

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Hong, J. Schmitt, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 1991, 95, 1430
2. Makromol. Chem., Macromol. Symp. 1991, 46, 321. [3] G. Decher, J
3. G. Decher, Science (80). 1997, 277, 1232.

ИЗУЧЕНИЕ IN VITRO ТАРГЕТНОГО АГЕНТА НА ОСНОВЕ АФФИБОДИ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МОЛЕКУЛЫ ИММУННОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ

Е.В. Плотников³, М. Оружени^{1,2}, Е.А. Безверхняя^{3,4}, Т. Сю¹, Ю. Лю¹, И. Карлберг², А. Орлова^{1,3}, В. Толмачев^{1,3},
Ф.Ю. Фрейд^{1,2}

¹Упсальский университет,

Швеция, Уппсала, 75185

² Affibody AB,

Швеция, Солна, 17165

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050.

⁴ Сибирский государственный медицинский университет,
Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: plotnikovev@tpu.ru

Иммунная система человека представляет собой сложный и тонко регулируемый ансамбль клеток и регуляторных систем. Иммунологические контрольные «точки» являются системой ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, и именно поэтому сбой этих механизмов играет ключевую роль в развитии опухолевого процесса. Рецептор В7–Н3 (CD276) представляет собой трансмембранный белок типа I, принадлежащий к семейству лигандов В7 молекул иммунных контрольных точек. Молекула В7–Н3 имеет низкий уровень экспрессии в большинстве нормальных органов и тканей, но сверхэкспрессируется при многих видах рака. Этот белок ингибирует опухолевые антиген-специфические иммунные ответы, что приводит к протуморогенному эффекту. Сверхэкспрессия В7–Н3 связана с повышенной агрессивностью опухоли, плохим прогнозом и резистентностью при многих видах рака [1]. Он также может быть целью для визуализации и терапии. Для этого применяется ряд таргетных молекул-скаффолдов. Одним из многообещающих скаффолдов для радионуклидной визуализации являются молекулы аффибоды, которые могут быть получены либо синтетически, либо в бактериях с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить таргетные свойства молекулы АС12 аффибоды, меченой ^{99m}Tc в экспериментах *in vitro*.

Молекула АС12 на основе аффибоды была получена путем клеточной селекции и дрожжевого дисплея, как описано ранее [2]. Молекулу АС12 сайт-специфически метили ^{99m}Tc с использованием лиофилизированного набора. Для клеточных исследований использовали линии клеток карциномы яичника SKOV-3 и карциномы молочной железы BT-474. Клетки высевали в чашки для культивирования клеток (диаметром 35 мм) с плотностью 1 млн. клеток/чашку. Для специфичности связывания конъюгата *in vitro* клетки инкубировали с меченым конъюгатом в инкубаторе (5% CO₂, 37 °C). Радиоактивность клеток измеряли с использованием автоматического счетчика гамма-излучения и рассчитывали связанную с клетками радиоактивность. Для оценки аффинности связывания меченого радиоактивным изотопом конъюгата с мишенью В7–Н3 измеряли кинетику связывания ^{99m}Tc-меченого АС12 с клетками SKOV-3 и его диссоциации с помощью прибора LigandTracer Yellow (Ridgeview Instruments AB, Vänge, Швеция).

В результате установлено, что исследуемая молекула обладает высокой специфичностью связывания с клеточной мишенью B7-H3. Связывание таргетного агента значительно ($p < 5 \times 10^{-5}$) снижалось, когда клетки предварительно насыщали немеченой молекулой аффибоди. Таким образом было доказано, что связывание было направлено на мишень B7-H3. Высокая специфичность показана на обеих клеточных линиях BT-474 и SKOV-3. Согласно измерениям LigandTracer, показано незначительное, но сильное взаимодействие с $KD1 = 1,9 \pm 0,8$ нМ и значительное, но более слабое взаимодействие с $KD2 = 68,8 \pm 7,4$ нМ связывание конъюгата с клетками.

Можно заключить, что использование агента на основе AC12 аффибоди, обеспечивает высокое специфическое выявление клеток с экспрессией B7-H3 и исходя из полученных результатов является перспективным лекарственным кандидатом для выявления опухолей с экспрессией B7-H3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zang X., Thompson R. H., Al-Ahmadie H. A., Serio A. M., Reuter V. E., Eastham J. A., Scardino P. T., Sharma P., Allison J. P. B7-H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 2007, - №104. – С. 19458-19463; DOI: 10.1073/pnas.0709802104.
2. Stern L.A., Lown P. S., Kobe A.C., Abou-Elkacem L., Willmann J.K., Hackel B.J. Cellular-Based Selections Aid Yeast-Display Discovery of Genuine Cell-Binding Ligands: Targeting Oncology Vascular Biomarker CD276 // ACS Comb Sci. – 2019. - №21. – С. 207-222. DOI: 10.1021/acscombsci.8b00156

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ГАММА ПУЧКА С ПОМОЩЬЮ БОЛЮСА, ИЗГОТОВЛЕННОГО МЕТОДОМ ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ

А.А. Сорокина, А.А. Григорьева, С.Г. Стучебров

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

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

E-mail: aas282@tpu.ru

Одним из наиболее широко используемых методов лечения онкологических заболеваний является лучевая терапия [1]. Основной задачей проведения лучевой терапии является обеспечение равномерного распределения дозы в планируемом объеме облучения и низкой лучевой нагрузки в области здоровых тканей. Для лечения злокачественных новообразований сложной конфигурации необходимо обеспечить формирование сложного глубинного распределения дозы, которое на сегодняшний день можно осуществить с помощью специального устройства – болюса. Такое устройство располагается непосредственно на поверхности тела человека и повторяет контур тела.

На текущий момент изготовление болюсов достаточно трудоемко, так как необходимо создавать изделия сложной формы, учитывая при этом анатомические особенности каждого пациента. Решением данной проблемы может стать изготовление индивидуальных болюсов при помощи методов трехмерной печати. При использовании такого метода процесс создания объектов осуществляется за короткий срок и имеет высокое качество конечного изделия. Применение данного подхода повысит точность доставки дозы при проведении сеансов лучевой терапии и, тем самым, увеличит эффективность лечения. В связи с этим необходимо оценить численными методами возможность формирования глубинного распределения поглощенной дозы терапевтического фотонного пучка при помощи болюсов, изготовленных методами трехмерной печати.

В рамках данного исследования было проведено численное моделирование методом Монте-Карло в программном обеспечении PCLAB [2]. Источником излучения был выбран медицинский гамма-терапевтический аппарат Theratron Equinox 80 с радионуклидом Co-60. В качестве материала для болюса был выбран термопластичный материал ABS (акрилонитрил бутадиен стирол), пригодный в трехмерной печати. По результатам моделирования было получено поверхностное распределение гамма терапевтического пучка в пластиковом объекте, имитирующем