

**Резюме проекта, выполняемого
в рамках ФЦП
«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-
технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»
по этапу № 2**

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.613.21.0015

Тема: «Потенциальное участие конечных продуктов гликирования в патогенезе раковых заболеваний: новые мультифункциональные наноконструкции N-гликозилированной и N-гомоцистеинилированной форм альбумина для детекции и лечения рака»

Приоритетное направление: Науки о жизни; Индустрия наносистем

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 24.09.2014 - 31.12.2016

Получатель субсидии: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

Индустриальный партнер:

Ключевые слова: Нано-биотехнология, нанокompозит, наномедицинская тераностика, здоровье человека и рак

1. Цель проекта

Перспективными для решения проблем в онкологии могут стать препараты, которые способны выполнять сразу две функции – при введении в тело они помогают диагностировать опухоли на самых ранних этапах, а если возникла необходимость в лечении, активируются каким-либо способом и уничтожают злокачественные клетки. В настоящее время актуальным является развитие методологии получения таких препаратов.

Цели проекта – разработка методологических подходов для установления роли конечных продуктов гликирования белков в патогенезе рака и развитие методологии получения мультифункциональных наноконструкций для тераностики злокачественных опухолей.

В рамках данного проекта предполагается установить роль конечных продуктов гликирования белков в патогенезе рака и развить методологию получения мультифункциональных наноконструкций, 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 и фототермотерапии.

2. Основные результаты проекта

На первом этапе проекта основными объектами исследования являлись: методология получения инновационных мультифункциональных наноконструкций для тераностики злокачественных опухолей и разработка методов гликирования и создание опухолевых моделей *in vitro* и *in vivo* для установления роли конечных продуктов гликирования белков в патогенезе рака. Анализ мирового рынка показал, что мультифункциональные наноконструкции на основе человеческого сывороточного альбумина для тераностики злокачественных заболеваний отсутствуют. Объединение в пределах одной молекулы двух мультифункциональных наноконструкций, одна из которых является детектируемым с помощью ¹⁹F ЯМР молекулярным зондом, а вторая – отвечает за терапевтический эффект является оптимальным решением проблемы создания противоопухолевых препаратов нового поколения.

На втором этапе проекта проведены теоретические исследования, касающиеся развития новой платформы для дизайна мультифункциональной фармацевтической тераностики. Для оценки возможных вариантов разработки на основе модифицированных форм альбумина лиганд-ориентированных мультифункциональных наноконструкций, выполнена функциональная аннотация биомаркеров, обеспечивающих взаимодействие с рецепторами, сверхэкспрессия которых критична для выживания опухолевых клеток. Разработан метод декорирования человеческого сывороточного альбумина стабилизатором стерической конфигурации (полиэтиленгликоль) и адресной молекулой (биотин). Разработаны методы введения в белок ЯМР метки ¹⁹F и получения конъюгата белка, способного к программированному высвобождению активной фармацевтической субстанции (трифтортимидин) при активации расщепляемой связи. Впервые, на основе альбумина получен бимодальный молекулярный зонд, детектируемый методами магнитно-резонансной спектроскопии на ядрах ¹⁹F и флуоресцентной микроскопии.

Модифицированные формы альбумина и отдельные структурные элементы мультифункциональных наноконструкций, полученные с помощью разработанных методов, исследованы на чистоту методами колоночной жидкостной хроматографии/гель-электрофореза и, согласно физико-химическим характеристикам (электронная спектроскопия, ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия), содержат в структуре ¹⁹F ЯМР метку, стабилизатор стерической конфигурации (полиэтиленгликоль), биомаркер (биотин) и терапевтический нуклеотид (трифтортимидин). Введение ¹⁹F ЯМР метки в альбумин обеспечивает возможность визуализации опухоли методом ¹⁹F МРТ. С использованием разработанного бимодального зонда проведены исследования на мышах SPF-статуса линии SCID с опухолью головного мозга, вызванной внутричерепной инъекцией клеточной культурой глиомы U87 человека, и, впервые, показана возможность визуализации глиомы методом ¹⁹F МРТ.

3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки

На этапе 2 получены результаты, способные к правовой охране, а именно: разработан метод введения ¹⁹F ЯМР метки в человеческий сывороточный альбумин. По данным результатам подготовлена заявка на получение патента.

4. Назначение и область применения результатов проекта

Разрабатываемые multifunctional наноконструкции в перспективе можно будет применять для выявления и лечения социально-значимых заболеваний (тераностика злокачественных опухолей).

5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Внедрение в медицину разрабатываемых multifunctional наноконструкций должно привести к снижению риска смертности онкологических больных.

6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

Не предусмотрено проектом.

7. Наличие соисполнителей

Не предусмотрено проектом.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук

Директор ИХБФМ СО РАН,
академик РАН

(должность)



(подпись)

Власов В.В.

(фамилия, имя, отчество)

Руководитель работ по проекту

ведущий научный сотрудник

(должность)

(подпись)

Годовикова Т.С.

(фамилия, имя, отчество)

М.П.