

Таргетные агенты на основе аптамеров для доставки изотопа ^{10}B при БНЗТ

Дымова М.А.¹, Новопашина Д.С.¹, Таскаев С.Ю.², Кулигина Е.В.¹, Рихтер В.А.,
Воробьева М.А.¹

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

² Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера СО РАН

Одной из самых агрессивных опухолей мозга является глиобластома, характеризующаяся высокой химио- и радиорезистентностью, низкой эффективностью хирургического лечения, и вследствие этого низкой продолжительностью жизни пациента с данным диагнозом [1]. Поэтому разработка новых диагностических и терапевтических подходов для ее лечения представляется актуальной задачей. В качестве перспективного терапевтического подхода рассматривается бинарная лучевая терапия, бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), в физической основе которой лежит распад изотопа бора ^{10}B внутри опухолевых клетки при облучении потоком эпитепловых нейтронов [2]. В Институте ядерной физики СО РАН создан уникальный ускорительный источник нейтронов нового типа, оптимально подходящий для БНЗТ. Однако до сих пор не решена проблема адресной доставки соединений бора.

Решением данной проблемы могут быть аптамеры, короткие структурированные ДНК и РНК, способные селективно связываться с молекулами-мишенями. Показано, что определенные аптамеры могут связываться с клетками опухоли и проникать в них. Их можно химически модифицировать, в том числе борсодержащими агентами, что делает их привлекательными для использования в качестве доставщиков бора при БНЗТ. В данной работе впервые использованы бормодифицированные 2'-фтор-РНК-аптамеры для доставки бора при БНЗТ.

Материалы и методы: в работе использованы клеточные культуры глиобластомы человека U-87 MG и нормальные фибробласты человека hFF8. Для оценки ингибирования пролиферации и жизнеспособности клеток, инкубированных с борсодержащими 2'-фтор-РНК-аптамерами и облученных эпитепловыми нейтронами (2 МэВ, 1.4 мАч), использовали анализ RTCA xCelligence и клоногенный тест. Для оценки проникновения аптамеров в клетки глиобластомы человека U-87 MG использовали ОТ-ПЦР и флуоресцентную микроскопию.

Результаты: Показано, что 2'-F-РНК-аптамеры способны к специфичной интернализации в клетки U-87 MG. Культивирование клеток U-87 MG с конъюгатами аптамеров с борными кластерами с последующим облучением эпитепловыми нейтронами статистически достоверно снижало их жизнеспособность по сравнению с контролями [3].

Заключение: Впервые показана принципиальная возможность использования модифицированных аптамеров для таргетной доставки соединений бора для БНЗТ. Эффективность их действия может быть дополнительно увеличена за счет выбора оптимального варианта конструкции и режима облучения.

Работа поддержана проектом РНФ 19-74-20127, <https://www.rscf.ru/project/19-74-20127/>

1. Dymova MA, Kuligina E V., Richter VA. Molecular mechanisms of drug resistance in glioblastoma. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22126385>.
2. Dymova MA, Taskaev SY, Richter VA, Kuligina EV. Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives. *Cancer Commun* 2020;40:406–21. <https://doi.org/10.1002/cac2.12089>.
3. Vorobyeva MA, Dymova MA, Novopashina DS, Kuligina E V., Timoshenko V V., Kolesnikov IA, et al. Tumor cell-specific 2'-fluoro RNA aptamer conjugated with closo-dodecaborate as a potential agent for boron neutron capture therapy. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22147326>.