

РАЗРАБОТКА СПОСОБА МЕЧЕНИЯ ЛИГАНДА НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО МЕМБРАННОГО АНТИГЕНА

К. Сейтова, М.В. Белоусов

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: sagramina@gmail.com

Стремительное развитие ядерной медицины способствует разработке новых радиофармацевтических препаратов (РФП). Широкое применение РФП обусловлено высокой эффективностью в диагностике заболеваний на ранних этапах развития и в таргетной терапии заболеваний различной этиологии, в том числе онкологических патологий.

Простатспецифический мембранный антиген (PSMA) является интегральным мембранным протеином, гиперэкспрессированным на поверхности опухолевых клеток при РПЖ. Экспрессия PSMA повышена в 90–100 % случаев РПЖ. Данная молекула является активно исследуемой и перспективной мишенью для таргетной терапии [3]. На сегодняшний день известны три класса низкомолекулярных лигандов PSMA-рецептора, среди которых особо выделяются производные на основе мочевины [1], однако нахождение оптимальной структуры лиганда остаётся актуальной задачей современной химии. Исследуемый в данной работе BQ7876 обладает высоким сродством к PSMA и эффективно связывается с ним [2].

Материалы и методы. Визуализацию радиохроматограмм проводили с помощью ТСХ-сканера («ELYSIA Raytest. Model: Gamma BGO-V, Detector+miniGita, Германия), для измерения радиоактивности использовали дозкалибратор АТОМЛАВ 500 (Biodex). Реактивы Fluka, Acros Organics, Panreac, Sigma Aldrich. К раствору BQ7876 (3 мкл, 3 нмоль) добавили 80 мкл 1М раствора аскорбата натрия (рН 6,0). Затем к данной смеси добавили раствор [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ (12 мкл в 0,1 М HCl, 83–108 МБк) и инкубировали при температуре 85 °С в течение 30 мин. Радиохимический выход и чистоту определяли с использованием iTLC-бумаги в 0,2 М растворе лимонной кислоты (рН 2,0).

Результаты. Установлено, что мечение BQ7876 ¹⁷⁷Lu проходит успешно. Радиохимический выход составил 99%. В связи с высокой радиохимической чистотой не требуется проводить дополнительную очистку вещества. В условиях инкубации 30 мин при комнатной температуре на 3 нмоль BQ7876 необходимо 12 мкл раствора изотопа ¹⁷⁷Lu (с активностью 83–108 МБк). Таким образом, на основании полученных данных была предложена методика введения метки ¹⁷⁷Lu в молекулу BQ7876.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abouzayed A. Synthesis and Preclinical Evaluation of Radio-Iodinated GRPR/PSMA Bispecific Heterodimers for the Theranostics Application in Prostate Cancer // *Pharmaceutics*, 2019. – № 11. – P. 358.
2. Lundmark F. Heterodimeric Radiotracer Targeting PSMA and GRPR for Imaging of Prostate Cancer-Optimization of the Affinity towards PSMA by Linker Modification in Murine Model // *Pharmaceutics*, 2020. – V. 12. – № 7. – P. 1–15.
3. Mitran B. Bispecific GRPR-Antagonistic Anti-PSMA/GRPR Heterodimer for PET and SPECT Diagnostic Imaging of Prostate Cancer // *Cancers*, 2019. – № 11. – P. 1371.

IN VIVO И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ КОНЬЮГАТОВ АФФИБОДИ, НАГРУЖЕННЫХ АУРИСТАТИНОМ И ПРЕПАРАТАМИ, ПРОИЗВОДНЫМИ МАЙТАНЗИНА

В. В. Боденко¹, Wen Yin², Tianqi Xu³, Haozhong Ding², Jie Zhang², М.С. Третьякова¹, М.В. Белоусов⁴, Yongsheng Liu³, Maryam Oroujeni³, А.М. Орлова^{1,3}, В.М. Толмачев^{1,3}, Torbjörn Gräslund², А.Г. Воробьева^{1,3}

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

²Королевский технологический институт,
Швеция, г. Стокгольм, Roslagstullsbacken 21, 114 17,

³Университет Уппсалы,
Швеция, г. Уппсала, 752 36

⁴ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: bodenkovitalina@gmail.com

Комбинирование специфичности каркасного белка - аффибоди с цитотоксической активностью ауристатинов и препаратов, производных майтанзина позволяет получить перспективные лекарственные средства для лечения рака со сниженной системной токсичностью [1].

В данном исследовании проводили *in vivo* сравнение HER-2 специфичных конъюгатов, содержащих ауристин - ZHER2-ABD-mcMMAE и ZHER2-ABD-mcMMAF и содержащих производное майтазина - ZHER2-ABD-mcDM1, с использованием в качестве контроля HER-2 несвязывающийся конъюгат ZTaq-ABD-mcMMAF. Материалом для исследования биораспределения послужили образцы органов и опухолей самок мышей BALB/c nu/nu, несущих ксенотрансплантаты SKOV3, после внутривенного введения радиоактивно меченных конъюгатов и количественного определения активности в органах и опухолях через 4ч, 24ч и 48ч после инъекции с использованием автоматизированного гамма-спектрометра с NaI(Tl) детектором (2480 Wizard, Wallac, Финляндия), а также контролем роста опухолей и медианой выживаемости для оценки экспериментальной терапии.

Наиболее выраженная разница в поглощении наблюдалась через 4ч после инъекции, где накопление препарата в крови было значительно ($p < 0,05$) выше для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ZHER2-ABD-mcMMAE}$ ($16,1 \pm 1,6 \text{ \%ID/g}$) с значительно ($p < 0,05$) более высоким поглощением опухолью ($6,2 \pm 0,5 \text{ \%ID/g}$). Поглощение опухолью $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ZHER2-ABD-mcMMAF}$ и $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ZHER2-ABD-mcDM1}$ было одинаковым в трех временных точках ($4,1 \pm 0,9$, $6,8 \pm 2,0$, $8,5 \pm 1,5 \text{ \%ID/g}$ и $3,8 \pm 1,4$, $6,2 \pm 1,1$, $7,1 \pm 1,8 \text{ \%ID/g}$ соответственно), а также наблюдалось снижение поглощения в большинстве органов и увеличение поглощения опухолью с течением времени. Поглощение печенью было наиболее ($p < 0,05$) низким для $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ZHER2-ABD-mcMMAF}$ (4ч - $6,6 \pm 0,5 \text{ \%ID/g}$, 24ч - $5,2 \pm 0,4 \text{ \%ID/g}$, 48ч - $4,7 \pm 0,1 \text{ \%ID/g}$). Однако, наиболее высокий противоопухолевый эффект наблюдался в группе ZHER2-ABD-mcMMAF, где медиана выживаемости не была достигнута и 50% мышей имели полную ремиссию без обнаруживаемой опухоли, 20% мышей имели устойчивую ремиссию с макроскопическими опухолями.

Выводы. Таким образом, конъюгат $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ZHER2-ABD-mcMMAF}$, обладающий низким накоплением в печени, наиболее высоким противоопухолевым эффектом и значительно увеличивающий выживаемость, является эффективным кандидатом для терапии рака.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Altai, M.; Liu, H.; Ding, H.; Mitran, B.; Edqvist, P.-H.; Tolmachev, V.; Orlova, A.; Gräslund, T. Affibody-derived drug conjugates: Potent cytotoxic molecules for treatment of HER2 over-expressing tumors. *J. Control. Release* 2018, 288, 84–95.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УСКОРИТЕЛЯ P7-M ДЛЯ ЦЕЛЕЙ БНЗТ

А.Е. Овсенёв, М.Н. Аникин, А.Г. Наймушин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: aeo3@tpu.ru

Одним из методов лечения онкологических заболеваний является бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ). В качестве источника нужного потока эпитепловых нейтронов для БНЗТ [1] используются исследовательские