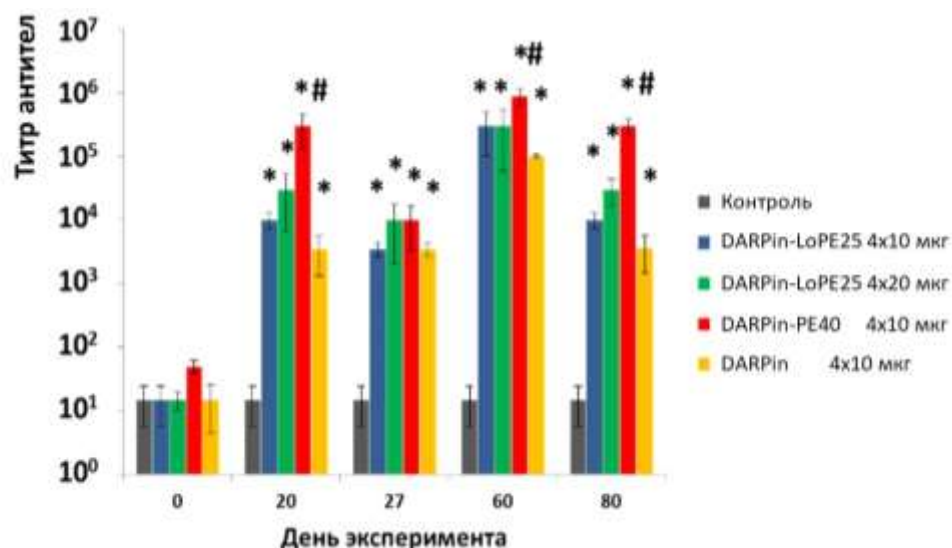


Рисунок 2. Изменение титра антител у мышей, получавших инъекции адресных токсинов DARPin-LoPE25 и DARPin-PE40. С – титр антител до начала введения белков. Контроль – титр антител у мышей, получавших инъекции фосфатно-солевого буфера. «*» – значения, достоверно отличающиеся от значений контрольной группы $p < 0.05$; «#» – значения, достоверно отличающиеся от остальных экспериментальных значений («DARPin-LoPE 4×10 µg» и «DARPin-LoPE 4×20 µg»); $p < 0.05$ (Критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони).

2. Показано, что положение и состав гистидиновых меток в адресном белке DARPin G3 не влияют на опухолевый захват DARPin-G3, меченного $[^{99m}\text{Tc}] \text{ Tc} (\text{CO})_3$, у мышей BALB/c nu/nu, несущих HER2-положительные ксенотрансплантаты, но влияют на биораспределение: введение в DARPin-G3 гексагистидиновой метки $(\text{HE})_3$ вместо H_6 в 3 раза увеличивает соотношение опухоль:органы. Это определяет перспективность белка DARPin-G3- $(\text{HE})_3$ в качестве **направляющего модуля** для высокочувствительной диагностики HER2-положительных опухолей и метастазов [Vorobyeva et al., Sci Rep., 2019, v. 9, p. 9405, **IF 4.525**]. (Совместно с Университетом г. Уппсала, Швеция)