

Три направления таргентной терапии PRAME-экспрессирующих онкологических заболеваний

Научный руководитель – Киселевский Михаил Валентинович

Мисюрин Всеволод Андреевич

Выпускник (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: vsevolod.misyurin@gmail.com

Введение. Активность PRAME ограничена только опухолевыми клетками, вследствие чего возможна разработка таргентной терапии PRAME-экспрессирующих опухолей [1]. Одним из направлений может быть блокирование транскрипционных факторов, связывающихся с промотором PRAME. Другое направление - блокирование функций белка PRAME, для выполнения которых необходимы протеосомы [2]. Наконец, поверхностная локализация белка PRAME позволяет разрабатывать антитела и CAR-клетки [3].

Материалы и методы. Используя данные о последовательности промотора гена *PRAME*, мы установили, что значимым для экспрессии PRAME транскрипционным фактором является *PHF8*, для нокаута которого мы разработали тиопроизводное антисмысловые олигонуклеотиды. Ингибитор протеосом бортезомиб использовали в сочетании с цисплатином в экспериментах по определению цитотоксичности полученных смесей на PRAME-позитивных клетках линии меланомы A875. Наконец, мы разработали химерные анти-PRAME антитела 5D3-xi, которые добавили к клеткам A875, а также добавили моноклеары человека для проведения реакции антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Для определения эффективности подходов использовался МТТ-тест. Для анализа данных использовался критерий Уилкоксона.

Результаты. Тиопроизводный антисмысловый олигонуклеотид позволил снизить уровень экспрессии гена *PHF8* со 180% (относительно гена домашнего хозяйства *ABL*) до 20% ($p=0,01$). Активность *PRAME* снизилась с 2953% до 1134% ($p<0,01$). Скорость пролиферации клеток A875 снизилась вдвое ($p<0,01$). Добавление низких (менее IC10) концентраций бортезомиба снизило IC50 цисплатина с 9 мкМоль до 0,13 мкМоль ($p<0,01$). 5D3-xi в диапазоне концентраций от 10 мкг/мл для 0,63 мкг/мл приводили к лизису клеток A875 человеческими моноклеарами.

Заключение. Каждый из разработанных нами подходов показал свою эффективность. Для продолжения работы необходимо проведение доклинических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI60418X0204).

Источники и литература

- 1) Ikeda, H., Lethe, B., Lehmann F. et al. Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor // *Immunity*. 1997, №6(2). p. 199-208.
- 2) Мисюрин, В.А., Калениченко, Д.В., Рудакова, А.А. и др. Проблема химиорезистентности PRAME-экспрессирующей клетки меланомы и способ ее преодоления с помощью бортезомиба // *Успехи молекулярной онкологии*. 2018. №5(4). с. 131–4.
- 3) Лыжко, Н.А., Мисюрин, В.А., Финашутина, Ю.П. и др. Проявление цитостатического эффекта моноклональных антител к белку PRAME // *Российский биотерапевтический журнал*. 2016. №15(4). с. 53-58.