

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМФИФИЛЬНЫХ ДЕНДРОНОВ В ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Терехова М.М.¹, Магиера Я.², Ионов М.², Цю Дж.³, Мажораль Ж.-П.³, Брышевска М.², Щербин Д.Г.¹

¹Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь, ²Кафедра общей биофизики, Факультет биологии и охраны окружающей среды, Лодзинский Университет, Лодзь, Польша, ³Лаборатория координационной химии, Национальный центр научных исследований, Тулуза, Франция

Амфифильные дендроны представляют собой разветвленные синтетические наночастицы, сочетающие в себе свойства мицеллярных структур и дендримеров. В зависимости от химической структуры, амфифильные дендроны способны связывать и доставлять в клетки определенные молекулы, например, миРНК для генетической терапии, что в перспективе дает возможность применять их в качестве векторов для таргетной доставки терапевтических препаратов в опухолевые клетки для лечения злокачественных новообразований. В данной работе исследованы некоторые свойства амфифильных дендронов с целью их возможного применения в терапии лейкозных заболеваний.

Амфифильные дендроны первой и второй генерации, различающиеся по фокальным и терминальным группам, были синтезированы в лаборатории координационной химии Национального центра научных исследований (г. Тулуза, Франция). В качестве модели лейкозного заболевания была взята клеточная культура промиелоцитарной лейкемии человека (линия HL-60). На ней была исследована цитотоксичность дендронов и их способность доставлять генетический материал в клетки. В результате было установлено, что на цитотоксичность сильнее всего влияет строение терминальных групп дендронов, немного менее – их генерация, тогда как строение фокальных групп практически не влияло на цитотоксичность. Наиболее токсичными оказались дендроны с пиперидиновыми терминальными группами, наименее токсичными – дендроны первой генерации с пирролидиновыми терминальными группами. Исследование способности амфифильных дендронов доставлять генетический материал на примере миРНК в клетки промиелоцитарной лейкемии показало, что с увеличением генерации возрастала степень интернализации. Так дендроны второй генерации доставляли меченую флуоресцеином миРНК в более чем 90% клеток, тогда как для дендронов первой генерации интернализация не превышала 30%.

Полученные в работе с клеточной культурой результаты были дополнены исследованиями влияния амфифильных дендронов на вторичную и третичную структуру таких белков плазмы крови, как альбумин и тромбин, а также исследованием гемотоксичности дендронов. Данные исследования показали, что дендроны первой генерации значительно меньше изменяют как третичную, так и вторичную структуры представленных белков, а также вызывают гемолиз при больших концентрациях, чем дендроны второй генерации. Эти результаты показывают, что, несмотря на большую эффективность интернализации, применение дендронов второй генерации ограничено их негативным влиянием на компоненты крови, поэтому наиболее перспективными для терапии лейкозных заболеваний представляются амфифильные дендроны первой генерации с пирролидиновыми терминальными группами.

Данная работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Госкомитетом РБ по науке и технологиям, грант Б20СЛКГ-002; Польским агентством NAWA, грант EUROPARTNER, No. PPI/ARM/2018/1/00007/U/001.