

Информация о выполнении проекта по Соглашению с Минобрнауки России о предоставлении субсидии № 14.613.21.0015 от 24.09.2014 за 3-й этап работ

Наименование организации - Получателя субсидии:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).

В ходе выполнения проекта по Соглашению о предоставлении субсидии от 24.09.2014 № 14.613.21.0015 с Минобрнауки России в рамках Федеральной целевой программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы" на этапе №3 выполнены следующие работы:

1. Осуществлена функционализация наночастиц золота путем присоединения к ним конъюгатов противоопухолевых нуклеотидов с лиганд-ориентированными белками-транспортерами.

2. Осуществлена адресная фотодеструкция раковых клеток с помощью мультифункциональных наноконструкций на основе наностержней золота.

3. Исследованы мультифункциональные наноконструкции на цитотоксическую активность *in vitro*.

4. Осуществлены работы по подготовки животных и обеспечению условиями тестирования на токсичность мультифункциональных наноконструкций в соответствии с современными международными стандартами испытаний.

5. Осуществлен выбор наноконструкций – кандидатов для дальнейших испытаний на экспериментальных животных.

6. Проведено подведение итогов этапа работ, оформленное в составе отчета о научных исследованиях. Разработана отчетная документация в соответствии с требованиями к работам и их результатам, и нормативными актами Минобрнауки России.

7. Проведены исследования регуляции генов в связке гликированный белок (AGE)–рецептор (AGE) (за счет софинансирования из внебюджетных источников Иностранного партнера «Интегральный Университет Лакхнау штата Уттар-Прадеш Республики Индия»)..

8. Проведены исследования по определению уровня аутоантител к AGE при раке (за счет софинансирования из внебюджетных источников Иностранного партнера «Интегральный Университет Лакхнау штата Уттар-Прадеш Республики Индия»).

При этом были получены следующие результаты:

1. Выполнена разработка лабораторной методики получения мультифункциональных наноконструкций для тераностики злокачественных опухолей, которая включает:

а) метод введения ¹⁹F ЯМР метки в человеческий сывороточный альбумин (¹⁹F ЯМР детектируемый блок);

б) метод введения азидной группы и остатка алкина в адресную молекулу и стабилизатор стерической конфигурации для последующего получения через лигирование по Хьюсгену биосовместимого лиганд-ориентированного линкера;

в) метод декорирования человеческого сывороточного альбумина и его N-гомоцистеинилированной формы стабилизатором стерической конфигурации (PEG) и адресной молекулой (биотин);

г) метод конъюгирования через рН-лабильную связь противоопухолевого фтормеченного нуклеотида с лиганд-ориентированным белком-транспортером,

содержащем остатки маскирующей молекулы (PEG) и магнитные метки (ядра ^{19}F) (получение конъюгата химиотерапевтического блока и ^{19}F ЯМР детектируемого блока);

д) метод иммобилизации на поверхности наночастиц золота мультифункциональных наноконструкций.

2. Выполнена адресная фотодеструкция раковых клеток с помощью наноконструкций на основе наночастиц золота, которая показала высокую эффективность использования наностержней золота в индукции направленного фототермолиза клеток меланомы мыши в экспериментах *in vitro* и на животных, при полной инертности в тех же условиях сферических наночастиц золота, функционализированных альбумином.

3. Осуществлены: а) первичные испытания на антипролиферативную активность и цитотоксичность мультифункциональных наноконструкций *in vitro*; б) выбор животной модели и подготовка партии лабораторных животных для исследования токсичности наноконструкций. Для изучения токсичности мультифункциональных наноконструкций и проведения ^{19}F МРТ экспериментов отобраны мыши линии SCID (severe combined immunodeficiency) SPF-статуса, которых выводят и содержат в Российском национальном центре генетических ресурсов лабораторных животных на базе SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Проявление цитотоксического эффекта подтверждено актом первичного испытания цитотоксичности мультифункциональных наноконструкций *in vitro*.

4. По результатам экспериментальных исследований качества мультифункциональных наноконструкций и промежуточных продуктов осуществлен отбор трех мультифункциональных наноконструкций – кандидатов для дальнейших испытаний на экспериментальных животных. С использованием разработанной лабораторной методики, мультифункциональные наноконструкции наработаны в количестве 400 мг (каждая).

5. Получены данные по регуляции генов в связке гликированный белок (AGE) – рецептор (RAGE) (за счет софинансирования из внебюджетных источников Иностранного партнера «Интегральный Университет Лакхнау штата Уттар-Прадеш Республики Индия»).

6. Получены данные по регуляции генов в связке гликированный белок (AGE) – рецептор (RAGE) (за счет софинансирования из внебюджетных источников Иностранного партнера «Интегральный Университет Лакхнау штата Уттар-Прадеш Республики Индия»).

Оценка элементов новизны научных (технологических) решений, применявшихся методик и решений.

В настоящее время создание на основе природных белков препаратов для тераностики злокачественных опухолей на основе природных белков и пептидов, способных вызывать апоптотическую гибель раковых клеток и селективно подавлять рост опухоли является одним из активно развивающихся направлений поиска новых противораковых лекарственных средств.

Результаты проекта – мультифункциональных наноконструкций для тераностики злокачественных опухолей, перемещение которых можно будет отслеживать в режиме реального времени при помощи магнитно-резонансной томографии, и которые будут «обучены» выслеживать раковые клетки, помечая их магнитно-резонансной меткой, и уничтожать их посредством запрограммированного высвобождения химиотерапевтического препарата – соответствуют мировому уровню исследований, проводимых в области поиска и создания инновационных противораковых средств.

Результаты проекта будут востребованы исследовательскими организациями, биотехнологическими компаниями, разрабатывающими новые противоопухолевые

препараты. Разрабатываемые мультифункциональные наноконструкции в перспективе можно будет применять для выявления и лечения социально-значимых заболеваний (тераностика злокачественных опухолей). Проведение совместных с иностранным партнером из Индии исследований по установлению роли конечных продуктов гликирования белков в патогенезе рака важно не только с точки зрения выбора потенциальной мишени для противоопухолевой терапии, но и обеспечивает интеграцию Российской науки в общемировую научно-исследовательскую сферу, расширяет географию международного научно-технического сотрудничества и формирует устойчивые кооперационные связи.

Информация о полученных на отчетном этапе охраноспособных РИД:

В ходе выполнения 3-го Этапа проекта получен 1 Результат интеллектуальной деятельности: «Контрастирующий агент для введения фтор-19 метки в белки, содержащие остатки лизина». Патент РФ № 2599500. Приоритет от 04.08.2015. Опубл. 10.10.2016. Бюл. № 28.

Полученные результаты полностью соответствуют требованиям Технического за