

ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДЕНДРИМЕРОВ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

В. А. Жогла¹, Л. Хэ², Ю. Гао², М. Шэнь², С. Ши², Д. Г. Щербин¹

¹*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Университет Дунхуа, Шанхай, Китай*

Развитие злокачественных новообразований и метастазирование тесно связаны с характеристиками микроокружения, которые благоприятствуют росту опухоли. Уникальность микроокружения в значительной степени определяется метаболическими особенностями опухолевых клеток, при которых они демонстрируют ускоренное потребление энергии по сравнению со здоровыми клетками. Это приводит к резистентности опухоли к различным методам лечения и иммунным агентам. В злокачественных клетках происходит усиленное накопление пирувата с дальнейшей секрецией большого количества лактата в опухолевое микроокружение, что приводит к его закислению. Лактат ингибирует активацию и пролиферацию CD8⁺ Т-клеток, NK-клеток и дендритных клеток, а также положительно регулирует иммуносупрессивные регуляторные Т-клетки. Ожидается, что истощение лактата в микроокружении опухоли в комбинации с иммунными препаратами значительно активизирует противоопухолевый иммунный ответ для усиления действия терапии [1]. Переносчик монокарбоксилатов МСТ-4 позволяет лактату выходить наружу для поддержания стабильного внутриклеточного рН и индукции кислого опухолевого микроокружения. Ожидается, что замалчивание соответствующего данному переносчику гена при помощи миРНК увеличит внутриклеточное содержание лактата, вызовет апоптоз опухолевых клеток и, соответственно, уменьшит внеклеточное содержание лактата. Доставка в микроокружение опухоли миРНК требует использования биосовместимых и эффективных векторов, в качестве которых могут выступать дендримеры с модифицированными поверхностными группами [2].

В данной работе использовались модифицированные дендримеры на основе ПАМАМ дендримеров 5 генерации с поверхностными аминогруппами, часть из которых была конъюгирована с фенилборной кислотой и пиридином. Такие макромолекулы обладают сниженной цитотоксичностью относительно классических ПАМАМ дендримеров, при этом сохраняя способность связывать и переносить в клетки нуклеиновые кислоты. В частности, для доставки в клетки культуры лимфоцитарного лейкоза мышей L1210 использовалась миРНК, направленная на замалчивание экспрессии гена, кодирующего белок МСТ-4. Исследование эффекта комплексов дендримеров с миРНК, а также с лактатоксидазой, при инкубации 72 часа показало достоверное различие действия комплексов с нетаргетной миРНК и таргетной миРНК (100% и 92% выживаемости соответственно). Также был обнаружен синергетический эффект при добавлении нетоксичных концентраций лактатоксидазы – снижение выживаемости клеток до 67%. Таким образом, была подтверждена эффективность действия новых модифицированных дендримеров в качестве векторов доставки миРНК и фермента лактатоксидазы в опухолевые клетки. Данная работа поддержана ГКНТ РБ и БРФФИ, грант Б22КИТГ-020.

Библиографические ссылки

1. Lactate in the regulation of tumor microenvironment and therapeutic approaches / K. G. de la Cruz-Lopez [et al.] // Front. Oncol. Frontiers. 2019. Vol. 9. P. 1143.
2. MCT1 modulates cancer cell pyruvate export and growth of tumors that co-express MCT1 and MCT4 / C. S. Hong [et al.] // Cell Rep. CellPress. 2016. Vol. 14. P. 1590–1601.