ДОСТАВКА ЭМИТТЕРОВ ЧАСТИЦ С КОРОТКИМ ПРОБЕГОМ В ЯДРА РАКОВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ МОДУЛЬНЫХ НАНОТРАНСПОРТЕРОВ

А.С. Соболев^{1,2}

¹Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
119234, Россия, Москва, Ленинские горы, 1-12.

²Лаборатория молекулярной генетики внутриклеточного транспорта,
Институт биологии гена РАН, 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова 34/5.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-115

E-mail: alsobolev@yandex.ru

В докладе дана сравнительная характеристика модульных нанотранспортеров (МНТ) как средств доставки эмиттеров частиц с коротким пробегом (альфа-частиц и электронов Оже) с целью избирательного уничтожения раковых клеток с минимизацией воздействия на окружающие нормальные клетки. Принцип, положенный в основу дизайна МНТ, – использование естественных процессов клеточного транспорта, благодаря чему МНТ, представляющие собой искусственные химерные полипептиды, способны проникать внутрь клеток-мишеней, а затем – в их ядра. На клеточных моделях показано, что доставляемые с помощью МНТ радионуклиды, испускающие электроны Оже (^{125}I , ^{111}In и ^{67}Ga) или альфа-частицы (^{211}At), благодаря специфической доставке в различные раковые клетки-мишени (эпидермоидная карцинома, рак мочевого пузыря, глиобластома, меланома, рак шейки матки), а в них – в ядро, приобретают клеточную специфичность и намного большую эффективность. Помимо МНТ полипептидной природы, разработаны также «гибридные» МНТ, полученные путем ковалентного присоединения непептидного лиганда (например, производного фолиевой кислоты) к безлигандному МНТ.

Полученные «гибридные» фолат-МНТ, аналогично МНТ полипептидной природы, специфически интернализировались раковыми клетками-мишенями со сверхэкспрессией фолатных рецепторов, проникали в их ядра и, доставляя радионуклид, эффективно поражали их. МНТ, несущие эмиттеры электронов Оже, продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность на животных моделях.

Разработанный подход позволяет создавать различные МНТ в зависимости от задачи, например, для создания новых МНТ для новых типов клеток-мишеней, нового целевого внутриклеточного компартмента и т.д. Различные варианты применения МНТ для разнообразных целей и задач позволяют рассматривать этот подход как базовый, на основе которого могут быть получены различные частные решения, иными словами, как платформу.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-14-01304.