

СВОЙСТВА АНТИ-GD2 ADC, ИНГИБИРУЮЩИХ ТОПОИЗОМЕРАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Научный руководитель – Холоденко Роман Васильевич

Титов Матвей Матвеевич

Аспирант

Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия

E-mail: Math.titov@yandex.ru

Конъюгаты антител с лекарством (ADC) – активно развивающийся класс таргетных противоопухолевых препаратов. Адресная доставка конъюгированного с антителом лекарства в опухолевые клетки позволяет значительно расширить его терапевтическое окно благодаря снижению системной токсичности. Одной из перспективных мишеней ADC является опухолеассоциированный гликофинголипид GD2. В норме он минорно представлен на поверхности клеток головного мозга, периферических нервов и на меланоцитах кожи. При опухолевой трансформации наблюдается значительное повышение уровня GD2 на опухолевых клетках нейробластом, глиом, сарком, меланом, РМЖ и многих других типов опухолей, что в совокупности составляет около 10% от общего количества опухолевых заболеваний.

Большинство химиопрепаратов в составе одобренных в клинике ADC направлено на ингибирование полимеризации микротрубочек (ауристатин и маитанзиноиды). В последние несколько лет в клиническое применение вышли ADC, несущие лекарства, ингибирующие активность топоизомеразы 1 (TOP1i), такие как Deruxtecан (DXd) и SN-38. TOP1i имеют ряд преимуществ перед ингибиторами полимеризации микротрубочек, выраженных в более эффективном воздействии на неделящиеся клетки и меньшей гидрофобности, позволяющей получать более стабильные ADC с высокой степенью пришивки, что приводит к меньшей системной токсичности и повышенной эффективности конъюгатов. Несмотря на значительные перспективы использования TOP1i в составе ADC, количество работ по созданию и исследованию свойств анти-GD2 ADC ограничено.

Нами были получены и охарактеризованы анти-GD2 ADC на основе химерных GD2-специфичных антител ch14.18, несущие TOP1i Exatecan (Ex) и DXd. Конъюгация антител ch14.18 с TOP1i приводила к получению стабильных конъюгатов, сохраняющих специфичность связывания с опухолевым антигеном и характеризующихся низкой агрегацией даже при высоком соотношении лекарства к антителу (DAR). Было проведено сравнение их цитотоксических свойств *in vitro* на опухолевых клеточных линиях с разным уровнем GD2 и противоопухолевых эффектов *in vivo* в сингенной GD2-позитивной мышинной модели меланомы с ранее полученными нами конъюгатами с ауристатинами. Цитотоксическое действие анти-GD2 ADC с TOP1i (DXd и Ex) на всех использованных клеточных линиях было выражено слабее по сравнению с анти-GD2 ADC-ММАЕ в экспериментах *in vitro*. В тоже время в мышинной модели анти-GD2 ADC с препаратами разных классов показали схожие противоопухолевые эффекты, выраженные в значительном ингибировании роста опухоли. Также было показано, что ADC, с включенными TOP1i, обладают меньшей иммуногенностью по сравнению с конъюгатами с ММАЕ, что может объяснять сравнимую противоопухолевую эффективность данных ADC *in vivo* при наличии значительной разницы в их цитотоксических эффектах *in vitro*.