

Человеческий сывороточный альбумин – универсальная платформа для создания тераностиков для БНЗТ

Сильников В.Н.¹, Аврамчук Т.В.^{1,2}, Ван М.², Абрамова Т.В.¹, Расколупова В.И.¹, Таскаев С.Ю.³, Дымова М.А.¹, Захарова О.Д.¹, Годовикова Т.С.^{1,2}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Институт ядерной физики СО РАН, Новосибирск, Россия

В данной работе развита методология получения на основе модифицированных форм человеческого сывороточного альбумина мультифункциональных наноконструкций для тераностики злокачественных опухолей, перемещение которых можно отслеживать в режиме реального времени, и которые «обучены» выслеживать злокачественные опухоли, помечая их флуоресцентной и магнитно-резонансной меткой для МРТ на ядрах ¹⁹F.

Терапевтический эффект достигается посредством бинарного воздействия на опухолевые клетки как посредством воздействия эпитепловых нейтронов на атомы ¹⁰B с последующим распадом на высокоэнергетические альфа частицы и ядра лития (БНЗТ), так и посредством запрограммированного высвобождения химиотерапевтического препарата (гемцитабин-5'-монофосфата или другого противоопухолевого агента) в опухолевых клетках.

В основе методологии лежит постсинтетическая селективная модификация остатка Cys-34 и трех остатков лизина (Lys-525, Lys137 и Lys-205) человеческого сывороточного альбумина путем присоединения к ним репортерных групп, обеспечивающих визуализацию наноконструкции в организме, многоядерных кластеров бора, обеспечивающих БНЗТ и обратимо присоединенной фармацевтической субстанции, отвечающей за противоопухолевый эффект.

Принципиальным отличием предлагаемой методологии от подходов модификации ЧСА различными противоопухолевыми агентами, описанными в литературе, является модификация ЧСА посредством модифицированного тиолактона гомоцистеина [1]. Данная модификация обеспечивает длительную циркуляцию модифицированного ЧСА в крови пациента, что, в свою очередь, позволяет добиться высокой концентрации терапевтического агента в опухоли. С другой стороны, данная методология является не только универсальной в плане возможности введения терапевтических агентов, но и позволяет проводить модификацию ЧСА непосредственно в плазме крови пациента [2].

Результаты проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что мультифункциональная наноконструкция превосходит по противоопухолевой активности как низкомолекулярные противоопухолевые аналоги науклеотидов, так и терапевтический борфенилаланин в условиях БНЗТ.

1. Годовикова Т.С. и др. RU 2644280 (12.12.2016)

2. Годовикова Т.С. и др. RU 2629844 (04.09.2017)

Исследование было поддержано грантам РНФ 19-74-20123. Авторы выражают благодарность Завьялову Е.Л. (SPF-виварий ИЦиГ СО РАН) за организацию работы с лабораторными животными, Коптюгу И.В. (МТЦ СО РАН) за организацию томографических исследований.